



Citocromi P450 ed interazione tra i farmaci

Giuseppe Vezzoli, Lorenza Macrina, Teresa Arcidiacono

Unità di Nefrologia e Dialisi, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

CYTOCROME P450 AND ITS INTERACTION WITH DRUGS

Abstract. Cytocrome P450 is a family of enzymes involved in the metabolism of several drugs. Their role in drug metabolism may cause interactions that may result in either drug toxicity or lack of efficacy. Antiepileptic drugs, like carbamazepine, activate the expression of the cytochrome P450 CYP2A41, which may cause vitamin D deficiency by accelerating the catabolism of its active metabolites. Other drugs may modify the activity of different enzymes of the cytochrome P450 family; among these drugs, omeprazole inhibits CYP3A4 and increases the activity of calcium channel blockers, statin, cyclosporine, and tacrolimus. By contrast, carbamazepin increases CYP3A4 activity. Therefore, nephrologists, who often need to prescribe complex therapies, have to take into account these drug interactions.

Key words: Cytocrome P450, Vitamin D, Carbamazepine

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Accettato: 29 Settembre 2014



Giuseppe Vezzoli

La famiglia del citocromo P450 rappresenta il principale sistema enzimatico dedicato alla sintesi e al catabolismo di ormoni e farmaci nell'organismo umano. Gli isoenzimi dei diversi citocromi P450 contribuiscono alla variabilità del rapporto tra la dose e la risposta clinica di un farmaco o di un ormone nei diversi soggetti (1).

La vitamina D utilizza il citocromo P450 CYP27B1 per catalizzare la sintesi dell'1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D] attraverso l'idrossilazione renale della 25-idrossivitamina D [25(OH)D]. L'espressione di CYP27B1 è inibita dall'1,25(OH)₂D stesso che agisce causando la metilazione del promotore del gene *CYP27B1*. Viceversa, l'espressione di CYP27B1 è attivata dal PTH che agisce causando la perdita della metilazione del promotore del gene *CYP27B1* (2). L'espressione di CYP27B1 viene anche inibita dal recettore cellulare del calcio (calcium-sensing receptor), sensibile ai livelli di calcio serico, e da FGF23.

I livelli serici dell'1,25(OH)₂D sono controllati anche attraverso CYP24A1, che è un altro membro della famiglia dei citocromi P450. È localizzato prevalentemente nei mitocondri renali dove inizia la degradazione sia del 25(OH)D che dell'1,25(OH)₂D tramite l'idrossilazione del carbonio in posizione 24 dei due metaboliti (3).

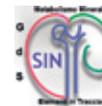
Lo studio dei citocromi P450 nei ratti uremici ha osservato un decremento dell'mRNA e della proteina di CYP27B1 senza una concomitante riduzione dell'espressione di CYP24A1. Nell'uremico sarebbe perciò inibita la sintesi dell'1,25(OH)₂D senza compromissione della via di degradazione.

Il ruolo chiave di CYP24A1 nel metabolismo della vitamina D è dimostrato dal quadro clinico dei pazienti portatori di mutazioni inattivanti il gene *CYP24A1* che è caratterizzato da ipercalcemia, ipoparatiroidismo, elevati livelli di 1,25(OH)₂D serico e calcolosi renale (4).

Il caso clinico descritto in questo numero del *GTND* ci ricorda come l'attività di CYP24A1 possa essere accresciuta dalla carbamazepina che, inducendone l'espressione, ne attiva l'effetto catabolico sul 25(OH)D e sull'1,25(OH)₂D. Gli attivatori di CYP24A1 sono gli antiepilettici, tra i quali oltre alla carbamazepina troviamo il fenobarbital, la dintoina e l'acido valproico, e la rifampicina. L'interazione di CYP24A1 con questi farmaci ed il conseguente deficit di vitamina D hanno una rilevanza clinica dimostrata dallo sviluppo di osteomalacia nei pazienti che fanno uso cronico dei farmaci antiepilettici (5).

Numerosi farmaci sono noti per essere attivatori, inibitori o substrati dei diversi citocromi P450. La carbamazepina e la rifampicina attivano il citocromo CYP3A4, oltre a CYP24A1, mentre l'amiodarone, il diltiazem, il verapamil, il fluconazolo, gli altri antifungini azoici, i macrolidi (tranne azitromicina), l'omeprazole e la ciclosporina sono inibitori di CYP3A4. Curiosamente tra gli inibitori del CYP3A4 troviamo anche il succo di pompelmo. La carbamazepina attiva anche CYP1A2 e CYP2C19; la rifampicina attiva anche CYP2C9; mentre l'amiodarone inibisce CYP2C9 e CYP2D6.

Tra i farmaci di interesse nefrologico che utilizzano i citocromi P450 per il loro metabolismo troviamo il losartan, il metoprololo e l'isoniazide che sono substrati rispettivamente di CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1. Inoltre la ciclosporina, la felodipina, la lovastatina, la nifedipina, la simvastatina e il tacrolimo sono substrati di CYP3A4: possiamo aspettarci una



riduzione del loro effetto quando usati in concomitanza con la carbamazepina e la rifampicina, ma una accentuazione del loro effetto quando sono associati all'amiodarone, l'omeprazolo e gli inibitori di CYP3A4 già menzionati (6).

Questi dati e il caso clinico descritto hanno illustrato come l'uso terapeutico degli antiepilettici possa modificare l'efficacia clinica della vitamina D. Tra questi la carbamazepina interviene però su un ampio spettro di citocromi e può interferire sulla efficacia clinica degli antipertensivi (losartan e calcio-antagonisti) e delle statine (simvastatina e lovastatina principalmente). Un altro farmaco che viene spesso usato per lunghi periodi dai nefrologi è l'omeprazolo che può interagire con le calcineurine (ciclosporina e tacrolimo), i calcio-antagonisti e le statine amplificandone l'azione. L'attenzione alle interazioni farmacologiche deve perciò accompagnare l'attività terapeutica e questa vale soprattutto per il nefrologo che spesso somministra terapie prolungate e complesse.

Riassunto

Il citocromo P450 è una famiglia di enzimi coinvolti nel metabolismo di diversi farmaci. Attraverso di essi si verificano fenomeni di interazione che possono fare insorgere tossicità farmacologica oppure ridurre l'efficacia terapeutica dei medicinali. I farmaci antiepilettici, come la carbamazepina, attivano l'espressione del citocromo P450 CYP2A1 e possono perciò causare deficit di vitamina D accelerando il catabolismo dei suoi metaboliti attivi. Altri farmaci possono modificare l'attività di altri enzimi della citocromo P450. Tra questi l'omeprazolo inibisce CYP3A4

e attraverso di esso aumenta l'attività dei calcio antagonisti, delle statine, della ciclosporina e del tacrolimo. All'opposto la carbamazepina aumenta l'attività di CYP3A4. I nefrologi che spesso prescrivono terapie complesse devono perciò aver presente queste interazioni farmacologiche.

Parole chiave: Citocromo P450, Vitamina D, Carbamazepina

Dichiarazione di conflitto di interesse: Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Contributi economici agli Autori: Gli Autori dichiarano di non avere ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Vezzoli
Istituto Scientifico San Raffaele
Unità di Nefrologi e Dialisi
Via Olgettina 60
20132 Milano
vezzoli.giuseppe@hsr.it

Bibliografia

1. Lynch T. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007; 76: 391-396.
2. Kim MS, Kondo T, Takada I, et al. DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression. *Nature*. 2009; 461: 1007-1012.
3. Reddy GS, Tserng K-Y. Calcitriol, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 through C-24 oxidation pathway. *Biochemistry*. 1989; 28: 1763-1769.
4. Colussi G, Ganon L, Penco S, et al. Chronic hypercalcaemia from inactivating mutations of vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1): implications for mineral metabolism changes in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 636-643.
5. Wang Z, Lin YS, Dickmann LJ, et al. Enhancement of hepatic 4-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 through CYP3A4 induction in vitro and in vivo: Implications for drug-induced osteomalacia. *J Bone Min Res*. 2013; 28: 1101-1116.
6. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Current Drug Metabolism*, 2002; 3: 561-597.