

8. Citocromo P-450 extrahepático

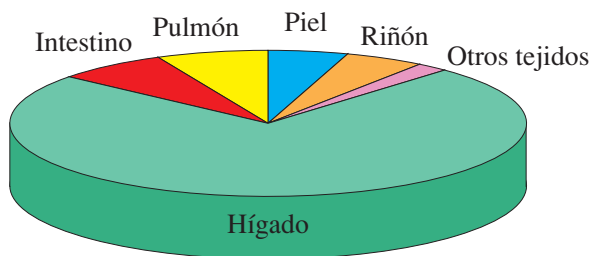
MARÍA JOSÉ GÓMEZ-LECHÓN

1. RESUMEN

Aunque el hígado es el órgano que posee mayores niveles de expresión de citocromo P-450 (CYP) y el más activo en el metabolismo de moléculas, tanto exógenas como endógenas, existe metabolismo extrahepático a diferentes niveles en otros lugares del organismo. Otros tejidos y órganos, especialmente aquellos que constituyen vías de acceso de los xenobióticos al organismo, tales como el tracto respiratorio y gastrointestinal, de eliminación como el riñón, o de barrera como la piel, también expresan un número considerable de isoenzimas del CYP, y por tanto poseen capacidad potencial de biotransformación. Los isoenzimas del CYP en tejidos extrahepáticos desempeñan un papel importante en la bioactivación metabólica y/o detoxificación de los xenobióticos a nivel local. Por otra parte, juegan un papel decisivo en la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos, así como de su toxicidad en caso de que se generen *in situ* metabolitos reactivos. Así, un determinado órgano o tejido puede convertirse, bien en diana terapéutica, o bien en diana del potencial efecto tóxico de un determinado fármaco. Las potentes técnicas de biología molecular desarrolladas en los últimos años han permitido construir un mapa de la distribución de las isoformas del CYP en los distintos órganos y tejidos del organismo.

2. INTRODUCCIÓN

La biotransformación de los xenobióticos es una función adquirida por los organismos superiores para hacer posible la eliminación de moléculas



Metabolización en tejidos extrahepáticos

FIGURA 1. *Expresión relativa de las isoenzimas del CYP en tejidos extrahepáticos*

las lipofílicas que, de no ser así, podrían acumularse en los distintos tejidos causando efectos tóxicos. Este proceso consiste en la modificación química de las moléculas, mediante un conjunto de reacciones re-dox catalizadas por el sistema citocromo P-450 (CYP), destinadas a aumentar la solubilidad de los xenobióticos, y a facilitar su eliminación mediante la conjugación con moléculas endógenas.

El proceso de biotransformación ocurre a diferentes niveles en el organismo, pero el hígado es, con diferencia, el órgano con los niveles más elevados de expresión del CYP y, por tanto, más activo en el metabolismo de moléculas tanto exógenas como endógenas (Figura 1). Ello le confiere un papel preponderante en el aclaramiento de primer-paso de los xenobióticos, lo que ejerce a su vez un control de las concentraciones a nivel sistémico de fármacos y otras sustancias que ingresan en el organismo por vía oral. No obstante, otros tejidos y órganos, especialmente aquellos que representan vías de acceso al organismo de los xenobióticos, tales como el tracto respiratorio y gastrointestinal, también expresan un número significativo de isoenzimas del CYP, y por tanto, aunque en menor medida que el hígado, poseen capacidad para metabolizarlos. En los distintos tejidos que componen ambas vías, los CYPs también contribuyen al aclaramiento de primer-paso, e influyen en la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos. Otros tejidos extrahepáticos como el riñón, la piel y el cerebro, aunque en menor medida, también poseen una destacable capacidad para biotransformar xenobióticos. En este sentido, la expresión de isoenzimas del CYP en tejidos extrahepáticos desempe-

ña un papel decisivo en la bioactivación/detoxificación de los xenobióticos a nivel local, convirtiendo un determinado órgano o tejido en diana terapéutica, o en diana para su toxicidad. Las potentes técnicas de biología molecular desarrolladas recientemente han permitido investigar tanto cualitativa como cuantitativamente la expresión de las isoformas del CYP en el organismo, así como construir el mapa de la distribución de los isoenzimas del CYP en los distintos órganos y tejidos.

3. METABOLISMO EXTRAHEPÁTICO DE XENOBIÓTICOS

La contribución de los órganos y tejidos extrahepáticos en el metabolismo global de los xenobióticos por parte del organismo es un hecho conocido desde hace varias décadas. Además, se han realizado muchos estudios farmacocinéticos que aportan evidencias indirectas de que el metabolismo extrahepático de los fármacos no es un hecho infrecuente (1). Hay muchas evidencias que ponen de manifiesto la existencia del metabolismo extrahepático de los fármacos. Un hecho demostrativo de ello es que el aclaramiento de un fármaco en sangre sea mayor que el flujo hepático esperado, y alternativamente, que no haya cambios significativos en el aclaramiento de un fármaco en pacientes con disfunción hepática severa o ausencia de función transitoria (por ejemplo, trasplante hepático).

La biotransformación en el tracto gastrointestinal es de particular interés tanto para los fármacos, como para otras sustancias administradas o ingeridas oralmente. En lo que se refiere a los agentes terapéuticos, el metabolismo en el tracto gastrointestinal influye en su biodisponibilidad ya que se produce un aclaramiento presistémico del fármaco y/o sus metabolitos, cuya consecuencia puede ser una disminución de su eficacia terapéutica. El metabolismo extrahepático puede también modificar la unión del fármaco a los receptores específicos y tener como resultado un cambio en su acción farmacológica. Por otra parte, el metabolismo extrahepático de los fármacos puede compensar, en parte, la incapacidad hepática para realizar su biotransformación. Tal es el caso descrito en ciertas hepatopatías severas, como la cirrosis hepática, que conllevan una pérdida importante de funcionalidad hepática.

Hay múltiples ejemplos en la literatura que ilustran el metabolismo extrahepático de los fármacos (Tabla 1). Estudios farmacocinéticos realizados en pacientes tratados con el fármaco neuroléptico clozapina mostraron que

TABLA 1

Ejemplos de moléculas con metabolismo extrahepático^(a)

<i>Substrato</i>	<i>Enzima</i>
<i>Tracto gastrointestinal</i>	
Acetyl gitoxina	Deacilasa
Aspirina (ácido acetilsalicílico)	Esterasas
Alcohol (etanol)	Alcohol dehidrogenasa
Acido aminosalicílico	Acetiltransferasa
Clofibrato	Esterasas
Ciclosporina	CYP-450
Desipramina	N-Sulfotransferasa
Etinilestradiol	CYP-450
	Sulfotransferasa
Flurazepam	CYP-450
Isoniazida	Acetiltransferasa
Isoprenalina (isoproterenol)	Sulfotransferasa
Mesalazina	Acetiltransferasa
Morfina	Glucuronosiltransferasa
Oxodipina	CYP3A4
Paracetanol (acetaminofeno)	Sulfotransferasa
Fenacetina	CYP-450
Pivampicilina	Esterasas
Procaina	Deacilasa
Sulfonamidas	Acetiltransferasa
Testosterona	Glucuronosiltransferasa
<i>Piel</i>	
Peróxido de benzoilo	Hidrolasa
17- Valerato de betametasona	Isomerasa
Valerato de diflucortolona	Hidrolasa
Estradiol	Hidroxiesteroide-dehidrogenasa
Butirato de fluocortina	Hidrolase
Hidrocortisona	
Progesterona	Hidroxiesteroide- dehidrogenasa
	5 α - reductasa
Testosterone	5 α - reductasa
Vidarabina	Hidrolasa
<i>Riñón</i>	
Desipramina	N-Sulfotransferasa
Morfina	Glucuronosiltransferasa
Imipenem	Dehidropeptidasa-1
Meropenem	Dehidropeptidasa-1
Zidovudina	Glucuronosiltransferasa

(a) ver referencia 1

gran parte de la dosis administrada se metaboliza en el tracto gastrointestinal (2). La ciclosporina, fármaco con potente acción inmunosupresora, constituye un ejemplo ya que sufre metabolismo, tanto hepático como extrahepático, en diferentes tejidos. Cuando es administrada directamente en el duodeno, en la fase previa al trasplante hepático, es metabolizada por el isoenzima CYP3A4 del intestino delgado dando lugar a una rápida producción de sus metabolitos mayoritarios (M1 y M21) (3). Por otra parte, estudios realizados *in vitro* han mostrado también la capacidad de las células de la mucosa del colón para producir al menos tres de sus metabolitos (4), y de las del riñón para generar el metabolito M17 de la ciclosporina (4). Otro caso es el de la digitoxina, cuya vida media es mas corta tras la administración oral que tras la administración endovenosa, lo que sugiere un importante efecto de primer-paso debido a un metabolismo extrahepático del fármaco (5). Los estudios realizados con fluoruracilo son también indicativos de el fármaco sufre un metabolismo tanto a nivel hepático como extrahepático. El área bajo la curva concentración-tiempo del fluoruracilo en sangre venosa hepática es el doble que la que se observa en sangre sistémica, lo cual sugiere su metabolismo extrahepático. Concretamente el circuito cardiopulmonar, muy probablemente los pulmones, parece ser el lugar donde es metabolizado este fármaco (6). Se han descrito observaciones similares para otros agentes terapéuticos, tales como metilsergida (7), morfina, en cuyo metabolismo contribuye muy significativamente el riñón (8), pentoxifilina (9), propofol, fármaco para el que se ha sugerido metabolismo tanto a nivel pulmonar (10), como gastrointestinal (11), y teofilina que muestra claramente metabolismo pulmonar (12). Mas recientemente, se ha descrito que el salmeterol, fármaco agonista $\beta(2)$ -adrenoceptor, administrado mediante inhalación sufre un efecto primer-paso metabólico en el pulmón de forma que las concentraciones plasmáticas del fármaco son practicamente indetectables (13).

Todo ello pone de manifiesto la relevancia que posee el metabolismo extrahepático, tanto de los fármacos por sus consecuencias farmacotoxicológicas, como de otras sustancias (procancerinas, promutágenas, tóxicas, etc) que puedan entrar o tomar contacto con el organismo por las diferentes vias de acceso (respiratoria, oral, endovenosa, tópica). Por ello, en los últimos años, con la ayuda de las nuevas técnicas analíticas de gran sensibilidad, se ha dedicado una gran atención a la detección e identificación de los diferentes isoenzimas del CYP que se expresan en todos los órganos y tejidos.

4. EXPRESIÓN DEL CYP EN EL TRACTO RESPIRATORIO

Los tejidos que componen el tracto respiratorio (mucosa nasal, traquea y pulmones) constituyen las principales dianas para la toxicidad de los xenobióticos que acceden al organismo mediante inhalación (sustancias químicas, contaminantes ambientales, humo del tabaco, etc.), y de los que llegan al pulmón a través de la circulación sistémica (agentes terapéuticos y otros xenobióticos). Muchas de estas sustancias no son tóxicas *per se*, pero si lo pueden ser tras ser biotransformadas, en caso de ser convertidas por los propios tejidos del tracto respiratorio en metabolitos intermediarios tóxicos.

Las mucosa nasal constituye una fuerte barrera para las sustancias administradas tópicamente o por inhalación. Es cada vez más frecuente la administración de fármacos por vía nasal, donde son absorbidos a través de la mucosa. Los estudios realizados en mucosa nasal adulta muestran expresión de varios isoenzimas del CYP en las células sustentaculares del epitelio olfativo de las glándulas de Bowman de la submucosa (Tabla 2). El CYP2A13 es en la mucosa nasal donde muestra niveles de expresión más elevados que en cualquier otro lugar del organismo, y los CYP2A6

TABLA 2

Expresión de isoenzimas del CYP en el tracto gastrointestinal y pulmonar, piel y riñón humanos^(a)

<i>Organo</i>	<i>CYP detectado^(b)</i>
Mucosa nasal	2A6, 2A13, 2B6, 2C, 2J2, 3A
Traquea	2A6, 2A13, 2B6, 2S1
Pulmón	1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C18, 2D6, 2E1, 2F1, 2J2, 2S1, 3A4, 3A5, 4B1
Esófago	1A1, 1A2, 2A, 2E1, 2J2, 3A5
Estómago	1A1, 1A2, 2C, 2J2, 2S1, 3A4
Intestino delgado	1A1, 1B1, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 2S1, 3A4, 3A5, 4B1
Colon	1A1, 1A2, 1B1, 2J2, 3A4, 3A5
Piel	1A1, 2A6, 1B1, 2B6, 2B12, 2C18, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 3A7, 4A11, 4B1
Riñón	2B6, 2E1, 2C8, 2C9, 2C18, 3A5, 4A11, 4F

^(a) Ver referencias bibliográficas en el texto

^(b) Detección de ARNm o de la proteína correspondiente.

(14), CYP2C y CYP3A4 (15) se expresan de forma moderada. Además, se ha detectado la expresión del CYP2B6 y 2J2 (16) en mucosa nasal de origen fetal. En varias especies animales se han descrito la expresión de hasta diez diferentes isoenzimas pertenecientes a las subfamilias CYP1A, 2A, 2B, 2C, 2E, 2G, 2J, 2F1, 2S1, 3A, 4A y 4B en la mucosa nasal (17). En la tráquea se ha detectado expresión de CYP2A6, 2A13, 2B6 y 2S1 (Tabla 2) (16).

Estudios recientes revelan la expresión de un gran número de isoenzimas del CYP, tanto constitutivos como inducibles, en varios tipos de células pulmonares humanas, tales como células Clara, neumocitos tipo II, y macrófagos alveolares, (Tabla 2). Hay que destacar la expresión de las isoformas constitutivas CYP1A1, 2B6/7, 2E1 y 3A5, mientras que los datos disponibles sobre la expresión del CYP2D6 son muy contradictorios. El CYP3A4 no es un enzima constitutivo en pulmón, pero en cambio se detecta en un 20% de la población, probablemente como consecuencia de un fenómeno de inducción (18). Existen algunas isoenzimas, tales como CYP2A13, 2F1, 2S1, 3A5 y 4B1, que si bien se expresan en varios tejidos del tracto respiratorio, lo hacen de forma preferente en el pulmón (16).

Los xenobióticos, entre los que se encuentran agentes terapéuticos, sustancias potencialmente cancerígenas, mutagénicas, o tóxicas, pueden llegar al pulmón por vía respiratoria, donde pueden ser metabolizados por los isoenzimas pulmonares del CYP. Otra vía de acceso al pulmón es su propia red vascular, que es capaz de captar y retener moléculas endógenas y exógenas, donde pueden sufrir a su vez *in situ* un metabolismo secundario. Ello explica que el proceso de bioactivación esté tan íntimamente unido a la patogénesis de las enfermedades pulmonares, potenciando además el riesgo de cáncer de pulmón (19). En referencia a ello, se ha comprobado la existencia de una relación causal directa entre la incidencia de cáncer de pulmón y el hábito de fumar o el contacto con el humo del tabaco (20). Hay que tener en cuenta que la exposición bien directa o indirecta al humo del tabaco, con un elevado contenido de sustancias cancerígenas y tóxicas, como las nitrosaminas, afecta a un gran número de individuos, tanto fumadores como no fumadores. Por otra parte, la susceptibilidad individual, y por tanto el riesgo de contraer cáncer de pulmón, parece estar determinada por el polimorfismo genético de cier-

tos isoenzimas pulmonares del CYP que participan en la bioactivación o detoxificación de las sustancias cancerígenas del tabaco (21). Así, el CYP1A1 se expresa constitutivamente en pulmón y además es inducible por los hidrocarburos aromáticos policíclicos, tan abundantes en el humo del tabaco. A ello hay que añadir que este isoenzima posee polimorfismo genético asociado a los genes que codifican por las proteínas responsables de su inducibilidad (el receptor Ah o la proteína ARNT), y por tanto los portadores de genotipos asociados con la inducibilidad del CYP1A1 poseen un mayor riesgo de contraer cáncer de pulmón (22). Se ha descrito recientemente que el CYP3A5, isoenzima constitutivo en pulmón, es inhibido por los componentes del humo del tabaco, mientras que los glucocorticoides y varios fármacos utilizados para el tratamiento del asma lo inducen (23).

5. EXPRESIÓN DEL CYP EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

El tracto gastrointestinal está compuesto por el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon, y actúa como vía de entrada de los xenobióticos ingeridos por vía oral, incluyendo los alimentos y los fármacos. La existencia de metabolismo en el tracto gastrointestinal cumple una misión de protección del organismo frente a los xenobióticos, ejerciendo un control de la concentración de éstos a nivel de la circulación sistémica.

La mucosa bucal es el primer lugar donde los xenobióticos pueden ser absorbidos y sufrir metabolismo oxidativo. La mucosa bucal está equipada de una variedad de enzimas de biotransformación : CYP 1A1, 1A2, 2C, 2E1, 3A4/7. En el hombre, el isoenzima CYP2D6 se expresa solamente en la mitad de los individuos, mientras que no se ha detectado hasta ahora expresión de los isoenzimas CYP2A6 y 2B6 (24). En el esófago se ha detectado la expresión de los isoenzimas CYP1A1/2, 2A, 2E1, 2J2 y 3A5 (16).

Las evidencias sobre la expresión de isoenzimas del CYP en la mucosa del estómago son actualmente muy limitadas. Por otra parte, dado que el epitelio gástrico posee una función preponderantemente secretora, parece difícil asignar alguna función a los CYPs en el estómago. No obstante, en estadios precancerosos del epitelio gástrico se ha detectado la expresión de CYP1A1/2, 2C2J2, 2S1 y 3A4 (16).

Se conoce desde hace varias décadas la capacidad de la mucosa del intestino delgado para metabolizar xenobióticos, pero dada la baja expresión de los enzimas de biotransformación individuales, ha sido recientemente cuando se han identificado los isoenzimas del CYP que allí se expresan (Tabla 2). La mucosa del intestino delgado desempeña la función de absorción y posee gran capacidad para metabolizar fármacos, constituyendo la vía metabólica mayoritaria para muchos de ellos y una barrera para su captación y transporte hacia la circulación sistémica. El CYP3A4 alcanza unos niveles muy elevados en intestino y contribuye de forma significativa al metabolismo de primer-paso de muchos fármacos (25). En enterocitos humanos se expresan además los isoenzimas CYP1A1, 1B1, 2C, 2D6, 2E1, 2J2, 2S1 y 3A5 (16), mientras que la expresión de los isoenzimas CYP2C9 y 2C19 muestra una gran variabilidad interindividual (26). También en enterocitos de otras especies se ha descrito la expresión de diferentes CYPs : CYP1A1 en cerdo (27), y los isoenzimas CYP1A1, 2C, 2D y 2E1 en intestino de ratón (28).

La expresión de enzimas de biotransformación en el colon tiene especial interés dada su prominencia como órgano diana para el cáncer. La subfamilia CYP3A es la mayoritaria, representada por el CYP3A4 y 3A5, a los que siguen en importancia los CYP1A1/2 y 2J2 (16). Por el contrario, el CYP1B1 se expresa con gran frecuencia en los tumores de colon, pero no en el tejido normal (29)

El efecto de los componentes de la dieta sobre la expresión individual de los isoenzimas del CYP en el tracto gastrointestinal es objeto de gran atención en los últimos años (30, 31). Los hábitos alimentarios pueden jugar un papel muy importante en la etiología y progresión de muchas enfermedades crónicas degenerativas. Por otra parte, es creciente el número de sustancias químicas naturales de origen vegetal, de las que se ha comprobado una acción protectora contra el cáncer en modelos experimentales animales. El mecanismo más plausible por el que actúan estos agentes químicos es la inhibición de la bioactivación o el aumento de la detoxificación de sustancias cancerígenas a través de la modulación de la actividad del CYP. Por otra parte, durante el proceso de cocinado de los alimentos (fritura, ahumado, a la brasa) se generan sustancias químicas, tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos o aminas heterocíclicas, que son potentes inductores específicos de la actividad de los iso-

enzimas de la subfamilia CYP1A que se encuentran presentes en todos los componentes del tracto gastrointestinal. Un ejemplo de ello es el incremento de la actividad CYP1A2 tras el consumo de carne a la brasa durante varios días seguidos (30, 31). Los isoenzimas de la familia CYP3A, mayoritarios en el tracto gastrointestinal, son muy activos en el metabolismo presistémico de muchas sustancias e inducibles por muchas de ellas. Los componentes de la dieta producen una clara modulación (inducción e inhibición) de la actividad CYP3A. Cabe destacar el efecto inhibidor del zumo de pomelo, o inductor del alcohol sobre la actividad del CYP3A (30). La furocumarina (psoraleno), potente inhibidor del CYP3A, se ha identificado como el componente del zumo de pomelo responsable de su efecto, así como de la interacción observada con los fármacos (32).

5. EXPRESIÓN DEL CYP EN PIEL

La piel constituye la interfase de mayor extensión entre el organismo y el ambiente que le rodea, desempeñando un fuerte papel de barrera de protección frente al medio externo. Por ello, está expuesta de forma directa y continuada a una gran variedad de estímulos y agentes externos tanto físicos como químicos (radiaciones, agentes químicos, sustancias medioambientales, fármacos, etc.). Las células cutáneas poseen una gran capacidad para metabolizar los xenobióticos, lo que confiere a la piel su función protectora, pero a su vez la convierte en diana de los intermediarios reactivos que localmente se puedan producir. Se ha descrito recientemente la expresión de un gran número de isoenzimas del CYP en los distintos tipos de células cutáneas: células de Langerhans, queratinocitos, fibroblastos y melanocitos. Hay ciertos isoenzimas como CYP1A1, 1B1 y 2E1 que se expresan en los cuatro tipos de células (33), siendo el CYP1B1 uno de los mayoritarios (34), mientras que la expresión de otros isoenzimas CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C18, 2C19, 3A4, 2D6, 3A5, 3A7 y 4B1 presenta una gran variabilidad, que depende tanto del tipo celular, como del genotipo y la edad de cada individuo (33, 35, 36). Tal es el caso del CYP2B6, cuya expresión disminuye con la edad (35). Los queratinocitos expresan de forma constitutiva el CYP3A5, mientras que no lo hace el isoenzima CYP4A11, pero puede ser inducido por la radiación ultravioleta A (37), además los CYPs inducibles muestran una potente respuesta a

inductores modelo (β -naftoflavona, 3-metilcolantreno y fenobarbital) (38). El CYP2B19 es el primer isoenzima extrahepático identificado como específico de la piel, cuya expresión constitutiva es muy elevada en una subpoblación de queratinocitos diferenciados de las glándulas sebáceas, llamados sebocitos (39). La identificación del ácido araquidónico como sustrato del CYP2B19 sugiere una función endógena de los queratinocitos en la generación de lípidos bioactivos y en la señalización intracelular.

Es un hecho conocido que los productos cosméticos y los fármacos producen reacciones alérgicas a nivel cutáneo, en las que la activación metabólica desempeña un papel muy importante, ya que la formación de aductos fármaco/metabolitos-proteína cutánea parece ser la causa de la patogénesis de estas reacciones alérgicas. En la piel se puede producir la bioactivación de los fármacos tanto si son administradas por vía transdérmica, cada vez más utilizada para fármacos que ejercen su acción terapéutica a nivel sistémico, como si son administrados por vía sistémica sufriendo en la piel un metabolismo secundario. Por tanto, los efectos adversos (alergia, toxicidad, mutagénesis, etc) de los fármacos a nivel cutáneo, puede ser la consecuencia del metabolismo no solo a nivel cutáneo sino también en otros órganos (40).

7. EXPRESIÓN DEL CYP EN RIÑÓN Y OTROS TEJIDOS

El riñón es el principal órgano regulador de todos los fluidos corporales y es responsable primariamente de mantener la homeostasis, o equilibrio entre fluido y electrolitos en el organismo. Los enzimas de biotransformación se hallan distribuidos en la corteza y en la médula renales, pero el túbulo proximal de los glomérulos de la corteza renal, que desempeña la función de transportar y acumular xenobióticos y sus metabolitos, muestra la expresión más elevada de un gran número de enzimas de biotransformación (Tabla 2). Las células del túbulo proximal de roedores expresan los CYP1A1, 2C11, 2C23, 2D, 2E1 y 4A (41-43), mientras que no se ha detectado la presencia de miembros de las subfamilias CYP2B y 3A (43). Con respecto al CYP2B1, parece ser que se expresa exclusivamente en el glomérulo aunque no en los túbulos (44). En el hombre, el CYP3A5 es el isoenzima mayoritario a nivel del túbulo proximal

(45), pero el riñón en su conjunto expresa los isoenzimas CYP2C8, 2C9 y 2C18 (46), CYP2E1 (47), 2B6, 4A11 y 4F (48). Por el contrario, no se ha detectado a nivel renal la expresión de ninguno de los isoenzimas de la subfamilia 2A (49).

El sistema nervioso central es potencialmente diana de muchos xenobióticos incluyendo los fármacos. En cerebro de roedores se han identificado la mayoría de la subfamilias del CYP, sin embargo la información disponible en el hombre es mucho mas reducida (50). En el hombre se ha descrito la expresión de los isoenzimas CYP1A1/2, 2E1 (51), 2D6, con niveles significativamente mas elevados en individuos alcoholicos (52), 2C8 (46) y 3A4 (53), existiendo importantes diferencias de expresión de estos isoenzimas entre las distintas regiones del cerebro humano (51, 52). En tumores cerebrales se ha detectado además la expresión de CYP2C9 y 3A5 (54). En cerebro de rata se ha mostrado la expresión constitutiva del CYP2B1 y 2B2, predominantemente en la población neuronal y de forma muy minoritaria en los astrocitos (55). Recientemente se ha descrito en cerebro de rata la existencia de una nueva isoforma del CYP perteneciente a la familia 4, a la que se ha designada CYP4X1. Se desconoce todavía la función de este nuevo isoenzima que muestra una elevada expresión que se circunscribe a las neuronas de las diferentes regiones del cerebro. Su patrón de expresión sugiere que posiblemente desempeñe un papel relacionado con la función neurovascular (56).

La placenta humana expresa durante el periodo temprano de la gestación un amplio número de genes del CYP, incluyendo la subfamilia CYP2C, y los isoenzimas CYP2D6 y 3A7. En un periodo mas avanzado de la gestación, se expresa el isoenzima inducible CYP1A1, de especial relevancia en el caso de que la madre sea fumadora, y también el CYP4B1 y el 2C19, que catalizan la oxidación de muchos xenobióticos (57). Tiene gran importancia el hecho de que la placenta posea capacidad biotransformadora, ya que se han descrito fenómenos tóxicos como resultado de alteraciones en el metabolismo de xenobióticos en la unidad formada por el feto y la placenta. En estos casos se ha establecido una relación directa entre la reducción de la capacidad oxidativa de la placenta y la aparición de defectos postnatales. En estrecha relación con ello, son sobradamente conocidos los ejemplos de los efectos producidos por compuestos teratógenos, tales como la talidomida, fenitoina o el etanol.

La expresión de CYPs en la glándula mamaria sugiere la posibilidad de bioactivación *in situ* de agentes procarcinógenos de origen ambiental. Recientemente se ha descrito la expresión de CYP1A1, 2A6, 2B1, 2B6, 2C, 2D6, 2E1 y 3A4, tanto en tejido mamario normal como tumoral (58, 59). El tejido normal contiene además CYP4A11 y las isoformas CYP2B6, 2D6 y 2C son más abundantes en los carcinomas mamarios (59). Por otra parte se ha descrito la regulación hormonal de la expresión del CYP en la glándula mamaria (60)

Entre las células sanguíneas, los neutrófilos polimórficos y los linfocitos expresan constitutivamente proteínas CYP3A4, sin embargo, en ambos tipos de células su expresión no es inducida por rifampicina, inductor específico del CYP3A4 (61). Además recientemente se ha mostrado también en linfocitos la expresión de CYP1A2, 1B1 y 2E1 (62). El estudio reveló una gran variabilidad intraindividual (40-250%) en la expresión del CYP3A4, mientras que la variabilidad de los CYP2B1 y 2E1 era muy baja, y la del CYP1A2 se produce solamente de forma esporádica (62). Otros estudios realizados en conocidas líneas celulares humanas de leucemia mieloide (U937, HL-60 y K562) y en otras de origen linfocítico (BALL-1, MOLT-4 y Jurkat) muestran la expresión además de los CYP2A6, 2A7 y 2D6 (63).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Krishna, D.R. & Klotz, U. (1994) Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* **26**, 144-6
- (2) Cheng, Y.F., Lundberg, T., Bondesson, U., Lindstrom, L. & Gabrielsson, J. (1988) Clinical pharmacokinetics of clozapine in chronic schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* **34**, 445-449.
- (3) Kolars, J.C., Awni, W.M., Merion, R.M. & Watkins, P.B. (1991) First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. *Lancet* **338**, 1488-1490.
- (4) Vickers, A.E., Fischer, V., Connors, S., Fisher, R.L., Baldeck, J.P., Maurer, G. & Brendel, K. (1992) Cyclosporin A metabolism in human liver, kidney, and intestine slices. Comparison to rat and dog slices and human cell lines. *Drug Metab Dispos* **20**, 802-809.
- (5) Vohringer, H.F., Wogenstein, H.M. & Rietbrock, N. (1977) The biological availability of digitoxin. *Fortschr Med* **95**, 2323-5, 2328-31

- (6) Andersson, M., Billstrom, A., Domellof, L. & Gustavsson, B. (1987) Cardio-pulmonary elimination of 5-fluorouracil after bolus injection in the hepatic artery. *Eur J Surg Oncol* **13**,35-39.
- (7) Bredberg, U., Eyjolfssdottir, G.S., Paalzow, L., Tfelt-Hansen, P. & Tfelt-Hansen, V. (1986) Pharmacokinetics of methysergide and its metabolite methylergometrine in man. *Eur J Clin Pharmacol* **30**,75-77.
- (8) Mazoit, J.X., Sandouk, P., Scherrmann, J.M. & Roche, A. (1990) Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin Pharmacol Ther* **48**,613-618.
- (9) Rames, A., Poirier, J.M., LeCoz, F., Midavaine, M., Lecocq, B., Grange, J.D., Poupon, R., Cheymol, G. & Jaillon, P. (1990) Pharmacokinetics of intravenous and oral pentoxifylline in healthy volunteers and in cirrhotic patients. *Clin Pharmacol Ther* **47**,354-359.
- (10) Kanto, J. & Gepts, E. (1989) Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* **17**,308-326.
- (11) Gray, P.A., Park, G.R., Cockshott, I.D., Douglas, E.J., Shuker, B. & Simons, P.J. (1992) Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* **22**,105-114.
- (12) Bowen, J., Spino, M., Tesoro, A., Pop, R. & Patterson, A. (1992).Theophylline (theo) biotransformation by human lung microsomes. *Clin Pharmacol Ex Ther* **51**,178-182.
- (13) Cazzola, M., Testi, R. & Matera, M.G. (2002) Clinical pharmacokinetics of salmeterol. *Clin Pharmacokinet* **41**,19-3
- (14) Koskela, S., Hakkola, J., Hukkanen, J., Pelkonen, O., Sorri, M., Saranen, A., Anttila, S., Fernandez-Salguero, P., Gonzalez, F. & Raunio, H. (1999) Expression of CYP2A genes in human liver and extrahepatic tissues. *Biochem Pharmacol* **57**, 1407-1413.
- (15) Yokose, T., Doy, M., Taniguchi, T., Shimada, T., Kakiki, M., Horie, T., Matsuzaki, Y. & Mukai, K. (1999) Immunohistochemical study of cytochrome P-450 2C and 3A in human non-neoplastic and neoplastic tissues. *Virchows Arch* **434**, 401-411.
- (16) Ding, X. & Kaminsky, L.S. (2003) Human extrahepatic cytochromes P-450: Function in Xenobiotic Metabolism and Tissue-Selective Chemical Toxicity in the Respiratory and gastrointestinal Tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **43**, 149-173.
- (17) Ding, X. & Dahl, A.R. (2002) Olfactory mucosa: composition, enzymatic localization, and metabolism. En: *Handbook of Olfaction and Gustation*. Ed, R.L. Doty. Marcel Decker, New York 2nd ed.
- (18) Raunio, H., Hakkola, J., Hukkanen, J., Lassila, A., Paivarinta, K., Pelkonen, O., Anttila, S., Piipari, R., Boobis, A., & Edwards, R.J. (1999) Expression of xenobiotic-metabolizing CYPs in human pulmonary tissue. *Exp Toxicol Pathol* **51**,412-417.

- (19) Hukkanen, J., Pelkonen, O. & Raunio, H. (2001) Expression of xenobiotic-metabolizing enzymes in human pulmonary tissue: possible role in susceptibility for ILD. *Eur Respir J Suppl* **32**, 122s-126s
- (20) Nair, U. & Bartsch, H. (2001) Metabolic polymorphisms as susceptibility markers for lung and oral cavity cancer. *IARC Sci Publ* **154**, 271-290.
- (21) Bartsch, H.H., Delbruck, H., Kruck, P. & Schmid, L. (2000) Process quality in oncologic rehabilitation. Viewpoint of the Professional Committee of Rehabilitation, After-care and Social Medicine of the German Cancer Society. *Rehabilitation (Stuttg)* **39**,355-358.
- (22) Rannug, A., Alexandrie, A.K., Persson, I. & Ingelman-Sundberg, M. (1995) Genetic polymorphism of cytochromes P-450 1A1, 2D6 and 2E1: regulation and toxicological significance. *J Occup Environ Med* **37**, 25-36.
- (23) Hukkanen, J., Vaisanen, T., Lassila, A., Piipari, R., Anttila, S., Pelkonen, O., Raunio, H. & Hakkola, J. (2003) Regulation of CYP3A5 by glucocorticoids and cigarette smoke in human lung-derived cells. *J Pharmacol Exp Ther* **304**,745-752.
- (24) Vondracek, M., Xi, Z., Larsson, P., Baker, V., Mace, K., Pfeifer, A., Tjalve, H., Donato, M.T. & Gomez-Lechon, M.J., & Grafstrom, R. C. (2001) Cytochrome P-450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. *Carcinogenesis* **22**,481-488.
- (25) Doherty, M.M. & Charman, W.N. (2002) The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism?. *Clin Pharmacokinet* **41**,235-239.
- (26) Obach, R.S., Zhang, Q.Y., Dunbar, D. & Kaminsky, L.S. (2001) Metabolic characterization of the major human small intestinal cytochrome P-450s. *Drug Metab Dispos* **29**,347-352.
- (27) Hansen, T., Borlak, J. & Bader, A. (2000) Cytochrome P-450 enzyme activity and protein expression in primary porcine enterocyte and hepatocyte cultures. *Xenobiotica* **30**,27-46.
- (28) Emoto, C., Yamazaki, H., Yamasaki, S., Shimadam, N., Nakajima, M. & Yokoi T. (2000) Characterization of cytochrome P-450 enzymes involved in drug oxidations in mouse intestinal microsomes. *Xenobiotica* **30**,943-953.
- (29) Murray, G.I., Taylor, M.C., McFadyen, M.C., McKay, J.A., Greenlee, W.F., Burke, M.D. & Melvin, W.T. (1997) Tumor-specific expression of cytochrome P-450 CYP1B1. *Cancer Res* **57**, 3026-3031.
- (30) oannides, C. (1999) Effect of diet and nutrition on the expression of cytochromes P-450. *Xenobiotica* **29**,109-154
- (31) Walter-Sack, I. & Klotz, U. (1996) Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* **31**,47-64.

- (32) Edwards, D.J., Bellevue, F.H. & Woster, P.M. (1996) Identification of 6',7'-ihydroxybergamottin, a cytochrome P-450 inhibitor, in grapefruit juice. *Drug Metab Dispos* **24**,1287-1290.
- (33) Saeki, M., Saito, Y., Nagano, M., Teshima, R., Ozawa, S & Sawada, J. (2002) mRNA expression of multiple cytochrome P-450 isozymes in four types of cultured skin cells. *Int Arch Allergy Immunol* **127**,333-336.
- (34) Villard, P.H., Sampol, E., Elkaim, J.L., Puyouo, F., Casanova, D., Seree, E., Durand, A. & Lacarelle B. (2002) Increase of CYP1B1 transcription in human keratinocytes and HaCaT cells after UV-B exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* **178**,137-143.
- (35) Janmohamed, A., Dolphin, C.T., Phillips, I.R. & Shephard, E.A. (2001) Quantification and cellular localization of expression in human skin of genes encoding flavin-containing monooxygenases and cytochromes P-450. *Biochem Pharmacol* **62**,777-786.
- (36) Yengi, L.G., Xiang, Q., Pan, J., Scatina, J., Kao, J., Ball, S.E., Fruncillo, R., Ferron, G. & Roland Wolf, C. (2003) Quantitation of cytochrome P-450 mRNA levels in human skin. *Anal Biochem* **316**,103-110
- (37) Gonzalez, M.C., Marteau, C., Franchi, J. & Migliore-Samour, D. (2001) Cytochrome P-450 4A11 expression in human keratinocytes: effects of ultraviolet irradiation. *Br J Dermatol* **145**,749-757.
- (38) Gelardi, A., Morini, F., Dusatti, F., Penco, S. & Ferro, M. (2001) Induction by xenobiotics of phase I and phase II enzyme activities in the human keratinocyte cell line NCTC 2544. *Toxicol In Vitro* **15**,701-11.
- (39) Keeney, D.S., Skinner, C., Travers, J.B., Capdevila, J.H., Nanney, L.B., King, L.E. & Waterman, M.R. (1998) Differentiating keratinocytes express a novel cytochrome P-450 enzyme, CYP2B19, having arachidonate monooxygenase activity. *J Biol Chem* **273**, 32071-32079.
- (40) Lear, J.T., Smith, A.G., Bowers, B., Heagearty, A.H., Jones, P.W., Gilford, J., Alldersea, J., Strange, R.C. & Fryer, A.A. (1997) Truncal tumor site is associated with high risk of multiple basal cell carcinoma and is influenced by glutathione S-transferase, GSTT1, and cytochrome P-450, CYP1A1 genotypes, and their interaction. *J Invest Dermatol* **108**,519-522.
- (41) Ronis, M.J., Huang, J., Longom V., Tindbergm N., Ingelman-Sundbergm M. & Badger, T.M. (1998) Expression and distribution of cytochrome P-450 enzymes in male rat kidney: effects of ethanol, acetone and dietary conditions. *Biochem Pharmacol* **55**,12312-9.
- (42) Jarukamjorn, K., Sakuma, T., Yamamotom M., Oharam A. & Nemotom N. (2001) Sex-associated expression of mouse hepatic and renal CYP2B enzymes by glucocorticoid hormones. *Biochem Pharmacol* **62**,161-169.

- (43) Schaaf, G.J., de Groenem E.M., Maas, R.F., Commandeur, J.N. & Fink-Gremmels, J. (2001) Characterization of biotransformation enzyme activities in primary rat proximal tubular cells. *Chem Biol Interact* **134**,167-190.
- (44) Liu, H., Bigler, S.A., Henegar, J.R. & Baliga, R. (2002) Cytochrome P-450 2B1 mediates oxidant injury in puromycin-induced nephrotic syndrome. *Kidney Int* **62**,868-876.
- (45) De Wildt, S.N., Kearns, G.L., Leeder, J.S. & van den Anker, J.N. (1999) Cytochrome P-450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* **37**,485-505.
- (46) Klose, T.S., Blaisdell, J.A. & Goldstein, J.A. (1999) Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol* **13**,289-295.
- (47) Farker, K., Lehmann, M.H., Kastner, R., Weber, J., Janitzky, V. & Schubert, J., Hoffmann, A. (2000) Analysis of point mutation in exon 2 of CYP2E1 gene in renal cell/urothelial cancer patients in comparison with control population. *Int J Clin Pharmacol Ther* **38**,30-34.
- (48) Pike, M.G., Mays, D.C., Macomber, D.W. & Lipsky, J.J. (2001) Metabolism of a disulfiram metabolite, S-methyl N,N-diethyldithiocarbamate, by flavin monooxygenase in human renal microsome. *Drug Metab Dispos* **29**,127-132.
- (49) Koskela, S., Hakkola, J., Hukkanen, J., Pelkonen, O., Sorri, M., Saranen, A., Anttila, S., Fernandez-Salguero, P., Gonzalez, F. & Raunio, H. (1999) Expression of CYP2A genes in human liver and extrahepatic tissues. *Biochem Pharmacol* **57**,1407-1413.
- (50) Miksys, S.L. & Tyndale, R.F. (2002) Drug-metabolizing cytochrome P-450s in the brain. *J Psychiatry Neurosci* **27**,406-415.
- (51) Farin, F.M. & Omiecinski, C.J. (1993) Regiospecific expression of cytochrome P-450s and microsomal epoxide hydrolase in human brain tissue. *J Toxicol Environ Health* **40**,317-335.
- (52) Miksys, S., Rao, Y., Hoffmann, E., Mash, D.C. & Tyndale, R.F. (2002) Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. *J Neurochem* **82**,1376-1387.
- (53) Pai, H.V., Upadhyya, S.C., Chinta, S.J., Hegde, S-N. & Ravindranath, V. (2002) Differential metabolism of alprazolam by liver and brain cytochrome (P-4503A) to pharmacologically active metabolite. *Pharmacogenomics J* **2**,243-258.
- (54) Knupfer, H., Knupfer, M.M., Hotfilder, M. & Preiss, R. (1999) P-450-expression in brain tumors. *Oncol Res* **11**,523-528.
- (55) Rosenbrock, H., Hagemeyer, C.E., Ditter, M., Knoth, R. y Volk, B. (2001) Expression and localization of the CYP2B subfamily predominantly in neurones of rat brain. *J Neurochem* **76**:332-340.

- (56) Bylund, J., Zhang, C. y Harder, D.R. (2002) Identification of a novel cytochrome P-450, CYP4X1, with unique localization specific to the brain. *Biochem Biophys Res Commun* **296**:677-684.
- (57) Hakkola, J., Pelkonen, O., Pasanen, M. & Raunio, H. (1998) Xenobiotic-metabolizing cytochrome P-450 enzymes in the human feto-placental unit: role in intrauterine toxicity. *Crit Rev Toxicol* **28**,35-72
- (58) Warner, J.K., Kumar, D. & Berg, WA. (1998) A pocrine metaplasia: mammo-graphic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol* **170**,1375-1379.
- (59) Hellmold, H., Rylander T., Magnussonm M., Reihner, E., Warner, M. y Gustafsson, J.A. (1998) Characterization of cytochrome P-450 enzymes in human breast tissue from reduction mammoplasties. *J Clin Endocrinol Metab* **83**:886-95.
- (60) Warner, M., Hellmold, H., Magnussonm M., Rylander, T., Hedlund, E. y Gustafsson JA. (1998) Extrahepatic cytochrome P-450: role in in situ toxicity and cell-specific hormone sensitivity. *Arch Toxicol* **20**:455-463.
- (61) Starkel, P., Sempoux, C., Van Den Berge, V., Stevens, M., De Saeger, C., Desager, J.P. & Horsmans, Y. (1999) CYP 3A proteins are expressed in human neutrophils and lymphocytes but are not induced by rifampicin. *Life Sci* **64**,643-653.
- (62) Finnstrom, N., Ask, B., Dahl, M.L., Gadd, M. y Rane, A. (2002) Intra-individual variation and sex differences in gene expression of cytochromes P-450 in circulating leukocytes. *Pharmacogenomics J* **2**:111-6.
- (63) Nagai, F., Hiyoshi, Y., Sugimachi, K y, Tamura, H.O. (2002) Cytochrome P-450 (CYP) expression in human myeloblastic and lymphoid cell lines. *Biol Pharm Bull* **25**:383-385.