

# Metabolismo de alcohol y Paracetamol por CYP2E1. Interacciones farmacológicas.

Sara Prieto Rodríguez  
Grado en Bioquímica, Junio 2015

## Metabolismo de etanol y Paracetamol por CYP2E1

El metabolismo hepático de etanol a acetaldehído se lleva principalmente por el enzima ADH (alcohol deshidrogenasa) para su posterior transformación a ácido acético a través del enzima ALDH (aldehído deshidrogenasa) a nivel mitocondrial.

La saturación de este enzima por su sustrato, etanol conlleva al metabolismo del compuesto a través del enzima perteneciente a la familia de citocromo P450, CYP2E1.

La reacción catalizada por CYP2E1 es una reacción oxidativa del sustrato etanol/Paracetamol hasta sus productos acetaldehído/NAPQI respectivamente.

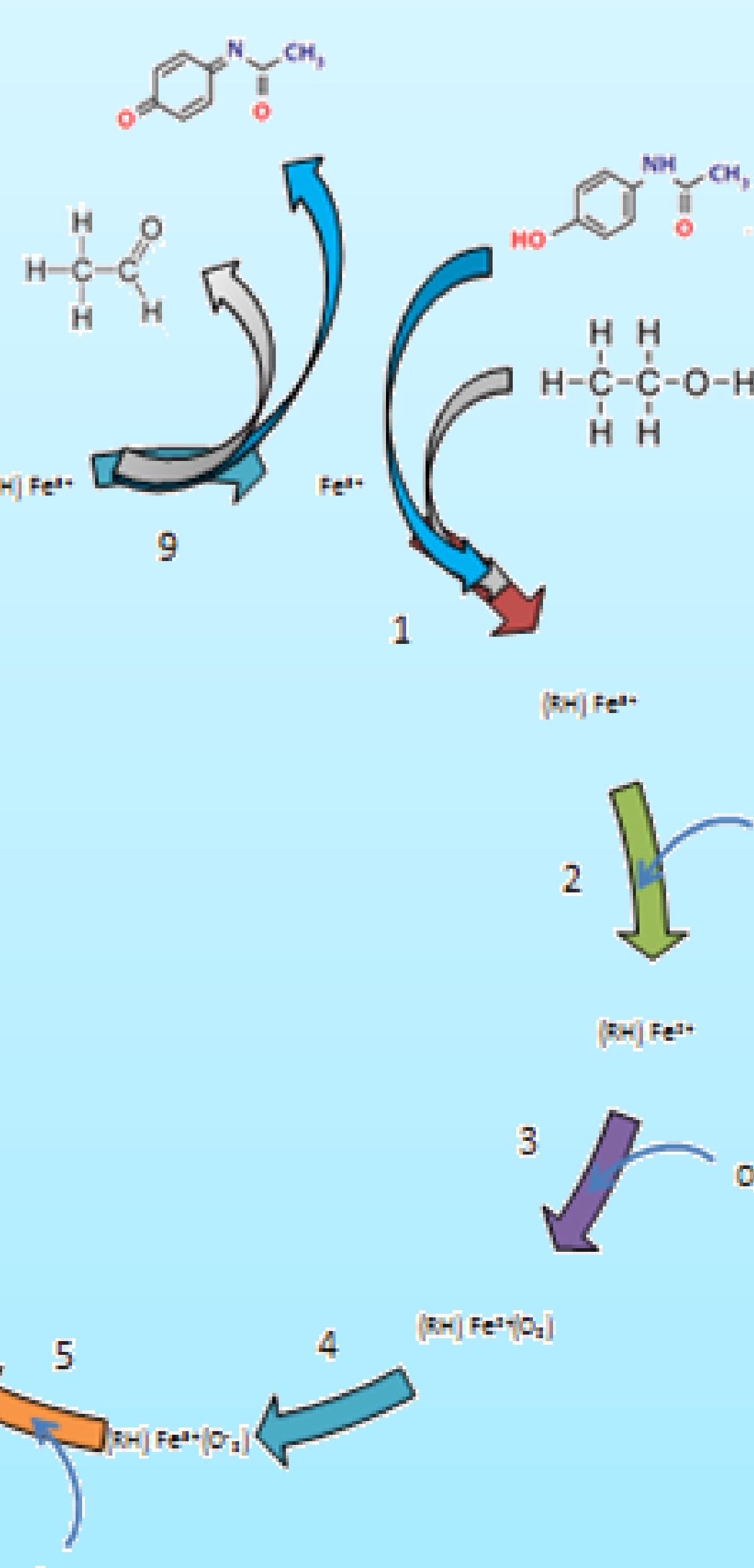
El ciclo enzimático se compone de 9 reacciones a través de las cuales el átomo de hierro contenido sufre reacciones de oido-reducción para permitir la unión de oxígeno molecular y permitir la activación enzimática.

La especie reductora que cede sus electrones al átomo de hierro es NADPH a través del complejo NADPH-reductasa.

El efecto inductor del etanol sobre CYP2E1 se traduce en un aumento en la expresión proteica del enzima, tanto a nivel microsomal como mitocondrial, que conduce a un incremento en su actividad catalítica.

El incremento en los niveles de expresión del enzima a causa del efecto inductor del etanol se deben a una estabilización proteica producida por la interacción etanol-CYP2E1.

Esta interacción altera el ciclo bifásico de degradación del enzima vía proteosoma, a través de un aumento temporal en el primer período del ciclo, correspondiente al período de fase rápida de degradación.

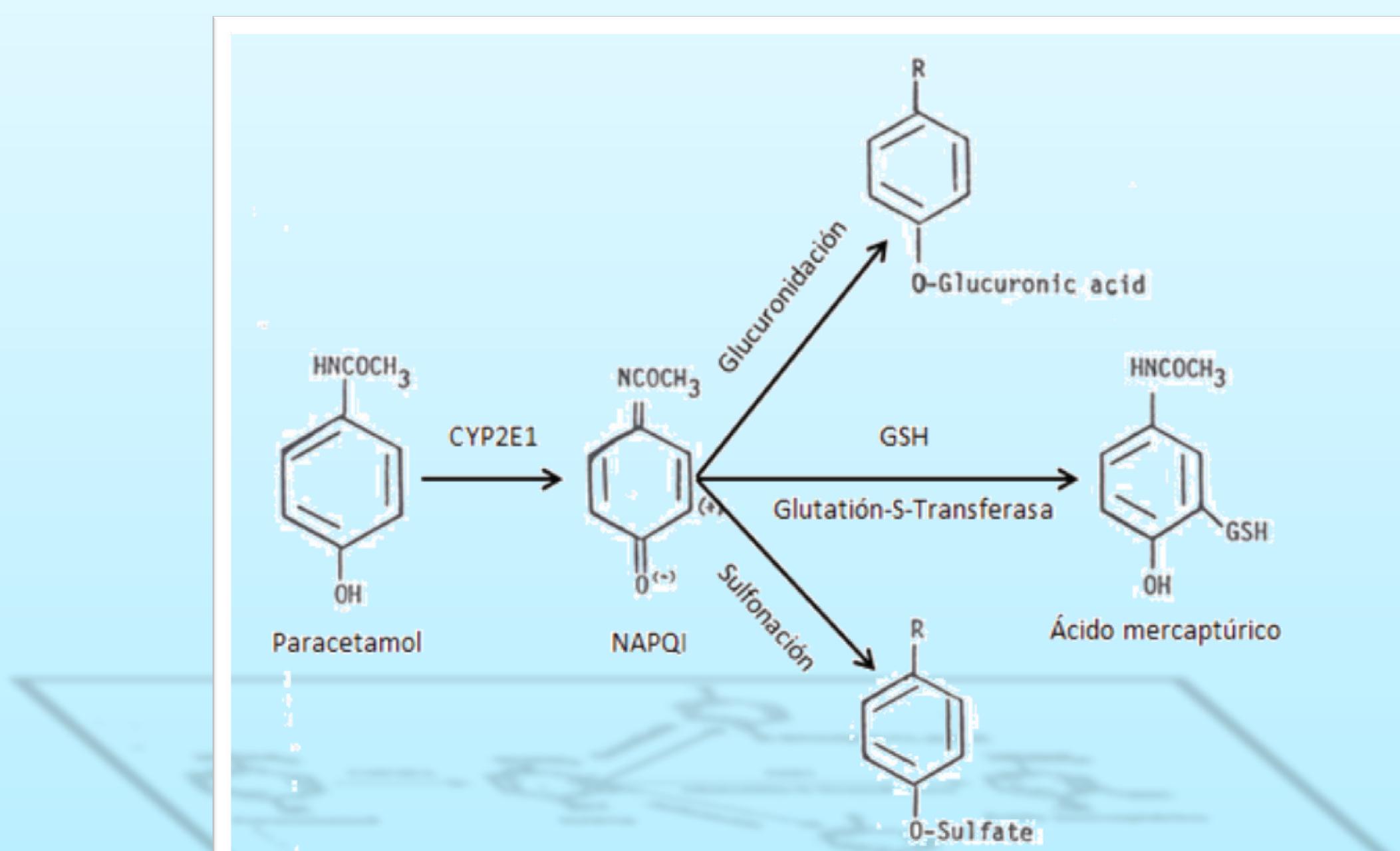


## Introducción

CYP2E1, perteneciente a la gran familia de citocromo P450, es un enzima con actividad catalítica mono-oxidasa.

El etanol, es capaz de inducir tanto el nivel de expresión como la actividad catalítica de este enzima. El aumento en su actividad promueve la generación de ROS, que en último término desencadenará estrés oxidativo provocado por un desequilibrio entre ROS/antioxidante (GSH). La disminución de GSH afectará a la vía de detoxificación de NAPQI, metabolito tóxico obtenido tras la oxidación de Paracetamol por CYP2E1.

## Detoxificación de NAPQI



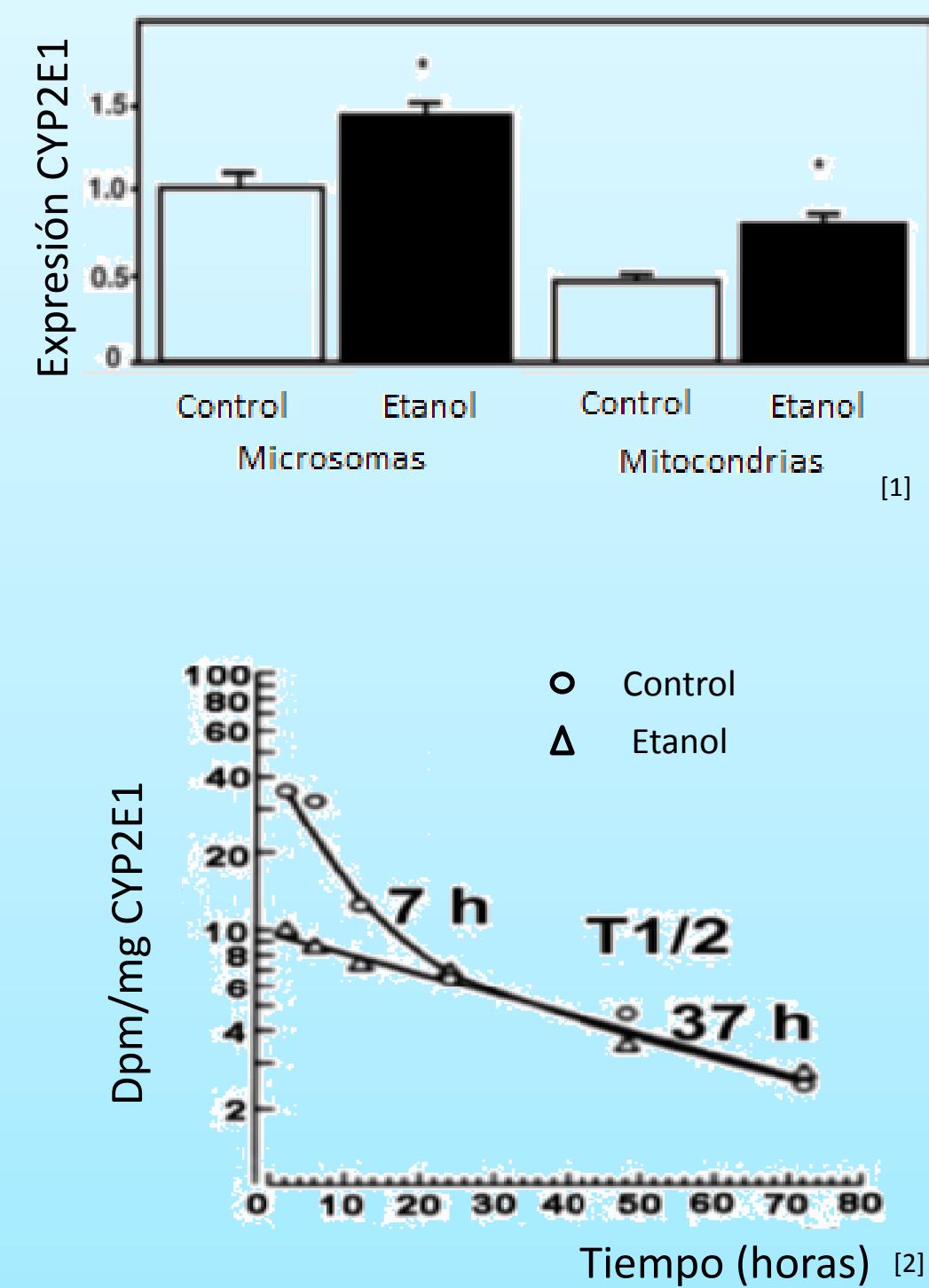
La detoxificación de NAPQI (N-acetilbenzoquinoneimina) se lleva a cabo principalmente por las vías de sulfonación y glucuronidación que permiten la conjugación del metabolito para su posterior excreción. Sólo un 5% del metabolito es detoxificado a través de la vía GSH/glutatión transferasa para formar ácido mercaptúrico que será eliminado del organismo vía renal.

## Efecto inductor de etanol sobre CYP2E1

El efecto inductor del etanol sobre CYP2E1 se traduce en un aumento en la expresión proteica del enzima, tanto a nivel microsomal como mitocondrial, que conduce a un incremento en su actividad catalítica.

El incremento en los niveles de expresión del enzima a causa del efecto inductor del etanol se deben a una estabilización proteica producida por la interacción etanol-CYP2E1.

Esta interacción altera el ciclo bifásico de degradación del enzima vía proteosoma, a través de un aumento temporal en el primer período del ciclo, correspondiente al período de fase rápida de degradación.

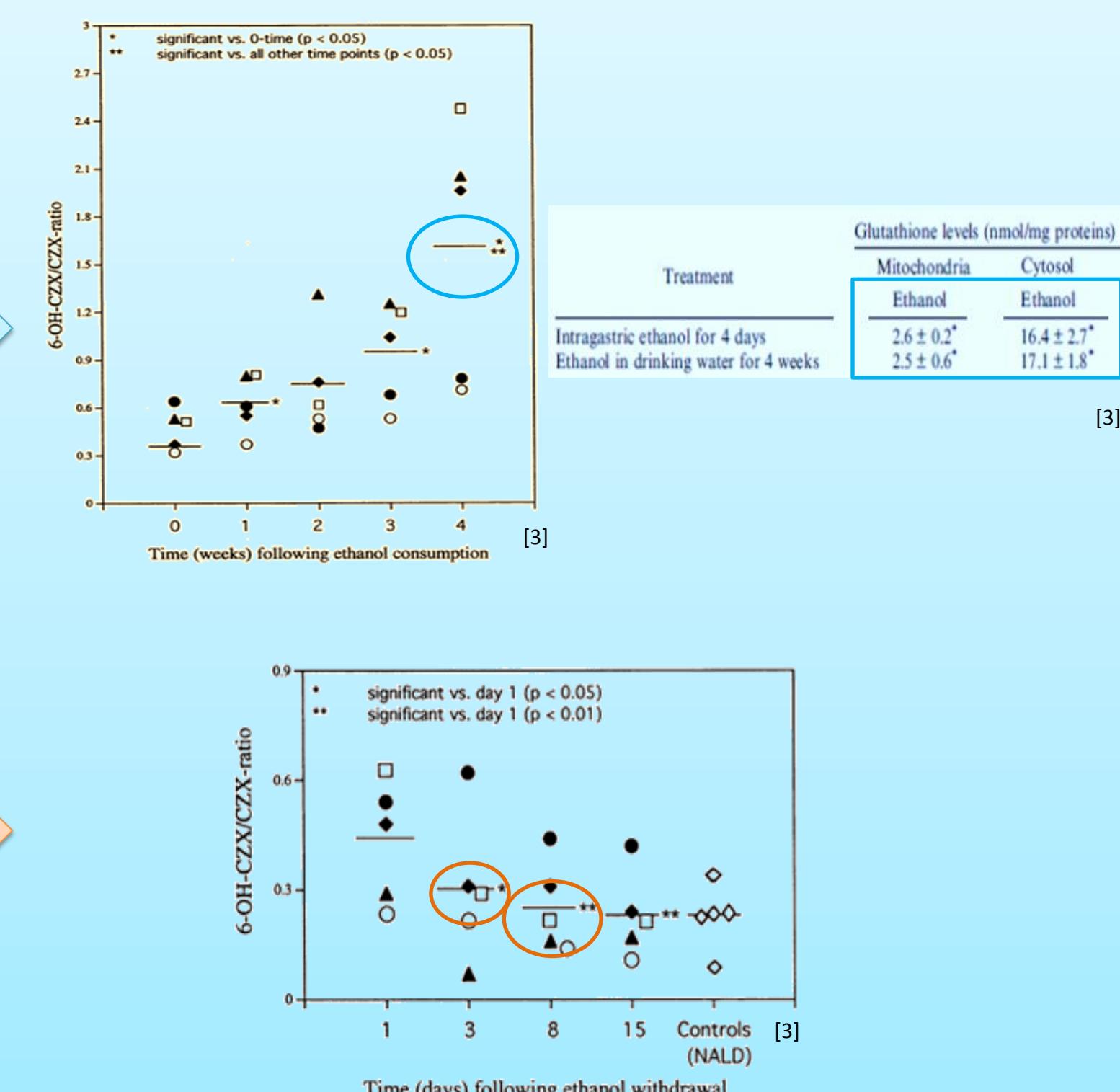


Tratamiento con dosis crónicas de etanol (40/día) durante 4 semanas

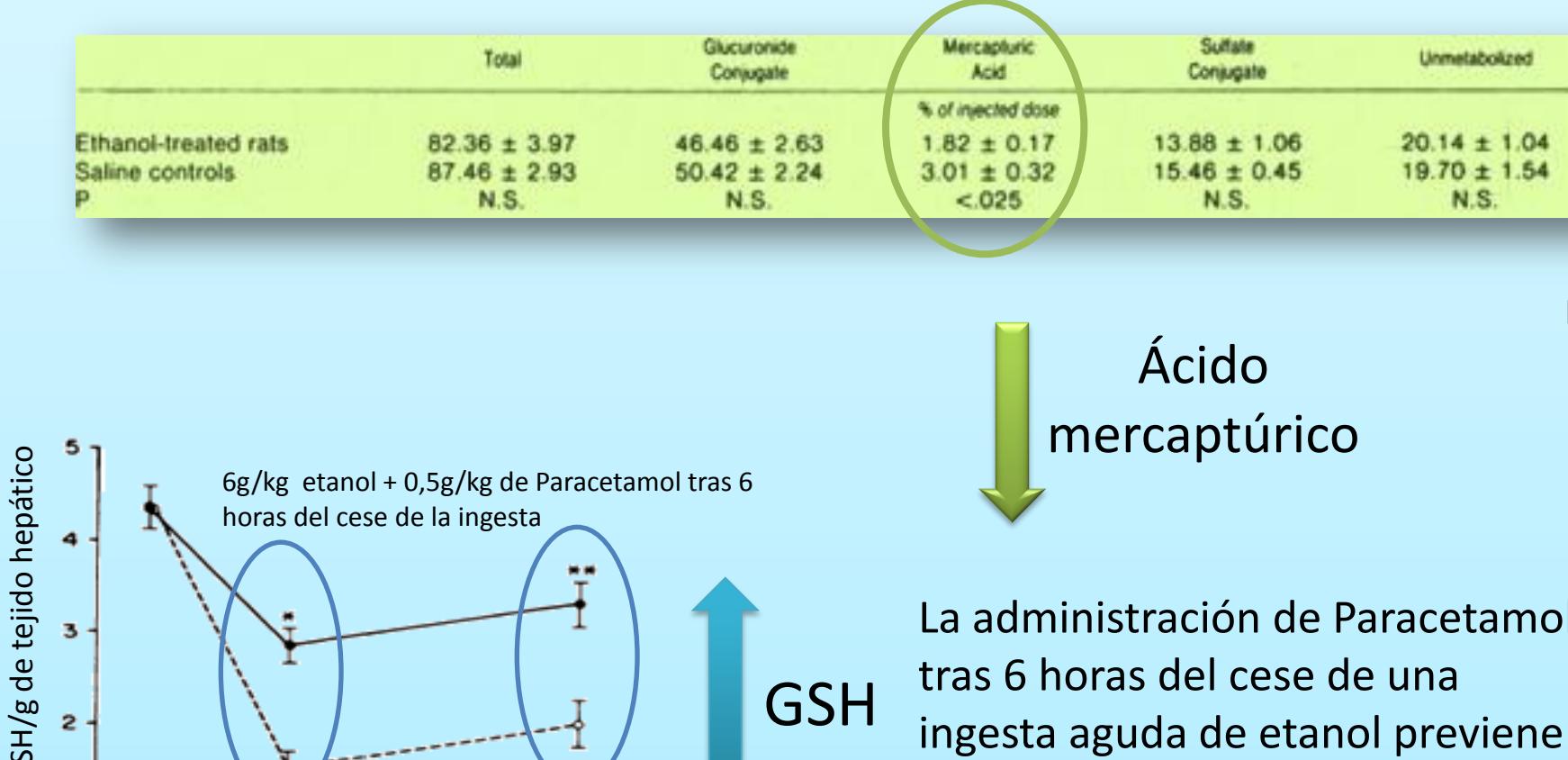
- Actividad catalítica máxima en la cuarta semana
- Disminución en los niveles de GSH

Tras la retirada del agente inductor

- Disminución de la actividad catalítica a partir del tercer día
- Niveles normalizados alrededor del día 7



## Ingesta aguda

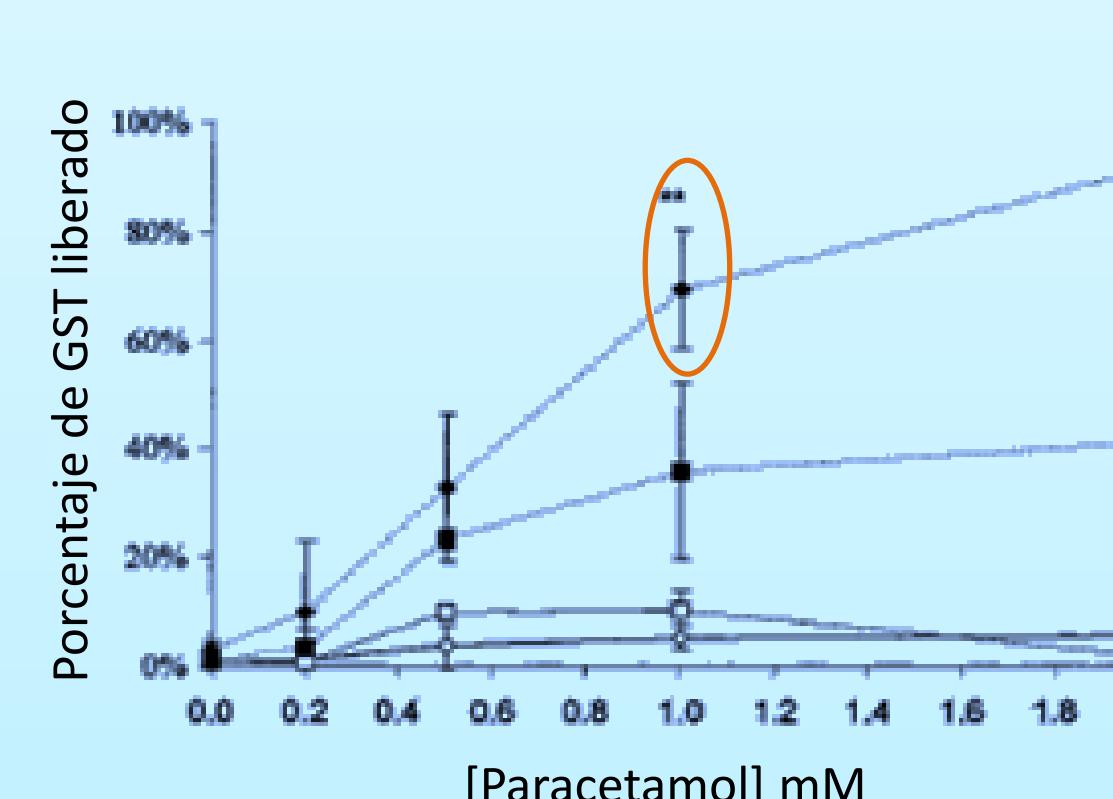


Para que el efecto protector del etanol frente al metabolismo del Paracetamol se lleve a cabo, es necesaria su presencia en el organismo, es decir, una vez que haya sido eliminado el efecto revertiría.

## Conclusiones

- El efecto protector del etanol frente al metabolismo del Paracetamol se debe a su presencia en el organismo (6-7 horas), tras su eliminación el efecto revertiría.
- La administración de dosis terapéuticas de Paracetamol (4g/día) no produce alteraciones hepáticas en el período de vulnerabilidad en alcohólicos crónicos (tres días tras el cese de la ingesta)

## Interacciones alcohol-Paracetamol

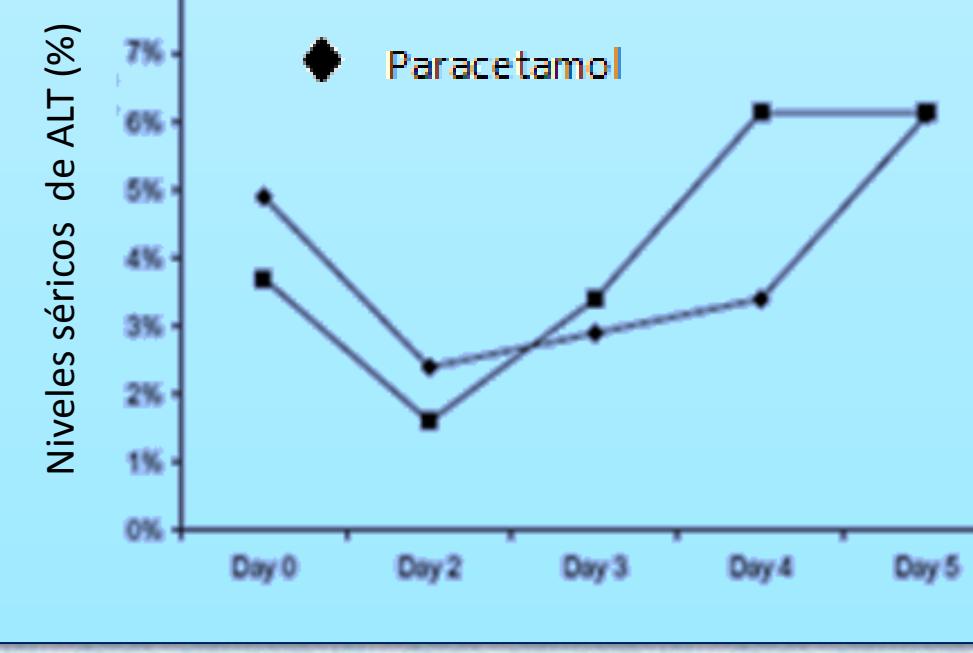


Daño a nivel hepático

Aumento en niveles de NAPQI

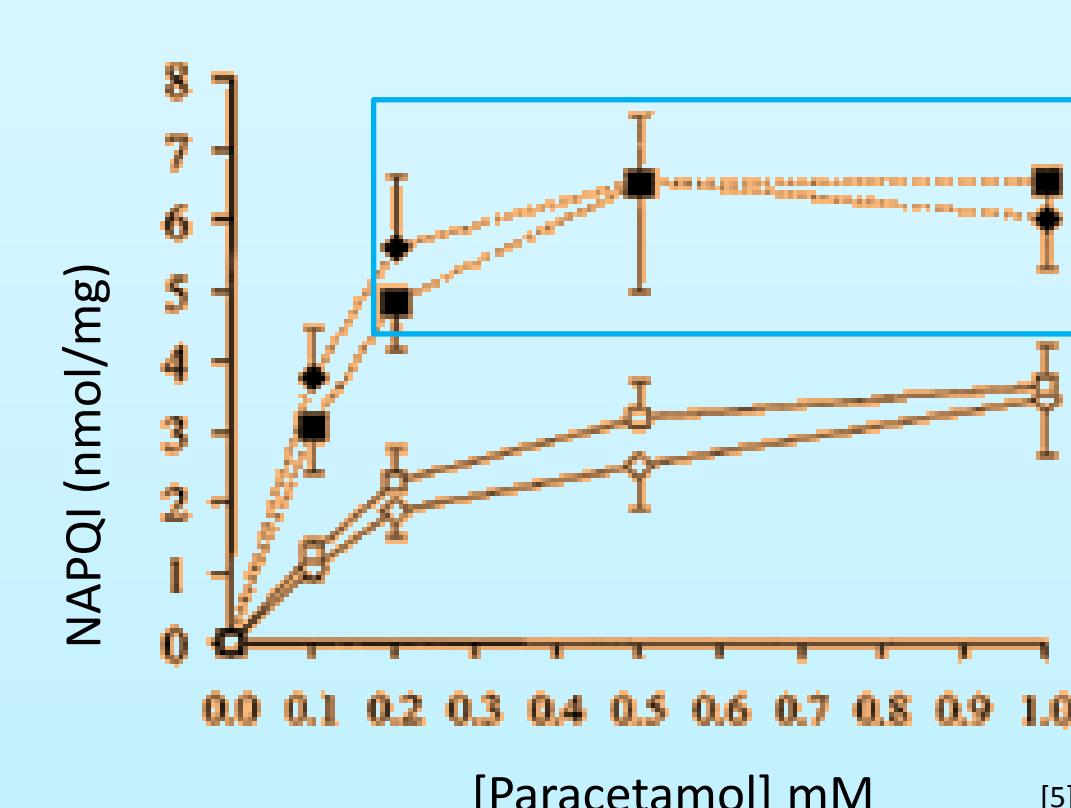
## ¿EXTRAPOLABLE A HUMANOS?

|        | Acetaminophen group | Placebo Group | p-value <sup>a,b</sup> |
|--------|---------------------|---------------|------------------------|
| Day 0: | 49 ± 38             | 47 ± 37       | 0.398                  |
| Range  | 4-189               | 8-175         |                        |
| n      | 308                 | 135           |                        |
| Day 2: | 45 ± 38             | 46 ± 34       | 0.949                  |
| Range  | 7-292               | 6-174         |                        |
| n      | 287                 | 124           |                        |
| Day 3: | 45 ± 36             | 50 ± 38       | 0.245                  |
| Range  | 7-230               | 6-242         |                        |
| n      | 274                 | 118           |                        |
| Day 4: | 48 ± 39             | 52 ± 43       | 0.411                  |
| Range  | 6-264               | 8-288         |                        |
| n      | 267                 | 115           |                        |
| Day 5: | 57 ± 45             | 55 ± 48       | 0.706                  |
| Range  | 7-312               | 7-282         |                        |
| n      | 261                 | 114           |                        |



La administración de Paracetamol, 4mg/día, a alcohólicos crónicos durante los tres días consecutivos al cese de la ingesta de etanol NO produce alteraciones hepáticas.

## Ingesta crónica



- [1]Robin, M.-A., Sauvage, I., Grandperret, T., Descatoire, V., Pessaire, D., & Fromenty, B. (2005). Ethanol increases mitochondrial cytochrome P450 2E1 in mouse liver and rat hepatocytes. *FEBS Letters*, 579: 689-692.  
[2]Gonzalez, F. J. (2007). Cyp2E1. *Drug Metabolism and Disposition*, 35(1), 1-8.  
[3]Oneta, C. M., Lieber, C. S., Rüttimann, B., Lattmann, J., Seitz, H. K. (2002). Dynamics of cytochrome P450 2E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *Journal of hepatology*, 36: 47-52.  
[4]Sato, C., & Lieber, C. S. (1981). Mechanism of the preventive effect of ethanol on acetaminophen-induced hepatotoxicity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 218: 811-815.  
[5]Zhao, P., Kalhorn, T. F., & Slattery, J. T. (2002). Selective mitochondrial glutathione depletion by ethanol enhances acetaminophen toxicity in rat liver. *Hepatology*, 36: 326-335.  
[6]Kuffner, E. K., Green, J. L., Bogdan, G. M., Knox, P. C., Palmer, R. B., Heard, K., ... Dart, R. C. (2007). The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients—a multicenter randomized study. *BMC Medicine*, 5, 13.