

Základy Toxikologie

KBB/ZTOX



doc. Ing. Radim Vrzał, Ph.D.



Biotransformace a její regulace





Cíle:

- ✘ Fáze biotransformace
- ✘ Typy reakcí v jednotlivých fázích
- ✘ Příklady reakcí v jednotlivých fázích



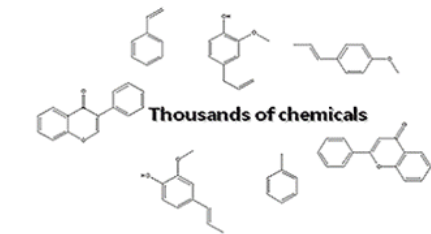
Klíčové pojmy:

Cytochrom P450, CYP3A4, oxidace, konjugace,
UGT1A1, AhR, PXR, transkripce

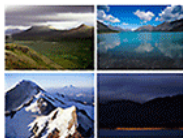




Biotransformace a její regulace



Energy



Clean environments



Pharmaceuticals



Food additives
and etc.

Enzymes



„Fáze 0“ – transport dovnitř buňky = absorpce

Fáze I – zpolarizování sloučeniny



Fáze II – vazba s endogenním substrátem

„Fáze III“ – transport ven z buňky

- Fáze I+II = zajišťuje několik rodin enzymů se širokou substrátovou specifitou →
deaktivace i aktivace (reaktivní intermediáty)

- Většina biotransformace = **játra, střevo, plíce, kůže**

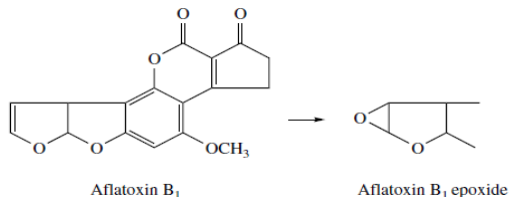
Účinek působení škodliviny je často dán rozsahem biotransformace !!!



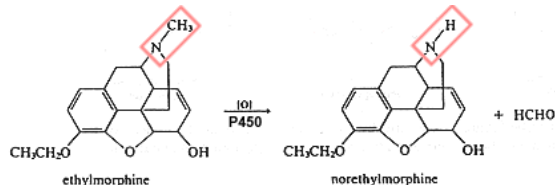
Reakce fáze I. = Zavedení / odkrytí polární skupiny



Epoxidace/hydroxylace – benzo(a)pyren
(produkt spalování), **afلاتoxin B1** (mykotoxin)



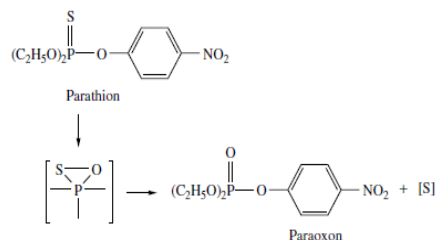
Dealkylace – **ethylmorphine** (opiátové analgetikum), p-nitroanisol (barviva)



Oxidace – **chlorpromazin** (neuroleptikum)



Desulfurace – **parathion** (insekticid),
sirouhlík (na výrobu kaučuku, celofánu)





Enzymatický aparát fáze I.

Cytochromy P450 (CYP)

- P jako pigment, **absorbce při 450nm ve vazbě s CO**

- Protein + Hem

- reakce:



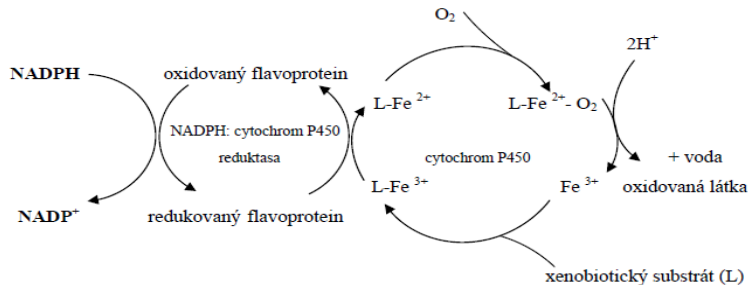
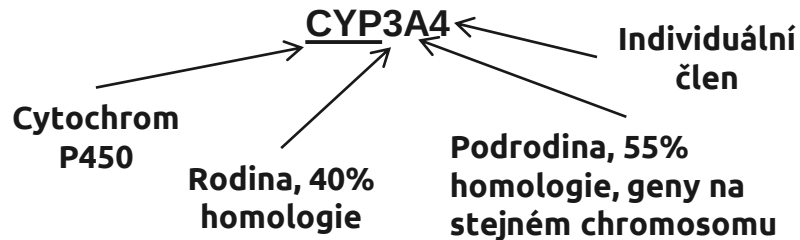
Monooxygenace – dříve „oxidace se smíšenou funkcí“

Většina tkání – játra, střeva, plíce - kotvený v ER (mikrosomech)

Nutná komponenta - reductasa

Klasifikace / Nomenklatura P450

= **podobnost v AK sekvenci**





P450	Drugs	Carcinogens/Toxicants/ Endogenous Substrates	Diagnostic Substrates In vivo [In vitro]
1A1	Verlukast (very few drugs)	Benzo(a)pyrene, dimethylbenz(a)anthracene	[Ethoxyresorufin, benzo(a)pyrene]
1A2	Phenacetin, theophylline, acetaminophen, warfarin, caffeine, cimetidine	Aromatic amines, arylhydrocarbons, NNK, ³ aflatoxin, estradiol	Caffeine, [acetanilide, methoxyresorufin, ethoxyresorufin]
2A6	Coumarin, nicotine	Aflatoxin, diethylnitrosamine, NNK ³	Coumarin
2B6	Cyclophosphamide, ifosfamide, nicotine	6 Aminochrysene, aflatoxin, NNK ³	[7-ethoxy-4-trifluoro- methyl coumarin]
2C8	Taxol, tolbutamide, carbamazepine	—	[Chloromethyl fluorescein diethyl ether]
2C9	Tienilic acid, tolbutamide, warfarin, phenytoin, THC, hexobarbital, diclofenac	—	[Diclofenac (4' -OH)]
2C19	S-Mephenytoin, diazepam, phenytoin, omeprazole, indomethacin, impramine, propranolol, proguanil	—	[S-Mephenytoin (4' -OH)]
2D6	Debrisoquine, sparteine, bufuralol, propranolol, thioridazine, quinidine, phenytoin, fluoxetine	NNK ³	Dextromethorphan, [bufuralol (4' -OH)]
2E1	Chlorzoxazone, isoniazid, acetaminophen, halothane, enflurane, methoxyflurane	Dimethylnitrosamine, ben- zene, halogenated alkanes (eg, CCl ₄) acrylonitrile, alcohols, aniline, styrene, vinyl chloride	Chlorzoxazone (6-OH), [p-nitrophenol]
3A4	Nifedipine, ethylmorphine, warfarin, quinidine, taxol, ketoconazole, verapamil, erythromycin, diazepam	Aflatoxin, 1-nitropyrene, benzo(a)pyrene 7,8-diol, 6 aminochrysene, estradiol, progesterone, testosterone, other steroids, bile acids	Erythromycin, nifedipine [testosterone (6-β)]

Enzymatický aparát fáze I.

- 18 rodin u savců - jen rodiny 1-3 metabolizují xenobiotika

<http://drnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html>

<http://www.icgeb.trieste.it/p450>

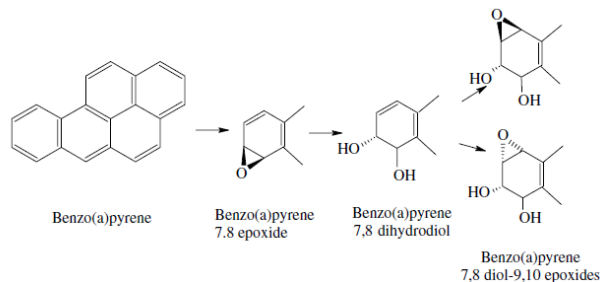


Enzymatický aparát fáze I.

Důležité rodiny **CYPů** v metabolismu xenobiotik

CYP1 – CYP1A1/1A2/1B1

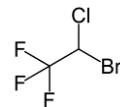
- 1A1/2 – překrývající se substrátové specifity – aktivace prokarcinogenů
- 1A1 – extrahepatální enzym – plíce, prsa
- 1A2 – jaterní enzym
- indukce exprese polyaromatickými aryluhlovodíky (PAH), dioxiny přes **Aryluhlovodíkový receptor (AhR)**



CYP2 – 10 podrodin

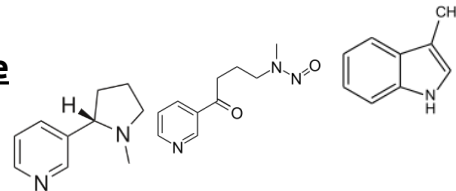
- **2A6** – převážně játra

(**halothan** – inhalační anestetikum;
nikotin – asociace s kouřením)



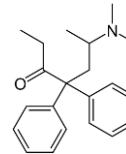
- **2A13** – převážně plíce

(nikotin, NNK, skatole
– produkce kouření)



- **2B6** – játra – vysoká

variabilita mezi jedinci
(**methadon** – syntetický
opiát, cyclophosphamide
– alkylační cytostatikum)

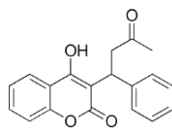
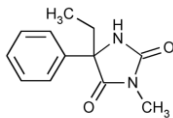




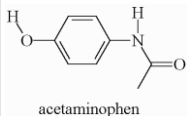
Enzymatický aparát fáze I.

Důležité rodiny **CYPů** v metabolismu xenobiotik

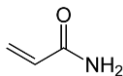
2C8, 2C9, 2C19 – játra cca 20 % -
role polymorfismu – **PM = poor
metabolizers** – cca 3-5 % běloši,
12-23 % Asiaté (**mephenytoin** –
antikonvulzivum, **warfarin** -
antikoagulant)



2E1 - regulace zvýšenou stabilitou mRNA a
proteinu (ethanol, **acetaminophen**,
akrylamid)



acetaminophen

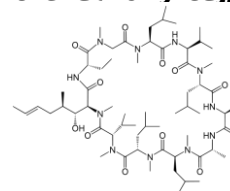


Foods Containing Acrylamide



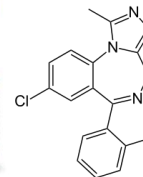
CYP3 - regulace převážně skrz **pregnanový X
receptor (PXR)**

- 3A4 – cca 30%, metabolizace cca 50-60%
lédv (**cyklosporin A** – imunosupresivum;
hyperforin – třezalkový čaj;
digitoxin –
srdeční
selhání;



midazolam – antikonvulzivum, anxiolytikum;
tamoxifen – rakovina prsu)

→ nutnost testovat na
mezi-lékové interakce
(drug-drug interactions;
DDI)

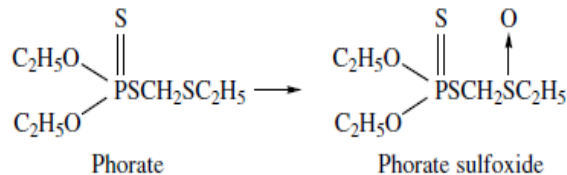
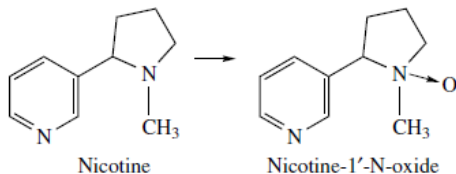




Enzymatický aparát fáze I.

Flavin obsahující monooxygenasy (FMO)

- závislé na NADPH a O_2
- 6 isoformem – FMO1- 6, cca 82% podobnost mezi orthology
- některé ztrácí expresi v dospělosti (FMO1)
- nejvíce zastoupená isoforma FMO3 – nezávislá na pohlaví (na rozdíl od jiných druhů) – některé polymorfismy zodpovědné za „fish odor syndrome” – neschopnost metabolizovat trimethylamin na N-oxid
- látky obsahující nukleofil – vhodný substrát (chlorpromazine, tamoxifen, nicotine)



- **FMO jsou termolabilní** – možnost odlišení CYP vs. FMO aktivity

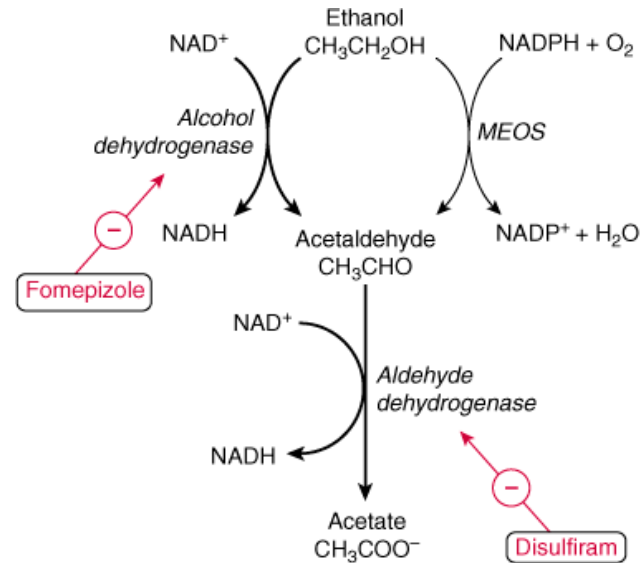
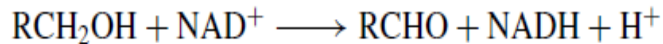


Enzymatický aparát fáze I.

Nemikrosomální oxidace = kotvení v mitochondriích, cytoplasmě

- Alkohol dehydrogenáza
(EC 1.1.1.1)

- reakce je reversibilní
- játra, ledviny, plíce
- dimer, může použít NAD^+ nebo NADP^+ (pomalejší)
- inhibice heterocykly (pyrazol, imidazol)



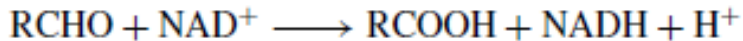


Enzymatický aparát fáze I.

Nemikrosomální oxidace

Aldehyd dehydrogenáza (EC 1.2.1.3)

- aldehydy – tvorba z intermediálního metabolismu (biogenní aminy, lipidy)



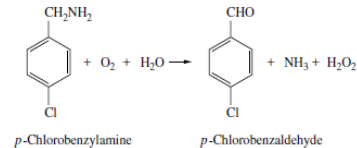
- inhibitor Disulfiram (Antabus)
- často toxický účinek – elektrofilní sloučeniny
- lidé – 16 genů + 3 pseudogeny
- polymorfismus aldehyd dehydrogenasy 2 – „**flushing syndrome**“ – u Asiátů (červenání v obličeji, tlukot srdce, kocovina)



Amin oxidázy

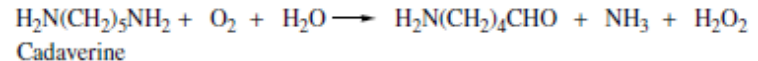
- Monoamin oxidázy (MAO) – játra, mozek, ledviny, střeva, destičky

- CNS – turnover neurotransmiterů



- Diamin oxidázy – játra, ledviny, placenta

- pyridoxal fosfát obsahující proteiny s mědí

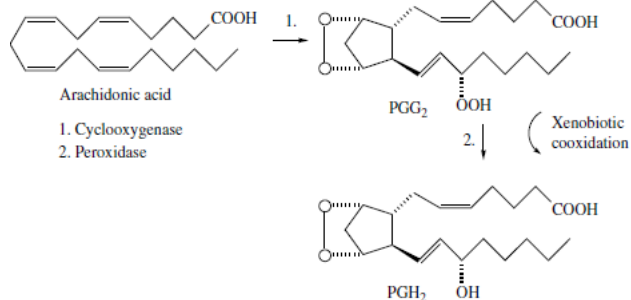


Xanthin oxidáza – obsahuje Mo



Cyklooxygenázy (kooxidace)

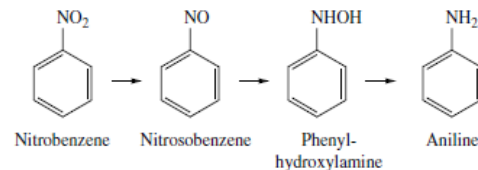
- **prostaglandin H syntáza (PHS, COX)** – plíce, ledviny (mikrozomy)
- glykoprotein – obsahuje hem
- 2 formy – COX-1 (housekeeping) / COX-2 (inducibilní, při zánětech)
- v tkáních s nízkým CYP je vysoká exprese COX → karcinogenicitu aromatických aminů



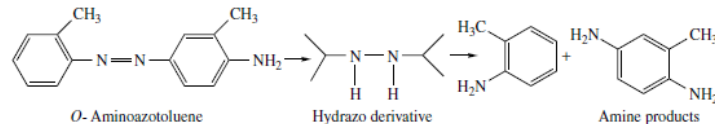
Enzymatický aparát fáze I.

Redukční reakce

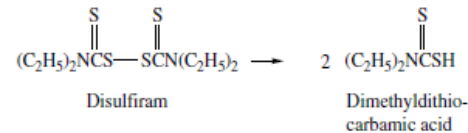
- **Nitro redukce** – některé bakteriální mikroflórou, enzymaticky (CYP) i neenzymaticky



- **Azo redukce** – anaerobní podmínky a NADPH, bakteriální mikroflóra



- **Disulfidové redukce** – mnoho reakcí vícestupňových, poslední reakce katalyzovaná glutathion reduktasou s GSH jako kofaktorem





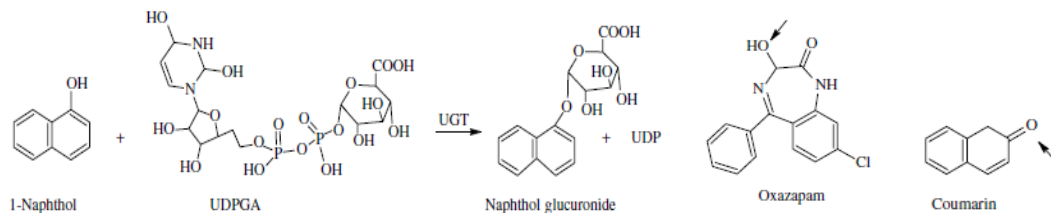
Enzymatický aparát fáze II.

Konjugace produktů fáze I. s endogenními látkami

- cukry, aminokyseliny, glutathion, sulfát, etc.
- polárnější, méně toxické, snazší urinární exkrece

Glukuronidace

- reakce s uridin 5'-difosfoglukuronovou kyselinou (UDPGA)
- absolutní požadavek – ostatní UDP-cukry nestačí
- katalýza UDP-glukuronosyl transferázou (UGT) – mikrozomy jater, ledvin, střeva





Glukuronidace

Enzymatický aparát fáze II.

- **produkty méně chemicky a biologicky aktivní**

- **vyjimka:** N-hydroxy-2-acetylaminofluoren – neschopen vazby na DNA bez metabolismu – po glukuronidaci – hepatocarcinogen

- **substráty:** NSAIDs, hypolipemická léčiva (clofibrate), antikonvulziva (kys.valproová)

-2 rodiny

- **UGT1** - enzymy vzniklé alternativním splicingem (sdílené exony 2-5) – 9 isoenzymů

- **UGT2** - produkty rozdílných genů - glukuronidace steroidů, žlučových kyselin – 10 isoenzymů

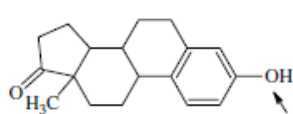
- pouze **UGT1A1 konjuguje bilirubin** – nedostatek či inhibice alternativním substrátem (**ethinyl estradiol**)
→ **žloutenka** (bilirubin $> 35 \mu\text{M}$ v krvi)



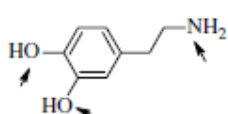


Sulfatace

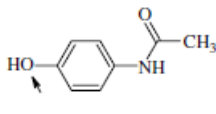
- sulfotransferasy (SULTs), sulfatasy
- hormony (testosteron, T3), katecholaminy, alkoholy, arylaminy



Estrone



Dopamine



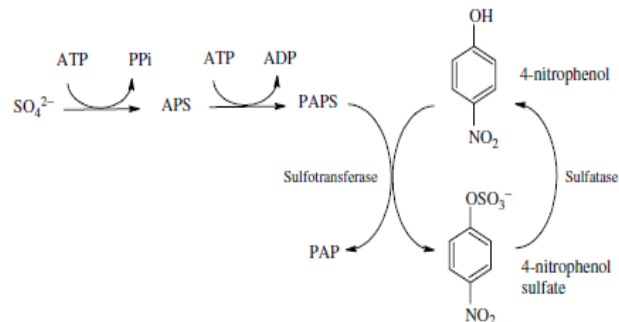
Acetaminophen

- energeticky náročné – 2 ATP pro syntézu PAPS (3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate)

- nejen inaktivace ale i vznik reaktivních produktů (1-hydroxysafrole)

- 4 rodiny – cytosolické enzymy
 - phenol SULTs (SULT1)
 - hydroxysteroid SULTs (SULT2)
 - SULT4A1, SULT6B1
- Široká tkáňová distribuce

Enzymatický aparát fáze II.

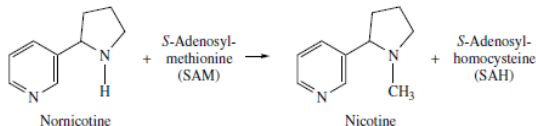




Methylace

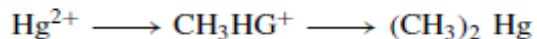
Enzymatický aparát fáze II.

- methyltransferázy – dárce CH_3 - skupiny je **S-adenosyl methionin (SAM)**
- **N-methyltransferázy** – nikotinamid N-methyltransferáza



- **O-methyltransferázy** – katechol-O-methyltransferáza (COMT) – vyžaduje SAM a Mg^{2+} - methylace adrenalinu a noradrenalinu – játra, ledviny – cytosolická, membránově vázaná forma
- **S-methyltransferázy** – thiopurine S-methyltransferázy - mikrosomální enzym - 6-merkaptopurin (imunosupresivum)

Biomethylace prvků

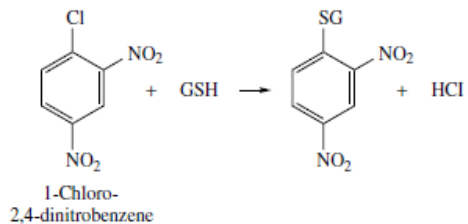


- pomocí mikroorganismů - environmentální toxikologie – methylace kovů zvyšuje dostupnost v živých systémech - enzymy – využívají SAM nebo B12 – Pb, Sn, Tl



Glutathion-S-transferázy (GSTs)

- konjugace elektrofilního substrátu s glutathionem (GSH)



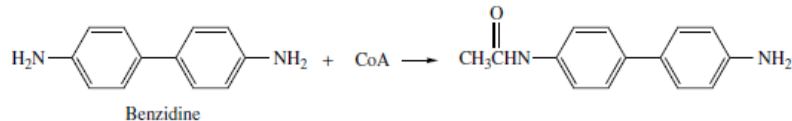
- 3 rodiny - cytosolická (savčí – dimery)
- mitochondriální
- mikrosomální

- **buněčná ochrana před oxidačním stresem**
- distribuce - játra, ledviny, mozek
- substráty GST - epoxidy, estery, peroxidy

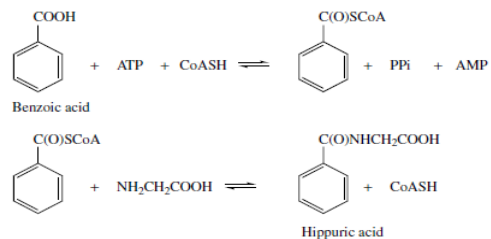
Enzymatický aparát fáze II.

Acetylace (arylamine N-acetyltransferases)

- 2 typy reakcí – detoxifikace - pomocí **koenzymu A (CoA)**, N-acetylace (benzidine – barviva)



- **aktivace cizí struktury a následná acylace aminokyselinou (O-acetylace)** – 3-nitrobenzanthrone (výfukové plyny)

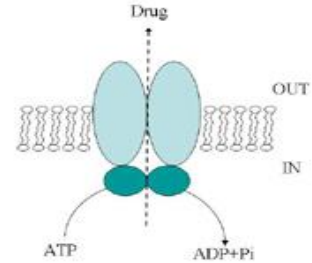
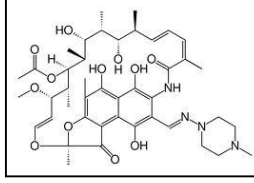
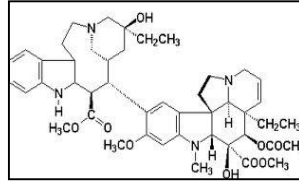
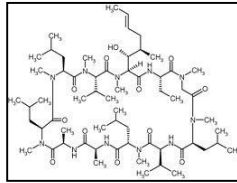
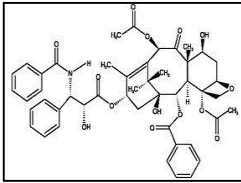
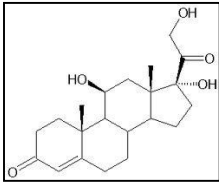




Fáze III.

Transmembránový přenos

- **P-glycoprotein (MDR1)** – transport rozličných sloučenin vně buňku (ATP-dependent) – cortisol, paklitaxel, cyklosporin A, vinblastin, rifampicin



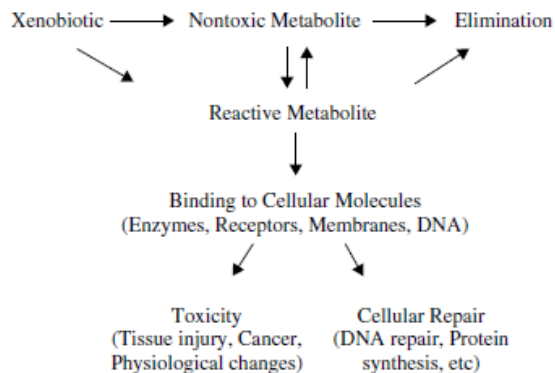
- **OATPs** (Organic anion transporting polypeptides) – transport amfipatických rozpouštědel – žlučové soli, organická barviva, thyroidní hormony - BBB, plíce, srdce, střevo

- **OCTs** (Organic cation transporters) – malé organické kationty – tetramethylamonium, cholin, dopamin, serotonin - játra



Reaktivní metabolity

Interakce s buněčnými cíli → toxický účinek
-40. a 50. léta 20.století – důkaz konverze –
reaktivní metabolity azo barviva DAB (*N,N*-
dimethyl- 4-aminoazobenzen) –
hepatokarcinogen – vazba na proteiny a
nukleové kyseliny



= **elektrofilní sloučeniny** (v těle reagují s nukleofily –
proteiny, nukleové kyseliny, GSH), volné radikály

- **Cesta aktivace je většinou minoritní !!!**

Parentální sloučenina (**prokarcinogen**)

Ultimátní karcinogen / toxický metabolit

- **S krátkou dobou života** – vazba na parentální enzym –
„sebevražené substráty“ – tienilová kyselina

- **Se střední dobou života** – zůstávají v buňce – kovalentní
modifikace buňky = lokalizované tkáňové poškození

- **S dlouhou dobou života** - transport do jiných částí těla (aromatické
aminy – metabolizace v játrech a transport do močového měchýře
kde dochází k uvolnění v důsledku kyselosti moče)



Reaktivní metabolity

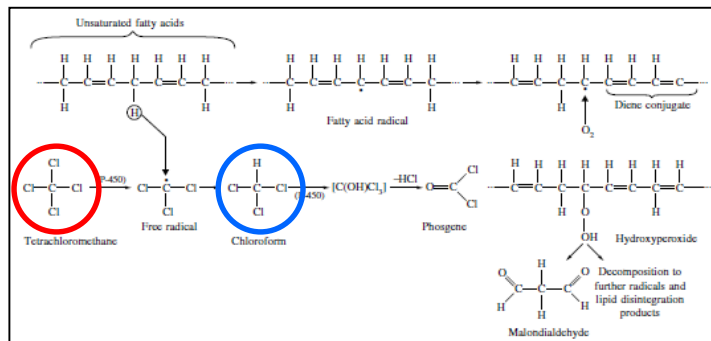
Faktory ovlivňující toxicitu reaktivních metabolitů:

- hladina **aktivačního** enzymu – **indukce** vlastního metabolitu (PAH)
- hladina **konjugačního** enzymu
- hladina **kofaktorů** či **konjugačních** sloučenin – N-acetylcystein

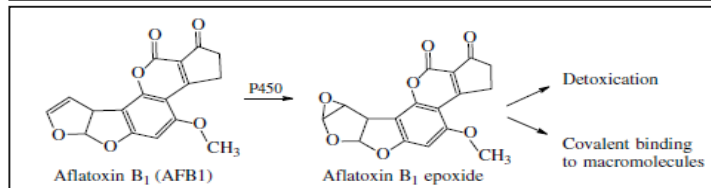
Osud metabolitů

- vazba na makromolekuly
- peroxidace lipidů
- uvěznění a odstranění – rovnováha přísunu a odstranění toxikantu – protektivní role GSH

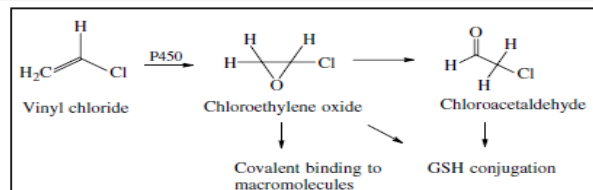
Chloroform /
Tetrachlormethan
– způsobuje
akumulaci tuků a
jaterní nekrózu



Aflatoxin B1 –
hepatokarcinogen,
toxicita se liší mezi
druhy



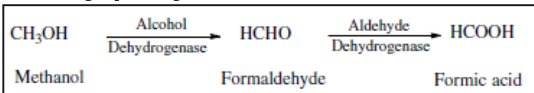
Vinyl chlorid –
sebevražedný
substrát,
karcinogen



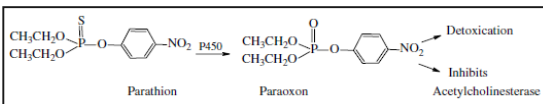


Reaktivní metabolity

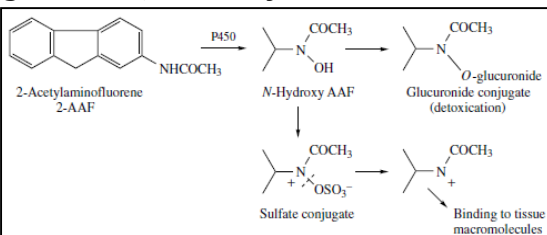
Methanol – akumulace formaldehydu vede ke slepotě, příležitostně k smrti v důsledku acidózy, protijed = etanol



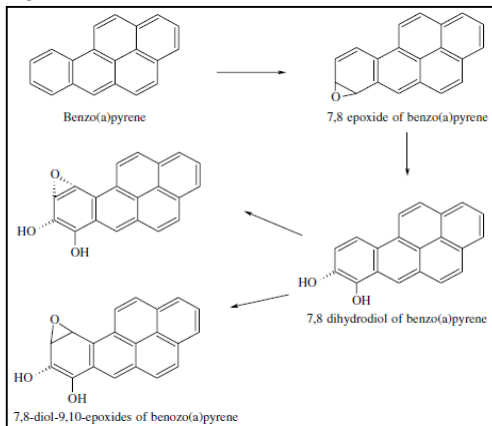
Parathion – pesticid, sebevražedný substrát



Acetylaminofluoren - eliminace jako glukuronid, aktivace jako sulfát

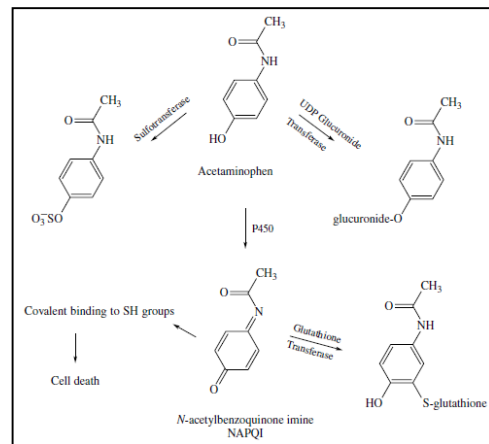


Benzo(a)pyren – cigaretový kouř, produkt nekompletního spalování, aktivace přes **CYP1A1** a epoxidasovou hydrolasu



Acetaminofen / Paracetamol

– deplece PAPS, UDPGA při vysokých dávkách → toxicita
Zvýšená bioaktivace skrz **CYP2E1** u alkoholiků !!!

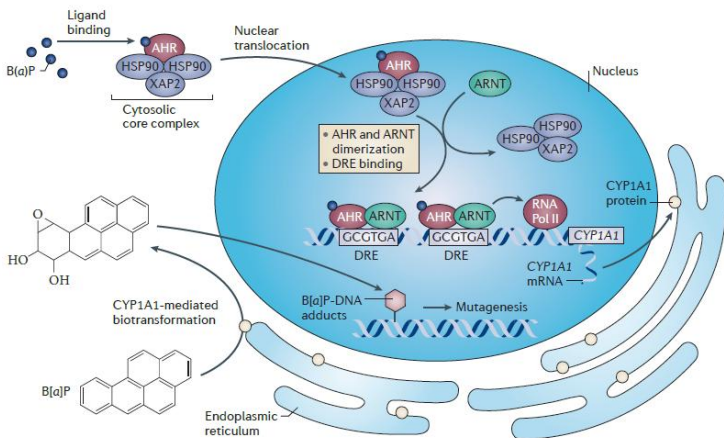




Regulace enzymů biotransformace

zvýšením transkripce (ligandem aktivované transkripční faktory)

– **PXR (pregnanový X receptor)**, **AhR (aryluhlovodíkový receptor)**, **konstitutivní androstanový receptor (CAR)** – CYP1A, CYP3A, UGT, GST, MDR1....



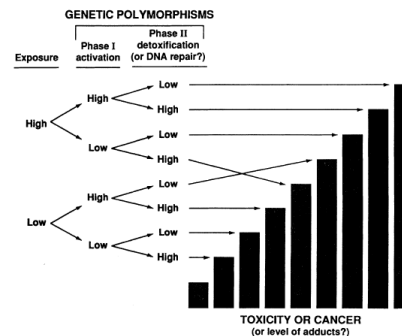
polymorfismus

- **CYP2D6** – 8% bělochů – autosomálně recesivní znak – „poor metabolizers“ – nebezpečí u podávaných léčiv; >20 mutací známo
 - ztráta, abnormální, normální, zvýšená enzymová aktivita
 - nepřítomnost či syntéza nefunkčního proteinu
 - kompletní delece genu či jen delece nukleotidu s následkem posunu čtecího rámce
- **CYP2C19, 2C9** (warfarin)



stabilita mRNA či proteinu

- **CYP2E1** – transkripčně (aceton, alkohol) ale i stabilizací – vazba enzymu se substrátem → stabilita proteinu





Ovlivnění metabolismu xenobiotik

Stravovací návyky

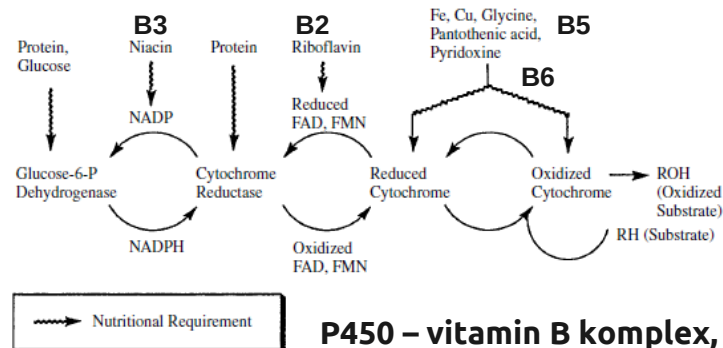
- **Proteiny** - nízkoproteinová dieta – snížení monooxygenasové aktivity u krys

- výhoda – např. dimethylnitrosamine – netoxický
- nevýhoda – např. strychnin – více toxický

- **Sacharidy** – vysokosacharidová dieta = podobné účinky jako nízkoproteinová u krys

- **Lipidy** – deficity v linoleové kyselině či jiných nenasycených = redukce monooxygenasové aktivity

- **Mikronutrienty** – deficity vitamínů přinášejí pokles monooxygenasové aktivity (Riboflavin – pokles P450 reduktasy, nárůst P450; vitamin C – deficit vede k poklesu P450 u morčat; deficit A a E – pokles monooxygenasové aktivity; thiamin – nárůst; Co, Mn, Pb – pokles P450)



P450 – vitamin B komplex, železo



Ovlivnění metabolismu xenobiotik

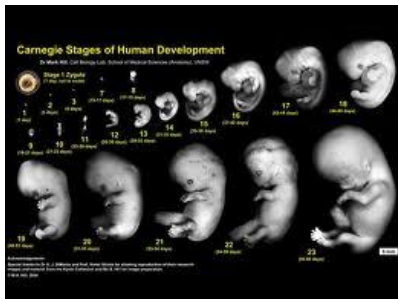
Fyziologické účinky

Vývoj - nárůst v množství enzymů po narození u savců

- rychlost nárůstu rozdílná mezi druhy
- novorozenecká žloutenka
- konjugace s glycinem dosahuje normálu po 30 dnech u krys, po 8 týdnech u lidí

Těhotenství - pokles mnoha XMEs (glukuronidace – progesteron je inhibitor UGT *in vitro*)

- podobný účinek na sulfataci u těhotných krys a morčat



Nemoc - pokles schopnosti metabolizovat sloučeniny (hepatitis)

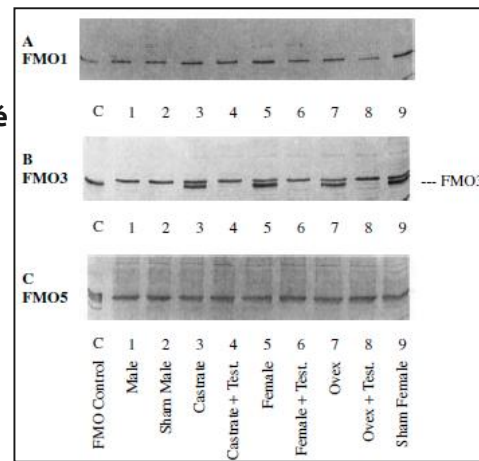
- produkce prozánětlivých cytokinů aktivuje MAP kinyzy které potlačují expresi a aktivitu některých XMEs



Pohlavní rozdíly

- rozdíly začnou být nápadné od puberty
- samci krys metabolizují některé látky (hexobarbital, aminopyrin) rychleji než samice
- u člověka jsou rozdíly méně výrazné (P450, FMO, UGT)

Species	Toxicant	Susceptibility
Rat	EPN, warfarin, strychnine, hexobarbital, parathion	F > M
	Aldrin, lead, epinephrine, ergot alkaloids	M > F
	Dinitrophenol	F > M
	Benzene	F > M
Rabbit	Folic acid	F > M
Mouse	Nicotine	M > F
	Digitoxin	M > F





Mezidruhové vliv

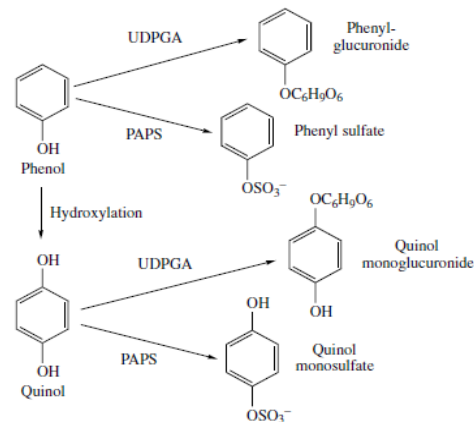
komparativní toxikologie

– studie variací v toxicitě exogenních sloučenin u rozdílných kmenů či taxonomických druhů

– Přínos ve dvou oblastech – akutní toxicita a metabolismus

Existují evoluční rozdíly v konjugaci mezi taxonomickými třídami – tvorba glukosidů u hmyzu a rostlin **vs** glukuronidů u ostatních zvířat

- selektivní toxicita – sloučenina toxická k určitému druhu (hmyzu)
- experimentální modely – vhodný model a extrapolace na člověka
- environmentální cyklus xenobiotik – rozsah metabolických procesů v přírodě



Conjugating Group	Common	Unusual
Carbohydrate	Glucuronic acid (animals)	<i>N</i> -Acetylglucosamine (rabbits)
	Glucose (insects, plants)	Ribose (rats, mice)
Amino acids	Glycine	Glutamine (insects, humans)
	Glutathione	Ornithine (birds)
	Methionine	Arginine (ticks, spiders)
		Glycyltaurine (cats)
		Glycylglycine (cats)
		Serine (rabbits)
Acetyl	Acetyl group from acetyl-CoA	
Formyl		Formylation (dogs, rats)
Sulfate	Sulfate group from PAPS	
Phosphate		Phosphate monoester formation (dogs, insects)

Species	Percent of 24-hr Excretion as Glucuronide		Percent of 24-hr Excretion as Sulfate	
	Phenol	Quinol	Phenol	Quinol
Pig	100	0	0	0
Indian fruit bat	90	0	10	0
Rhesus monkey	35	0	65	0
Cat	0	0	87	13
Human	23	7	71	0
Squirrel monkey	70	19	10	0
Rat-tail monkey	65	21	14	0
Guinea pig	78	5	17	0
Hamster	50	25	25	0
Rat	25	7	68	0
Ferret	41	0	32	28
Rabbit	46	0	45	9
Gerbil	15	0	69	15



Chemické vlivy

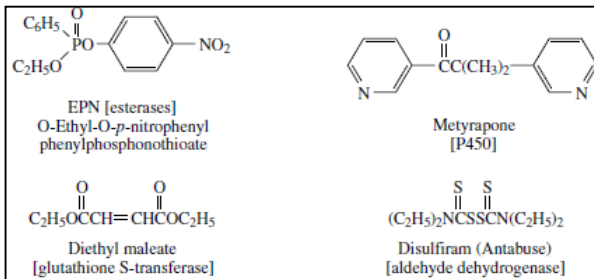
Lidé vystaveni spoustě sloučenin

Xenobiotika mohou být induktory či inhibitory enzymových aktivit

Number	Type	Source of Estimate ^a
1500	Active ingredients of pesticides	EPA
4000	Active ingredients of drugs	FDA
2000	Drug additives (preservatives, stabilizers, etc.)	FDA
2500	Food additives (nutritional value)	FDA
3000	Food additives (preservatives, stabilizers, etc.)	FDA
50,000	Additional chemicals in common use	EPA

^aEPA, Environmental Protection Agency; FDA, Food and Drug Administration.

Enzymová inhibice – nárůst či pokles toxicity



-Kompetitivní – nárůst K_m ,
 V_m konstantní

-Nekompetitivní – pokles
 V_m , K_m stejná

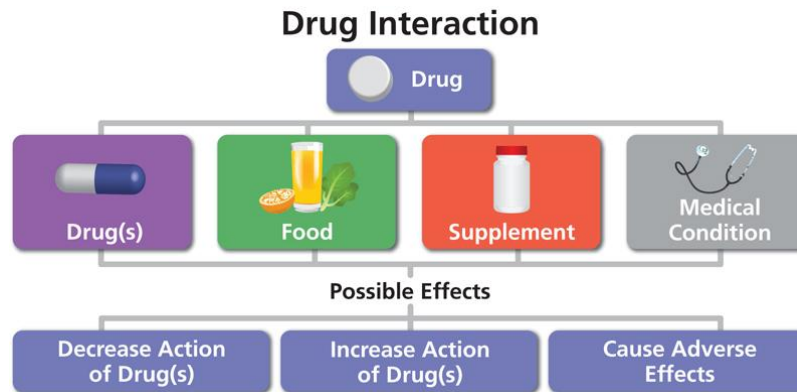
-Akompetitivní – změna V_m
a K_m ve stejném poměru

-Ireversibilní – kovy, CO



Mezi-lékové interakce (drug-drug interactions)

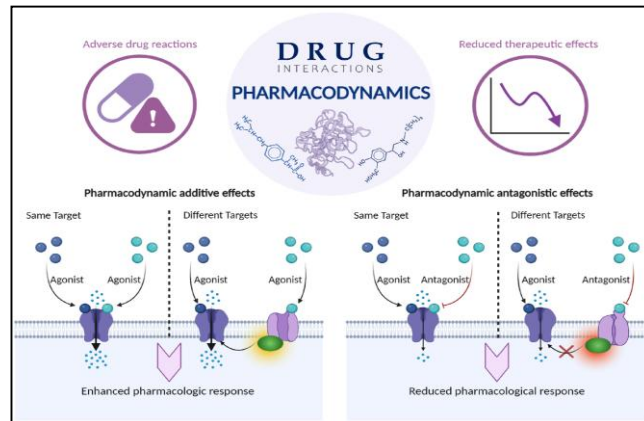
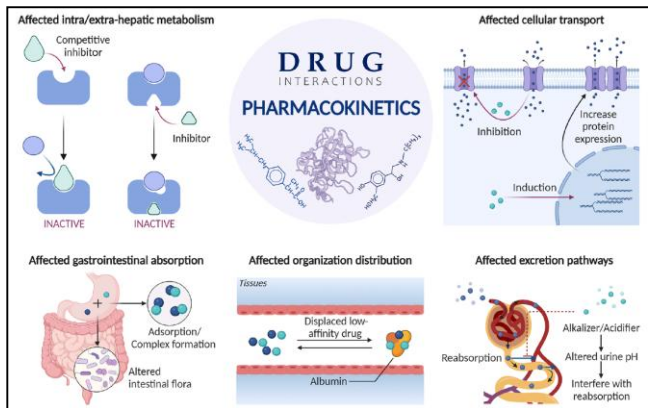
- Léčba nemocí – více jak 1 léčivo
- Více látek (léčiv) se může vzájemně ovlivňovat
- Nikdy nejsme exponováni „jenom“ jedné látce
- Cokoliv, co může ovlivnit koncentraci (terapeutickou / toxickou) či interakci s molekulárním cílem je klíčové pro výsledný efekt !



- Interakce Farmako/**Toxikokinetické**
či Farmako/**Toxikodynamické**



Mezi-lékové interakce (drug-drug interactions)



DDI – kinetické (hladinu / koncentraci)

- např. Inhibice CYP2C9 → vyšší hladina warfarinu



krvácení

Flukonazol

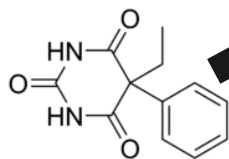
DDI – dynamické (cíl)

- např. indukce CYP2E1 alkoholem → větší pravděpodobnost poškození jater Paracetamolem
- např. Kofein + alkohol = vyrušení účinku



Následky isoforma-specifických CYP indukcí (DDI)

Bioaktivace kokainu – zvýšená toxicita



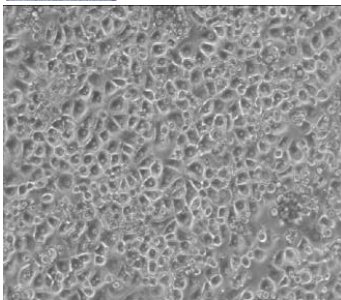
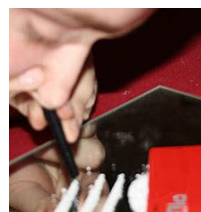
Fenobarbital



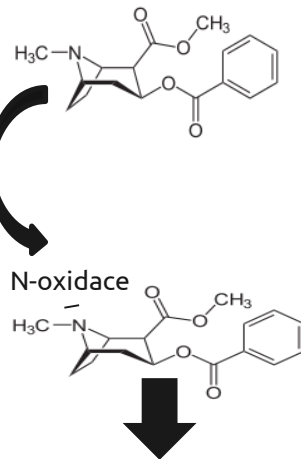
antikonvulzivum



Indukce CYPů
skrze CAR !!



CYP2B
CYP3A/2A u
člověka

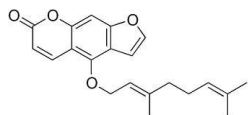


Jaterní nekróza

Snížení plasmatické hladiny indinaviru



Následky isoforma-specifických CYP indukcí (DDI)



Bergamottin



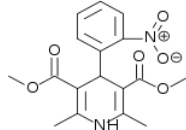
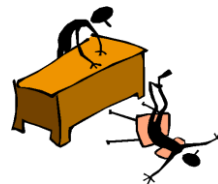
CYP3A4



Nárůst AUC



Bradykardie
Hypotenze
Ztráta
vědomí

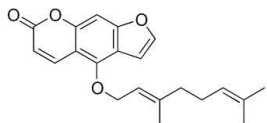


Nifedipine
antihypertensivum





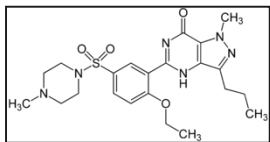
Následky isoforma-specifických CYP inhibicí (DDI)



Bergamottin



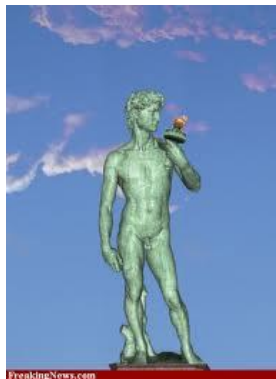
CYP3A4





Slovo závěrem.....

Biotransformace = způsob ochrany i potíží



Genetika



Prostředí

Vhodná / nevhodná kombinace je Vaší ochranou / Vaším prokletím



THANKS!

Do you have any questions?

youremail@freepik.com

+34 654 321 432

yourwebsite.com



CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), and includes icons by [Flaticon](#), and infographics & images by [Freepik](#)

Please keep this slide for attribution