

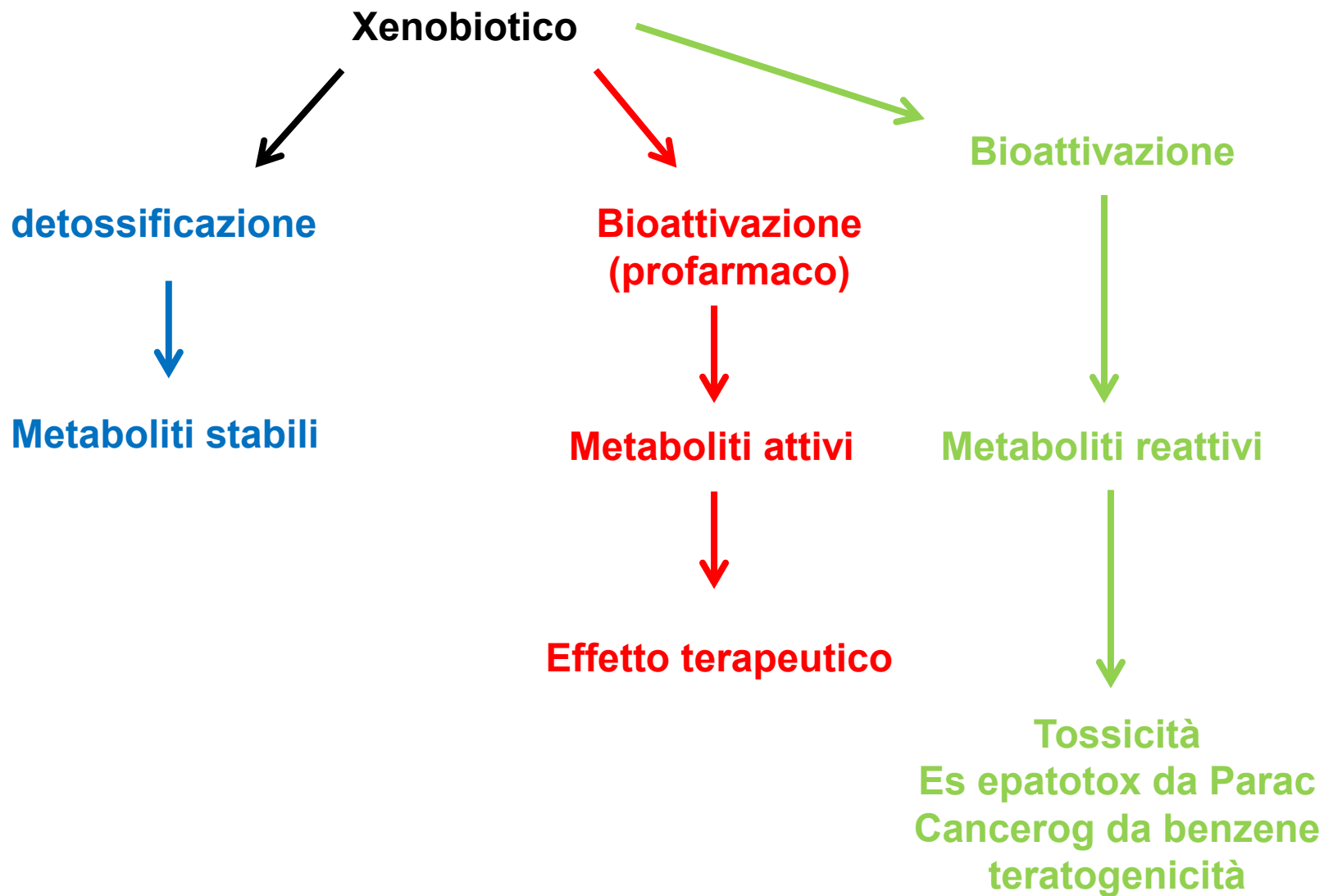
Metabolismo

Insieme di reazioni enzimatiche finalizzate alla biotrasformazione delle sostanze esogene (xenobiotici) in composti più polari ed idrosolubili, più facilmente eliminabili dall'organismo.

Infatti

Le caratteristiche chimico-fisiche che favoriscono l'assorbimento di un farmaco o di un tossico sono in genere diverse da quelle che ne favoriscono l'eliminazione.

...NON SOLO FARMACI....



da un composto attivo si può formare

- **un composto inattivo (detossificazione)**
- **un composto attivo con diversa durata d'azione**
- **un composto tossico stabile o intermedi reattivi (bioattivazione)**

da un composto inattivo si può formare

- **un composto con attività farmacologica**
- **un composto con attività tossica (bioattivazione)**

perché è importante studiare il metabolismo in farmacologia/ tossicologia

stabilire e adattare la posologia

**evidenziare la presenza di altri composti (attivi, inattivi, tossici) e
prevedere nuove sintesi**

prevedere interferenze metaboliche con altri farmaci

**prevedere variazioni di risposta in seguito a trattamento protratto
(induzione e repressione enzimatica)**

evidenziare i meccanismi di tossicità degli xenobiotici

**prevedere riposte idiosincrasiche in base al profilo enzimatico
individuale**

**prevedere la suscettibilità individuale a xenobiotici presenti
nell'ambiente, nei luoghi di lavoro etc..**

profarmaci

- **Dabigatran etexilato**
 - carbossilesterasi plasmatiche lo trasformano in dabigatran
- **Clopidogrel**
 - **Bioattivazione in 2 passaggi:**
 - 1. Formazione di 2-oxo-clopidogrel ad opera di CYP1A2 (35%), CYP2B6 (19%) e **CYP2C19 (45%)**
 - 2. Formazione del **metabolita attivo R13094 (clop-AM)** ad opera di CYP2B6 (33%), CYP2C9 (7%), CYP2C19 (21%) and CYP3A4 (40%).
- **Codeina**
 - Bioattivata a morfina dal CYP2D6
- **Inibitori di pompa (PPI)**
 - Bioattivati a sulfenamide dall'ambiente acido dei canalicoli secretori dello stomaco
- **Simvastatina e Lovastatina**
 - lattoni metabolizzati nel fegato prevalentemente dal CYP3A4 con formazione di metaboliti attivi

localizzazione delle reazioni metaboliche

metabolismo presistemico (prima dell'assorbimento)

prevalenti reazioni di idrolisi e riduzione
ma anche β -glicuronazione e nitrosazione
eliminazione presistemica (o first pass epatico)

metabolismo sistemico

extracellulare
(enzimi plasmatici; esterasi e amidasi)
intracellulare
enzimi
citoplasmatici
mitocondriali
microsomiali

FASI

FASE I

(funzionalizzazione; inserzione o messa in evidenza di gruppi funzionali)

ossidazioni

(perossidazioni)

riduzioni

idrolisi

idratazioni

detioacetilazioni

isomerizzazioni

FASE II

(coniugazione o sintesi; coniugazione con sostanze per rendere la molecola più idrofila)

acetilazioni (N-acetil transferasi, NAT)

coniugazioni con

ac glicuronico (UDP-glicuronil transferasi, UGT)

glutathione (Glutathione-S-transferasi, GST)

glicina ed altri aa

solfatazioni (solfotransferasi, SULT)

metilazioni (metiltransferasi, MT)

condensazioni

FASE III

A carico dei coniugati con glutathione, escreti per via urinaria dopo metabolizzazione ad acidi mercapturici

Ossidazioni

**Responsabili della metabolizzazione di circa l'80% dei farmaci
Sono a localizzazione microsomiale e mitocondriale**

Monossigenasi citocromo P450 dipendenti

Mediano C- e O-ossidazione, dealchilazione, etc

Monossigenasi flavina dipendenti (FMO)

Mediano N-, S-, e P-ossidazione

Epossido idrolasi

Mediano idrolisi di epossidi

Deidrogenasi (citosoliche)

Alcoli e aldeidi

CLASSIFICAZIONE E NOMENCLATURA DEI CITOCROMI

300 geni, circa 1000 enzimi, con isoforme

Nell'uomo 57 geni e 58 pseudogeni

analogia di struttura

<40 % famiglie

es CYP1

40-55 % sottofamiglie

es CYP1A

>55 % sottotipi

es CYP1A1

Localizzazione

Fegato

Epitelio esofago, stomaco, intestino

Cellule Clara dei polmoni

Cellule tubuli prox rene

gh surrenali, epitelio vescica

SNC

(cute, placenta e linfociti)

NO attività P-450 dip: m scheletrico, cuore, utero, milza ed eritrociti

Ossidazioni a funzione mista (microsomiali, mitocondriali)
 (dalla mol di O_2 attivata un atomo viene ridotto a acqua ed un altro viene donato al substrato)
 Viene consumato O_2 in eccesso con formazione di O_2^- poi detossificato dalle SOD

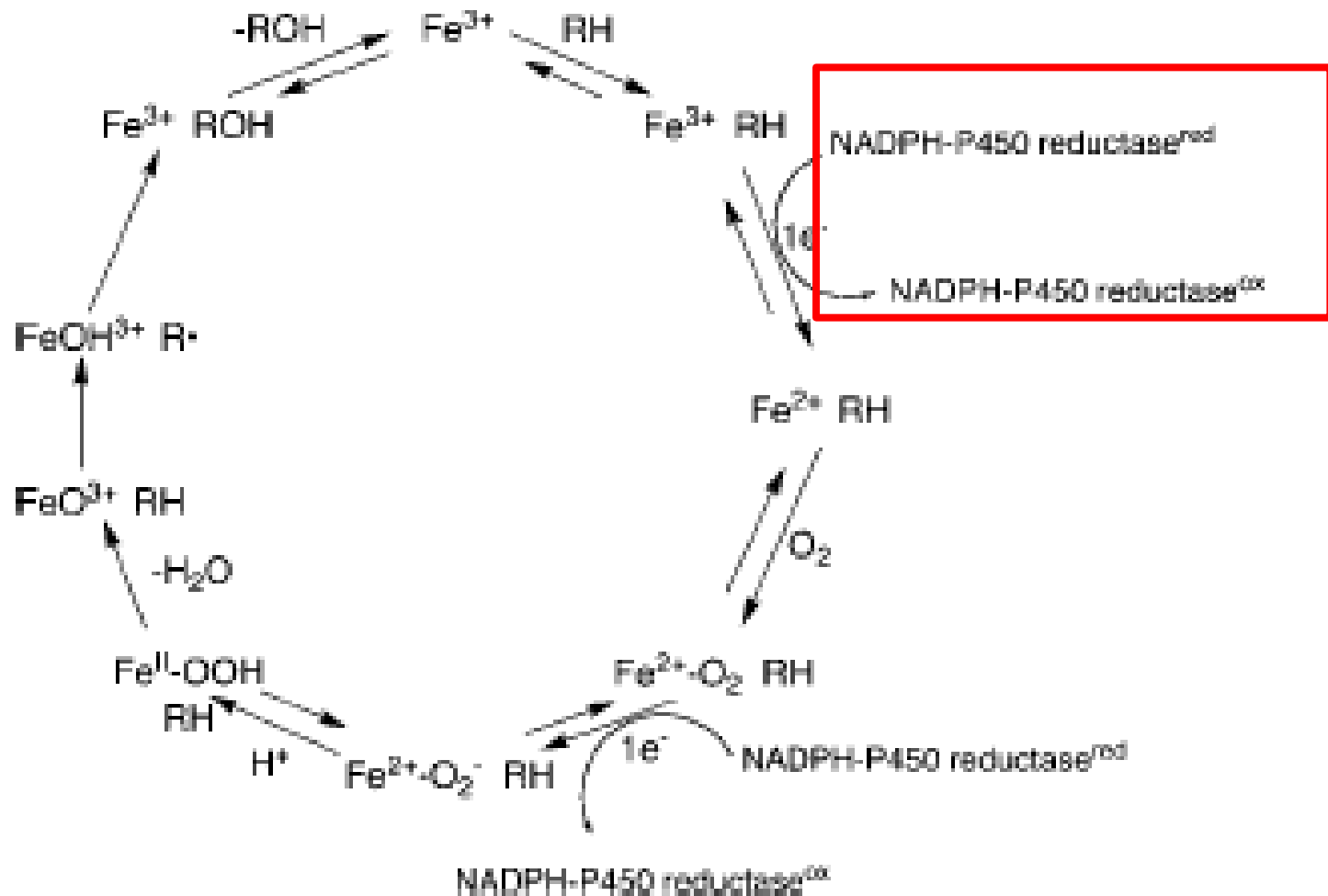


Figure 2. Basic P450 catalytic cycle (37).

Table 1. Classification of Human P450s Based on Major Substrate Class (18, 19)

sterols	xenobiotics	fatty acids	eicosanoids	vitamins	unknown
1B1	1A1	2J2	4F2	2R1	2A7
7A1	1A2	4A11	4F3	24A1	2S1
7B1	2A6	4B1	4F8	26A1	2U1
8B1	2A13	4F12	*5A1	26B1	2W1
11A1	2B6		**8A1	26C1	3A43
11B1	2C8			27B1	4A22
11B2	2C9				4F11
17A1	2C18				4F22
# 19A1	2C19				4V2
21A2	2D6				4 × 1
27A1	2E1				4Z1
39A1	2F1				20A1
46A1	3A4				27C1
51A1	3A5				
	3A7				

*CYP5A1=TX sintetasi

**CYP8A1= PGI₂ sintetasi

#CYP19A1=aromatasi

specificità

- I CYP che metabolizzano gli xenobiotici hanno scarsa selettività di substrato, c'è spesso sovrapposizione, e bassa velocità di catalisi.
- Base per interaz tra farmaci.
- I CYP sono coinvolti nella sintesi di ormoni (es CYP19 o aromatasi, converte il testosterone in estrogeni), dei Sali biliari, degli eicosanoidi, dell'ac retinoico. I CYP che sintetizzano composti endogeni hanno elevata specificità di substrato

12 famiglie di CYP nell'uomo: i principali sono

enzima	Organo	Substrato	Frazione relativa al CYP epatico	inducibilità	
CYP1A1	Polmone, placenta, pelle	IPA	<1%		
CYP1A2	Fegato	Amine aromatiche Caffeina Aflatossina B1	4,4-16.3%	50 volte	
CYP2A6	Fegato	Curarina Dietilnitrosamina	3.5-14%	100 volte	
CYP2C9	Fegato, intestino tenue	Antiepilettici	4.5-29%	?	
CYP2D6	Fegato	Antiaritmici, antidepressivi β -bloccanti	1.3-4.3%%	100 volte	
CYP2E1	Fegato, int tenue, esofago	Alcol, cloruro di vinile, benzene, stirene, etc	5.5-16.5%	100 volte	
CYP3A4	Fegato, intestino, rene	Aflatossina, Ca++ antagonisti, canc aromatici	14-37%	50 volte	

- **Metabolismo dei farmaci**
- **CYP3A4/5 (50%)**
- **CYP2D6 (15%)**
- **CYP2C8/9 (10%)**
- **I CYP1A1/2, CYP1A6, CYP1B1/2B1, CYP2E1 non sono/sono poco coinvolti in metabolismo di farmaci ma bioattivano una serie di xenobiotici.**
- **E' plausibile che regolino la suscettibilità individuale ai cancerogeni**
- **CYP di altre famiglie sono coinvolti nel metab delle sostanze endogene (steroidi, ac grassi, vitamine, etc)**

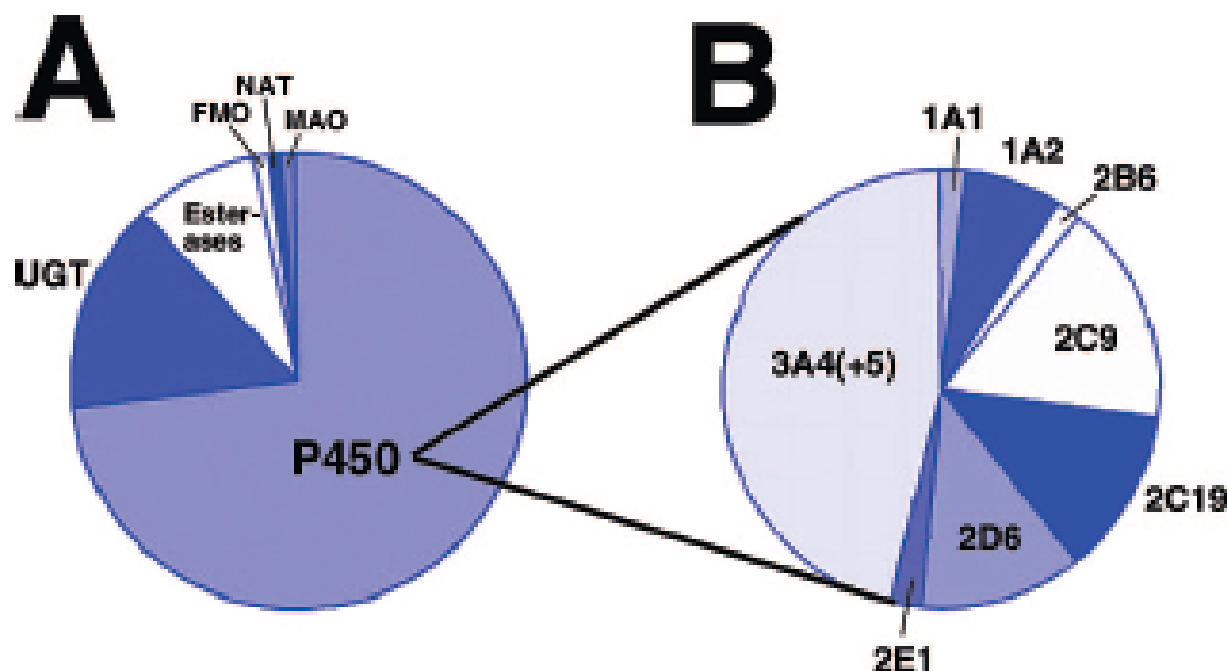
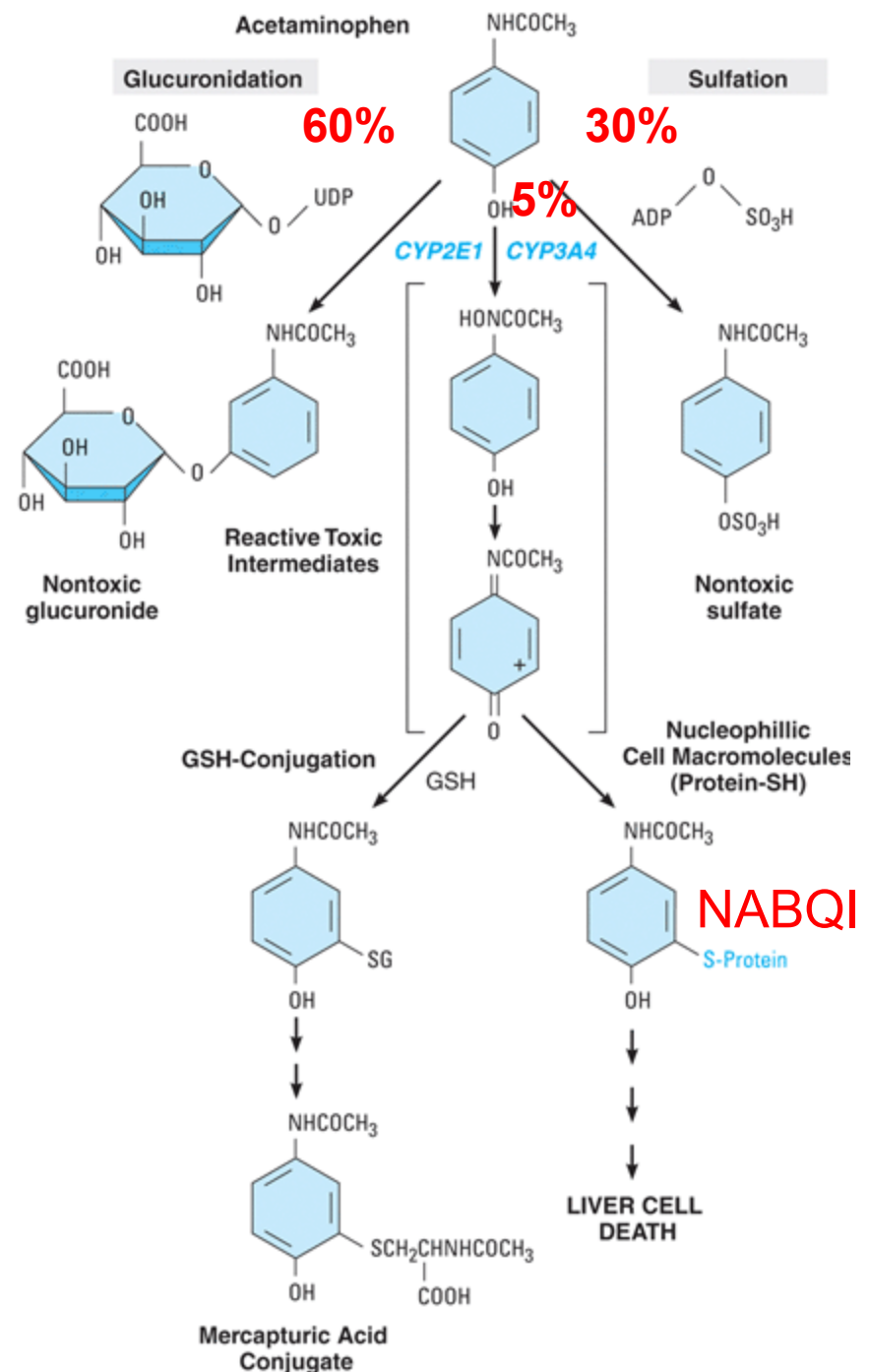


Figure 4. Contributions of enzymes to the metabolism of marketed drugs. The results are from a study of Pfizer drugs (57), and similar percentages have been reported by others in other pharmaceutical companies (58). (A) Fraction of reactions on drugs catalyzed by various human enzymes. FMO, flavin-containing monooxygenase; NAT, *N*-acetyltransferase; and MAO, monoamine oxidase. (B) Fractions of P450 oxidations on drugs catalyzed by individual P450 enzymes. The segment labeled 3A4 (+3A5) is mainly due to P450 3A4, with some controversy about exactly how much is contributed by other subfamily 3A P450s. Reprinted with permission from ref 57. Copyright 2004 American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.

Metabolismo del paracetamolo

Le vie di detossificazione sono ad alta affinità ma a bassa capacità: saturazione!



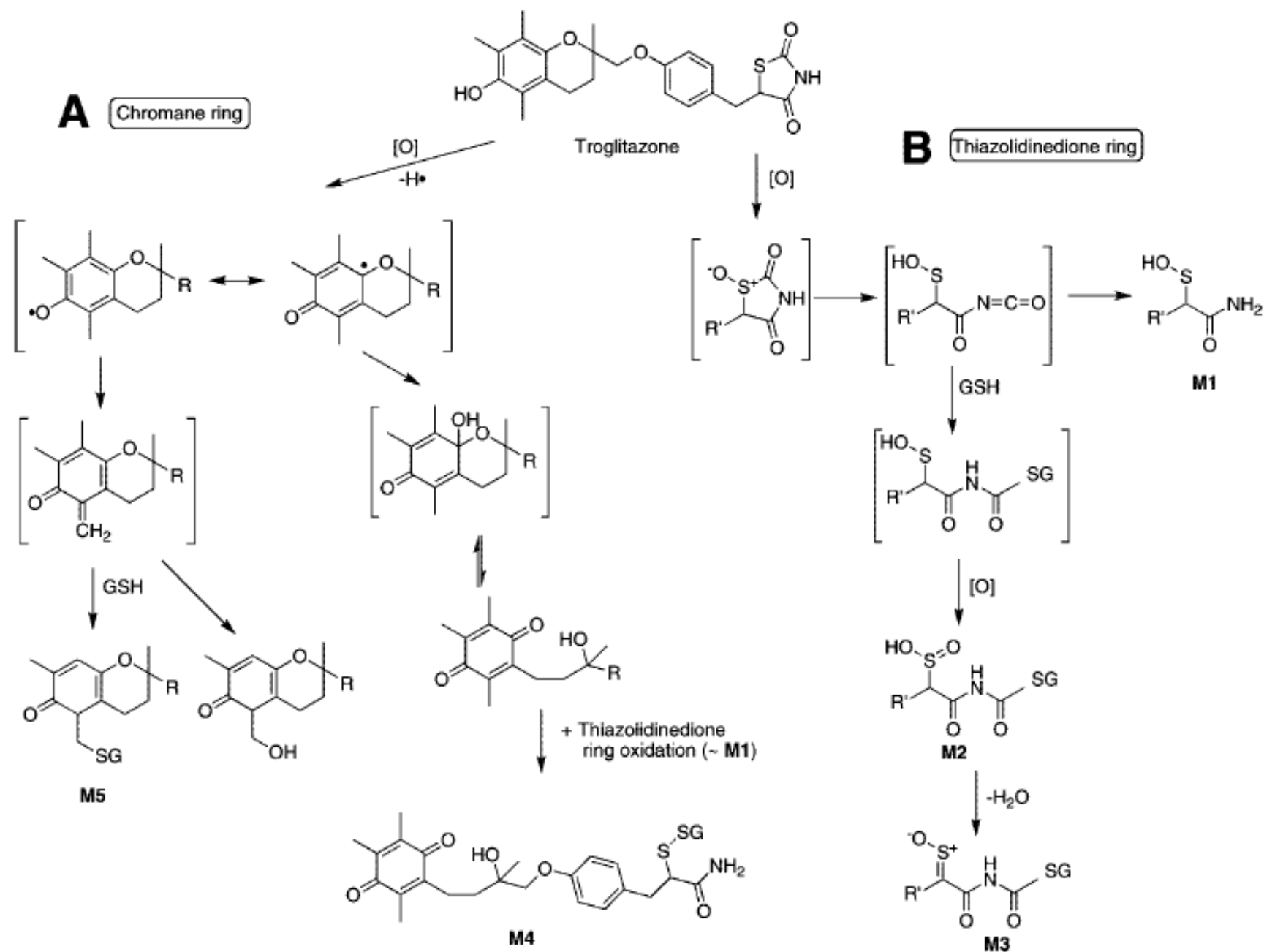


Figure 9. Activation of troglitazone by P450 3A4 (117, 118).

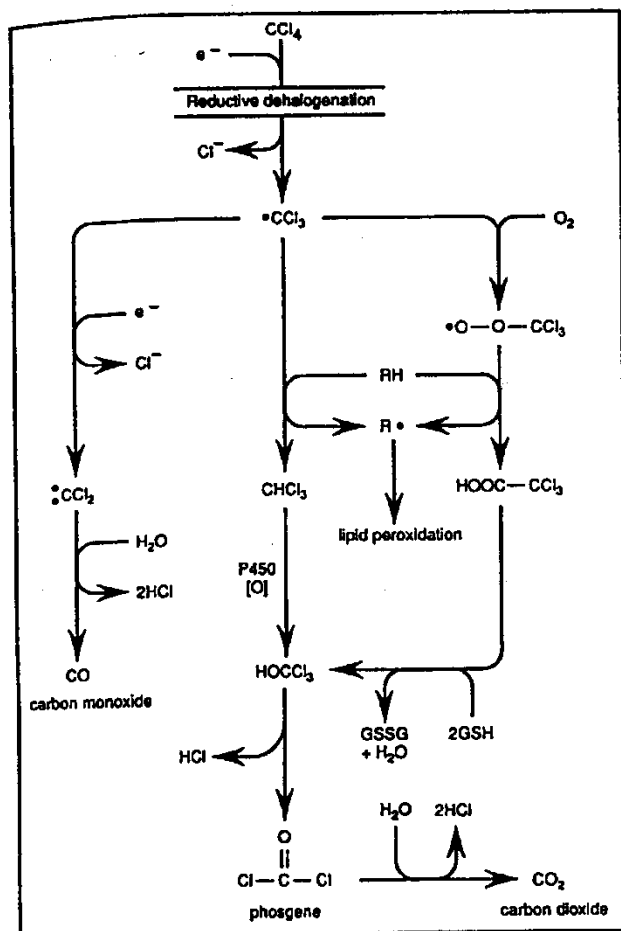


Figure 6-12. Reductive dehalogenation of carbon tetrachloride to a trichloromethyl free radical that initiates lipid peroxidation.

Abbreviations: RH, unsaturated lipid; $\text{R}\cdot$, lipid dienyl radical; GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione.

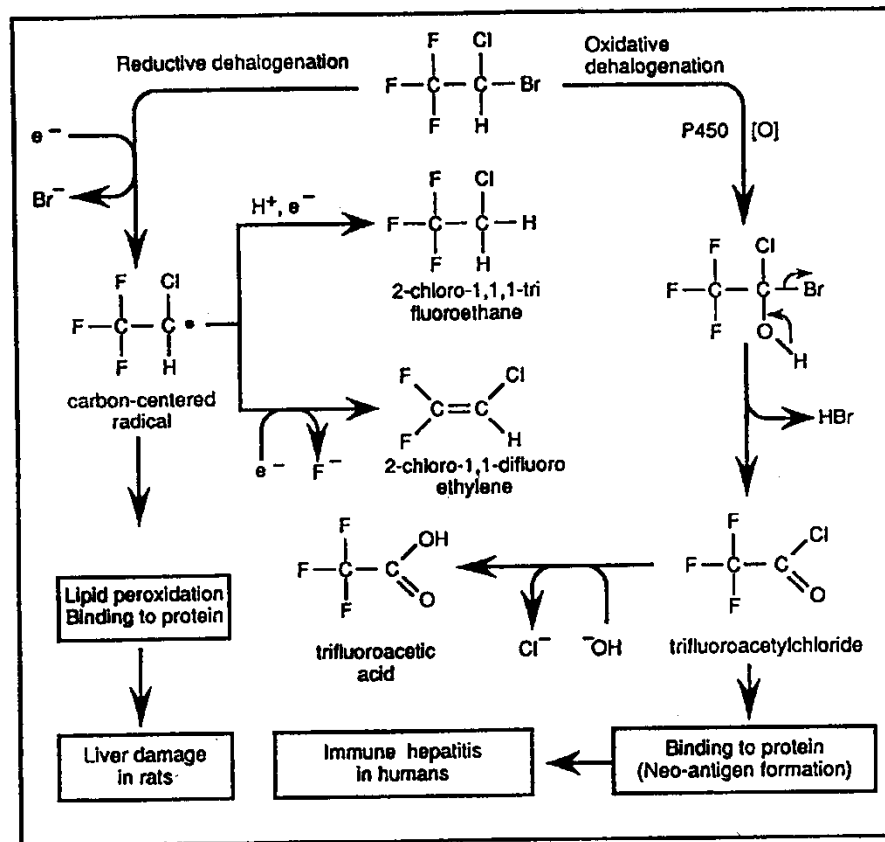
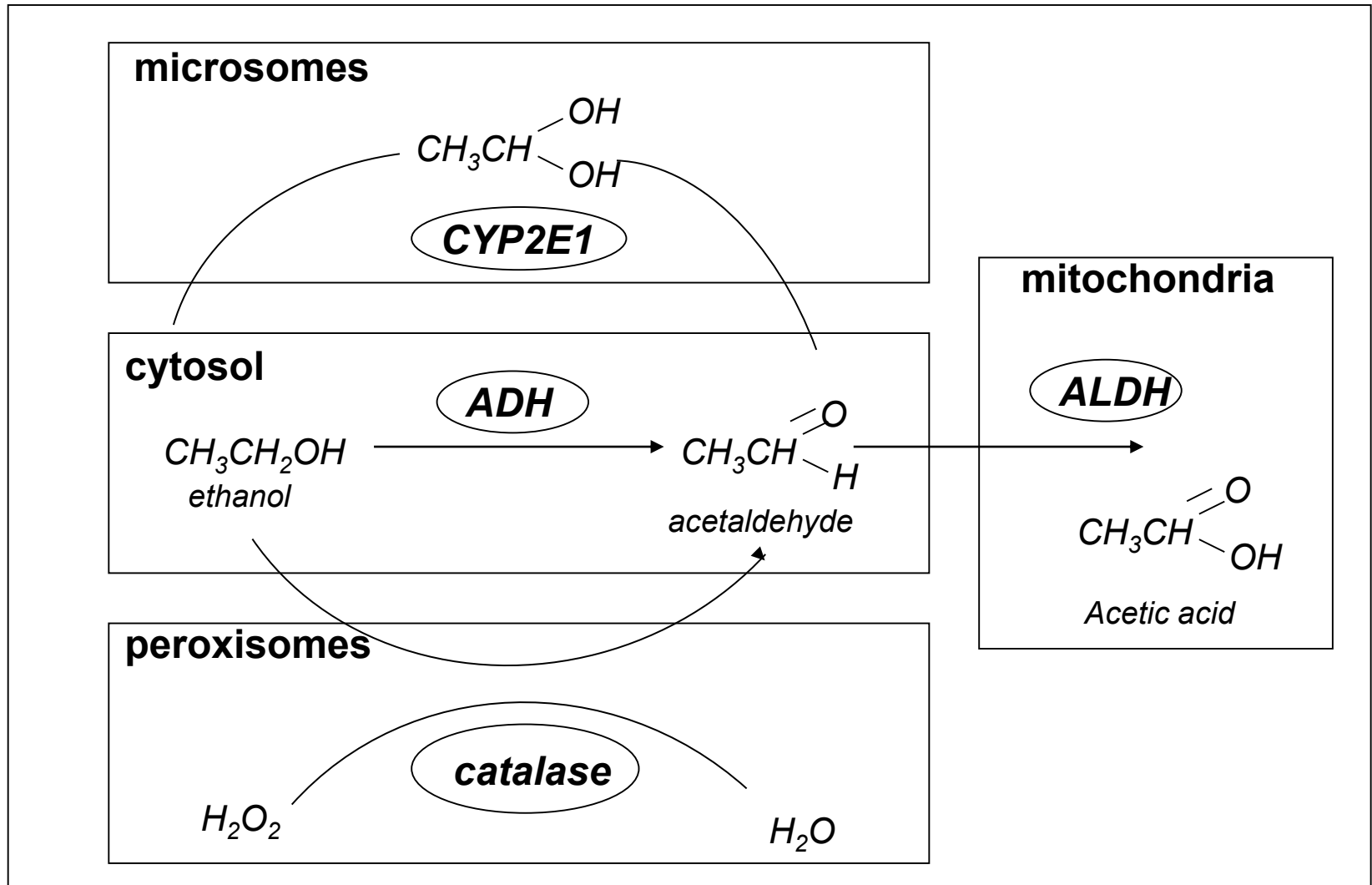


Figure 6-13. Activation of halothane by reductive and oxidative dehalogenation and their role in liver toxicity in rats and humans.

Ossidazione dell'alcol



ADH= alcol deidrogenasi

ALDH= aldeide deidrogenasi

- **Reazioni di fase II**

- (In genere detossificanti. **Eccezioni: morfina → M6G**)
- Rapida velocità di catalisi

- **CONIUGAZIONE CON AC GLICURONICO**

- **UDP-glicuronil transferasi (cofattore acido UDP glicuronico)**
- **MICROSOMIALE** (fegato, intestino, rene, cute, cervello, polmone, in stretta associazione col sistema CYP)
- Inducibile, presenza di isoforme
- I glicuronoconiugati sono escreti per via renale e biliare in base al PM dell'aglicone (se <250 eliminaz renale se >350 eliminaz biliare)
- La scissione di glicuronidi nell'intestino dovuta alle beta-glicuronidasi batteriche può prolungare la permanenza degli xenobiotici nell'organismo (**circolo entero epatico**).
- **UGT1A1 metabolizza la bilirubina. S. di Gilbert** (effetti tossici dopo assunzione di ff) è associata a ridotta espressione di UGT1A1 per mutazione nel promotore:
 - Elevata bilirubinemia
 - Tox da irinotectan

- **CONIUGAZIONE CON GLUTATIONE**

- Unico caso di reaz con composti elettrofili
- GSH S- transferasi (cof GSH; cys-glu-gly)
- isoforme
- **MICROSOMIALE e CITOPLASMATICA** (diversi substrati)
- I glutathione-coniugati sono escreti per via biliare o trasformati ad ac mercapturici (reaz FASE III)
- Il GSH è contenuto in tutte le cellule (fino a 10 nM)

- **Altri ruoli del GSH:**

- Scavenger
- Trasporto di composti endogeni
- Mantenimento dei sistemi redox

acetilazioni

- N-acetiltransferasi (NAT) citosoliche (amine aromatiche, idrazine)
- Cofattore acetil CoA
- Fenotipo acetilatore: INI ed effetti tossici (5-15%)
- Lento e rapido acetilanti. Nascita della **farmacogenetica**
- NAT1 e NAT2 (polimorfismi di NAT2 sono responsabili del fenotipo lento acetilante)
- I lento acetilanti possono sviluppare malattie autoimmuni da farmaci (es LES) e vanno incontro a sintomi di sovradosaggio dopo somm di alcuni farmaci: idralazina, INI, sulfamidici, amantadina, etc

FATTORI CHE MODIFICANO IL METABOLISMO

1. POLIMORFISMO GENETICO

- **Individui con diverse capacità metaboliche per la presenza di isoenzimi con attività ridotta o aumentata.**
- **Conseguenze:**
- **Variate risposte ai farmaci su base quantitativa e qualitativa (risp idiosincrasiche)**
 - Tossicità**
 - Suscettibilità a cancerogeni**
- **Polimorfismi di interesse clinico:**
 - **NAT1 e NAT2**
 - **Alcol e aldeide deH**
 - **Locus Ah**
 - **CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19**

2. INTERAZIONE CON ALTRI XENOBIOTICI

Repressione e induzione enzimatica

3. PATOLOGIE

ES epatopatie

4. ETA' e GENERE

La maturazione funzionale degli enzimi metabolici si completa entro la seconda decade di vita e declina con l'età.

Risposte diverse tra i sessi (di scarso rilievo clinico)

Eccezione: gravidanza (durante il 2 e 3 trimestre alcuni enzimi vengono indotti così da richiedere aggiustamenti posologici)

5. ABITUDINI

Fumo, caffè, dieta

Rilevanza farmaco-tossicologica dei polimorfismi genetici

- Polimorfismo genetico: presenza di due o più varianti alleliche (e fenotipiche) con frequenza $>1\%$ in una popolazione di individui.
- 1960. Prima evidenza che il polimorfismo degli enzimi avesse rilevanza clinica (lento acetilanti e isoniazide)
- 1977. prima evidenza di polimorfismo dei citocromi (debrisoquina e CYP2D6, “lento idrossilanti”)
- **Si possono differenziare individui con:**
 - A. 2 alleli che codificano per l'enzima “normale”
([metabolizzatori estensivi omozigoti](#); homozygous extensive metabolizers, **EM**, wild-type, METABOLIZZATORI NORMALI)
 - B. 1 allele normale e 1 allele che codifica per un enzima a funzione ridotta
([metabolizzatori estensivi eterozigoti](#); metabolizzatori intermedi; **intermediate metabolizers, IM**)
 - C. 2 alleli che codificano per un enzima con attività ridotta o nulla
([lento metabolizzanti](#), poor metabolizers, **PM**)
 - D. Duplicazioni o moltiplicazioni geniche (per ora identificate solo per CYP2D6)
(**ultrarapid metabolizers; UM**)

Potenziale impatto dei polimorfismi sull'attività farmacologica

- Ridotto metabolismo con aumento dell'attività terapeutica (PPI) o raggiungimento di livelli tossici (warfarina)
- Più raramente, aumentato metabolismo e detossificazione (?)
- Ridotta bioattivazione con resistenza al farmaco (clopidogrel)
- Aumentata bioattivazione con maggiore attività terapeutica (codeina)

- **L'impatto clinico dei polimorfismi dipende da alcuni fattori:**
- Contributo della specifica isoforma al metabolismo del farmaco (es presenza di vie di metabolizzazione alternative)
- Dose del farmaco (es aloperidolo è metabolizzato a basse dosi dal CYP2D6 e a dosi elevate da CYP3A4)
- Presenza di metaboliti attivi
- Presenza di enantiomeri (spesso gli enantiomeri hanno vie metaboliche differenti)
- conversione fenotipica (phenocopying)
(es un pz EM può trasformarsi in PM per auto- o etero-inibizione enzimatica vd interazione tra farmaci)
Qs conversione può avvenire durante la terapia e quindi l'impatto della farmacogenetica può variare dalle condizioni iniziali rispetto a quelle di mantenimento.
- **Quindi in molti casi l'impatto clinico derivante dalla presenza di polimorfismi genetici è clinicamente irrilevante.**
- Le condizioni possono cambiare quando:
 - 1. gli effetti del polimorfismo sui siti attivi dell'enzima è drammatico (es PM)
 - 2. Si dimostra una chiara associazione tra concentrazione ed effetto terapeutico
 - 3. Si dimostrano chiari e severi effetti avversi concentrazione-dipendenti
 - 4. Il farmaco ha basso IT

Principali polimorfismi a carico dei citocromi

- **CYP2C9**
- **CYP2C19**
- **CYP2D6**

CYP2C9

- E' il più abbondante nella famiglia CYP2C
- Rappresenta circa 33% dei CYP epatici.
- Coinvolto nel metabolismo di >100 farmaci tra cui anticoagulanti dicumarolici, sulfoniluree, inibitori angiotensina II, alcuni FANS.
- *2, *3 sono le varianti alleliche più frequenti che generano enzimi a ridotta attività (almeno un allele in 20% e 12% caucasici, rispettivamente, 2.5 % omozigoti per una delle due)

Table 1. Representative examples of drugs for which CYP2C9 is responsible for >25% of metabolic clearance.

Drug Class	Drugs
Anticoagulants	Acenocoumarol, phenprocoumon, S-warfarin
Antihypertensives	Irbesartan, losartan
NSAIDs	Celecoxib, diclofenac, etodolac, ibuprofen, indomethacin, lornoxicam, mefenamic acid, suprofen, tenoxicam
Oral hypoglycemic agents	Chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, nateglinide, tolbutamide
Miscellaneous	Bosentan, fluvastatin, mestranol, phenytoin, torsemide

Taken from references [5–7,16,17]. NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

- *Casi clinici rilevanti*

- *Il CYP2C9 metabolizza diverse sostanze a basso IT*

1. Warfarina (enantiomero S)

- I pz con *2 e *3 richiedono meno farmaco.
- Stretta associazione con varianti alleliche del gene che codifica per la proteina target dei dicumaroli: la vitamina K epossido reductasi (**VKORC1**).
- Polimorfismi di CYP2C9 e VKORC1 assieme a variabili quali l'età ed il peso possono giustificare il 50-60 % delle richieste posologiche.

2. Fenitoina

- PM hanno livelli più elevati: tossicità!

3. Ipoglicemizzanti orali (gliclazide, glipizide)

- Rischio di ipoglicemia in PM

4. Bioattivazione del losartan (→ E-3174)

CYP2C19

- PM in 1-8 % caucasici
- Principale variante con prodotto inattivo è la *2 (75% dei PM)

Drug	Drug class and therapeutic effect
Clopidogrel	Antiplatelet
Escitalopram	Antidepressant
Nelfinavir	Antiviral
Mephenytoin	Anticonvulsant (used as probe drug)
Omeprazole Lansoprazole	Proton pump inhibitor; antacid
Cyclophosphamide Teniposide	Cytotoxic agent
Amitriptyline Citalopram Clomipramine Moclobemide sertraline	Antidepressant
Tamoxifen	Anti-oestrogen
Voriconazole	Antifungal
Proguanil	Antimalarial
Propranolol	β -Blocker
Diazepam	Anxiolytic agent

→ Esomeprazole e pantoprazole inattivi

Other enzymes may be more important than CYP2C19 in the metabolism of these substrates (e.g. CYP2D6 for tamoxifen).

Casi clinici rilevanti

- **1. Resistenza al clopidogrel in PM**
 - Bioattivazione in 2 passaggi:
 - 1. Formazione di 2-oxo-clopidogrel ad opera di CYP1A2 (35%), CYP2B6 (19%) e **CYP2C19 (45%)**.
 - 2. Formazione del **metabolita attivo R13094 (clop-AM)** ad opera di CYP2B6 (33%), CYP2C9 (7%), CYP2C19 (21%) and CYP3A4 (40%).
- **2. Mancata bioattivazione da interazione con inibitori CYP2C19 (es PPI)**
- **3. PM hanno AUC 4-16 volte più elevate per omeprazolo. No effetti avversi a causa dell'alto IT. Anzi migliore soppressione acida e migliore eradicazione di *H pilori*.**

CYP2D6

- Coinvolto nell'eliminazione di ~25% dei farmaci
Il più studiato in relazione ai polimorfismi
- 7-10 % dei caucasici sono PM. Principali alleli inattivi *3, *4, *5
- Nei caucasici la principale variante è la *4 (~21%), mentre nei cinesi è la *10 (~50%) che genera enzimi ad attività ridotta (non assente)
- Duplicazione/moltiplicazione genica osservata in ~1 %degli svedesi, ~7% degli spagnoli e ~29% etiopi neri
- Elaborato un sistema (Activity Score System, AS) per facilitare la traduzione del genotipo in fenotipo:
 - AS = 0 allele non funzionante
 - AS = 0.5 allele a ridotta funzionalità
 - AS = 1 allele a piena funzionalità
 - Nel caso di 2 o più copie, il valore dell'allele viene moltiplicato per il numero di copie geniche.
- Nella maggior parte delle popolazioni, AS genera 6 gruppi: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, ≥3.
 - AS=0 è fenotipo PM
 - AS= 0.5 è fenotipo IM
 - AS= 1 è fenotipo IM o EM
 - AS= 1.5-2 è fenotipo EM
 - AS ≥3 è fenotipo UM

Farmaci metabolizzati da CYP2D6 (~160)

- **Farmaci SNC**
 - TCA (nortriptilina, desimipramina, clomipramina, imipramina...)
 - Non-TCA antidepressivi (atomoxetina, venlafaxina, mianserina)
 - SSRI (fluoxetina, paroxetina),
 - Neurolettici (perfenaziona, clorfenazina, risperodone, olanzapina,...)
 - Oppioidi (codeina, tramadolo)
 - Antiemetici (tropisetron, metoclopramide)
- **Antiaritmici** (flecainide, encainide, mexiletina, lidocaina,...)
- **Beta-bloccanti** (propranololo, bisoprololo, carvedilolo,...)
- **Antistaminici** (loratadina, astemizolo, terfenadina, azelastina, prometazina...)
- **Anti-HIV** (ritonavir, nevirapina and delavirdina)
- **Amfetamino-simili** (amfetamina, metamfetamina, MDMA)

- **Casi clinici rilevanti**

- Dove appare utile la genotipizzazione per predire effetti avversi o risposte cliniche
- 1. **Codeina**. La trasformazione in morfina è dovuta al CYP2D6. scarso effetto analgesico in PM. Esagerata risposta in UM (abuso?)
- 2. **Atomoxetina** (STRATTERA®). Inibitore reuptake NE usato in ADHD.
 - Nel foglietto illustrativo è riportato che nei PM possono essere sperimentati effetti avversi con frequenza significativamente (2-3 volte) maggiore che negli EM
- 3. In un lavoro (Rau 2004) è stato osservato che il 29 % dei pz con effetti avversi da **TCA** erano PM mentre il 19 % dei non responders erano UM
- 4. PM sono a rischio maggiore di effetti collaterali (es parkinsonismo) da **neurolettici**
- 5. La risposta antitumorale al **tamoxifene** è modulata dalle isoforme di CYP2D6.
- Tamoxifene è un profarmaco bioattivato a 4-OH-tamoxifene e 4-OH-N-desmetil tamoxifene (endoxifene, il principale metabolita).
- La trasformazione N-desmetiltamoxifene → endoxifene è mediata dal CYP2D6
- Pazienti CYP2D6*4/*4 (allele inattivo) hanno una maggiore probabilità di ricadute.

- **Il metabolismo degli farmaci/tossici può essere variato dall'esposizione a farmaci, micronutrienti, sostanze presenti nell'ambiente**
- **L'interazione può avere importanti ricadute cliniche di natura farmaco/tossicologica**
- ***Inibizione farmacometabolica***
- ***Induzione farmacometabolica***

- **INIBIZIONE FARMACOMETABOLICA**

- Processo per cui l'esposizione a due sostanze porta all'inibiz del metabolismo di un farmaco e all'aumento della sua conc con possibili effetti tossici
- Pericoloso per sostanze rapidamente metabolizzate e con basso IT
- Insorgenza rapida

- **Meccanismi**

- Competizione per lo stesso enzima (la sostanza che interferisce può essere substrato o meno)
- Inattivazione dell'enzima (inibitori suicidi)
Es CCl₄
- Legame all'eme
Ketoconazolo
- Sostanze che riducono la sintesi di cofattori
Es reaz fase II

- **Es clinicamente rilevanti: Inibitori CYP3A**

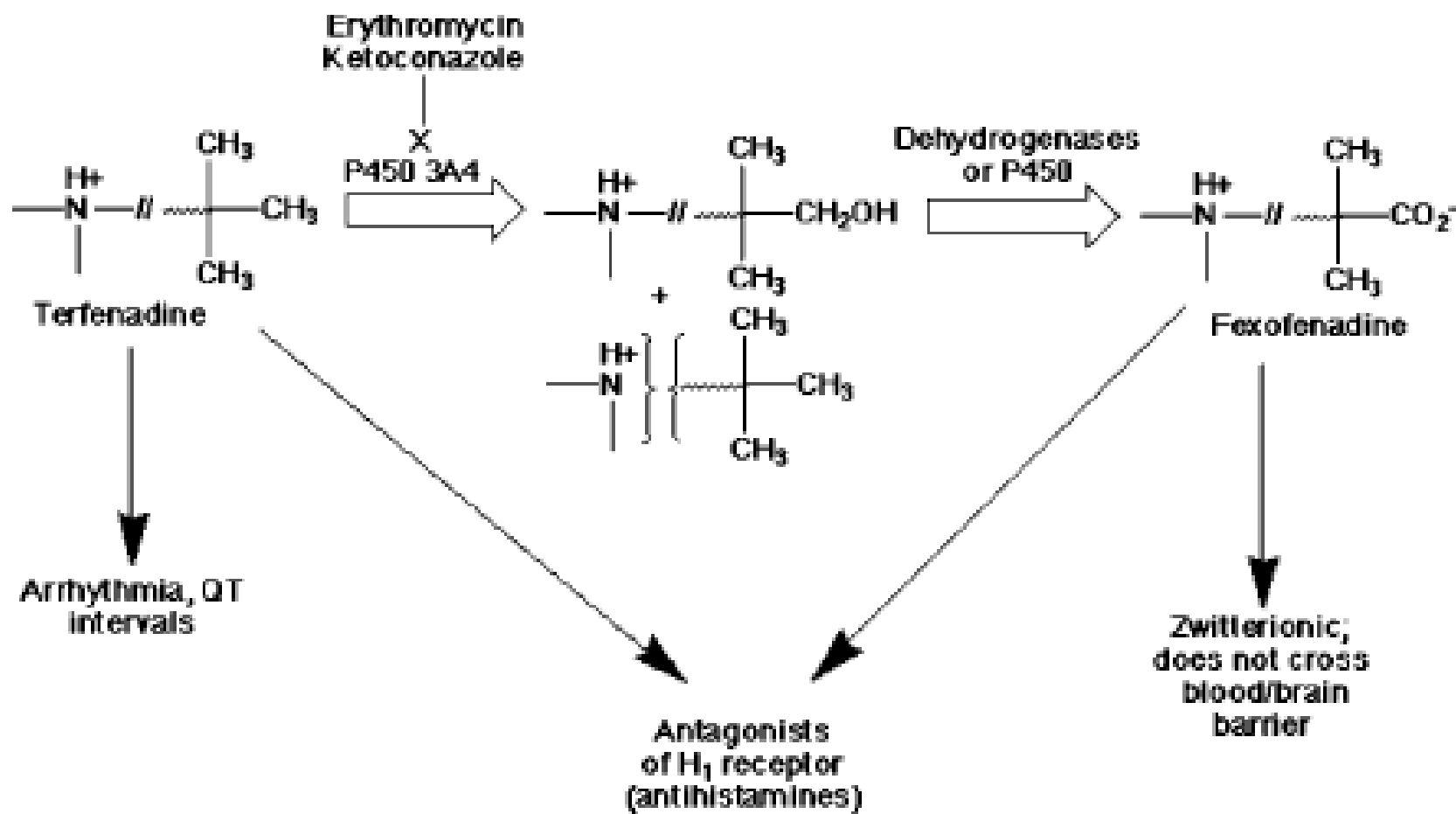
Antifungini azolici (interferenza con terfenadina!!!)

Inib proteasi HIV

Antibiotici macrolidi

Succo di pompelmo

Calcio antagonisti

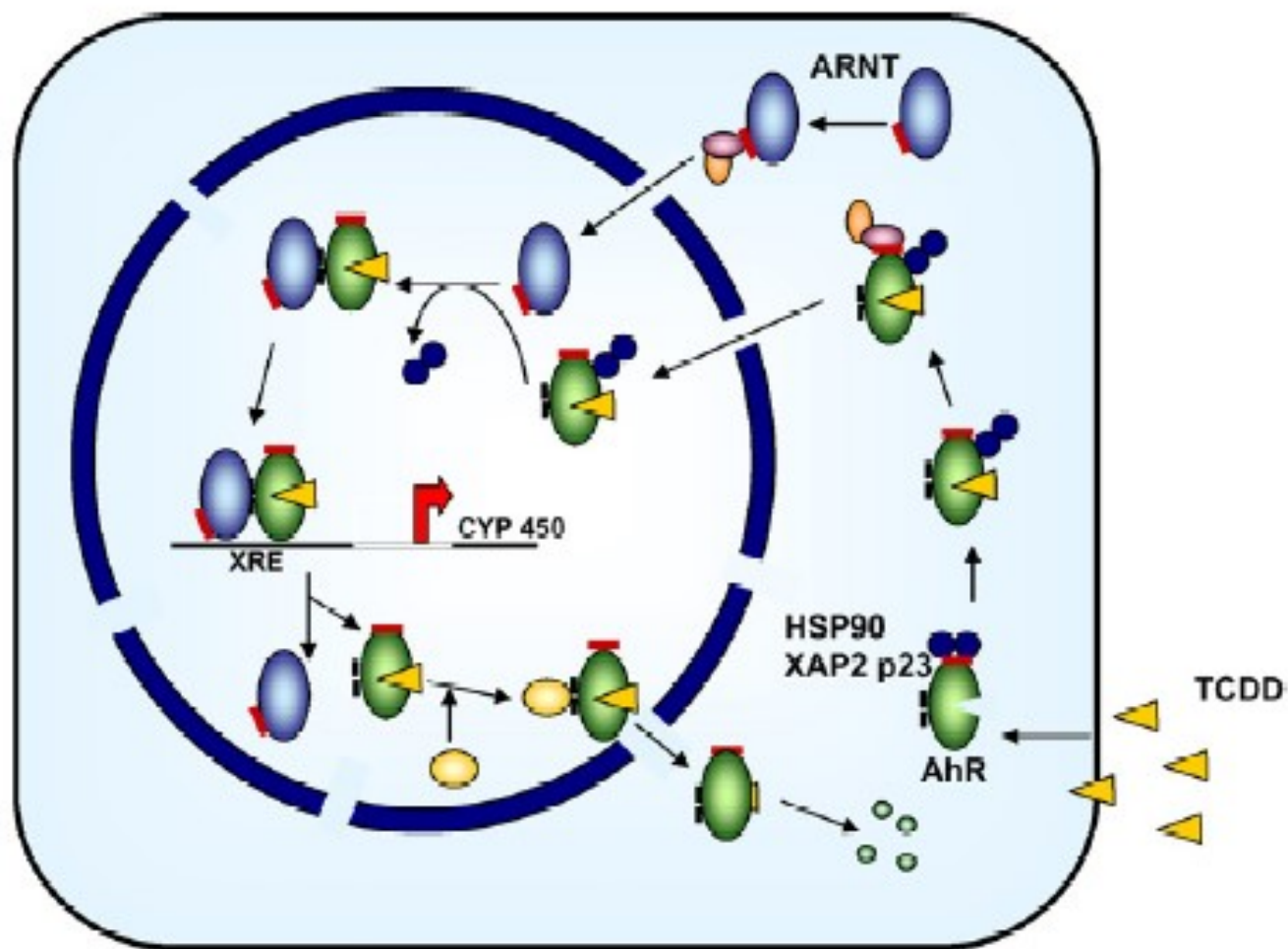
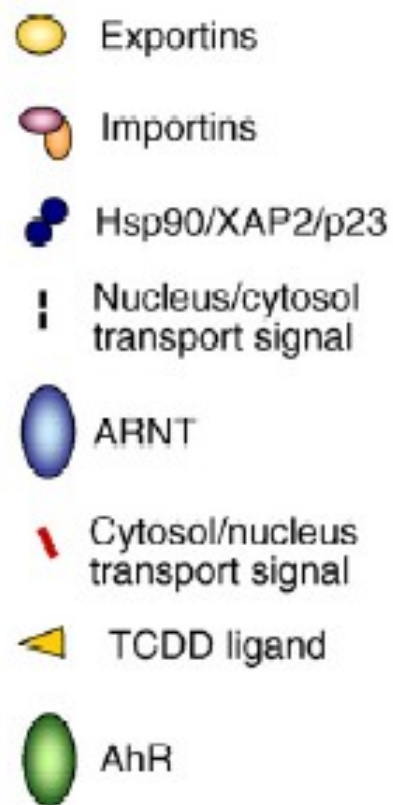


INDUZIONE FARMACOMETABOLICA

- preval a livello epatico,
- a carico di CYP ma anche di altri enzimi microsomiali (es UGT)
- insorgenza lenta
- **meccanismi:**
 - induzione enzimatica
 - stabilizzazione della proteina alla degradazione (CYP2E1)
- **conseguenze**
 - tolleranza farmacometabolica (*autoinduzione*, es carbamazepina)
 - riduz concentrazioni attive di farmaci metabolizzati dallo stesso CYP (*eteroinduzione*) con perdita dell'efficacia terapeutica (es rifampicina + contatt orali)
 - aumentata velocità di bioattivazione (es paracetamolo + alcol → epatotox)

5 gruppi di induttori

- **benzopirene** (IPA, TCDD)
CYP1A1 e CYP1A2
rec Ah
- **fenobarbitale** (anche DDT, pesticidi)
CYP2B1 e CYP2B2
rec CAR
- **isoniazide** (etanolo)
CYP2E1
- **PCN** (pregnenolone-16 α -carbonitrile)
(rifamicina, desametasone, iperico, troglitazone, ritonavir)
CYP3A1 e 3A2
Rec PXR
- **Acido clofibrico**
CYP4A1/2/3
Rec PPAR



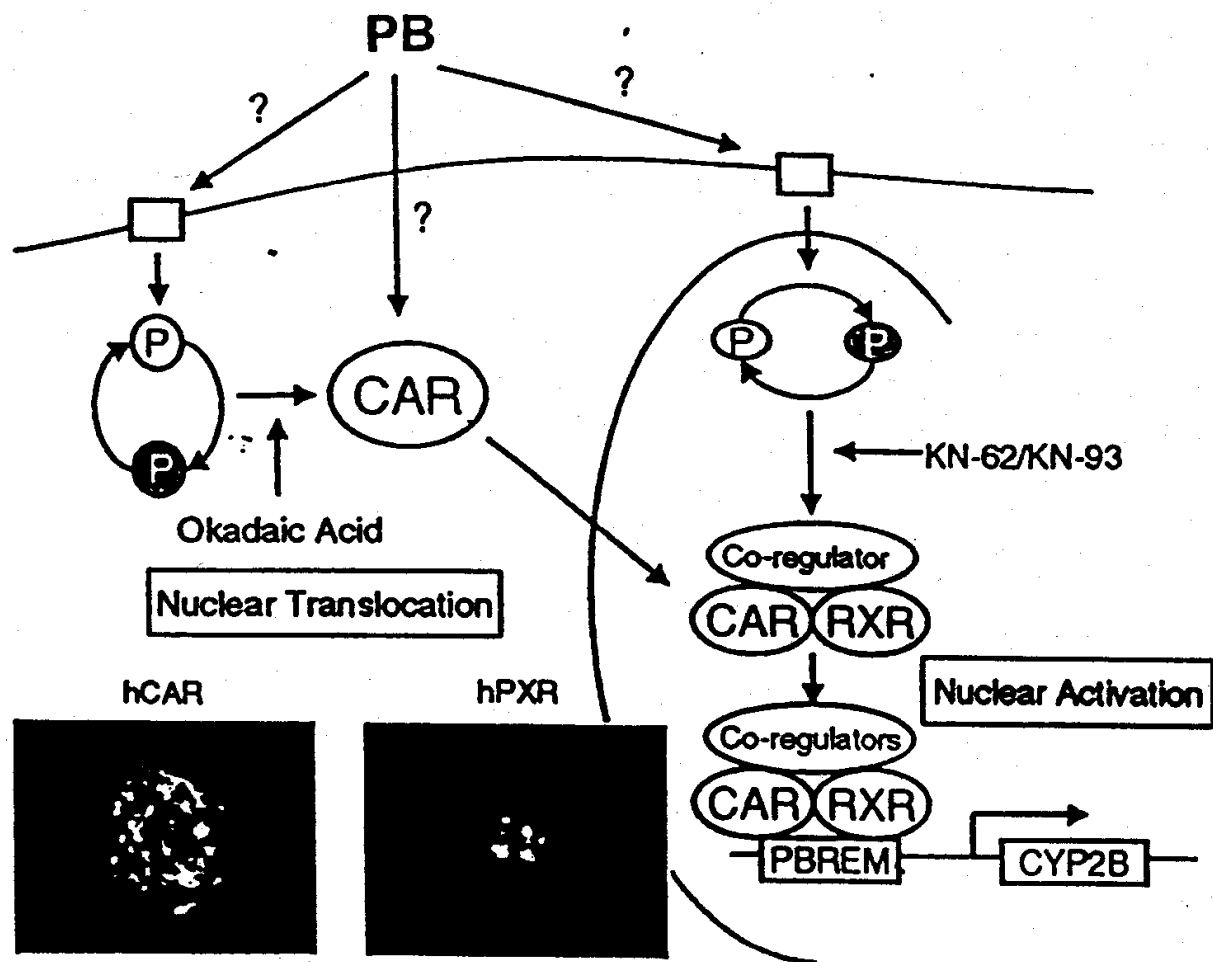
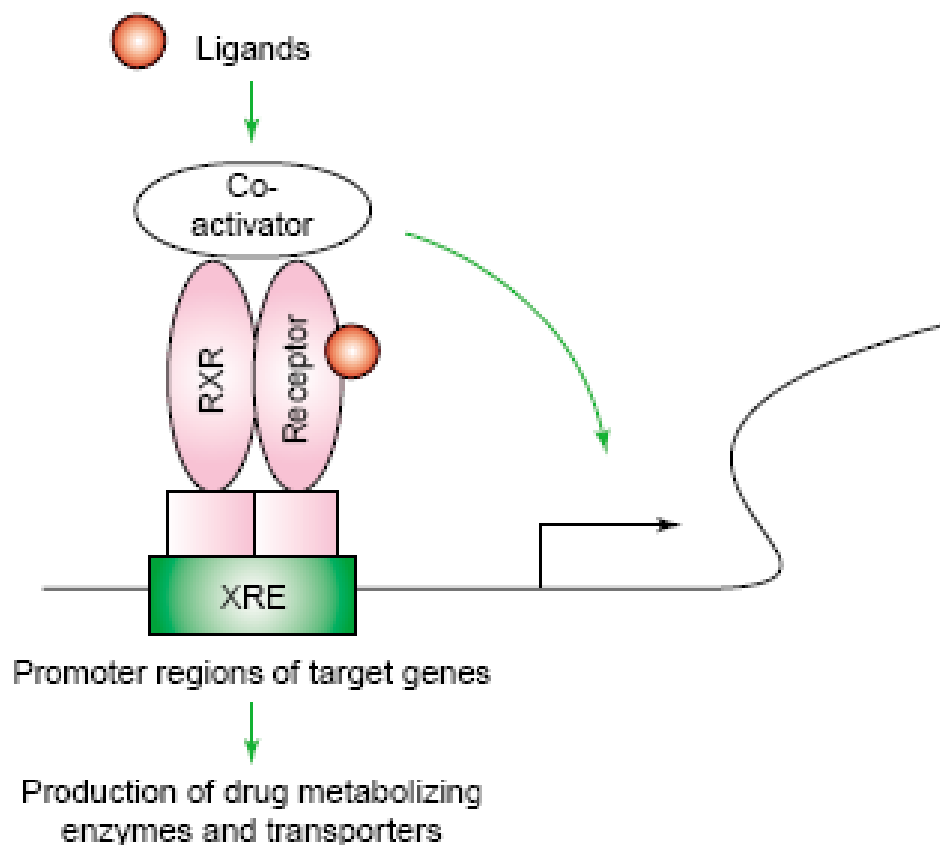


Fig. 4. Ipotesi sul meccanismo d'induzione del fenobarbitale.



Drug Discovery Today

Figure 1. Xenobiotic receptor-mediated regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters. Activation of xenobiotic receptors, such as pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR), induces phase I and II enzymes and drug transporters. This transcriptional activation requires: (1) binding of ligands and recruitment of co-activators; (2) formation of heterodimers with retinoid X receptor (RXR); and (3) binding of the heterodimers to the xenobiotic response elements (XRE) in the target gene promoters.