



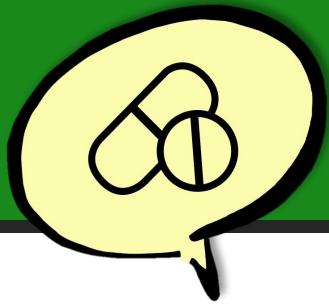
Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Informações sobre Medicamentos
Prof. Dr. Gabriel Rodrigues Martins de Freitas



CYPs: A Superfamília do citocromo P450

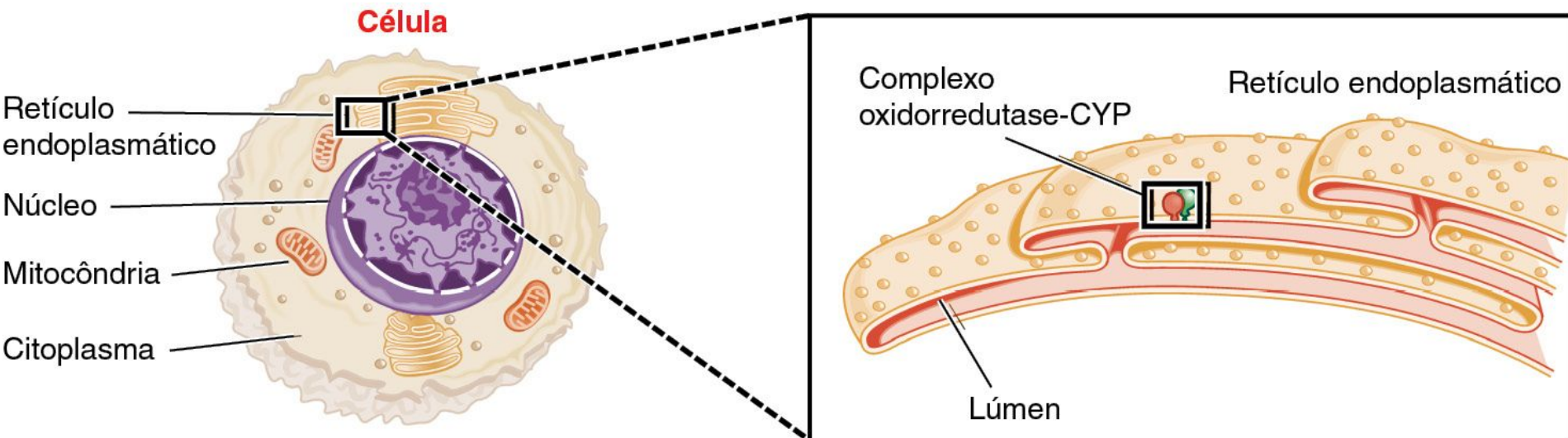
**Marisa Labara Adrade de
Carvalho**

João Pessoa – PB
2021



Introdução

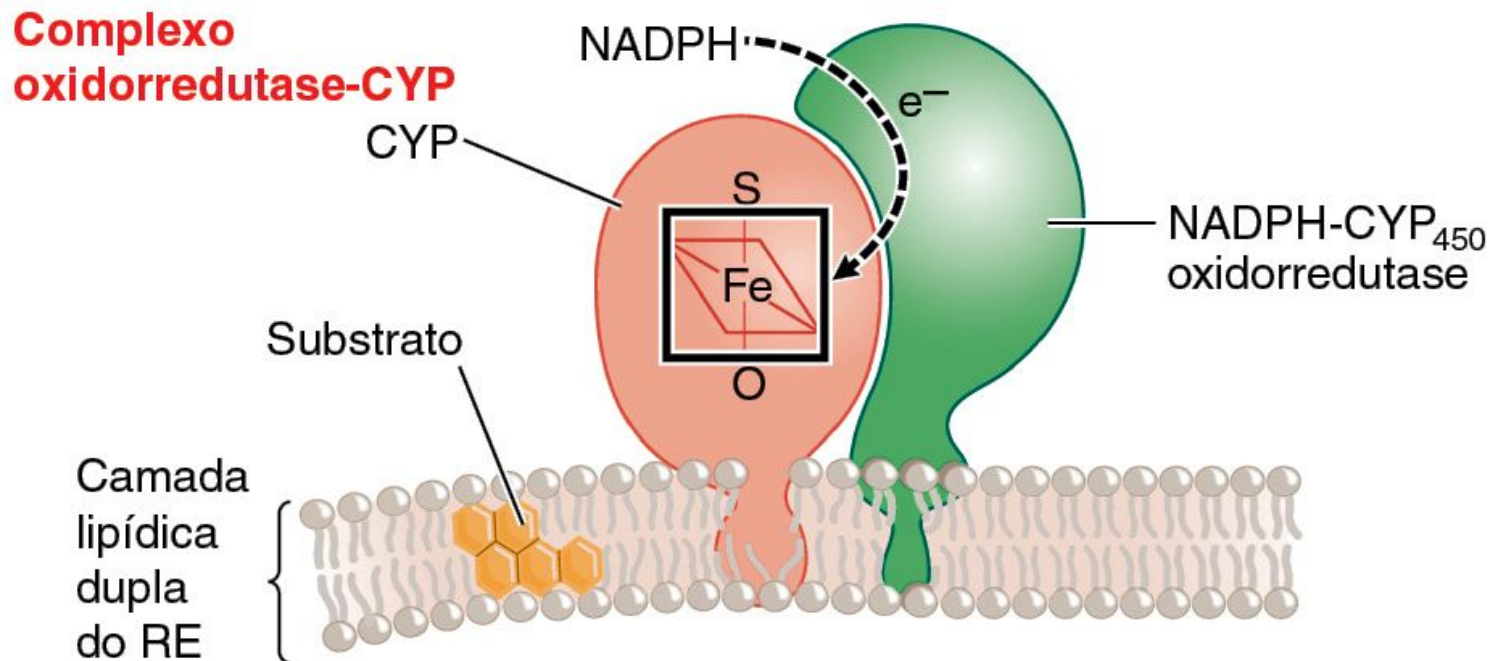
- Localização dos CYPs nas células
- O termo P450 refere-se à característica de pico de absorção em 450 nm dessas hemoproteínas quando se ligam ao monóxido de carbono.





Introdução

→ **NADPH-citocromo P450 oxidorreductase**, transfere elétrons para o CYP

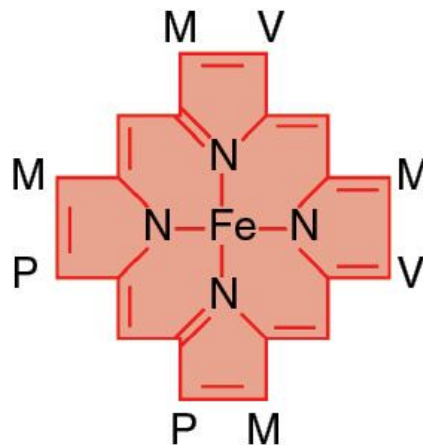




Introdução

- Molécula de ferroprotoporfirina IX, que funciona no sentido de ligar e ativar o O_2 .

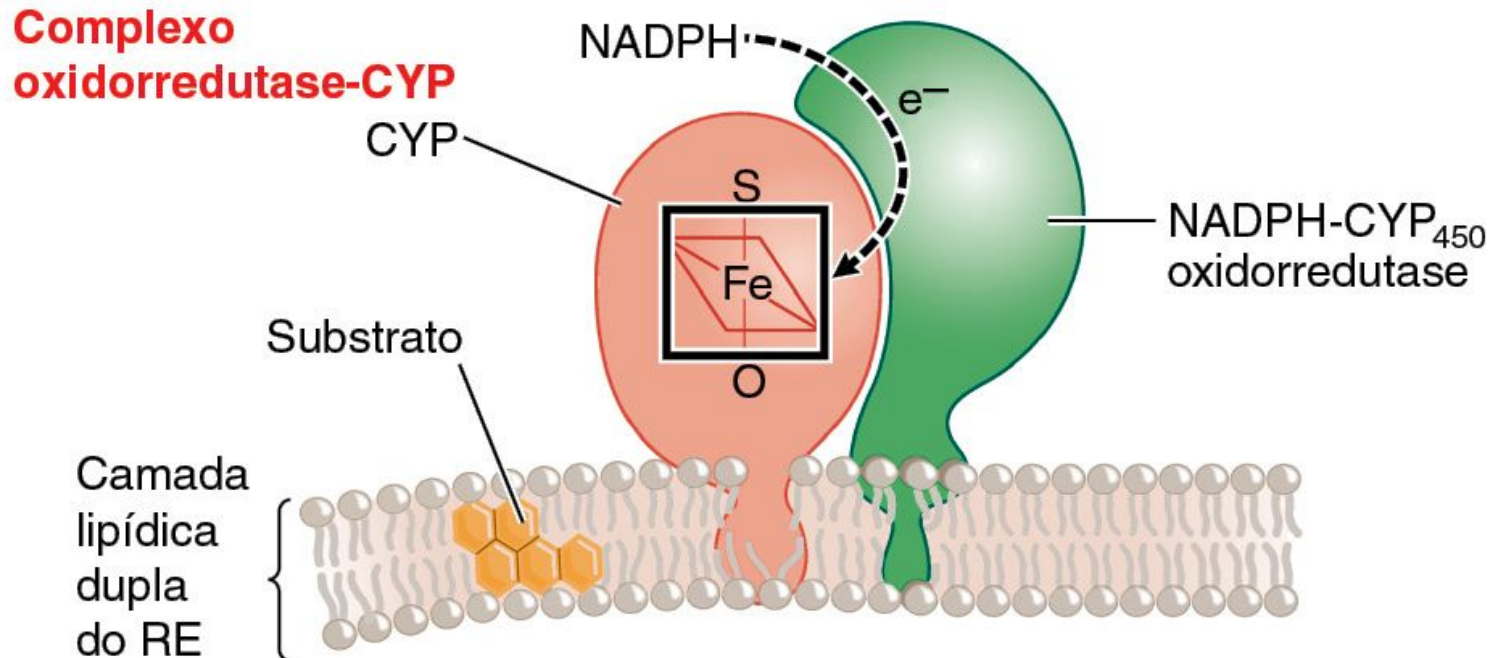
Ferroprotoporfirina X (Heme)

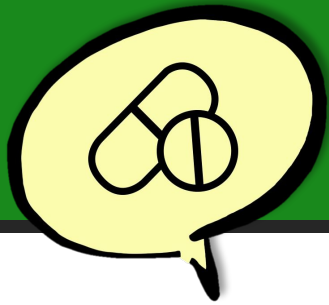




Introdução

O metabolismo de um substrato pelo CYP **consome uma molécula de O₂** e produz um substrato oxidado e uma molécula de água.





Introdução

Dependendo do Substrato



Reação “desacoplada” - mais O_2



Formação de O_2^-



Formação de água



**superóxido
-dismutase**

Espécie reativa de oxigênio, ou ERO (estresse oxidativo)



Reações realizadas pelas CYPs

Reações Oxidativas

N-desalquilação	Imipramina, diazepam, codeína, eritromicina, morfina, tamoxifeno, teofilina, cafeína
O-desalquilação Hidroxilação alifática	Codeína, indometacina, dextrometorfano Tolbutamida, ibuprofeno, fenobarbital, meprobamato, ciclosporina, midazolam
Hidroxilação aromática	Fenitoína, fenobarbital, propranolol, etinilestradiol, anfetamina, varfarina
N-oxidação	Clorfeniramina, dapsona, meperidina
S-oxidação	Cimetidina, clorpromazina, tioridazina, omeprazol
Desaminação	Diazepam, anfetamina



CYPs na síntese de esteróides

- Metabolismo dos componentes **dietéticos** e das substâncias químicas **xenobióticas** (p. ex, esteroides; moléculas sinalizadoras derivadas dos ácidos graxos)
- Produção de **ácidos biliares** a partir do colesterol



CYP que produz estrogênio a partir da testosterona (**CYP19 ou aromatase**) pode metabolizar apenas a testosterona ou a androstenediona e **não metaboliza os xenobióticos**.

CYPs na síntese de esteróides

- Inibidores específicos da aromatase



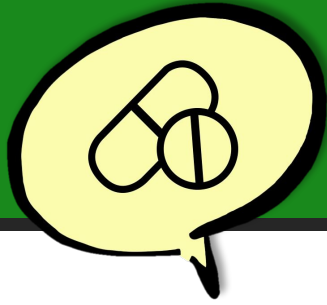
anastrozol



- Tumores dependentes de estrogênio

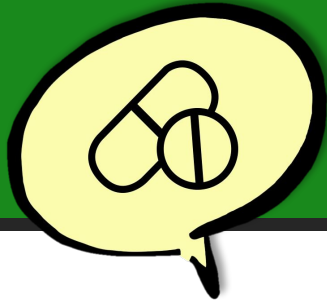
Os CYPs que participam da produção dos ácidos biliares exigem substratos muito específicos e **não participam do metabolismo** dos fármacos ou dos xenobióticos.

Metabolismo de xenobióticos

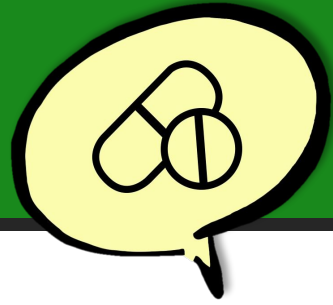


- Única enzima do CYP metabolizar muitos compostos **estruturalmente diferentes**.
- Metaboliza **um único composto em várias posições** diferentes da molécula.
- Fármacos geralmente têm meias-vidas na faixa de **2 a 30 horas**, enquanto os compostos endógenos (p. ex., dopamina e insulina) têm meias-vidas na faixa de **segundos ou minutos**.

Metabolismo de xenobióticos



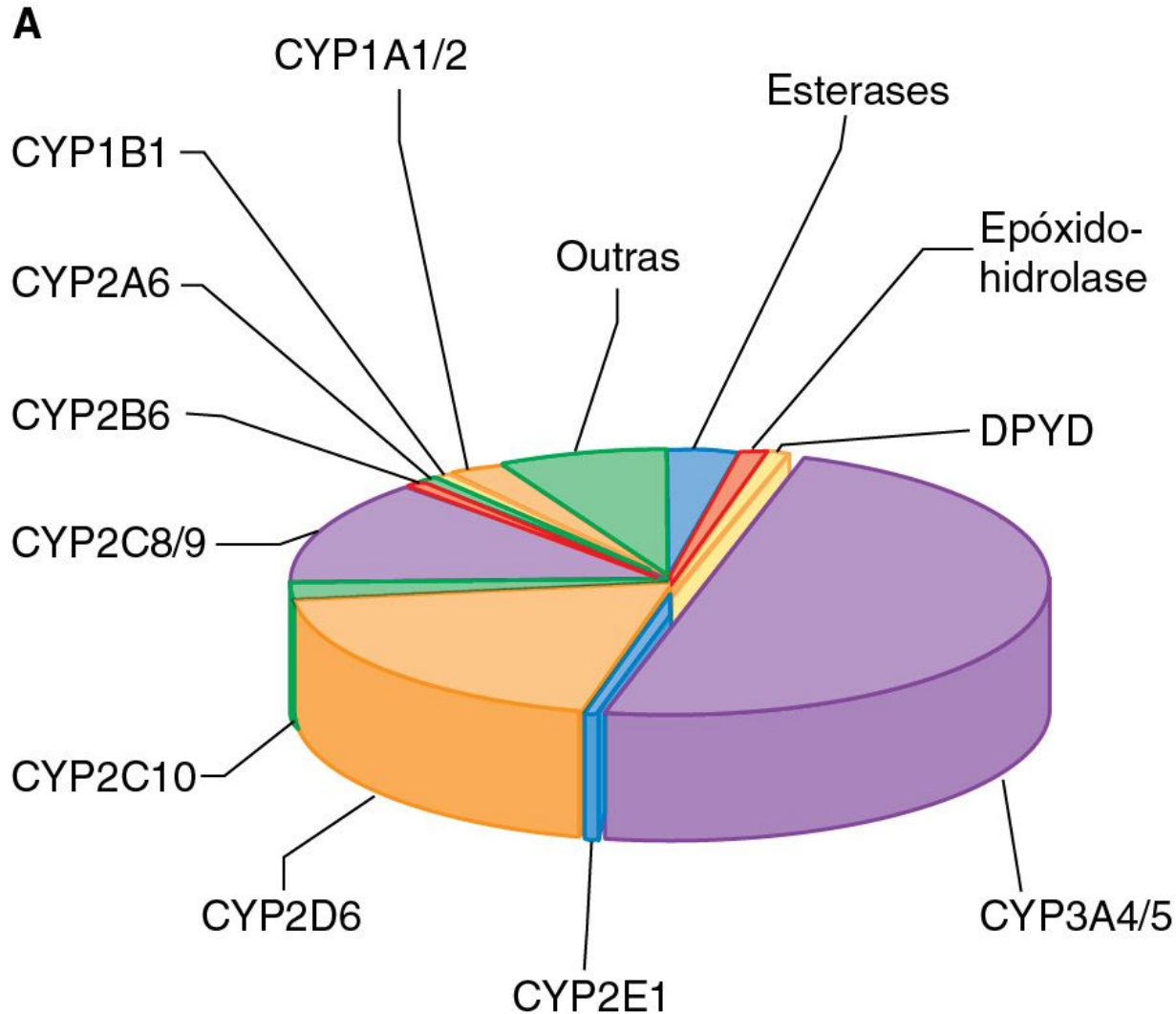
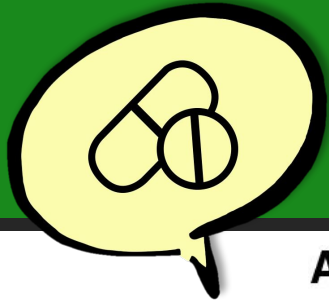
- **Interações** entre os fármacos.
- **Competem pela ligação** ao local ativo da enzima.
- Inibição do metabolismo de um ou dos dois fármacos, resultando em **níveis plasmáticos altos**.
- Efeitos **tóxicos** indesejáveis.



Nomenclatura

- 57 genes potencialmente funcionais e 58 pseudogenes
- semelhança das sequências dos aminoácidos
- As enzimas do CYP são denominadas pela raiz CYP seguida de um número para designar a **família**, uma letra para descrever a subfamília e outro número para assinalar o tipo de CYP
- ***CYP3A4*** pertence à família 3, à subfamília A e ao gene número 4.

12 CYPs metabolizam a maioria dos Fármacos

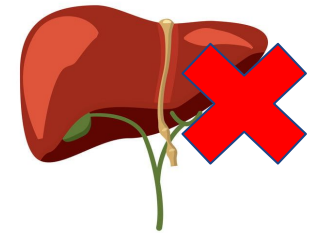


(Goodman e Gildman, 2015)

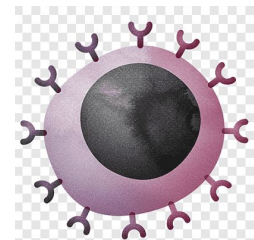
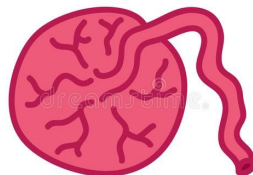
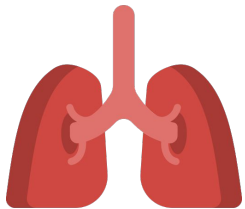
Subfamília CYP1A

CYP1A1

→ Não é significativamente **expresso** no fígado.



→ É encontrada principalmente nos **pulmões, glândulas mamárias, placenta e linfócitos.**



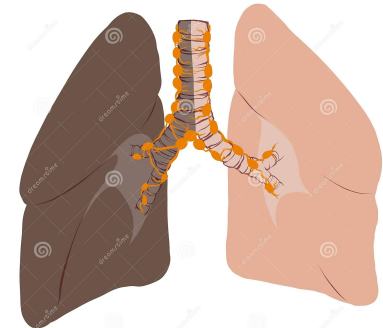


Subfamília CYP1A

CYP1A1



→ É uma enzima envolvida na **inativação de procarcinogênios** e é altamente induzida por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), que são encontrados na fumaça do cigarro.

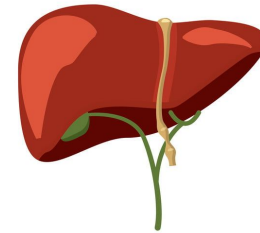


→ Existe uma forte associação entre a atividade do CYP1A1 e o **risco de câncer de pulmão**.

Subfamília CYP1A

CYP1A2

- Expressa principalmente **no fígado**.
- Induzida pelo tabagismo, certos vegetais, bem como alimentos grelhados ou grelhados no carvão, omeprazol e alguns medicamentos
- Os medicamentos que são metabolizados pelo CYP1A2 incluem **teofilina, cafeína, imipramina, paracetamol e fenacetina**.

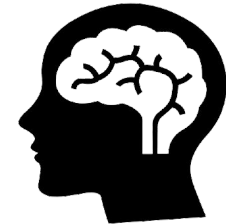


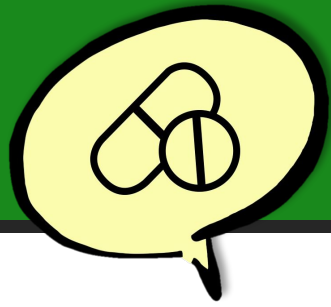


Subfamília CYP1A

CYP1A2

- A alteração na atividade do CYP1A2, por exemplo, pelo fumo, pode alterar os níveis de **teofilina entre asmáticos**.
- **Haloperidol entre pacientes psiquiátricos**.
- O metabolismo da cafeína também é induzido pelo fumo e explica o **aumento da tolerância à cafeína entre os fumantes**





Família CYP2

CYP2A6

- Nicotina
- Diferenças na expressão é relacionadas à propensão de desenvolver **dependência à nicotina.**

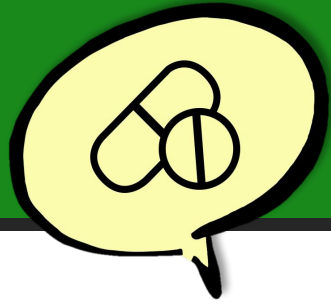


Subfamília CYP2C

CYP2C9

- Metaboliza a isoforma S da varfarina.
- Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (incluindo inibidores seletivos de COX-2), o agente hipoglicemiante tolbutamida, fenitoína e o antagonista do recetor da angiotensina-II losartan.



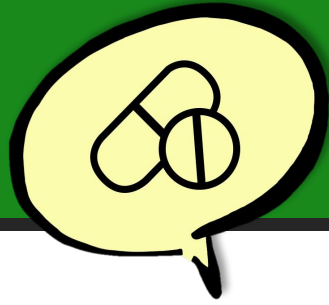


Subfamília CYP2C

CYP2C19

- benzodiazepínico diazepam, o inibidor da bomba de prótons omeprazol, o propanolol e o antidepressivo amitriptilina.
- Existem várias variantes anormais importantes desta enzima.

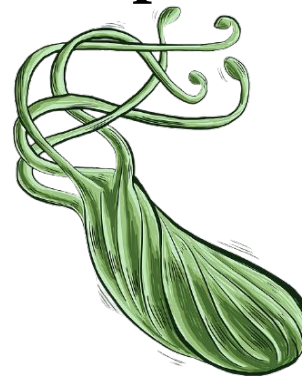




Subfamília CYP2C

CYP2C19

- Metabolizadores fracos aos quais é prescrito o inibidor da bomba de prótons omeprazol como parte da terapia contra a *infecção por Helicobacter pylori* podem ter resultados clínicos significativamente melhores em comparação com um grupo de pacientes homozigotos para os alelos normais.

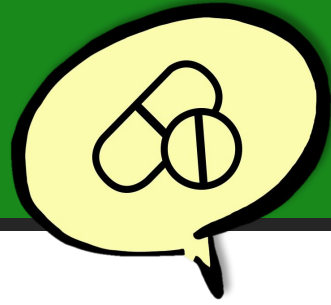


Subfamília CYP2D

CYP2D6

- Antiarrítmicos, como flecanida e encainida, antidepressivos tricíclicos, alguns beta-bloqueadores e vários inibidores seletivos da recaptação da serotonina.
- Codeína e tramadol
- Mais de **70 polimorfismos** do CYP2D6 foram catalogados.



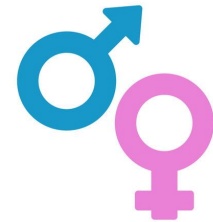


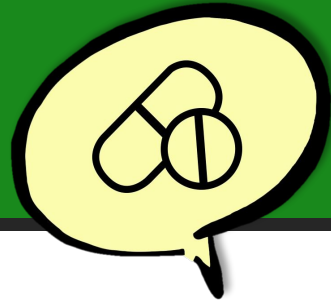
Família CYP2

CYP2E1



- Metabolismo de pequenos compostos orgânicos, como álcool e tetracloreto de carbono, bem como os agentes anestésicos halogenados halotano, enflurano, éter dietílico, tricloroetileno, clorofórmio, isoflurano e metoxiflurano
- indústria de manufatura e limpeza a seco.
- Existem **diferenças de gênero** na expressão da enzima, a **obesidade e o jejum** também podem afetar sua atividade





Família CYP2

CYP2E1



- Polimorfismos de CYP2E1 e câncer esofágico e gástrico-na China
- Também há evidências crescentes de que o CYP2E1 pode ser um fator chave na patogênese da doença hepática alcoólica.
- O papel exato não está claro, embora a enzima seja induzida tanto pelo álcool quanto pela nicotina, e pode explicar **as maiores taxas de eliminação de etanol entre os fumantes**



Subfamília CYP3A

CYP3A4

- É a enzima metabolizadora de fármacos expressa mais abundantemente no homem, responsável pela degradação de mais de 120 medicamentos diferentes.
- Midazolam, triazolam e diazepam, os antidepressivos amitriptilina e imipramina.

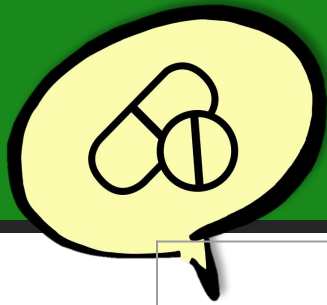


Subfamília CYP3A

CYP3A4

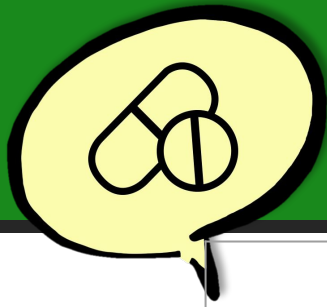
- Os antiarrítmicos amiodarona, quinidina, propafenona e disopiramida, os anti-histamínicos terfenadina, astemizol e loratidina.
- Antagonistas dos canais de cálcio e nifltiazemidina.
- E diversos antagonistas do canal de cálcio antimicrobianos e inibidores de protease.





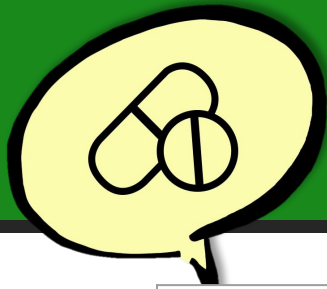
Interações entre fármacos

	Inibidor forte	inibidor moderado	inibidor fraco
CYP1A2	ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina	metoxsaleno, mexiletina, anticoncepcionais orais	aciclovir, alopurinol, cimetidina, peginterferon alfa-2a, piperina, zileuton
CYP2B6			clopidogrel , tenofovir, ticlopidina , voriconazol.
CYP2C8	gemfibrozil	clopidogrel, deferasirox, teriflunomida	trimetoprim



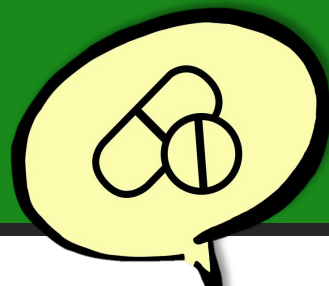
Interações entre fármacos

	Inibidor forte	Inibidor moderado	Inibidor fraco
CYP2C9		amiodarona, fluconazol, miconazol, piperina	diosmina, dissulfiram, fluvastatina, fluvoxamina, voriconazol
CYP1C19	fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, ticlopidina	felbamato	omeprazol, voriconazol
CYP2D6	bupropiona, fluoxetina, paroxetina, quinidina , terbinafina	abiraterona, cinacalcet, duloxetina, lorcaserin, mirabegron	amiodarona, celecoxib, cimetidina, clobazam, cobicistate, escitalopram, fluvoxamina, labetalol, ritonavir , sertralina, vemurafenib



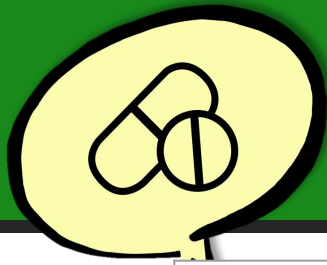
Interações entre fármacos

	Inibidor forte	Inibidor moderado	Inibidor fraco
CYP3A4	claritromicina, idelalisibe, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, cetozonazol,	aprepitante, ciprofloxacina, conivaptano, crizotinibe, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, imatinibe, tofisopam, verapamil	cloroxazona, cilostazol, cimetidina, clotrimazol, fosaprepitante, istradefilina, ivacaftor, lomitapida, ranitidina, ranolazina, ticagrelor



Interações entre fármacos

	Indutor forte	Indutor moderado	Indutor fraco
CYP1A2		fenitoína, rifampicina, ritonavir, tabagismo, teriflunomida	
CYP2B6	carbamazepina	efavirenz, rifampicina	nevirapina, ritonavir
CYP2C8		rifampicina	
CYP2C9	apalutamida, carbamazepin, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina	enzalutamida, rifampicina	apalutamida, aprepitante, carbamazepina, ritonavir



Interações entre fármacos

	Indutor forte	Indutor moderado	Indutor fraco
CYP2C19	rifampicina	apalutamida, efavirenz , enzalutamida, fenitoína	ritonavir
CYP3A	apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina.	bosentan, efavirenz, etravirina, fenobarbital, primidona	armodafinil, modafinil, rufinamida



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Informações sobre Medicamentos
Prof. Dr. Gabriel Rodrigues Martins de Freitas



CYPs: A Superfamília do citocromo P450

Marisa Labara Andrade de Carvalho
marisacarvalho61@gmail.com

João Pessoa – PB
2021