

Na zakończenie warto dodać, że u alkoholików wykryto obecność przeciwciał IgG skierowanych przeciw natywnemu układowi cytochromu P-450, w tym przeciw CYP 2E1 oraz CYP 3A1. Przeciwciała przeciw CYP 2E1 stwierdzono u ponad 80% alkoholików w porównaniu z 40% osób zdrowych. Wyniki te sprawiają, że obraz interakcji alkoholu z układem cytochromu P-450 staje się jeszcze bardziej złożony. Nie ulega jednak wątpliwości, że interakcja ta ma bardzo poważne znaczenie farmakologiczne i toksykologiczne i powinno się o niej pamiętać w bardzo wielu sytuacjach klinicznych.

STRESZCZENIE

Alkohol etylowy jest metabolizowany przez kilka układów enzymatycznych, w tym przez cytochrom P-450 2E1 (CYP 2E1). Jakkolwiek droga ta nie odgrywa tak znacznej roli jak układ dehydrogenaz (alkoholowej i aldehydowej) i dotyczy osób z wyraźną ekspresją enzymu to interakcja z CYP 2E1 i indukcja jego aktywności mogą mieć istotne znaczenie farmakologiczne i toksykologiczne. Indukcja enzymu przez alkohol wpływa na metabolizm leków będących substratami tego cytochromu (chlorzoksazon, paracetamol i in.) oraz, w pewnym stopniu, leków będących substratami innych izoenzymów cytochromu (np. fenytoina). Na przykład czynna dawka chlorzoksazonu u osób regularnie pijących alkohol musi być znacznie podwyższona. Wzmocniony metabolizm paracetamolu prowadzi z kolei do akumulacji toksycznych metabolitów o działaniu hepatotoksycznym. Interakcja alkoholu z CYP 2E1 prowadzi ponadto do powstania rodników alfa-hydroksyetylowych, które tworzą kowalentne wiązania z białkami komórek wątroby. Na powstałe w ten sposób addukty wytwarzają się przeciwciała skierowane przeciw hepatocytom. Prowadzi to do uszkodzenia wątroby.

Słowa kluczowe: alkohol etylowy, cytochrom P-450, CYP 2E1, indukcja cytochromu

Wojciech Kostowski

Pharmacological and toxicological consequences of ethanol-cytochrome P-450 interactions

SUMMARY

Ethanol is metabolized by several enzymatic systems, including that of the cytochrome P450 2E1 (CYP 2E1). Although this pathway, being limited to individuals with a marked expression of the enzyme, is not as important as the ethanol and aldehyde dehydrogenase systems, nevertheless the ethanol-CYP 2E1 interaction and induction of CYP 2E1 activity may have significant pharmacological and toxicological consequences. Induction of the enzyme by ethanol is able to stimulate drug metabolism, especially as regards drugs being the CYP 2E1 substrates (such as chlorzoxazone and paracetamol), and to some degree, also drugs with affinity to other isoenzymes of the cytochrome (e.g. phenytoin). E.g. an active dose of chlorzoxazone must be considerably increased in regu-

lar alcohol users. On the other hand, enhanced metabolism of paracetamol leads to accumulation of hepatotoxic intermediate metabolites. Moreover, the alcohol-CYP 2E1 interaction results in the appearance of alpha-hydroxyethyl radicals forming co-valent bonds with liver cell proteins. In response to thus produced adducts antibodies are formed with a possible cytotoxic action that may lead to hepatic injury.

Key words: ethanol, cytochrome P-450, CYP 2E1, cytochrome induction

PIŚMIENNICTWO

1. Agarwal D., Goedde H. (1990): *Alcohol metabolism, alcohol intolerance and alcoholism*. Springer, Berlin Heidelberg, New York, str 120-149.
2. Badger T. M., Ronis M. J. i wsp. (1995): *Inhibition of CYP 2E1 activity does not abolish pulsatile urine alcohol concentration during chronic alcohol infusion*. Eur. J. Biochem. 230: 914-919.
3. Clot P., Parola M., Bellomo G. i wsp. (1997): *Plasma membrane hydroxyethyl radical adducts cause antibody-dependent cytotoxicity in rat hepatocytes exposed to alcohol*. Gastroenterology 113: 265-276.
4. Girre C., Lucas D., Hispard E. (1994): *Assessment of cytochrome P-4502E1 induction in alcoholic patients by chlorzoxazone pharmacokinetics*. Biochem. Pharmacol. 47: 1503-1508.
5. Holford N.H. (1987): *Clinical pharmacokinetics of ethanol*. Clin. Pharmacokin. 13: 273-292.
6. Klotz U., Ammon E. (1998): *Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 54: 7-12.
7. Lindros K.O. (1997): *Zonation of cytochrome P-450 expression, drug metabolism and toxicity in liver*. Gen. Pharmacol. 28: 191-196.
8. Manno M., Rezzadore M., Grossi M., Sbrana C. (1996): *Potential of occupational carbon tetrachloride toxicity by ethanol abuse*. Numan Exp. Toxicol. 15: 294-300.
9. Misra P.S., Lefevre A., Ishii H. i wsp. (1971): *Increase of alcohol, meprobamate and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and rats*. Am. J. Med. 51: 345-351.
10. Morimoto M., Hagbjork A.L., Yvonne Y-J Fu i wsp. (1995): *Modulation of experimental alcohol-induced liver disease by cytochrome P-4502E1 inhibitors*. Hepatology 21: 1610-1617.
11. Park B.K., Kitteringham N.R. (1994): *Effects of fluorine substitution on drug metabolism-pharmacological and toxicological implications*. Drug. Metab. Rev. 26: 605-643.
12. Raucy J.L., Lasker J.M., Lieber C.S., Black M. (1989): *Acetaminophen activation by human liver cytochromes P-450 2E1 and P-4501A2*. Biochem. Biophys. 271: 270-283.
13. Sandor P., Sellers E. M., Dumbrell M., Khouw V. (1981): *Effect of short- and long-term alcohol use on phenytoin kinetics in chronic alcoholics*. Clin. Pharmacol. Ther. 30: 390-397.
14. Song B.J., Cederbaum A.I. (1996): *Ethanol-inducible cytochrome P-450 (CYP 2E1): biochemistry, molecular biology and clinical update*. Alcohol Clin. Exp. Res. 20: 138A-146A.
15. Sternebring B., Linden A., Anderson K., Melander A. (1992): *Carbamazepine kinetics and adverse effects during and after ethanol exposure in healthy volunteers*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 43: 393-397.
16. Zimmermann H. J., Maddrey W.C. (1995): *Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol*. Hepatology 22: 767-773.