

## Artykuł poglądowy

### Review article

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

JAROSŁAW SOBIŚ<sup>1</sup>, MAGDALENA PIEGZA<sup>1</sup>, ŁUKASZ KUNERT<sup>1</sup>,  
MONIKA RYKACZEWSKA-CZERWIŃSKA<sup>2</sup>, PIOTR W. GORCZYCA<sup>1</sup>

## Aspekty psychiatryczne aktywności enzymów cytochromu P450

### *Psychiatric significance of the cytochrome P450 enzymes activity*

1. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii
2. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Zdrowia Publicznego, Katedra Toksykologii i Uzależnień, Zakład Toksykologii i Ochrony Zdrowia w Środowisku Pracy

#### STRESZCZENIE

Cytochromy P450, rodzina hemoprotein, odgrywają ważną rolę w oksydacji leków, toksyn, a także związków endogennych, np. neuroprzekaźników. Ilościowo najwięcej przemian metabolicznych ksenobiotyków zachodzi w wątrobie, jednak mózgowy metabolizm leków wpływa na przemiany i farmakodynamiczne efekty leków psychotropowych w miejscu ich działania. Okazuje się, iż poziom CYP2D6 jest wyższy u palących papierosy i u alkoholików. Ekspresja CYP2D6 w mózgu i aktywność enzymu koreluje z poziomem białek i mRNA.

Lokalny, mózgowy metabolizm leków może odbywać się za sprawą ekspresji CYP2D6. Metabolizm ten, poprzez potencjalne modulowanie neuroprzekaźnictwa, może brać udział w różnej czułości i międzyosobniczej zmienności reakcji na leczenie psychotropowe.

#### ABSTRACT

The cytochromes P450, a family of heme proteins, play an important role in the oxidation of drugs, toxins, as well as endogenous substrates, e.g. neurotransmitters. Quantitatively, the liver is the major drug metabolizing organ; however, the metabolism of drugs in the brain could modulate the pharmacological and pharmacodynamic effects of psychoactive drugs at their site of action.

Interestingly, CYP2D6 levels are higher in many brain regions of human smokers and alcoholics. CYP2D6 is expressed in brain regions and that enzyme activities correlate with protein and mRNA levels.

Constitutive expression of CYP2D6 in CNS may create a local environment of drug metabolism, which – along with the potential neurotransmitter modulation – may contribute to altered sensitivity and inter-individual variability in psychotropic drug response.

---

**Słowa kluczowe:** mózg, cytochrom P450, substraty, induktory, znaczenie biologiczne

**Key words:** brain, cytochrome P450, substrates, inductors, biological significance

---

#### WSTĘP

Biotransformacja leków kojarzona jest przede wszystkim z wątrobą i cytochromem P450 – grupą enzymów o budowie hemoprotein. Enzymy te biorą

udział w metabolizmie większości leków i różnych substancji egzogennych oraz metabolizują niektóre substancje endogenne, takie jak: hormony steroidowe, kwas arachidonowy, neuroprzekaźniki czy cholesterol. Cytochromy są zlokalizowane w wątrobie,

jelitach, sercu, płucach, skórze i mózgu. Wątrobowy cytochrom P450 składa się z ponad 30 enzymów o zróżnicowanej specyficzności substratowej. W metabolizmie leków psychotropowych najważniejszą rolę odgrywają: CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2. Jednak metabolizm większości leków zależy od bardzo wielu czynników, często nieznanych, a nie tylko od białek enzymatycznych wątroby. O złożoności zagadnienia niech świadczy fakt, iż większość białek enzymatycznych, a ściślej genów zawierających o nich informacje, podlega polimorfizmom genetycznym i stałym wpływom środowiskowym na poziomie transkrypcyjnym, potranskrypcyjnym czy potranslacyjnym. Przykładem powyższych zjawisk może być gen *CYP2D6* zlokalizowany w chromosomie 22, występujący w ponad 70 postaciach polimorficznych, z czego 10 postaci wiąże się z brakiem enzymu lub syntezą enzymu pozbawionego aktywności. Pozostałe allele kodują enzym o prawidłowej, zwiększonej lub w różnym stopniu zmniejszonej aktywności katalitycznej. Uwarunkowania genetyczne odpowiadają za aktywność enzymu *CYP2D6* w niecałych 80%. W 20% to czynniki środowiskowe odpowiadają za aktywność enzymu.

Każdy psychiatra w swojej pracy styka się z pacjentami lekoopornymi. Zleca stosowanie odpowiednich leków dla danego obrazu klinicznego przez określony czas, we właściwych dawkach. Ale i te działania często zawodzą. Zapewne wielu lekarzy lekooporność rozważa od strony stanu somatycznego pacjenta, gdyż procesy patofizjologiczne wywierają wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, np. w trakcie gorączki wiele ksenobiotyków łatwiej pokonuje barierę krew-mózg. Dodatkowo analizowane są możliwe interakcje lekowe w trakcie złożonego leczenia (polipragmazja), dla przykładu: ograniczona skuteczność przeciwpsychotyczna kwetiapiny spowodowana dołączeniem karbamazepiny (silny induktor *CYP3A4*). Wyklucza się ewentualne zaburzenia hormonalne – głównie oznaczając poziomy w surowicy hormonów TSH, T3 i T4 oraz niedobory witamin. Ale chyba wyjątkowo rzadko bierze się pod uwagę szybkość metabolizowania leków przez wątrobowe cytochromy P450.

Zanim pojawią się szersze możliwości kliniczne genotypowania i fenotypowania, czyli uzyskania pewnej wiedzy o polimorfizmie danego genu *CYP*, jak i aktualnej aktywności konkretnego izozymu *CYP*, można w pewnych bardzo ograniczonych sytuacjach klinicznych pewne pośrednie informacje uzyskać na podstawie badania poziomu leku we krwi. Chodzi tu głównie o trójpierścieniowe leki

przeciwdepresyjne (TLPD), walproiny, karbamazepinę, klozapinę. Najwiarygodniejsze informacje z pomiarów zyskujemy, oznaczając poziom litu, czy to w klinice, czy to w toksykologii. W lekoopornych depresjach nierzadko poziom TLPD jest w tzw. okienku terapeutycznym, a wyniki leczenia okazują się niezadowalające (Michels i Marzuk 1993).

Według niektórych uczonych korzystne efekty terapeutyczne słabo korelują z poziomem leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych we krwi (Kalow i Tyndale 1992).

Wydaje się, że określenie poziomu leku we krwi pozwala zwiększyć głównie bezpieczeństwo terapii, a w znacznie mniejszym stopniu jej efektywność.

## CYTOCHROM P450 W MÓZGU

W 1977 roku Sasami i wsp. jako pierwsi dokonali oceny ilościowej mikrosomalnego P450 w mózgu zwierzęcym (Sasami i wsp. 1977).

W latach dziewięćdziesiątych doskonalono i wykorzystywano wiele technik biochemiczno-molekularnych, ilościowo-jakościowych potwierdzających istnienie i lokalizację cytochromu P450 w mózgu ludzkim oraz zwierzęcym (Yu i wsp. 2002).

Badania były nakierowane na detekcję zarówno mRNA i/lub białka cytochromu P450 mózgu ludzkiego *post mortem* (Funae i wsp. 2003; Chinta i wsp. 2002).

Mimo że oceniany poziom enzymów *CYP* w mózgu może odpowiadać od 1% do 4–10% poziomów wątrobowych, to jednak w niektórych neuronach i strukturach anatomicznych mózgu poziomy enzymów *CYP* są wyraźnie wyższe niż w wątrobie (Warner i wsp. 1988; Miksys i wsp. 2000; Pai i wsp. 2004).

Rozmieszczenie podrodzin *CYP*, np. *CYP2A*, *CYP2B*, *CYP2C*, *CYP2D*, ma charakter heterogeny i można je znaleźć w neuronach, komórkach glijowych, komórkach tworzących tzw. barierę krew-mózg i miejscach poza tą barierą, m.in. w splotach naczyńiówkowych, gdzie pełnią funkcję ochronną – chronią przed toksynami i metabolitami niebezpiecznymi dla komórek mózgowych. Najlepiej i najwcześniej rozpoznano lokalizację *CYP2D6* w mózgu człowieka; najwyższe poziomy stwierdzono w komórkach kory mózgu, mózdzku (komórki ziarniste i Purkinjego) i w komórkach piramidowych hipokampa (Chinta i wsp. 2002; Siegle i wsp. 2001; Miksys i Tyndale 2002; Miksys i wsp. 2002).

Zaś rozmieszczenie w neuronie jest następujące: błony mitochondrialne, błony plazmatyczne, retikulum endoplazmatyczne, aparat Golgiego (Miksys i Tyndale 2004; Seliskar i Rozman 2007).

## SUBSTRATY I INDUKTORY MÓZGOWYCH ENZYMÓW CYP

### Nikotyna

Od ponad dwudziestu lat wiadomo, iż nikotyna selektywnie indukuje izozymy P450 określonych regionów mózgu w sposób niezależny i różny od indukcji wątrobowego P450 (Anandatheerthavarada i wsp. 1993). Z farmakokinetycznego punktu widzenia (interakcji lekowych) istotna jest zależność nikotynowa, czyli powtarzalne stosowanie nikotyny, a nie doraźny i okazjonalny „dymek”. Na poziomie wątrobowym należy zawsze brać pod uwagę indukcję CYP1A2 powodowaną paleniem tytoniu (Szewczuk-Bogusławska i Grzesiak 2007). W związku z tym w okresie intensywnego i początkowego leczenia psychozy, np. kłozapiną, niepodobna zalecać nagłego odstawienia tytoniu. W przypadku cytochromu P450 mózgowego, indukcja nikotyną dotyczy głównie CYP2B6 i CYP2D6. W obu sytuacjach zwiększenie ilości białka enzymatycznego danego CYP zachodzi tylko w mózgu (Miksys i wsp. 2000; Miksys i Tyndale 2009; Miksys i wsp. 2004; Funck-Brentano i wsp. 2005).

Dlaczego wskazany problem jest ważny? Izoenzymy CYP biorą udział w metabolizmie leków działających ośrodkowo; uczestniczą w aktywacji/inaktywacji toksyn; wreszcie zaangażowane są w przemiany neuroprzekaźników, neuromodulatorów, neurosteroidów i innych endogennych związków (Miksys i wsp. 2003).

Należy podkreślić, że dla danych zjawisk nie jest istotny sposób podania nikotyny. W grę wchodzi bierne palenie oraz tzw. nikotynowa terapia zastępcza.

Nie jest do końca poznany mechanizm indukcji cytochromu P450 przez tytoń. Można zaproponować kilka różnych wyjaśnień tego zjawiska, np. tkankowo swoiste ekspresje czynników transkrypcyjnych i/lub receptorów, indukcja izoform specyficznych dla tkanki mózgowej, a nieobecnych w wątrobie (Pavek i Dvorak 2008; Miksys i Tyndale 2013).

Pewne wreszcie badania wskazują na podobne mechanizmy zwiększające aktywność enzymów CYP2D (poziom translacyjny i potranslacyjny) nikotyny i kłozapiny oraz toluenu (model zwierzęcy) (Yue i wsp. 2008).

### Alkohol

Uzależnienie od alkoholu może po wielu latach skutkować uszkodzeniem mózdzku i hipokampa, dające w rezultacie zaburzenia motoryczne i zaburzenia pamięci. Zmianom makro- i mikroskopowym mogą towarzyszyć zmiany w aktywności enzymów mózgowego cytochromu P450. W badaniach *post*

*mortem* stwierdzono wzrost poziomu białek enzymatycznych CYP2D6 w wymienionych uszkodzonych strukturach anatomicznych. Według niektórych autorów behawioralne i toksykologiczne efekty etanolu wynikają pośrednio ze stałej lub powtarzalnej indukcji CYP2D6, a bezpośrednio ze wzmożonego obrotu (*turnover*) neuroprzekaźników – dopaminy (DA) i serotoniny (5-HT), wzrostu wytwarzania związków pochodnych interakcji DA i 5-HT z aldehydem octowym i etanolem. (Hiroi i wsp. 1998; Uzbay i wsp. 2000; Uzbay i wsp. 1998; Faraj i wsp. 1994).

Podwyższony poziom CYP2D6 u alkoholików (w mniejszym stopniu u osób palących) może przyczyniać się do wzmożonej wrażliwości na leki działające ośrodkowo. Znany jest fakt częstszych interakcji lekowych u osób uzależnionych (Lieber 1999).

Na poziomie wątroby interakcje dotyczą głównie indukcji przez etanol CYP2E1 (przewlekłe stosowanie). Jednorazowe spożycie dużej ilości alkoholu hamuje CYP2E1 (i inne CYP) i wypiera leki z połączeń białkowych (z albuminą) w surowicy. Stąd ciężkie, niekiedy śmiertelne zatrucia (Szewczuk-Bogusławska i Grzesiak 2007).

### Leki

Wspomniano we wstępie, iż czynniki środowiskowe odpowiadają w ok. 20% za aktywność enzymu CYP2D6. Leki będące substratami CYP2D6 mogą hamować aktualną aktywność białka i tym samym zmienić szybkość katalizowanych przez nie procesów utleniania (Grzesiak i Beszłej 2007; Zanger i wsp. 2004). Dzieje się tak po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) – paroksetyny lub fluoksetyny – silnych inhibitorów enzymu CYP2D6 (tzw. fenokopia). Dołączenie innych leków metabolizowanych przez to białko enzymatyczne może zaowocować znacznym wzrostem poziomu w surowicy dodanych medykamentów, a w konsekwencji licznymi działaniami niepożądanymi.

Co ciekawe, silne inhibitory CYP2D6, np. wymienione wyżej leki z grupy SSRI, mogą hamować swój własny metabolizm. Dzieje się tak dlatego, że są zarazem substratami dla tego izozymu. Zjawisko takie nazywamy autofenokopią. Mamy z nim do czynienia na przykład wówczas, kiedy osoba prawidłowo metabolizująca – fenotyp EM (*extensive metabolizer*) staje się osobą wolno metabolizującą – fenotyp PM (*poor metabolizer*) w trakcie stosowania paroksetyny czy fluoksetyny. Po odstawieniu leku dopiero po kilku tygodniach enzym wraca do aktywności sprzed okresu stosowania leku. W tym konkretnym przykładzie wynika to z bardzo długiego okresu półtrwania

fluoksetyny oraz inhibicyjnych właściwości norfluoksetyny. Natomiast po stosowaniu paroksetyny enzym musi odtworzyć się *de novo*, ponieważ paroksetyna hamuje białko enzymatyczne w sposób nieodwracalny (Szewczuk-Bogusławska i Grzesiuk 2007; Charlier i wsp. 2003; Zourková i Hadasová 2003).

Innym ciekawym zagadnieniem, bezpośrednio związanym z mózgowym cytochromem P450, było badanie dotyczące kodeiny. Kodeina – lek przeciwbólowy i przeciwkaszlowy – metabolizowana jest w organizmie na dwa sposoby. Pierwszy szlak metaboliczny to N-demetylacja do norkodeiny za sprawą CYP3A4, a następnie glukuronidacja (główny szlak metaboliczny – *major pathway*). W poniżej 10% metabolizm kodeiny zachodzi szlakiem O-demetylacji do morfiny za sprawą CYP2D6 (*minor pathway*) (Mortimer i wsp. 1990; Sindrup i wsp. 1992a; Sindrup i wsp. 1992b; Gasche i wsp. 2004; Kirchheiner i wsp. 2006).

Ten silny opiatowy metabolit wydaje się odpowiadać za kliniczne działanie kodeiny. Dzięki badaniom na modelu zwierzęcym już 20 lat temu wysunięto tezę, iż działanie metabolitu kodeiny (*minor pathway*) w mózgu – za sprawą CYP – może decydować o działaniu przeciwbólowym (Chen i wsp. 1990).

To, że właśnie efektem tego szlaku metabolicznego jest morfina, potwierdza fakt, iż tylko u prawidłowo metabolizujących osobników (fenotyp EM CYP2D6) rozwija się działanie przeciwbólowe, zaś osobniki wolno metabolizujące – fenotyp PM CYP2D6 – takiego działania nie doświadczają (Sindrup i wsp. 1992b; Conroy i wsp. 2010).

Ryzyko zatrucia kodeiną, nawet terapeutycznymi dawkami, rośnie oczywiście u osób o ultraszybkim metabolizmie, m.in. za sprawą zwielokrotnienia (multiduplikacji) genu *CYP2D6*, (nie poznano dotąd wszystkich przyczyn ultraszybkiego metabolizmu; zwielokrotnienie genu przy obecnych metodach genotypowania często bywa nieoznaczalne) (Gasche i wsp. 2004; Dalen i wsp. 1997).

Jak wspomniano wcześniej, poziom leków we krwi słabo koreluje z efektami terapeutycznymi. Ilość leku przedostająca się do OUN jest słabo przewidywalna ze względu na barierę krew-mózg. W aspekcie czynnościowym bariery pod uwagę bierze się glikoproteinę P oraz niektóre cytochromy (Ramakrishnan 2003; Kornhuber i Bleich 2006; Zhou 2008; Carson i wsp. 2002).

Lepszą przenikalnością w przedostawaniu się do mózgu cechują się leki lipofilne. Coraz więcej danych wskazuje, iż leki psychotropowe w szerszym znaczeniu, czyli wszelkie leki o działaniu ośrodkowym, swoje zasadnicze efekty osiągają dzięki metabolizmowi w mózgu. Dzieje się to głównie za spr-

wą izozymów CYP (Chinta i wsp. 2002; Haining i Nichols-Haining 2007).

Niewykluczone, że zarówno początek, jak i efekt terapeutyczny leków psychotropowych zależy od metabolizmu mózgowego; działanie przeciwbólowe, a przynajmniej jego początek – w wypadku kodeiny – zależy tylko od morfiny powstałej w OUN, a nie w wątrobie (Chen i wsp. 1990).

Międzyosobnicze różnice w reakcji na lek również mogą zależeć od lokalnego metabolizmu (Britto i Wedlund 1992; Miksys i Tyndale 2009).

Świetnym przykładem powyższych rozważań niech będzie alprazolam (triazolowa pochodna benzodiazepiny), szeroko stosowany lek przeciwlękowy. W wątrobie metabolizowany jest do 4-hydroksyalprazolamu (4-OHALP) i do  $\alpha$ -hydroksyalprazolamu ( $\alpha$ -OHALP). Wyraźnie bardziej aktywnym metabolitem alprazolamu jest  $\alpha$ -OHALP (77% aktywności farmakologicznej macierzystego leku), pomimo iż powstaje go znacznie mniej niż 4-OHALP (Sethy i Harris 1982).

Poziom hydroksylowanych metabolitów we krwi jest wyraźnie niższy niż alprazolamu (*parent drug*), stąd uważano, iż nie odgrywają ważniejszej roli w działaniu anksjolitycznym (Von Moltke i wsp. 1993).

Pierwszym badaniem na modelu ludzkim (*post mortem*) oraz zwierzęcym było badanie Harish V. Pai i wsp. pokazujące, iż działanie psychotropowe alprazolamu zależy głównie od tworzenia hydroksylowanych pochodnych ( $\alpha$ -OHALP, 4-OHALP) w mózgu za sprawą CYP3A, w sposób niezależny od poziomu tych pochodnych w surowicy (Pai i wsp. 2002).

CYP3A znajduje się w neuronach głównie kory mózgu, mózdzku, hipokampa w sąsiedztwie miejsc wiążących benzodiazepiny w receptorze GABA-A, czyli metabolizm mózgowy alprazolamu do aktywnych pochodnych zachodzi w miejscu działania tego leku. Mimo że poziomy P450 w mózgu są o wiele niższe niż w wątrobie,  $\alpha$ -OHALP jest wytwarzany relatywnie w większej ilości.

Według nowszych danych hydroksymetabolity alprazolamu powstałe w wątrobie nie przenikają przez barierę krew-mózg. Można więc ostatecznie powiedzieć, że działanie psychotropowe tej benzodiazepiny zależy tylko i wyłącznie od jej metabolitów wytwarzanych w mózgu i działających *in situ* (Agarwal i wsp. 2008).

Zasadniczo istotą metabolizmu większości leków jest taka ich biotransformacja, aby wytworzone metabolity miały charakter hydrofilny i aby łatwo przez nerkę mogły zostać wydalone. Hydroksymetabolity leków psychotropowych powstałe w mózgu najprawdopodobniej mają wydłużony czas połowicznego rozpadu i wydłużoną eliminację poza tkankę nerwową.

Poza alprazolamem badano wiele innych leków psychotropowych, m.in. amitryptylinę, imipraminę i dezypraminę. Wiele na to wskazuje, iż lokalny metabolizm w tkance mózgowej może decydować o działaniu psychotropowym tych leków.

W biotransformację leków zaangażowane są izozymy wielu podrodzin cytochromu P450, a jej mechanizmy badane są przede wszystkim na modelu zwierzęcym; tkanka mózgowa człowieka dostępna jest tylko *post mortem* i dlatego te badania mają ciągły charakter wstępny (Chinta i wsp. 2005; Voirol i wsp. 2000; Narimatsu i wsp. 1999; Thompson i wsp. 1998; Kawashima i wsp. 1996; Sequeira i Strobel 1996).

### Substraty endogenne

Kolejnym pośrednim dowodem na istnienie i istotną funkcją biologiczną cytochromu P450 w mózgu były badania dotyczące wybranych cech osobowości spośród ludzi o uprzednio znanym (zbadanym) fenotypie CYP2D6 EM i PM. Wyniki wskazywały, iż osoby wolno metabolizujące (PM) wykazywały większe skłonności do reakcji lękowych i gorzej radziły sobie w sytuacjach społecznych niż osoby o fenotypie szybkiego (prawidłowego) metabolizmu (EM). Konkluzje z tych badań zawierały stwierdzenie, iż CYP2D6 w mózgu ludzkim ma endogenne substraty, np. neuroprzekazniki (Bertilsson i wsp. 1989; Llerena i wsp. 1993).

Ewolucyjnie rzecz ujmując, lepsze przystosowanie organizmów zwierzęcych do środowiska cechuje heterozygoty, zaś osobniki PM2D6 są homozygotami!

Dopamina wytwarzana jest z tyrozyny dzięki kilku dobrze poznanym enzymom (najważniejszy z nich to hydroksylaza tyrozyny). W latach 90. XX wieku Toyoko Hiroi wraz ze współpracownikami przedstawił inny szlak metaboliczny wytwarzania dopaminy, a mianowicie z tyraminy pochodzącej ze źródeł zarówno zewnętrznych, jak i endogennych. W sposób przekonywający badacze ci określili udział izoformy cytochromu P450 CYP2D6 w tworzeniu dopaminy (na modelu zwierzęcych mikrosomów wątrobowych), wspominając, że aminy śladowe, takie jak tyramina, mogą za sprawą CYP2D6 również w mózgu stanowić cenne źródło neuroprzekaznika (Hiroi i wsp. 1998).

Również na modelu zwierzęcym wykazano, że wiele endogennych związków w organizmie pod wpływem CYP2D6 może być przekształcanych w neuroprzekazniki i neuromodulatory. Dla przykładu: wiele pochodnych fenyletylaminowych (tyramina, oktopamina, synefryna) może być źródłem dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny (Funae i wsp. 2003; Yu i wsp. 2003).

Jeszcze ciekawszym odkryciem było ujawnienie, iż 5-metoksytryptamina (5-MT) – neuromodula-

tor, metabolit i zarazem prekursor melatoniny – jest specyficznym, endogennym substratem CYP2D6. Co najważniejsze, ten silny serotonergiczny neuromodulator może stanowić źródło serotoniny (5-HT). Stało się jasne, że cytochrom P450 CYP2D6 spełnia niezbędną funkcję w obiegu serotoninowo-melatoninowym i w związku z tym wywiera wpływ na nastrój i zachowanie zwierząt.

Ekstrapolacje na zjawiska neurofizjologiczne i patofizjologiczne u człowieka nasunęły się same. Badacze wykorzystujący modele zwierzęce odważnie pytali o wpływ polimorfizmu genu CYP2D6 i w związku z tym zastanawiali się nad 10-proc. częścią populacji rasy kaukaskiej nie posiadającą aktywnych enzymów CYP2D6 (Yu i wsp. 2003a; Ozdemir i wsp. 2006; Yu i wsp. 2003b; Stingl i wsp. 2013).

Poza funkcją neuroprzekaznika i neuromodulatora, CYP2D6 odgrywa ważną rolę w mózgowych przemianach neurosteroidów, m.in. progesteronu i allopregnanolonu (Funae i wsp. 2003; Hiroi i wsp. 2001).

Wiele wskazuje na to, iż izoenzymy różnych podrodzin CYP uczestniczą w ważnych szlakach metabolicznych przebiegających w mózgu. Dla przykładu CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6 metabolizują 5-HT do hydroksylaminy, która przekształcana jest najprawdopodobniej w tlenek azotu (NO). Wcześniej biotransformację serotoniny wiązano z monoamino-oksydazą typu A (MAO-A), a produkcję tlenu azotu z L-argininą i enzymem – syntazą NO. To ważne dlatego, że tlenek azotu jest ważnym modulatorem uczestniczącym w uwalnianiu neurotransmiterów oraz ma właściwości wazodylatacyjne, czyli wpływa na regionalny przepływ krwi, oczywiście gdy śródbłonek jest nieuszkodzony (Fradette i wsp. 2004; Gervasini i wsp. 2004).

### PODSUMOWANIE

Celem artykułu było zaprezentowanie wybranych informacji dotyczących cytochromu P450 komórek mózgowych, jego lokalizacji i częściowo poznanych funkcji. Większość danych pochodzi z badań na modelu zwierzęcym. Badania mRNA i białek pochodnych genów ludzkiego cytochromu P450 możliwe są tylko *post mortem* i to w ciągu kilkudziesięciu godzin od zgonu (z uwagi na denaturację białek). Informacje płynące z tych kilkudziesięciu badań wskazują na istotne znaczenie izozymów mózgowych nie tylko w aspekcie metabolizmu ksenobiotyków (m.in. leków), ale także „działania” neuroprzekazników, a co za tym idzie – lepszego zrozumienia zaburzeń neuropsychiatrycznych. Szeroko rozumiana

neurotoksyczność ksenobiotyków ściśle związana jest z mózgowym cytochromem P450, o czym warto pamiętać, gdy stosujemy leki w dawkach maksymalnych lub wyższych. Oczywiście dawki wyższe niż maksymalne znajdują usprawiedliwienie tylko wówczas, gdy wiemy, że u pacjenta metabolizm CYP2D6 przebiega ultraszybko (zwielokrotnienie genu *CYP2D6*), a zastosowany lek metabolizowany jest przede wszystkim przez ten izozym. Warto nadmienić, iż CYP2D6 ma małą pojemność katalityczną i posiada wiele silnych inhibitorów.

W artykule nie podano informacji dotyczących uzależnienia od środków psychoaktywnych, nie cytowano badań dotyczących ekspresji cytochromu w guzach mózgu w aspekcie metabolizmu *in situ* cytostatyków czy toksycznego wpływu pestycydów.

Cytochrom P450 posiadają nawet organizmy prokariotyczne, a wszelkie rośliny i zwierzęta żyją i funkcjonują w stałym kontakcie ze środowiskiem właśnie dzięki temu złożonemu systemowi białek enzymatycznych. W jakimś sensie powstanie gatunków ludzkich (*Homo*) oraz późniejsze przystosowanie się poszczególnych już ras *Homo sapiens* odbyło się dzięki polimorficznemu genom cytochromu P450.

## PIŚMIENNICTWO

- Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, Ryder D, Hyde TM, Kleinman JE, Strobel HW, Ravindranath V. Drug metabolism in human brain: high levels of cytochrome P4503A43 in brain and metabolism of anti-anxiety drug alprazolam to its active metabolite. *PLoS ONE* 2008; 3(6): e2337. doi: 10 1371.
- Anandatheerthavara HK, Williams JF, Wecker L. The chronic administration of nicotine induces cytochrome P-450 in rat brain. *J Neurochem* 1993; 60: 1941–1944.
- Bertilsson L, Alm C, De Las Carreras C, Widen J, Edman G, Schallin D. Debrisoquine hydroxylation polymorphism and personality. *Lancet* 1989; 1: 555.
- Britto MR, Wedlund PJ. Cytochrome P-450 in the brain. Potential evolutionary and therapeutic relevance of localization of drug-metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos* 1992; 20: 446–450.
- Carson SW, Ousmanou AD, Hoyler SL. Emerging significance of P-glycoprotein in understanding drug disposition and drug interactions in psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (1): 67–81.
- Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit* 2003; 25 (6): 738–742.
- Chen ZR, Irvine RJ, Bodiner F, Somogy AA. Morphine formation from codeine in rat brain: a possible mechanism of codeine analgesia. *Life Sci* 1990; 46: 1607–1611.
- Chinta SJ, Kommaddi RP, Turman CM, Strobel HW, Ravindranath V. Constitutive expression and localization of cytochrome P-450 1A1 in rat and human brain: presence of a splice variant form in human brain. *J Neurochem* 2005; 93: 724–736.
- Chinta SJ, Pai HV, Upadhy S.C, Boyd MR, Ravindranath V. Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme, cytochrome P4502D in human brain. *Mol Brain Res* 2002; 103: 49–61.
- Conroy JL, Fang CH, Gu J i in. Opioids activate brain analgesic circuits through cytochrome P450/epoxygenase signaling. *Nature Neurosci* 2010; 13: 284–286.
- Dalen P, Frengell C, Dahl ML, Sjoqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543–544.
- Faraj BA, Davis DC, Camp VM, Mooney AJ, Holloway T. The effect of cocaine abuse on plasma levels of sulfated dopamine and salsolinol in alcoholics. *Alcohol* 1994; 11: 337–342.
- Fradette C, Yamaguchi N, Souich P. 5-hydroxytryptamine is biotransformed by CYP2C9, 2C19 and 2B6 to hydroxylamine, which is converted into nitric oxide. *B J Pharmacology* 2004; 141: 407–414.
- Funae Y, Kishimoto W, Cho T, Niwa T, Hiroi T. CYP2D in the brain. *Drug Metabol Pharmacokin* 2003; 18 (6): 337–349.
- Funck-Brentano C, Boelle PY, Verstuyft C. Measurement of CYP2D6 and CYP 3A4 activity in vivo with dextromethorphan: sources of variability and predictors of adverse effects in 419 healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 821–829.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Eng J Med* 2004; 27, 351: 2827–2831.
- Gervasini G, Carrillo JA, Benitez J. Potential role of cerebral cytochrome P450 in clinical pharmacokinetics: modulation by endogenous compounds. *Clin Pharmacokinetics* 2004; 43 (11): 693–706.
- Grzesiak M, Beszlej J. Badania farmakogenetyczne związane z farmakokinetyką leków psychotropowych i ich znaczenie kliniczne. W: *Farmakogenetyka w psychiatrii*. Beszlej J, Szewczuk-Bogusławska M, Grzesiak M (red). Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007; 11–14.
- Haining RL, Nichols-Haining M. Cytochrome P-450-catalyzed pathways in human brain: metabolism meets pharmacology or old drugs with new mechanism of action? *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 113: 537–545.
- Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 838–843.
- Hiroi T, Kishimoto W, Chow T, Imaoka S, Igarashi T, Funae Y. Progesterone oxidation by cytochrome P4502D isoforms in the brain. *Endocrinology* 2001; 142 (9): 3901–3908.
- Kalow W, Tyndale RF. Debrisoquine, sparteine, monooxygenase and other P-450s in brain. W: *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. Kalow W. Pergamon Press, New York 1992; 649–656.
- Kawashima H, Sequeira DJ, Nelson DR, Strobel HW. Genomic cloning and protein expression of a novel rat brain cytochrome P-450 CYP2D18 catalyzing imipramine N-demethylation. *J Biol Chem* 1996; 271,45: 28176–28180.
- Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen J-T, Lötsch J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2006; 1–9.
- Kornhuber J, Bleich S. Actions of psychotropic drugs beyond their primary targets at the synaptic cleft. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 265–267.
- Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS); the first 30 years (1968–98) – a review. *Alcohol Clin Ex Res* 1999; 23: 991–1007.
- Llerena A, Edman G, Cobaleda J, Benitez J, Schalling D, Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P4502D6. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 23–28.

28. Michels R, Marzuk PM. Medical progress: progress in psychiatry. *N Engl J Med* 1993; 329: 552–560.
29. Miksys S, Hoffmann E, Tyndale RF. Regional and cellular induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 in rat brain by chronic nicotine treatment. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 1501–1511.
30. Miksys S, Lerman C, Shields PC, Mash DC, Tyndale RF. Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain. *Neuropharmacology* 2003; 45: 122–132.
31. Miksys S, Rao Y, Hoffmann E, Mash DC, Tyndale RF. Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. *J Neurochem* 2002; 82: 1376–1387.
32. Miksys S, Tyndale RF. Brain drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes are active *in vivo*, demonstrated by mechanism-based enzyme inhibition. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 634–640.
33. Miksys S, Tyndale RF. Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain. *J Psychiatry Neurosci* 2013; 38 (3): 152–63.
34. Miksys S, Tyndale RF. Drug-metabolizing cytochrome P450 in the brain. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27 (6): 406–415.
35. Miksys S, Tyndale RF. The unique regulation of brain cytochrome P450 2(CYP2) family enzymes by drugs and genetics. *Drug Metab Rev* 2004; 36 (2): 313–333.
36. Mortimer O, Person K, Aldona G, Spalding D, Tanger UM, Meyer UA, Rane A. Polymorphic formation of morphine from codeine in poor and extensive metabolizers of dextromethorphan: relationship to the presence of immunoidentified cytochrome P-450IID1. *Clin Pharmacol Therap* 1990; 47: 27–35.
37. Narimatsu S, Yamamoto S, Koitabashi T, Kato R, Masubuchi Y, Suzuki T, Horie T. Biphasic kinetics of imipramine N-oxidation in rat brain microsomes. *Biol Pharm Bull* 1999; 22 (3): 253–256.
38. Ozdemir V, Gunes A, Dahl ML, Scordo G, Williams-Jones B, Someya T. Could endogenous substrates of drug-metabolizing enzymes influence constitutive physiology and drug target responsiveness? *Pharmacogenomics* 2006; 7 (8): 1199–1210.
39. Pai HV, Kommaddi RP, Chinta SJ, Mori T, Boyd MR, Ravindranath V. A frameshift mutation and alternate splicing in human brain generate a functional form of the pseudogene cytochrome P4502D7 that demethylates codeine to morphine. *J Biol Chem* 2004; 26: 27383–27389.
40. Pai HV, Upadhyaya SC, Chinta SJ, Hegde SN, Ravindranath V. Differential metabolism of alprazolam by liver and brain cytochrome (P450 3A) to pharmacologically active metabolite. *Pharmacogenomics J* 2002; 2:243–258.
41. Pavek P, Dvorak Z. Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 129–143.
42. Ramakrishnan P. The role of P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *J Biol Med.* 2003; 19: 160–165]
43. Sasami H, Ames M, Nelson SD. Cytochrome P-450 and NADPH cytochrome c reductase in rat brain: formation of catechols and reactive catechol metabolites. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 78: 919–926.
44. Seliskar M, Rozman D. Mammalian cytochromes P450 –importance of tissue specificity. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 458–466.
45. Sequeira DJ, Strobel HW. In vitro metabolism of imipramine by brain microsomes: effects of inhibitors and exogenous cytochrome P450 reductase. *Brain Research* 1996; 738: 24–31.
46. Sethy VH, Harris DW. Determination of biological activity of alprazolam, triazolam and their metabolite. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 115–116.
47. Siegle I, Fritz P, Eckhardt K, Zanger UM, Eichelbaum M. Cellular localization and regional distribution of CYP2D6mRNA and protein expression in human brain. *Pharmacogenetics* 2001; 1:237–245.
48. Sindrup SH, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Bjerring P, Larsen U, Angelo HR, Gram LF. Codeine increases pain threshold to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 1992b; 48: 686–693.
49. Sindrup SH, Brosen K, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Angelo HR, Gram LF. The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992a; 42: 587–591.
50. Stingl JC, Brockmoller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013; 18 (3): 273–87.
51. Szewczuk-Bogusławska M, Grzesiak M. Niegenetyczne czynniki wpływające na aktywność enzymów cytochromu P-450. W: Farmakogenetyka w psychiatrii. Beszlej J, Szewczuk-Bogusławska M, Grzesiak M (red). Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007; 23–27.
52. Thompson CM, Kawashima H, Strobel HW. Isolation of partially purified P450 2D18 and characterization of activity toward the tricyclic antidepressants imipramine and desipramine. *Arch Biochem Biophys* 1998; 359: 115–121.
53. Uzbay IT, Usanmaz SE, Akarsu ES. Effect of chronic ethanol administration on serotonin metabolism in the various regions of the rat brain. *Neurochem Res* 2000; 25: 257–262.
54. Uzbay IT, Usanmaz SE, Tapanyigit EE, Aynacioglu S, Akarsu ES. Dopaminergic and serotonergic alterations in the rat brain during ethanol withdrawal: association with behavioral signs. *Drug Alcohol Depend* 1998; 53: 39–47.
55. Voirol P, Jonzier-Perey M, Porchet F, Reymond MJ, Janzer RC, Bouras C, Strobel HW, Kosel M, Eap CB, Baumann P. Cytochrome P-450 activities in human and rat brain microsomes. *Brain Research* 2000; 855: 235–243.
56. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Alprazolam metabolism in vitro: studies of human, monkey, mouse and rat microsomes. *Pharmacology* 1993; 47: 268–276.
57. Warner M, Kohler C, Hansson T, Gustafsson JA. Regional distribution of cytochrome P450 in the rat brain: spectral quantitation and contribution of P-450b, e and P-450c, d. *J Neurochem* 1988; 50: 1057–1065.
58. Yu AM, Granvil CP, Haining RL, Krausz KW, Corchero J, Küpfer A, Idle JR, Gonzales FJ. The relative contribution of monoamine oxidase and cytochrome P450 isozymes to the metabolic deamination of the trace amine tryptamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 304: 539–546.
59. Yu AM, Idle JR, Byrd LG, Krausz KW, Küpfer A, Gonzales F. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2003b; 13(3): 127–128.
60. Yu AM, Idle JR, Herraiz T, Küpfer A, Gonzales FJ. Screening for endogenous substrates reveals that CYP 2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics* 2003a; 13 (6): 307–19.
61. Yue J, Miksys S, Hoffmann E, Tyndale RF. Chronic nicotine treatment induces rat CYP2D in the brain but not in the liver: an investigation of induction and time course. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33910: 54–63.
62. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450. Overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Arch Pharmacol* 2004; 369: 23–37.
63. Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica* 2008; 38 (7–8): 802–832.
64. Zourková A, Hadasová E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22 (1): 103–113.

*Adres do korespondencji:*

*Łukasz Kunert*

*Katedra i Oddział Psychiatrii Wydziału Lekarskiego w Zabrze z Oddziałem Dentystycznym*

*Śląski Uniwersytet Medyczny*

*ul. Pyskowicka 49, 42-612 Tarnowskie Góry, Poland*

*tel.: +48 605 092 031*

*e-mail: sienael@o2.pl*

---