Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden = Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université

Herausgeber: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden

Band: 41 (2015)

Heft: 1-2

Artikel: Arzneimittel-Biotransformation und -Interaktion : Cytochrom P450 Enzyme beim Pferd

Autor: Mevissen, Meike / Büchi, Martina

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-894007

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Arzneimittel-Biotransformation und -Interaktion: Cytochrom P450 Enzyme beim Pferd

Martina Büchi*, Meike Mevissen**

1. Arzneimittelmetabolismus

Cytochrom P450 Enzyme (CYPs) sind eine Klasse von Hämproteinen mit enzymatischer Aktivität, die sich praktisch in jeder Zelle von lebenden Organismen befinden. Beim Menschen und bei Tieren kommt diesen Enzymen eine wichtige Rolle in der Arzneimittelmetabolisierung zu. Die metabolisierten Substanzen werden dadurch besser wasserlöslich und können schneller aus dem Körper ausgeschieden werden (Biotransformation). Als Substrate fungieren aber auch körpereigene Stoffe. So sind die CYPs ebenfalls an wichtigen Syntheseschritten von Steroidhormonen, Prostaglandinen, Retinoiden und von Vitamin D3 beteiligt.

Da die Metabolisierung von Arzneistoffen überwiegend in der Leber geschieht, ist die Expression von CYPs in Leberzellen entsprechend prominent. Insbesondere ist die Familie der CYP3 Enzyme an der Biotransformation vieler humaner Arzneimittel beteiligt. Ähnlich wie beim Menschen werden auch in der Pharmakotherapie bei Pferden häufig mehrere Substanzen gleichzeitig eingesetzt und somit sind Arzneimittelinteraktionen möglich. Arzneimittel können CYP Enzyme induzieren, was nachfolgend die Metabolisierung von anderen Substanzen beschleunigt und somit zu einem Therapieversagen führen kann. Andererseits können Wirkstoffe in Arzneimitteln bestimmte CYP Enzyme hemmen, was zu erhöhten Wirkstoffspiegeln und möglicherweise zu toxischen Wirkungen führen kann. Während es in der Humanmedizin bereits Datenbanken gibt, die eine Abschätzung von möglichen Arzneimittelinteraktionen erlauben, gibt es bei unseren Haustieren wenige Informationen zu den Enzymen.

2. Projektablauf

In der veterinärmedizinischen Forschung zur Arzneimittelmetabolisierung wurden *in vitro* Tests an Mikrosomen aus Lebergewebe durchgeführt. Da diese den Nachteil haben, dass in den isolierten Mikrosomen eine Vielzahl von CYPs enthalten ist, ist die Expression von Einzel-CYPs notwendig, um diejenigen CYPs zu identifizieren, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind.

Da beim Pferd wenig über bestimmte CYP Familien und deren Mitglieder bekannt war, stand die Identifizierung von equinen CYPs auf chromosomaler Ebene an erster Stelle unseres Forschungsprojektes. Die orthologe Enzymgruppe der CYP-Subfamilie 3A des Pferdes wurde auf dem Chromosom 13 identifiziert. Interessanterweise umfasst diese Subfamilie 7 Gene beim Pferd und nur 4 beim Menschen. Nachfolgend wurden dann Mitglieder der equinen CYP2 sowie der CYP3 Familie kloniert und in Säugetierzellen und / oder in Insektenzellen exprimiert und funktionell untersucht.

Obgleich die CYPs verschiedener Spezies eine hohe Übereinstimmung in den Aminosäuresequenzen haben, variiert die Substratspezifität enorm. Daher können Daten vom Menschen nicht auf Tierspezies übertragen werden. Die Funktionalität der heterolog-exprimierten Enzyme wird mittels Standardsubstraten getestet, die bei den entsprechenden *in vitro* Tests zur Entwicklung von Arzneimittelwirkstoffen in der Humanmedizin verwendet werden.

Die CYP Enzyme sind auf verschiedene weitere Faktoren angewiesen, wie zum Beispiel das Enzym NADPH P450 Oxidoreduktase und das Cytochrom B5. Da das Verhältnis zwischen dem CYP Enzym, der NADPH P450 Oxidoreduktase und dem Cytochrom B5 relevant ist für die Aktivität der CYPs, haben wir ein System etabliert, welches eine Regulierung des jeweiligen CYP Enzyms ermöglicht. Das equine CYP3A94 sowie die NADPH P450 Oxidoreduktase wurden in V97 Zellen (Hamsterzellen) heterolog exprimiert. Zusätzlich wurde die Funktion der NADPH P450 Oxidoreduktase mittels einer Destabilisierungsdomäne reguliert. Die Zugabe des Substrat «Shield» schützt das Fusionsprotein (Destabilisierungsdomäne + NADPH P450 Oxidoreduktase) vor der Degradierung und ermöglicht eine gezielte Regulierung der NADPH P450 Oxidoreduktase. Zellen, die sowohl das CYP Enzym als auch das Fusionsprotein exprimierten, wiesen eine signifikant höhere CYP Aktivität auf.

Da Genvarianten oder sogenannte Polymorphismen die Funktion des CYP Enzyms verändern können, sind 3D Modelle dieser Enzyme hilfreich. Anhand von solchen Modellen können mögliche Konsequenzen für die Metabolisierung von Substanzen vorausgesagt werden. Das ‹*in silico* modeling› erlaubt gezielte Untersuchungen, basierend auf Mutationen und anderen Genvarianten, wie Tests für Substratspezifität bei Mutationen an der Bindungsstelle oder Änderungen der Interaktion der NADPH P450 Oxidoreduktase Interaktion mit dem CYP Enzym.

*Dr. med. vet., **Prof. Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Bern, Veterinär-Pharmakologie und Toxikologie,
http://www.vpi.vetsuisse.unibe.ch

3. Relevanz dieses Projektes

Die Identifizierung und die funktionelle Charakterisierung der CYP Enzyme erlaubt, diejenigen CYP Enzyme zu identifizieren, die am Ab- und Umbau eines Wirkstoffes beteiligt sind. Weiterhin können mögliche Arzneimittelinteraktionen untersucht werden, die zum Beispiel zu unerwünschten Wirkungen führen können. Dies wäre der Fall, wenn zwei Arzneimittel-Wirkstoffe über dasselbe CYP Enzym abgebaut werden; infolge des kompetitiven Um- oder Abbaus beider Substanzen durch ein Enzym entstehen höhere Wirkstoffspiegel im Blut. Basierend auf den Daten der Studien können solche Arzneimittelinteraktionen vorhergesagt werden. Bei Nutztieren können die erhobenen Daten auch zur Abschätzung von Arzneimittelrückständen dienen. Dies kann bei der Einhaltung von Dopingbestimmungen bei Sportpferden ebenfalls wichtig sein.

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellen sogenannte genetische Polymorphismen der CYP Enzyme dar. Bei einem funktionell relevanten Polymorphismus, also dem Auftreten mehrerer Varianten eines CYP Gens, das in die Arzneimittelmetabolisierung involviert ist, wird der Wirkstoff nicht oder wesentlich langsamer abgebaut. Daher können unvorhersehbar hohe Wirkstoffspiegel entstehen, die ihrerseits zu unerwünschten Wirkungen im Organismus führen. Beim Menschen sind solche Polymorphismen zum Beispiel im CYP2D6 bekannt.

Nach Identifizierung der CYPs des Pferdes haben wir nun die Möglichkeit, auch individuelle Polymorphismen in CYPs zu finden. Dies ist ein Schritt in die Richtung, mögliche «poor metabolizers», also Tiere, die bestimmte Substanzen langsamer metabolisieren als andere Individuen, zu identifizieren. Somit sind durch die gewonnenen Erkenntnisse Dosisanpassungen bei solchen Pferden möglich.

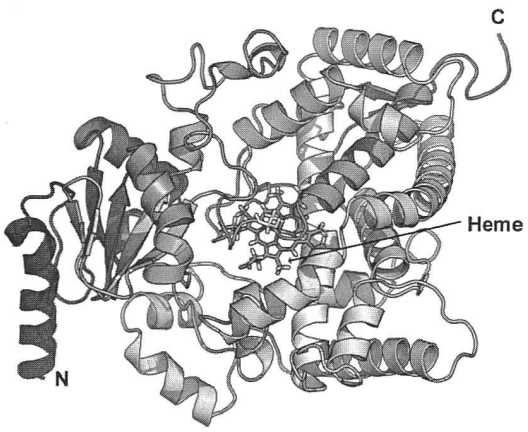

Abbildung 1 *(Farbe siehe Webversion). 3D Strukturmodell des equinen Cytochrom P450 Enzyms CYP3A96 (von Dr. A Pandey)*

4. Schlussfolgerung

CYPs sind für den Arzneimittelmetabolismus von Mensch und Tier von entscheidender Bedeutung, da Medikamenteninteraktionen auch beim Pferd durch eine Induktion oder Inhibition der CYP Enzyme lebensbedrohliche Folgen haben können. Aufgrund von gravierenden Speziesunterschieden ist eine Übertragung von Daten aus der Human- auf die Veterinärmedizin nicht uneingeschränkt möglich. In der Pferdemedizin werden vielfach Arzneimittel eingesetzt, welche in der Humanmedizin keine Anwendung finden. Aus diesem Grund und ebenfalls wegen der geringen Verfügbarkeit von Studien über den Arzneimittelmetabolismus beim Pferd, ist die Erforschung der verschiedenen equinen CYP Enzyme und Kenntnisse über ihre Substratspezifität äusserst relevant. ■

Nanoparticles for laser tissue soldering in the brain – chances and risks. An interdisciplinary research project

Anja Maria Möller*, Meike Mevissen, Martin Frenz*****

1. Introduction

Nanotechnology involves the engineering and manipulation of particles at a nano scale (< 100 nm = nanometer). One nanometer is one million times smaller than a millimeter or a human hair is about 50 thousand nanometer thick.

Nowadays, nanoparticles (NPs) have become part and parcel of everyday life. For example, they are used for aesthetic purposes in food e.g. to make powdered toppings whiter and frostings shinier. While they are often intentionally added, they are also created inadvertently as a byproduct of the process of grinding ingredients. Besides food products including candy like M&Ms, ketchup etc., sun tan lotions and toothpaste often include NPs.

On the other hand, nanotechnology also has an enormous potential for a variety of emerging medical applications including diagnosis, therapy, and

*Dr. rer. nat.[a,b], **Prof. Dr. vet. med.[b], ***Prof. Dr. rer. nat.[b]
[a] Veterinary Pharmacology & Toxicology, Vetsuisse-Faculty Bern, *http://www.vpi.vetsuisse.unibe.ch*
[b] Institute of Applied Physics, University of Bern, *http://www.iap.unibe.ch*