

# CITOCROMO P450 BIOMARCADOR DE EXPOSICIÓN TERAPEÚTICO-TOXICOLÓGICO -CARCINOGENICO\*

Elda Maria del Rocio Coutiño Rodríguez<sup>1</sup>, Antonio Purata<sup>2</sup>, Pedro Hernández Cruz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Ecología y Salud, Instituto de Salud Pública Universidad Veracruzana. Correo E: ecoutino@uv.mx

<sup>2</sup>Facultad de Biología Universidad Veracruzana

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones en Ciencias Médicas y Biológicas Facultad de Medicina UABJO Oaxaca Méx. C.P 68020

## RESUMEN

Los organismos durante la evolución han desarrollado una serie de mecanismos para la defensa a compuestos químicos extraños, principalmente de naturaleza lipofílica o apolar que acceden al organismo, conocidos como xenobióticos. Entre ellos se encuentra el sistema metabolizante del Citocromo P450 (CYP450), encargado de convertirlos en moléculas más polares para ser eliminados por los fluidos corporales, como la orina. El CYP450 es el principal responsable del metabolismo oxidativo de xenobióticos, comprende una gran familia de hemoproteínas presentes en numerosas especies, de las que ya se han identificado más de 2000 isoformas. Todos los CYP450 se nombran siguiendo un criterio común, en función de la similitud en su secuencia del ácido desoxirribonucleico.

Las oxidaciones catalizadas por el CYP450 son reacciones de monooxigenación, dependientes del dinucleótido de nicotina y adenina reducido (NADPH) y el oxígeno molecular, mecanismo utilizado por los organismos, para el metabolismo endógeno de moléculas esteroideogénicas. Sin embargo, su importancia radica en acelerar la eliminación de gran número de fármacos y compuestos tóxicos, no obstante, también son las responsables de la activación de toxinas y/o precarcinógenos y posiblemente de la respuesta inmune.

De este modo, el estudio del polimorfismo de la familia de CYP450 puede resultar una herramienta muy útil como marcador, no sólo terapéutico sino citotóxico y carcinogénico, con relación a la exposición de compuestos dañinos para el ser humano, como plaguicidas, aditivos y fármacos, entre otros.

## ABSTRACT

Living organisms during evolution, have developed a number of mechanisms to contend against foreign chemical compounds of lipophilic or apolar nature. That enters to the body known as xenobiotics. Among them is the metabolizing system cytochrome P450 (CYP450), which is the responsible to convert such compounds into more polar molecules in order to be removed by body fluids including urine. CYP450 is primarily responsible for the oxidative metabolism of xenobiotics, comprises a large family of hemoproteins present in many species of which have been already identified more than 2000 isoforms. All CYP450 were named following a common criterion, based on the similarity in their sequence to deoxy ribonucleic acid (DNA).

The oxidations catalyzed by CYP450 are NADPH and O<sub>2</sub>-dependent reactions of monooxygenation, a mechanism used by organisms to metabolize of endogenous steroid molecules, but its importance lies in accelerating the removal of large number of drugs and toxic compounds, however, they are also responsible of the activation of toxins and / or precarcinogens and possibly, of the immune response, too.

Thus, the study of CYP450 family polymorphism can be a very useful marker not only in therapeutics, but in cytotoxic and carcinogenic studies, in relation to exposure of compounds that we consider harmful to humans, such as pesticides, additives, drugs, among others.

## PALABRAS CLAVE:

Mecanismos de defensa química, xenobióticos, biomarcadores, polimorfismo genético.

## KEY WORDS:

Chemistry defense mechanisms, biomarkers, xenobiotics and genetic polymorphism.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo del tiempo, los organismos han estado expuestos a un número creciente de retos, que resolverían de acuerdo a su constitución genética, adaptabilidad y evolución, permitiéndoles desarrollar sistemas de defensa. El más conocido en la medicina es el sistema inmunitario, que protege de microorganismos causantes de enfermedades; sin embargo, existe otro menos conocido e igualmente importante, el de defensa a las sustancias químicas extrañas que, a través del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450) se encarga de eliminar y neutralizar aquellos compuestos químicos que acceden al organismo y no forman parte de la composición habitual de éstos, conocidos como xenobióticos; algunos de ellos son de origen natural, destacando las micotoxinas y los alcaloides, pero la mayoría de éstos son compuestos sintéticos, productos del desarrollo de la industria química. En las últimas décadas se ha incrementado de forma excepcional el número de compuestos, con ello el correspondiente aumento del riesgo de contacto con los mismos, se estima que el número de xenobióticos o compuestos extraños que existen en el planeta es alrededor de los millones (1). Estimaciones elevan a varios miles el número de moléculas nuevas introducidas cada año y agrandan la larga lista de xenobióticos, entre ellos los fármacos, a los cuales la mayoría de los seres vivos se enfrentan y muchas veces genéticamente no están preparados, de aquí que la farmacogenética -término acuñado en 1950 por Fredich Vogel- está cobrando gran auge pues es la disciplina que se encarga de estudiar los desordenes concernientes a la respuesta del individuo a los fármacos, fenómeno conocido como idiosincrasia y actualmente como RAM (por sus siglas en inglés) a la respuesta aguda a medicamentos o la forma inusual de responder a ellos; que a diferencia de los errores congénitos del metabolismo, no se manifiestan desde el nacimiento y quizás nunca se presenten en la vida a menos que el individuo se exponga a la droga, la cual precipitará la respuesta idiosincrática por el carácter inducible que caracteriza a este sistema de defensa químico estudiado desde los años 60's. (1, 2). La respuesta modular en las acciones farmacológicas y/o toxicológicas de los individuos a los distintos xenobióticos o fármacos a los que se exponen, se deben, en gran parte, al polimorfismo genético; no obstante, los factores ambientales juegan un papel muy importante en la respuesta. Por otra parte, Doll y Peto 1981, estimaron que un gran número de casos de cánceres son atribuibles a sustancias químicas, extrañas a los seres vivos, donde los mecanismos

de defensa química, parecen facilitar o inhibir su actividad carcinogénica (3, 4).

Los mecanismos de defensa química a los xenobióticos han evolucionado, con la finalidad de permitirles a los organismos adaptarse y sobrevivir a diferentes *hábitats*, con disponibilidades dietarias muy diversas. De tal manera que, los organismos han desarrollado sistemas metabólicos complejos, capaces de acelerar su eliminación, debido a que la mayoría de éstos son de naturaleza liposoluble, es decir, poseen baja solubilidad en agua, lo que les impide ser eliminados por los fluidos corporales, orina, bilis, sudor, lágrimas; por ello la finalidad de los sistemas metabolizantes es transformarlos a compuestos más polares, utilizando una serie de enzimas fuera del metabolismo energético o intermediario del organismo, de entre las que destacan las enzimas de la familia de los CYP450. Se estima que el complejo de CYP450 es una superfamilia de más de 40 enzimas, presentes en la evolución desde hace un billón de años, encontrándose en todos los reinos biológicos incluyendo las bacterias (1, 5).

A este proceso, donde sustancias ajenas al organismo son modificadas por el complejo enzimático del CYP450, se le conoce como biotransformación, el cual convierte un fármaco o una molécula xenobiótica ambiental, en un metabolito altamente polar, no obstante en la mayoría de las veces estos metabolitos son altamente reactivos con alta afinidad para unirse, covalentemente al ADN, formando aductos (6), a proteínas alterando su función, causando modificaciones en su actividad o en la expresión genética, que conducen al cáncer, entre otras enfermedades crónico degenerativas (1, 4). Las reacciones de biotransformación del sistema de CYP450, son del tipo de monooxigenasas (7), se han caracterizado más de 150 isoformas diferentes y constituyen una superfamilia genética, por su baja especificidad, son capaces de actuar sobre numerosos xenobióticos. Por lo que acceden generalmente a nuestro organismo mediante la ingestión, inhalación, vía parental o piel. Entre estos compuestos se incluyen fármacos, cosméticos, pesticidas, aditivos alimentarios, productos de uso doméstico (desinfectantes), derivados de la combustión de carburantes, residuos procedentes de la industria química, entre otros.

Una característica significativa del CYP450 es su inducibilidad por el propio sustrato, en este caso el xenobiótico, es decir, su actividad sólo se pone de manifiesto después de que el organismo estuvo en contacto con el compuesto externo. Las primeras alusiones en este sentido se remontan a los años 50 y 60, al observar que pacientes que eran tratados con ciertos fármacos desarrollaban una

tolerancia al mismo (8). Este hecho fue constatado en estudios con animales de experimentación y se comprobó la existencia de tipos o grupos de inductores que actuaban de forma selectiva sobre estas enzimas, cuya inducción opera a nivel génico, incrementando la síntesis de RNA mensajero responsable de la síntesis de proteínas de la superfamilia de los CYP450.

El sistema metabolizante (CYP450) no es exclusivo para las reacciones de biotransformación de xenobióticos, participa también en el metabolismo de sustratos endógenos de naturaleza lipídica, de gran importancia biológica ya que algunos actúan como mediadores hormonales, como el colesterol, ácidos biliares, feromonas, aminas biogénicas, leucotrienos, hormonas esteroidales, ácido retínoico, ácidos grasos y metabolitos de plantas; en cuyo metabolismo participan diferentes miembros de la familia CYP450 que se localizan en la mitocondria y su deficiencia genética es incompatible con la vida, por participar en la integridad y regulación celular (5, 9, 10), mientras que los miembros de la familia de CYP450 que participan en el metabolismo de xenobióticos, se localizan en el retículo endoplásmico de varias células, principalmente en el hígado y su deficiencia genética no es incompatible con la vida, sólo cuando el organismo se exponga a éste y su efecto tóxico dependerá de las dosis.

La familia enzimática de CYP450 puede inducir o inhibir la actividad toxicológica de compuestos al producirse una reacción de combinación entre compuestos, propios o ajenos al organismo (7, 11-13). Esta propiedad ha sido de gran utilidad en la industria farmacológica, para la creación de medicamentos que tengan una mayor efectividad ya sea por ser más fácilmente eliminados o que tengan un tiempo más largo de duración. Sin embargo, en la creación de nuevos fármacos debe considerarse el metabolismo esteroideogénico, dado que se ha visto la inducibilidad del CYP450 2E1 en personas obesas, diabéticos con un control inadecuado de la glucosa y en las dietas con exceso de grasa que afectan la respuesta terapéutica (1, 14), es decir, conocer el sinergismo o antagonismo de la familia de CYP450 con los sustratos normales o esteroideogénicos y los sustratos extraños o xenobióticos (Tablas 1 y 2). La mayoría de los compuestos químicos (fármacos, plaguicidas, hidrocarburos policíclicos) se comportan como sustratos para las enzimas del CYP450, actuando algunos como inductores y/o como inhibidores para algunas familias (Tabla 2). De tal manera que un compuesto inductor, aumentará la actividad del sistema enzimático y por tanto la velocidad de formación de metabolitos, si se trata de un fármaco se reducirá su concentración,

lo que produce una pérdida del efecto terapéutico. Por el contrario, si la sustancia que interactúa se comporta como inhibidor, se reduce la actividad enzimática y disminuye la velocidad de formación de metabolitos, como consecuencia de ello se producirá un aumento de la concentración del fármaco, lo que no sólo aumentará la duración de éste, sino también su toxicidad.

Por consiguiente, la mayor o menor acción del complejo enzimático CYP450 tendrá como consecuencia que las sustancias exógenas que lleguen a la célula, resulten inocuas o tengan un efecto tóxico o un efecto benéfico y eficaz (15, 16). De aquí la importancia de conocer el polimorfismo genético de esta familia de enzimas, ya que de ello dependerá la habilidad de metabolizar drogas en diversos grados, debido a las diferencias en la capacidad y función enzimática programadas genéticamente (5, 16).

Los miembros de la superfamilia de enzimas del CYP450, se encuentran en bacterias, plantas y en casi todas las especies animales. En los humanos es muy abundante en el hígado, por ser éste no solo el sitio del metabolismo, sino el filtro de la mayoría de sustancias extrañas, que entran en el organismo (2), resultando ser un blanco idóneo para compuestos cancerígenos, al igual que el pulmón para aquellas sustancias que entran por vía de inhalación (humo del tabaco), y los riñones por ser el órgano donde se filtran y eliminan la mayoría de los compuestos químicos.

Los CYP450 se utilizan como marcadores moleculares de alta sensibilidad para evaluar perturbaciones ambientales en los organismos, en especial se le ha considerado como un indicador de la exposición a contaminantes dentro del organismo. Algunos autores mencionan su especial utilidad como marcadores toxicológicos, incluso a nivel comunidad para el análisis de contaminantes, como lo menciona García E. en su estudio a comunidades de coral del caribe (17).

Actualmente, los estudios de polimorfismo genético de la familia de CYP450 también son utilizados, para la creación de tratamientos farmacológicos personalizados (18), ya que no sólo la tolerancia está relacionada a estas enzimas sino que la deficiencia de éstas, está involucrada con procesos de toxicidad y acumulación, por tanto el compuesto resulta ser tóxico, pero si se metaboliza muy rápido será tolerado sin presentar el efecto deseado.

### **CYP450**

El CYP450, en 1958 se identificó como un pigmento celular, reducido y unido a membrana, con un pico de absorción inusual a los 450 nm, que le debió su

TABLA 1

Familias de CYP450 identificadas en humano y sus principales funciones (9, 12)

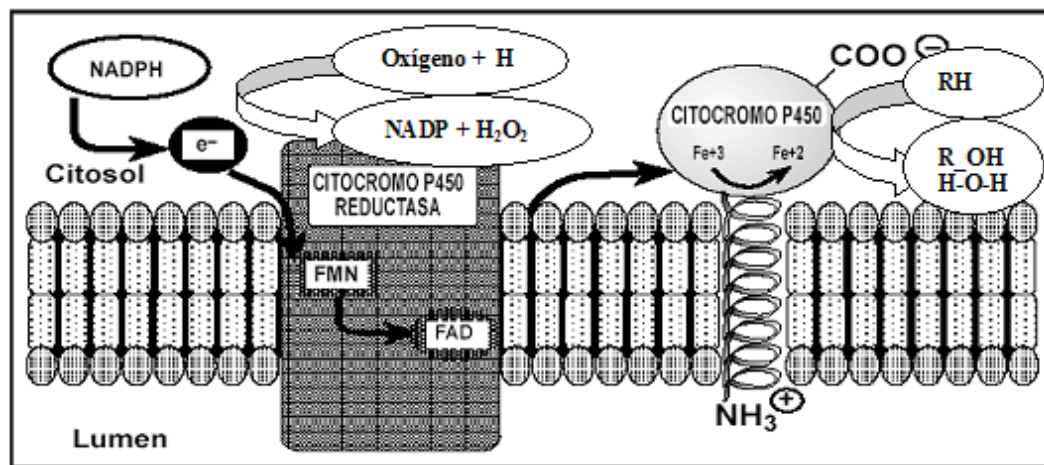
Familia CYP450	Número de Subfamilias	Isoenzima	Función
CYP1	2(A,B)	1A1,1A2 1B1	Metabolismo xenobióticos
CYP 2	13 (A,B,C,D,E,F, G,J,R,S,T,U,W)	2A6, 2A7, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9,2C18, 2C19,2D6,2E1,2F1,2J2, 2R1, 2S1,2U1, 2W1	Metabolismo esteroides y xenobióticos
CYP 3	1	3A4, 3A5, 3A7 y 3A43	Metabolismo de xenobióticos
CYP4	6 (A,B,F,V,X,Z)	4A20, 4A22, 4 A11 4 B1 4 F2 4 F3 4 F8 4 F11, 4F12, 4F22 4V2, 4X1 y 4Z1	4A11,4B1,4F2,4F3 y 4F8 participan en:  Metabolismo de ácidos grasos $\alpha$ y $\beta$ hidroxilación, Metabolismo de ácidos araquidónico, Síntesis de 12R-HETE), Metabolismo de ácidos araquidónico (20-HETE), Leucotrienos (LTB 4) y prostaglandinas (19R hidroxilación), respectivamente.
CYP 5	1	5A1	Metabolismo ácido araquidónico (Actividad de Sintetasa del Tromboxano A2 )
CYP 7	2(A,B)	7A 7 B	Biosíntesis de ácidos biliares Síntesis de Neuroesteroides
CYP 8	2(A,B)	8 A 8 B	Ácido araquidónico (prostaciclina sintasa) Biosíntesis de ácidos biliares (12 $\alpha$ hidroxilasa)
CYP 11	2(A,B)	11A1  11B1  11B2	Biosíntesis de esteroides (colesterol a pregnenolona) Síntesis de cortisol (11- $\beta$ hidroxilación de 11 desoxicortisol) Síntesis de aldosterona (18 hidroxilación de corticosterona)
CYP17	1	1	Biosíntesis de esteroides, testosterona y estrógenos (12 $\alpha$ hidroxilasa)
CYP19	1	1	Biosíntesis de esteroides (actividad aromatasa)
CYP20	1	1	¿?
CYP21	1	1	Biosíntesis de esteroides y cortisol (C21 esteroides sintetasa)
CYP 24	1		Catabolismo de la vitamina D
CYP 26	3(A,B,C)	26A 1 26B 1 26C 1	Metabolismo del ácido retinoico (trans hidroxilasa) Posible papel metabolismo ácido retinoico Posible papel metabolismo ácido retinoico
CYP 27	3(A,B,C)	27A 1 27B 1 27 C 1	Biosíntesis de ácidos biliares (esterol 27 hidrolasa) Activación de la vitamina D <sub>3</sub> (1 $\alpha$ hidroxilación) ¿?
CYP 39	1	39	Metabolismo del colesterol24 (24 hidroxicoolesterol 7 hidroxilasa)
CYP 46	1	46	Metabolismo del colesterol (24 colesterol hidroxilasa)
CYP 51	1	51	Metabolismo del colesterol (lanosterol 14- $\alpha$ desmetilasa)

TABLA 2

Principales subfamilias de CYP450 en Humanos y sustratos in vivo o in vitro sobre los que actúan inductores e inhibidores específicos. Modificada de (2,3,4,9,33)

CYP450 Subfamilia	Sustratos (en negrita la actividad enzimática característica de la familia) y cursiva inductor	Inhibidores
1A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrocarburos aromáticos policíclicos (metil colantreno)</li> <li>Cafeína, teofilina, haloperidol, triptilina, Amitriptilina y laticrine, clomopramina, mirtazapina, olanzapina, clozapina, paracetamol, propranolol</li> <li>7-etoxiresorufina</li> </ul> <p><b>Inductores: Nicotina, Omeprazol, fenobarbital, primidona, rifampicina, metilcolantreno, repollo, brocoli, coliflor y carne asada</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Furafillina</li> <li>7-8-benzoflavona</li> <li>Metoxsalem</li> <li>Fluvoxamina</li> <li>Ciprofloxacino</li> </ul>
1B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos</li> <li>17 beta-estradiol</li> </ul>	
2A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metilnitrosamino-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), nitrosamina encontrada en el tabaco, nicotina</li> <li><b>Cumarina (7-hidroxilación)</b></li> </ul> <p><b>Inductores: Barbitúricos y antiépilépticos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dietilditiocarbamato</li> <li>Metoxsalem</li> <li>8-metoxipsoraleno</li> <li>Lexotol, Pilocarpina</li> <li>Tranilcipromina</li> </ul>
2B	<ul style="list-style-type: none"> <li>4-hidroxilación de ciclofosfamida, 7-bencil-oxiresorufina</li> <li><b>S-Mefenitoína (N-demetilación)</b> ciertos barbitúricos,</li> <li>7-etoxi-4-trifluorometilcumarina (7EFC)</li> </ul> <p><b>Inductores: Pesticidas, fenobarbital, rifampicina, nevirapina, efavirenz</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoxetina</li> <li>Sertralina</li> <li>Cimetidina</li> <li>Tiotepa</li> </ul>
2C	<ul style="list-style-type: none"> <li>S-Mefenitoína, omeprazol, proguanil, ciertos barbitúricos, diazepam (valium), propanodol, imiprimina, ibupreno, naproxeno, propranolol, ciertos herbicidas</li> <li>Fenitionina, drogas anti-inflamatorias como el ibuprofeno, warfarina, tolbutamida</li> <li>Taxol, ácido retinoico</li> <li>2C19-<b>Mefenitoína (4-hidroxilación)</b></li> <li>2C8, <b>Tolbutamida (hidroxilación)</b> (sustrato de toda la familia 2C)</li> </ul> <p><b>Inductores : Fenitoína, ritonavir, carbamacepina, rifampicina, predinisona</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2C8, Sulfafenazol</li> <li>Retinovar, Isoniacida</li> <li>2C9/2C19</li> <li>Sulfafenazol</li> <li>Metronidazol</li> <li>Ketoconazol</li> <li>Fucozanol, Fluvoxamina</li> <li>Dietilditiocarbamato</li> </ul>
2D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antihipertensivos: Debrisoquina</li> <li>Beta-bloqueantes: metoprolol, propanodol, bufuralol, carvedilol</li> <li>Antidepresivos: nortriplina, desipramina, clomipramina, imipramina</li> <li>Neurolépticos: tioridacina, perfenazina, trifluoperidol, clozapina</li> <li>Opiáceos: dimetilación de codeína a morfina</li> <li>Antiarrítmicos: Lidocaina flecaínida</li> <li>Clorpromazina, dextrometorfan, encinide, haloperidol, nortriptilina, timolol, verapamilo</li> <li>2D6 <b>Bufuralol (1-hidroxilación)</b>, clozapina, paroxetina, fluoxetina, tamoxifen, bupropion, risperidona, amitriptilina, clomipramina, venlafaxina, metoprolol, vincristina</li> <li>Carvedilol, lidocaina, flecaína, metoclopramida, codeína, tramadol</li> <li><b>Dextrometorfan (O-demetilación)</b></li> <li><b>Sustratos endógenos (catecol- o-metil transferasa) y 21 hidroxilación de esteroides</b></li> </ul> <p><b>Inductores : Dexametasona, rifampicina</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quinidina, Ranitidina</li> <li>Paroxetina</li> <li>Fluoxetina</li> <li>Venlafaxina</li> <li>Clomipramina</li> <li>Haloperidol</li> <li>Sertralina</li> <li>Cimetidina</li> <li>Difenidramina</li> <li>Cocaína, Mirtazapina</li> <li>Amitriptilina</li> <li>Nefazodona</li> <li>Clorpeomazina</li> </ul>
2E	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tetracloruro de carbono, benceno, cloroformo, estireno, anilina</li> <li>Acetaminofén</li> <li>Etilenol, N nitrosaminas las activa a mutágenos y carcinógenos</li> <li>Etanol, acetona, halotano paracetamol, clorzoxazona, enflurano, acetol, clormetilazol, dietilester</li> <li><b>Clorzoxazona (6-hidroxilación)</b></li> </ul> <p><b>Inductores : Acetona, etanol, piridina, isoniazida, isopropanol, pirazol</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dietilditiocarbamato</li> <li>Disulfiram</li> <li>Isotiocianatos</li> <li>Dihidrocoasaicina</li> <li>Clormetilazol</li> </ul>
3A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diazepam (Sustrato de toda la familia 3A)</li> <li>Flunitrazepam</li> <li><b>Dextrometorfam (N-demetilación)</b></li> <li><b>Nifedipina oxidación</b></li> <li>60% de drogas usadas clínicamente como eritromicina, nifedipina, lidocaina, ciclosporina, 17a-etnilestradiol, tamoxifeno, lovastatina, dapsona, testosterona, cortisol, eritromicina, lidocaina, warfarina, cocaína, dapsona, metrotrexato, imipramina, ácido valproico, diltiazem, nifedipina, tacrolimus, amiodarona, carbamazepina, cisaprida, ciclosporina, lidocaina, verapamilo y vincristina entre otros</li> <li>Mismo patrón de sustratos que CYP3A4</li> <li>Forma fetal; metaboliza sustratos del CYP3A4</li> </ul> <p><b>Inductores : Carbamazepina, fenitoína, prednisona, dexametasona, rifabutina, fenobarbital, primidona, rifampicina, estress crónico, hierba de san juan y glucocorticoides</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Troleandomicina</li> <li>Ketoconazol</li> <li>Fluvoxamina</li> <li>Ciprofloxacina</li> <li>Claritromicina</li> <li>Cimetidina</li> <li>Diltiazem</li> <li>Alcohol</li> <li>Eritromicina</li> <li>Fluoxetina</li> </ul>
4A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácidos grasos, clofibrato (droga hipolipidémica)</li> </ul>	

**Figura 1.** Mecanismo de hidroxilación por el complejo enzimático del CYP450, en el metabolismo del RH (xenobiótico) al R-OH (xenobiótico hidroxilado) y agua ( $H_2O$ ), participa el NADPH y Oxígeno molecular que dan  $NAD^+$  y peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ), la flavoproteínas (FMN-FAD) y el CYP450 reductasa, (8, 9, 15).



nombre, a los estudios de Omura y Sato en 1964 (19), quienes demostraron la naturaleza hemo-proteica, con capacidad de unirse al monóxido de carbono (CO) tras ser reducido por NADPH o por la ditionita. Más adelante se relacionó su función catalítica con el metabolismo de fármacos y compuestos tóxicos.

Actualmente, se sabe que el CYP450 es la oxidasa final de un complejo multienzimático del tipo de tiolasas, presentes no solo en el hígado sino en diferentes tejidos y en glándulas del cuerpo como en el riñón, pulmón, piel, intestino, corteza suprarrenal, testículos, placenta, linfocitos, ovarios y otros (8). Es particularmente activo en tejidos involucrados en el procesamiento de alimentos (hígado y en glándulas suprarrenales). En las células eucariotas se han encontrado prácticamente en todas las membranas subcelulares examinadas, siendo la mitocondria y el REL las fuentes más importantes y principales en el estudio del polimorfismo genético (15), por su ya probada relación con el desarrollo de diversos tipos de cáncer asociados con el metabolismo y degradación de xenobióticos ambientales (1).

El CYP450 presenta una enorme versatilidad funcional debido a la cantidad de procesos que cataliza y la poca especificidad que tiene a los sustratos que metaboliza. Interviene en reacciones de oxidación, reducción e hidratación o hidrólisis (8, 20). Entre las oxidaciones catalizadas por CYP450 se incluyen hidroxilaciones aromáticas y alifáticas, desulfuraciones, N- y S- oxidaciones, epoxidaciones, O-, N- y S- desalquilaciones, desaminaciones, desulfuraciones, deshalogenaciones, y deshidrogenaciones.

En el mecanismo de oxidación del CYP450, (Fig. 1) participan: el hierro ( $Fe^{3+}$ ) presente en el grupo hemo del CYP450 oxidado, el xenobionte o sustrato (RH) y el o los productos hidroxilados

(ROH), además el NADH, el oxígeno molecular y el agua. Una característica del grupo hemo del CYP450, a diferencia con el de las hemoglobinas, es que la quinta valencia del hierro está coordinada con el grupo SH de la cisteína, por ello, el nombre de tiolasas. En las reacciones enzimáticas de monooxigenación (monooxigenasas u oxidasas de función mixta); interviene el oxígeno molecular y NADPH, este mecanismo enzimático está asociado con el estrés oxidativo, ya que en este ciclo de óxido-reducción se liberan anión superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), con la participación de la peroxidasa se forma agua y el mecanismo de la hidroxilación de un sustrato orgánico RH (sustrato principal) al producto hidroxilado (R-OH) es a expensas de uno de los átomos de una molécula de oxígeno. El otro átomo es reducido a  $H_2O$  por los equivalentes de reducción proporcionados por el NADH o NADPH (cosustrato), habitualmente transferidos al CYP450 directamente o vía citocromo B5, gracias a una flavoproteína óxido reductasa, así el traspaso de electrones desde el NADPH al CYP450, es catalizado por la enzima de membrana NADPH CYP450 reductasa (Fig. 1).

### Familias de CYP450

A la fecha se han descrito más de 74 familias de la superfamilia de CYP450, 14 presentes en mamíferos y dentro de éstas 26 subfamilias, de las cuales, 20 se han encontrado en el genoma humano (15). Para fines prácticos, se denominan por un símbolo raíz (CYP), seguido de un número arábigo para la familia, una letra para la subfamilia y otro número árabe para el gen específico. Siendo las familias 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 las principales en el metabolismo humano ver Tablas 1 y 2 (21).

Las primeras familias de CYP450 estudiadas corresponden a las familias 1, 2, 3 y 4, descritas

en el metabolismo de xenobióticos o moléculas exógenas entre ellos los fármacos o medicamentos (5, 15), mientras que las familias 5, 7, 11, 17, 19, 21 y 27 del CYP450 participan, principalmente en el metabolismo de moléculas endógenas de naturaleza liposoluble (Tabla 1). No obstante, ambas familias pueden participar en ambos metabolismos (Tablas 1 y 2). Particularmente, es el caso del CYP450 2E1, éste está comprometido en el metabolismo oxidativo de medicamentos, procarcinógenos y protoxinas, y es inducible por consumo de grasas y además muestra una correlación positiva en pacientes diabéticos tipo 1 con un pobre control metabólico, lo que podría servir como un biomarcador para un buen control metabólico en personas con diabetes mellitus (14).

En el hombre, los citocromos de mayor relevancia en la farmacogenética son los siguientes, el CYP450 3A4, isoforma responsable de la oxidación metabólica de más del 50% de los fármacos de uso clínico (7), los CYP450 2C y 2D que participan en el metabolismo de antidepresivos, opiáceos, neurolépticos etc. (Tabla 2), y el CYP450 2 que participa tanto en el metabolismo de esteroides como de xenobióticos y es el que presenta mayor cantidad de subfamilias, en algunos miembros de esta familia, como 2J2, 2T, 2V y 2W hasta el momento, no se ha demostrado que participen en el metabolismo de xenobióticos (8).

Por otra parte, como los miembros del CYP participan en el metabolismo de esteroides, éstos resultan ser los responsables de la respuesta diferenciada a nivel de sexo, a fármacos y a xenobióticos, por el hecho que la hidroxilación de hormonas ocurre por estos mecanismos enzimáticos, de tal manera que en las mujeres están inducibles, lo cual las hace responder de manera diferente a fármacos dependiendo de sus características inductoras o inhibidoras.

El control de la regulación en la inducción de la superfamilia de citocromos es a través de receptores nucleares. Para la familia CYP450 1, con dos subfamilias y 3 genes 1A1, 1A2, 1B1, el control transcripcional de la expresión de la enzima es común y vía receptor nuclear aril hidrocarburo (AhR) (8).

La superfamilia CYP450 2, incluye 20 subfamilias, no comparten vías comunes de regulación en su inducción, y participan distintos receptores nucleares como el: receptor activo constitutivo (CAR), AhR, receptor X pregnano (PXR) y el del ácido retinoico (RXR) (8).

CYP450 3 en el hombre contiene, sólo una familia con cuatro genes (3A4, 3A5, 3A7 y 3A43). De los cuales el 3A4 y 3A7, están regulados por el receptor nuclear PXR mientras que el 3A5 por el receptor para glucocorticoides.

Por ello, el estudio de la inducción e inhibición de CYP450 por moléculas xenobióticas y endógenas es de gran trascendencia, no sólo en investigaciones de farmacología, farmacogenética sino toxicología ambiental, ya que algunos compuestos actúan como inductores en alguna de la familia de CYP450 y en otras como inhibidores, tal es el caso del alcohol y la cocaína, por consiguiente, tendrán repercusiones adversas en algunos tratamientos médicos. Además, algunas presentaciones de los fármacos vienen en forma inactiva, y para su biodisponibilidad requieren metabolizarse, en cambio otros vienen activos y durante su metabolización se inactivan, lo que hace más complejo la terapia personalizada.

### **Polimorfismos genéticos de algunas familias de CYP450**

Los polimorfismos comprenden cambios en la secuencia de nucleótidos dentro de los genes, modificando la expresión de éstos; los más estudiados son aquellos que involucran: cambios en un sólo nucleótido (SNP); duplicaciones de nucleótidos que alargan la secuencia simple (SSLP) y la pérdida o ganancia de nucleótidos, por delección y/o inserción de éstos.

Los polimorfismos más identificados en torno a las enzimas de la familia de CYP450 son las relacionadas a la carcinogénesis ambiental y los involucrados en la respuesta aguda a medicamentos (RAM). Están involucrados con el grado de la actividad enzimática, clasificándolos como metabolizadores: ultrarrápidos (UM), rápidos o extensivos (EM), intermedios (IM), lentos (PM) (5).

Cabe señalar que en muchos de los casos en los tratamientos neurológicos y psiquiátricos, las RAM, están más asociadas a la inducibilidad de las enzimas, por xenobióticos -incrementan la actividad hasta 400 veces-, que a las propias deficiencias genéticas (8).

**CYP450 1A1** se encuentra en todos los tejidos, pulmones, linfocitos, glándulas mamarias, placenta entre otros, constituye la mayor fracción del CYP450 extrahepático, codifica para la enzima aril hidroxilasa, lo que contribuye a la toxicidad de carcinógenos. En este gen se ha descrito un polimorfismo para cáncer de pulmón. El CYP450 1A1 activa a las nitrosaminas, aflatoxinas y principalmente, arilaminas, generando compuestos que se unen al ADN. Esta familia se induce por el humo de tabaco, carne carbonizada, dioxinas, rafamicina y el omeprazol; localizado en el cromosoma 15.



**CYP450 1A2** se encuentra exclusivamente en el hígado, comprende del 10 al 15% de toda la actividad de CYP hepático, está ligeramente aumentado en hombres, su gen está localizado en el *cromosoma 15*, presenta polimorfismo genético ya que los asiáticos son PM de metilxantinas (cafeína) y los caucásicos son EM. Se induce por hidrocarburos policíclicos, compuestos indólicos, algunos fármacos (fenitoína, omeprazol), siendo el humo del tabaco el inductor más activo en esta familia de CYP450. Existen 6 variantes alélicas del gene CYP450 1A2 correlacionadas con los aumentos y disminuciones en los niveles de inducción por el hábito de fumar (15). Se ha detectado que si un individuo deja de fumar drásticamente y mantiene las dosis de fármacos puede sufrir intoxicaciones. Metaboliza drogas como clozapina, teofilina y tacrina entre otras.

**CYP450 1B1** constituye una fracción importante extrahepática con expresión en casi todos los tejidos (riñón, pulmón, próstata, glándula mamaria, ovarios). Cataliza el metabolismo de hidrocarburos policíclicos y arilaminas, su sobreexpresión está asociada con algunos tumores (15).

**CYP450 2A1**, en esta familia el CYP450 2A6 es el polimorfismo más interesante; constituye el 4% del total de CYP450 en el hígado, también se ha detectado en mucosa nasal de adultos y fetal, el polimorfismo genético se basa en el papel que desempeña en el metabolismo de la nicotina, relacionándose con el comportamiento en el hábito de fumar. Las deleciones en el gen se han asociado con la reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Los genes de esta familia, se localizan en el *cromosoma 19* (22) y se induce con fenobarbital, la rifampicina y otros fármacos antiepilépticos.

**CYP450 2B6** representa del 1 al 2% en el hígado, entre sus sustratos se encuentra el 6- aminocriseno, metoxicloro y la ciclofosfamida. Los genes se localizan igualmente en el *cromosoma 19* y también se inducen por fenobarbital y la rifampicina.

**CYP450 2C**, en el hombre la familia 2C está integrada por cuatro genes CYP2C8, 2C9, 2C18, 2C19, siendo el 2C9 el más abundante, constituye aproximadamente el 20% del total de contenido de CYP450 en el hígado aunque también se ha localizado en el intestino. Las subfamilias más abundantes son el 2C9, y 2C19, y todos los genes de estas subfamilias se localizan en el *cromosoma 10*. La rifampicina es el inductor más potente en esta familia de CYP450.

**CYP450 2C9**, en donde - 2C8, 2C9 y 2C10 - son muy similares, se agrupan como 2C9, no presentan diferencias clínicas entre ellos; los genes se encuentran junto con los del CYP450 2C19 y constituyen el 20% de actividad en el hígado. Hay polimorfismo genético ya que 2% de los japoneses y de 6 a 9% de los caucásicos son PM, sus sustratos son los antiinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores de las ciclooxigenasas.

**CYP450 2C19** representa 20% de la actividad de CYP450 en el hígado, presenta polimorfismo genético, se han descrito 7 alelos la mayoría con fenotipos de PM, en 2 a 6% en caucásicos 15 a 20% en japoneses y de 10 a 20% en africanos.

**CYP450 2C18** aparentemente no se expresa en hígado, se desconoce su actividad funcional y las implicaciones fenotípicas de las formas polimórficas identificadas hasta el momento.

**CYP450 2D**, en el hombre solo se ha identificado la familia 2D6, constituye de 1.5% a 2% del total de enzimas de CYP450 del hígado, su gen está localizado en el *cromosoma 22*, su actividad no cambia con la edad aunque es ligeramente menor en mujeres. También se expresa en duodeno, riñón y cerebro. Tiene más de 100 alelos polimórficos y existen menos de 30 alelos deficientes en actividad enzimática, de los cuales 95 a 99% constituyen fenotipos PM donde 14% de los caucásicos tienen alelos defectuosos autosómicos recesivos. Se ha especulado que pueden tener mayor riesgo para la enfermedad del Parkinson, contraer cáncer de hígado o de pulmón (8, 15). Se conocen pocos inductores en el hígado (desametaxona, rimfampicina y la mirtazapina) (23). No obstante, datos recientes en ratas indican la inducción por el tabaco, de esta familia en el cerebro, quizás el modelo para el estudio de esta familia sea el cerebro. El impacto clínico del polimorfismo genético esta asociado a la respuesta terapéutica de los: antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos entre otros (Tabla 2). Opiáceos como la codeína son metabolizados a morfina, a través de una O demetilación por el CYP450 2D6. De tal manera que la codeína puede traer consecuencias distintas administrada en metabolizadores lentos y ultrarápidos (25).

Cabe mencionar que esta familia de CYP450 2D tiene que ver con enzimas como metil transferasas, al igual que los CYP1A1 y 1B1 involucrados en la conversión de estrógenos a catecol estrogénicos por la catecol metil transferasas (COMT) por lo que su inducción debe de estar más controlada (24), al igual que en el caso de las acetil transferasas CYP450 1A (25), ambas transferasas regulan la



expresión de genes y podrían favorecer la inestabilidad génica y por consiguiente, ser la causa de cáncer, y/o de las malformaciones congénitas.

En el *Homo sapiens* la expresión CYP450 1A1 y la acetilación están relacionados con carcinogénesis ambiental (1). Igualmente, se ha reportado una asociación entre los polimorfismos de la catecol metil transferasa y la carcinogénesis esporádica de prostata (24).

**CYP450 2E1** es uno de los CYP450 más importante en el metabolismo de cancerígenos y solventes orgánicos (31) constituye 5% al 10% de la actividad de CYP450 en hígado, también se ha detectado en intestino, leucocitos, riñón intestino. Los genes de esta familia se localizan en el cromosoma 10, los inductores más potentes son: el alcohol, la ingesta en grasa y la isoniacida, pero también se modula por ciertos estados fisiopatológicos tales como diabetes, obesidad, ayuno y disfunción hepática, por el hecho que esta familia se induce también con cetoácidos y cetonas por lo que personas obesas y diabéticas, al igual que los fenilcetonúricos podrían ser susceptibles a compuestos como los solventes orgánicos, N-nitrosaminas, fármacos o medicamentos (Tabla 2) y además los predispondría también al cáncer y a las malformaciones genéticas.

El resto de las subfamilias pertenecientes a CYP2 incluyen enzimas extrahepáticas de muy baja expresión, entre ellos se encuentran los CYP450 2J2 y 2F1 que metabolizan moléculas endógenas y xenobióticas, respectivamente.

**CYP450 3**, en el hombre esta familia contiene una única subfamilia con cuatro genes CYP450 3A4, 3A5, 3A7 y 3A43, siendo el más abundante 3A4 y corresponde al 30% del total de enzimas del hígado, participa en el metabolismo de infinidad de drogas (Tabla 2), también se localizan en el tracto gastrointestinal, y en la pared del intestino, la subfamilia 3A5 es la menos abundante en el hígado, se localiza principalmente en pulmón, riñón, colon, esófago y glándula pituitaria. La subfamilia 3A7 se encuentra en el útero, y en el hígado fetal; los genes de esta familia se localizan en el cromosoma 7. Su actividad es 20% mayor en mujeres, lo mismo que en niños y jóvenes. Contrariamente al CYP450 2E1, el alcohol es uno de sus inhibidores, lo que traería repercusiones fatales en coadministraciones por interacciones medicamentosas, tal es el caso de tratamientos antifúngicos azólicos inhibidores del CYP450 3A4 con su sustrato la cisaprina utilizada para la dispepsia ulcerosa (8).

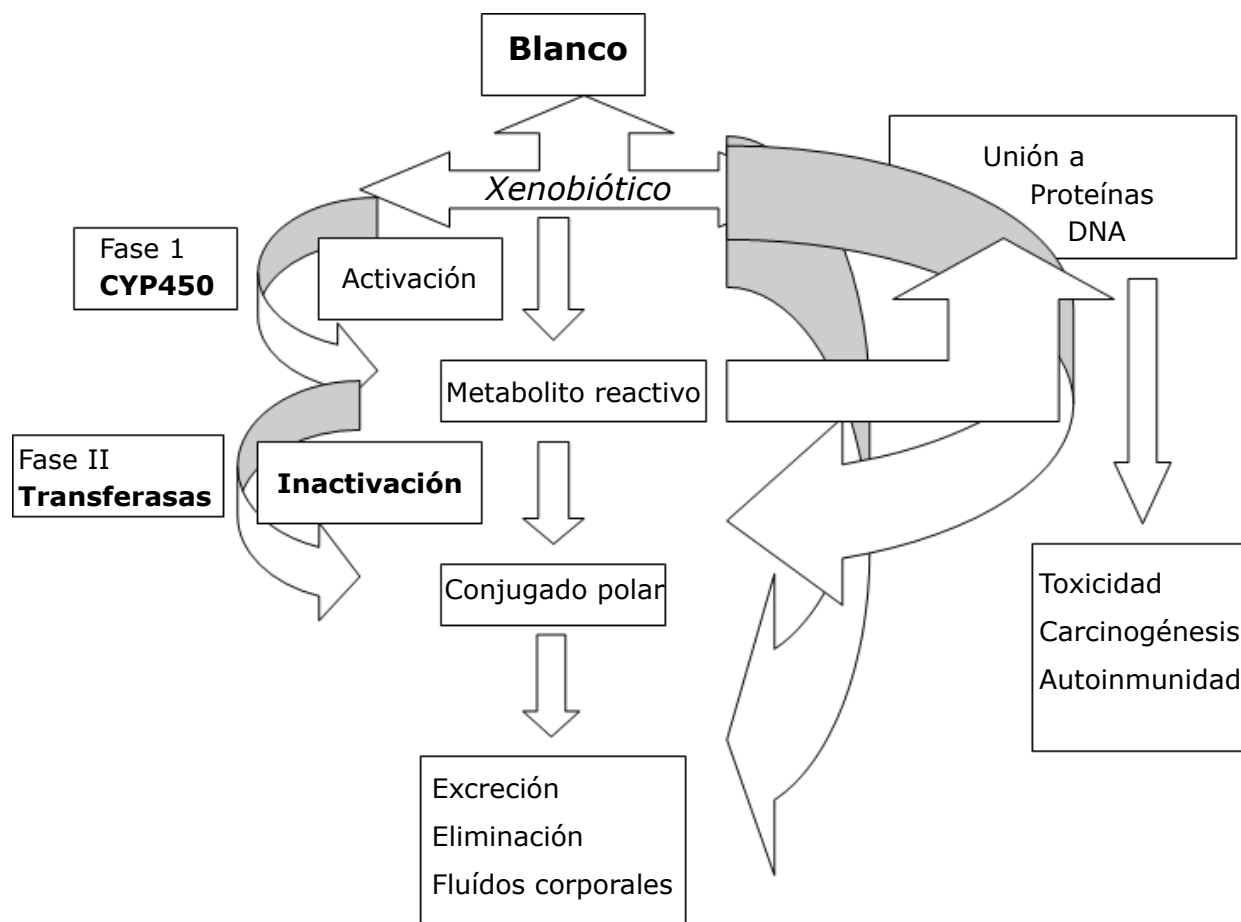
## METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS

Las enzimas que metabolizan compuestos xenobióticos se han clasificado históricamente en dos categorías: Fase I y II. Las de fase I, tienen una misión metabolizadora que corresponde a la superfamilia de CYP450 y las de fase II, conocida como fase de verdadera detoxificación, que tienen la misión de conjuguar los productos del metabolismo o los sustratos, directamente con otros compuestos polares para su rápida eliminación en orina.

El metabolismo de fase I, siempre va actuar dentro de la célula acompañado de las enzimas de fase II, encargadas de la conjugación de algunos compuestos tóxicos *per se* o activos que se generaron en la fase I, con moléculas polares. En la fase II, en el proceso de conjugación participan enzimas de tipo transferasa, encargadas de transferirles grupos como: glutatión, aminoácidos, acetatos, sulfatos, azúcares. De ahí su nombre: glutatión S transferasa (GST), acetil transferasa (AT) sulfotransferasas (ST), Glutatión metil transferasa (GMST1), UDP-glucuronil transferasas, UDP glucosil transferasas y N acil transferasas, las de mayor impacto en el proceso de detoxificación. Las primeras igualmente han sido utilizadas como marcadores biológicos de exposición ambiental y como factor de riesgo en la predisposición al cáncer de próstata, gástrico, (26, 30, 32) entre otros. La GST es una enzima de una familia multigénica, algunos de los genes se localizan en el cromosoma 22 y otros en el 11 y está asociada con estrés oxidativo y carcinogénesis ambiental (30).

En la mayoría de los xenobióticos, una vez adentro, (Fig. 2) primeramente actúan las enzimas de fase I, los metabolitos generados o las propias moléculas no metabolizadas actuarán sobre su diana, o podrán resultar tóxicos y mutagénicos para la célula, dada su reactividad de unirse covalentemente a proteínas y ácidos nucleicos o por una perturbación en el ciclo celular provocada por el estrés oxidativo, de la fase I, posteriormente actuarán las enzimas de la fase II. Por tanto, se ha detectado que existe una expresión diferencial de los genes de las enzimas de la fase I y fase II, ya que algunas sustancias van a actuar como inductoras (agonistas) o represoras (antagonistas) de los genes que codifican para las enzimas de fase I y II, permitiéndoles regular su propio metabolismo (10).

De tal modo, el que una droga, carcinógeno o agente terapéutico resulte inocuo para la célula, va a depender de varios factores entre ellos los ambientales asociados al polimorfismo genético de las fases I y II, a saber:



**Figura 2.** Reacciones de activación o inactivación mediadas por enzimas de la Fase I CYP450 y la Fase II de conjugación a grupos polares por transferasas.

1. Cantidad formada de sustratos intermedios
2. Estabilidad química de éstos
3. Cercanía de las enzimas de fase II, es decir, aquellas enzimas capaces de formar conjugados con el metabolito, que facilitan su excreción evitando los efectos adversos.

Por otra parte, la actividad tóxica o carcinogénica de los compuestos químicos dependerá no sólo del polimorfismo genético de la fase I y fase II, sino en gran medida de la exposición a los factores ambientales que las regulen.

A este respecto hay evidencias acerca de las interacciones genéticas de GSTM1 y los polimorfismos de los CYP450 y las interacciones genético-ambientales (humo de cigarro, alcoholismo etc.) con la relación y susceptibilidad a diferentes tipos de cáncer (26-29). Cabe mencionar que los polimorfismos en la GST, como deleciones, mutaciones (GSTM1) y deficiencias han demostrado ser buenos marcadores genéticos en varios tipos de cáncer (30), mostrando una correlación positiva entre genotipos únicos y combinados de CYP450 1A1 y GSTM1 en el cáncer de pulmón.

Las isoenzimas del CYP450 más estudiadas con relación al cáncer son: 2D6; 2C19; 2C17 y la 1A1, por su participación en la biotransformación de xenobióticos: hidrocarburos aromáticos, nitrosaminas, dioxinas, compuestos derivados del humo del cigarro, entre otras. En la fase II, destacan las GSTM1 (GSTMu) y GSTT1 (GSTpi) involucradas en la detoxificación de compuestos potencialmente cancerígenos (30).

En la carcinogénesis ambiental; se conocen más de 5 docenas de diferencias farmacológicas descritas en el *Homo sapiens* y al menos existen tres polimorfismos de la expresión CYP450, a saber la: acetilación, debrisoquine 4-hidroxilasa y aril hidroxilasa (1).

En la iniciación de la tumorigénesis por contaminantes químicos ambientales se requieren de al menos tres eventos, en los cuales el sistema CYP450 juega un papel importante en la formación de moléculas reactivas carcinogénicas que reaccionan con el ADN formando aductos, que escapan de los procesos usuales de reparación del ADN causando cambios de secuencia de las

bases y rearrreglos en el ADN (1), trayendo como consecuencia la activación de protooncogenes. Sin la expresión génica del CYP450 el metabolismo de estos químicos no ocurriría y por consiguiente no habría daño al ADN, sin embargo si estos no se metabolizan pueden acumularse en el cuerpo, alterar las funciones celulares, fisiológicas y favorecer al desarrollo de enfermedades, o tener un efecto tóxico.

### **MECANISMOS DE TOXICIDAD DE XENOBIÓTICOS POR EL SISTEMA CYP450 Y CARCINOGENESIS**

Básicamente, se pueden distinguir tres mecanismos para el desarrollo de la toxicidad del xenobiótico, a saber: por acúmulo de fármacos no metabolizados a causa de una deficiencia del sistema de CYP450, por efecto de la reactividad de los metabolitos producidos por CYP450 y por aspectos inmunológicos.

En el primer caso, la toxicidad se debe a la acumulación en cantidades excesivas de la droga no metabolizada, la cual dependerá de dos mecanismos, uno estrictamente genético por deficiencias genéticas y la otra por factores ambientales que influyen en la disminución de la actividad del CYP450, generalmente por inhibición con otros fármacos o xenobióticos.

En el segundo caso, es por la formación de metabolitos de naturaleza electrofílica o radicales libres resultantes de la actividad del CYP450, entre estos metabolitos tenemos a las quinonas, y a los epóxidos, compuestos que reaccionan con centros nucleofílicos ricos en electrones, como los grupos tioles o sulfhidrilos (SH) de la cisteína, el imidazol de la histidina y el OH de la serina o de las bases púricas y pirimídicas del ADN, entre otros. En el caso de los sulfhidrilos libres y las uniones disulfuro, éstos participan en una gran cantidad de actividades biológicas, como permeabilidad celular, condensación de cromosomas, segregación de cromosomas y son parte de la estructura proteica, en el centro activo de una gran cantidad de enzimas como metaloproteasas, caspasas, DNAsas, glutatión transferasas y las propias del sistema enzimático CYP450 y en los factores de transcripción.

Haciendo un paréntesis para subrayar la importancia de estos grupos, en el año 1979, Coutiño propuso, su participación en la inducción de mutaciones y aneuploidias por compuestos como los depolarizantes de membrana. Con el empleo del sistema de anafases, en ausencia del sistema metabolizante y a corto tiempo de exposición, detectó un incremento en los husos multipolares y la

segregación defectuosa de cromosomas. Coutiño, consideró que este efecto era a causa de cambios en la relación de SH, y los S-S de proteínas involucradas en la segregación cromosómica induciendo aneuploidias, tal es el caso del halotano y el tetracloruro de carbono entre otros (33, 34), éste último se le ha asociado con la carcinogénesis hepática.

Considerando el peso que tiene el metabolismo de drogas, en la producción de compuestos electrofílicos, altamente reactivos como los epóxidos donde su blanco directo es el ADN, no debemos olvidarnos que estos también de forma indirecta pueden alterarlo al unirse a proteínas, a través de los grupos tioles mismas que podrían estar asociados en la producción de mutaciones que conducirán a la carcinogénesis, y no sólo con la producción de aductos como podría ser el caso del metabolismo de la aflatoxina B1 y el tamoxifeno involucrados en carcinogénesis hepática.

Finalmente, el tercer mecanismo involucra aspectos inmunológicos, vistos desde dos perspectivas: 1.- La mayoría de los metabolitos altamente electrofílicos se unen covalente a grupos funcionales de proteínas tisulares - entre otros grupos tioles -, y actúan como sustancias antigénicas y como haptenos, iniciando la producción de autoanticuerpos causando autoinmunidad y toxicidad (20) y 2.- La expresión de los genes participantes en la producción de anticuerpos y la actividad de las enzimas del sistema CYP450, están asociadas de alguna manera, como lo sugieren algunos modelos experimentales, en donde los agentes inmunosupresores suprimen la expresión del CYP450 hasta un 60% (25), por lo cual, es probable que la inducción de anticuerpos también dependa de los mecanismos de inducción de CYP450, por otro lado, los genes de algunas globinas de la cadena de inmunoglobulinas están en los mismos cromosomas de algunos de los CYP450. Además, tanto la respuesta inmune como la química se ven afectados por hormonas esteroideas, y algunos inductores o inhibidores de la respuesta inmune afectan a la respuesta química y viceversa.

De tal manera, que es posible que los mecanismos de defensa química e inmune estén asociados y regulados de manera semejante o coordinadamente, ya que ambos requieren de la inducción de síntesis de proteínas, ya sea a través de factores de transcripción que interactúen con el receptores nucleares o directamente a través de los receptores nucleares.

Por último, la mayoría de los xenobióticos y los sustratos endógenos como ya se mencionó, son inductores del sistema de CYP450 y por su naturaleza lipofílica, están acoplados a receptores nucleares

(esteroideos) -actúan como factores de transcripción de genes- entre ellos el receptor constitutivo del androstano (CAR), ácido retinoico (RXR), receptor del pregnano (PXR), receptor de proliferación de peroxisomas (PPAR), y de hidrocarburos policíclicos (AhR), que inducen a los CYP450 2C9, 2B, 3A, 1A y 1B, respectivamente (8). La mayoría de los receptores nucleares, entre ellos los receptores esteroideos, poseen un dominio de cisteínas, por lo que nuevamente los grupos tioles parecen jugar un papel muy importante en la inducción de las enzimas del CYP450, de manera inespecífica por la gran mayoría de la xenobióticos y específica por los sustratos endógenos, así como, también de su participación en la respuesta inmune.

### **Xenobiótico en casa: Plata coloidal**


Finalmente, queremos exponer algunas consideraciones entorno a la plata coloidal, y considerarla como un xenobiótico y una molécula ideal en el modelo de la coordinación entre la respuesta inmune y la química.

La plata coloidal - coloide de plata unida a proteínas como albúmina o gnetina- se usa como desinfectante (de agua, frutas y verduras), y además se utiliza de manera crónica y sin ninguna restricción, pues las dosis son aparentemente inocuas; sin embargo, como todo metal, la plata tiene afinidad por los grupos tioles de las proteínas, entre ellas los receptores esteroides o nucleares y por lo mismo estaría actuando como un factor de transcripción, en genes asociados o relacionados ya sea con la defensa inmunitaria y/o la defensa química, es decir que podría actuar como xenobiótico y/o inmunógeno. Como toda molécula extraña, puede presentar ambas funciones a pesar que por sus características moleculares (peso molecular), funcionaría más como antígeno o hapteno, que como xenobiótico. Sin embargo, si consideramos que los genes pudieran ser regulados de manera muy similar, la plata coloidal afectaría ambos mecanismos de defensa. Mencionamos que tanto los genes para la familia del CYP450 y la globina de la cadena ligera se encuentran en el mismo cromosoma. Datos experimentales recientes apoyan el hecho que la plata induce la respuesta inmune y la respuesta química, pues se ha visto que induce la presencia del CYP450 en linfocitos cultivados e

incrementa el número de linfocito y células plasmáticas (34).

Por tanto, la plata coloidal puede representar un riesgo no sólo para el desarrollo de cáncer y enfermedades crónico degenerativas (asma, alergias, diabetes, hipertensión, problemas de tiroides, y renales), sino para los tratamientos médicos. Por ello, es de gran transcendencia, realizar estudios entorno a los polimorfismos de citocromos como biomarcadores de exposición ambiental, y su relación con la respuesta inmune, en este caso en la población expuesta a la plata coloidal con el fin de identificar sus implicaciones a la salud.

### **CONCLUSIONES**

Actualmente, estamos expuestos cotidianamente, a una serie de compuestos como aditivos alimenticios, colorantes, saborizantes, desinfectantes de alimentos como la plata coloidal, etc., aunados a los fármacos que se consumen y los propias hábitos alimenticios (grasas, endulcolorantes); es preocupante por el hecho que basados en lo supuesto por Doll y Peto, los cánceres se atribuyen en gran medida a sustancias químicas ambientales. Sabiendo la participación que tienen los mecanismos de defensa química de los organismos ante moléculas extrañas o xenobióticos y el desarrollo de cánceres, consideramos que el estudio del polimorfismo genético de las enzimas del sistema de defensa química (CYP450) resultará de gran utilidad como marcadores de exposición ambiental. Igualmente, los polimorfismos de las transferasas de la fase II, como la GST serán buenos marcadores de riesgo a cáncer por exposiciones ambientales. Por estas razones el estudio de la familia de CYTP450 en poblaciones, sería de gran utilidad como marcadores citotóxicos, tanto en la detección de componentes dañinos para el organismo como en complejos moleculares formados por compuestos inofensivos, ya que cada vez hay más aportaciones sobre las repercusiones entre las interacciones del metabolismo de sustratos endógenos esteroideogénicas con el de los xenobióticos. A todo esto, se le suma otro aspecto de interés, su asociación con la respuesta inmune, de gran relevancia con los procesos carcinogénicos, degenerativos y autoinmunes entre otros. 

## REFERENCIAS

1. Hong JP, GF, Gelboi HV, Yang CS. (1987) The induction of specific form of cytochrome P450 by fasting. *Biochem Biophys Res Commun* 142:1077-1083.
2. Huerta-Bustamante PA, Henríquez Huerta PA, Castillo Peñaloza RL, Carrasco Loza RA, Orellana M, Rodrigo Salinas MA (2003) Estudio comparativo del consumo crónico de vino tinto sobre la expresión y la actividad del citocromo P450 en el hígado y riñón de rata. *Med UNAB* 6:4-9.
3. Guengerich FP (1989) Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 29:241-264.
4. Guengerich FP (1994) Catalytic selectivity of human cytochrome P450 enzymes: relevance to drug metabolism and toxicity. *Toxicol Lett* 70:133-138.
5. Galli E, Feijoo L (2002) Citocromo P450 y su importancia clínica *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 65:187-202.
6. Autrup H, Daneshvar B, Dragsted LO, Gamburg M, Hansen M, Loft S, Okkels H, Nielsen F, Nielsen PS, Raffn E, Wallin H, Ehlert Knudsen L (1999) Biomarkers for exposure to ambient air pollution--comparison of carcinogen-DNA adduct levels with other exposure markers and markers for oxidative stress. *Environ Health Perspect* 107:233-238.
7. Morales-Olivas FJ (2005) Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin Esp* 124:782-789.
8. Donato-Martin T (2005) ¿Que es el citocromo y como funciona? [http://www.uv.es/jcastell/citocromo\\_P450.pdf](http://www.uv.es/jcastell/citocromo_P450.pdf).
9. Orella M, Guajardo V (2004) Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Revista Médica de Chile* 132:85-94.
10. Elizondo-Azuela G (2004) Use of gene knockout and transgenic mouse models to understanding cyp450 regulation and function applications on pharmacology and toxicology. [http://74.125.155.132/scholar?q=cache:OU1cW71vbX0J:scholar.google.com/&hl=es&as\\_sdt=2000](http://74.125.155.132/scholar?q=cache:OU1cW71vbX0J:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=2000).
11. Zand R, Nelson SD, Slattery JT, Thummel KE, Kalthorn TF, Adams SP, Wright JM (1993) Inhibition and induction of cytochrome P4502E1-catalyzed oxidation by isoniazid in humans. *Clin Pharmacol Ther* 54:142-149.
12. Pankow D, Schror K (1994) Acetylsalicylic acid inducer of cytochrome P450 2E1. *Arch Toxicol* 68:261-265.
13. Ekstrom G, Ingelman-Sudberg M (1989) Rat liver microsomal NADH-supported oxidase activity and lipid peroxidation dependet on ethanol-inducible cytochrome P450. *Biochem Pharmacol* 38:1313-1319.
14. Maya J (1995) Citocrome P450 2E1 y diabetes. *Colombia Medical* 26:26-29.
15. Santiago C, Bandres F, Gómez-Gallego F. (2002) Polimorfismo del citocromo P450: Papel como marcador biológico. *Medicina del Trabajo* 11:130-140.
16. Koop R (2005) Combinatorial biomarkers: from early toxicology assays to patient population profiling. *Reviews DDT* 10: 781-788.
17. Garcia E (2005) Presencia de citocromo P450 en las especies de coral *Siderastrea siderae* y *Montastraea faveolata* del Caribe *Ciencias Marinas*, 41 1ª. <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/480/48031103.pdf>.
18. Gutierrez R (2004) Farmacogenética personalizada. *Revista Cubana de Farmacia* 38(3):1-5.
19. Omura T, Sato R (1964) The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 239(7):2370-2378.
20. Chilo NH (1999) El citocromo P450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por drogas. *Enfermedades del Aparato digestivo* 2:34-37.
21. Wrigton SA, Steves JC (1992) The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism . *Crit Rev Toxicol* 20(1):1-21.
22. Fernández-Salguero P, Hoffman SM, Cholerton S, Mohrenweiser H, Raunio H, Rautio A, Pelkonen O, Haung JD, Evans WE, Idle JR Gonzalez FJ (1995) A genetic polymorphism in coumarin 7 hidroxilation: sequence of the human CYP 2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles. *Am J Humnan Genet* 57(3):651-660.
23. Raunio H, Rautio A, Gullsten H, Pelkonen O (2001) Polymorphisms of CYP2A6 and its practical consequences. *Br J Clin Pharmacol* 52(4):357-363.
24. Tanaka Y, Sasaki M, Shiina H, Tokizane T, Deguchi M, Hirata S, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Urakami S, Kawakami T, Kaneuchi M, Pookot D, Igawa M, Okuyama A, Ishii N, Dahiya R (2006) Catechol- O- Methyltransferase gene polymorphims in bening prostatic hyplasia and sporadic prostate cancer *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(2):238-244.
25. González FJ, Jaiswal AK, Nebert DW (ed.) (1986) *Genes: Evolution, Regulation and Relationship to human Cancer and Pharmacogenetics*. Cold Spring Harbor Laboratory, New York.
26. Autrup JL, Thomassen LH, Olsen JH, Wolf H, Autrup H (1999) Glutathione S-transferases as risk factors in prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 8:525-532.
27. Kuen Lee, Cáceres D, Nelson V, Csendes A, Rios H, Quiñonez L (2006) Variantes alélicas de CYP1A1 y GSTM1 como biomarcadores de suceptibilidad a cáncer gástrico: Influencia de los hábitos tabáquico y alcohólico. *Revista Médica de Chile* 134:1107-1115.

28. Acevedo C, Opazo JL, Huidobro C, Cabezas J, Iturrieta J, Quinones Sepúlveda L (2003) Positive correlation between single or combined genotypes of CYP1A1 and GSTM1 in relation to prostate cancer in Chilean people. *Prostate* 57:111-117.
29. Quinones L, Lucas D, Godoy J, Cacéres D, Berthou F, Varela N, Lee K, Acevedo C, Martínez L, Aguilera AM, Gil L (2001) CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett*, 174(1):35-44.
30. Quinones L, Lee K, Varela FN, Escala M, García K, Godoy L, Castro A, Soto J, Saavedra I, Cáceres D (2006) Cancer pharmacogenetics: study of genetically determined variations on cancer susceptibility due to xenobiotic exposure. *Rev Med Chile* 134(4): 499-515.
31. Guengerich FP, Kim DH, Iwasaki M (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol* 4:168-179.
32. Rebbeck T, Walker AH, Jaffe JM, White DI, Wein AJ, Malkowicz SB (1999) Glutathion S transferase-mu(GSTmu and theta (GSTT1) genotypes in the etiology of prostata cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:283-287.
33. Coutino RR (1979) Analysis of anaphase in cell culture: an adequate test system for the distinction between compounds which selectively alter the chromosome structure or the mitotic apparatus. *Environ Health Perspect* 31:131-136.
34. Coutiño Rodríguez EMdR (1979) Análisis de anafases en células en cultivo: Un sistema adecuado para la distinción de compuestos que alteran selectivamente la estructura cromosómica o el aparato mitótico, tesis de maestría de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNAM, México D.F p65.