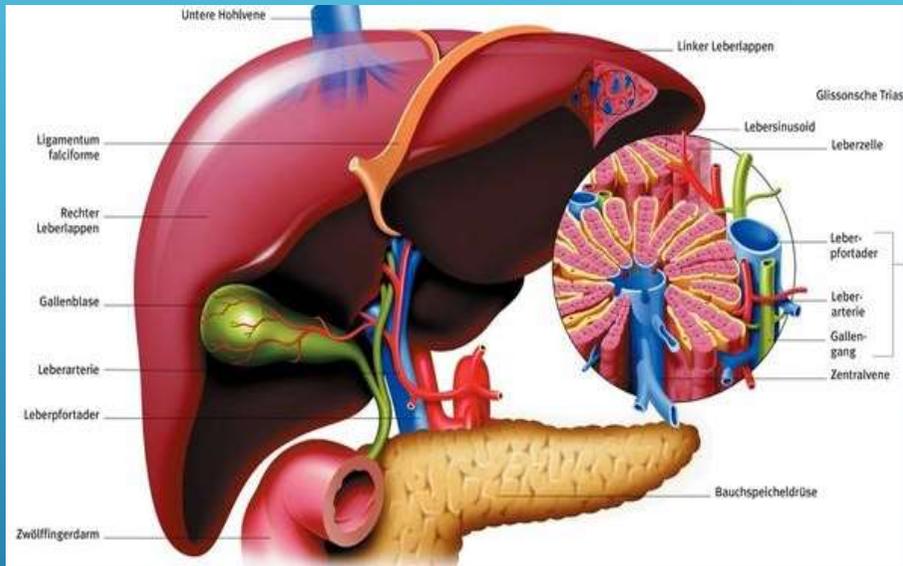


Wenn die Leber nicht kann

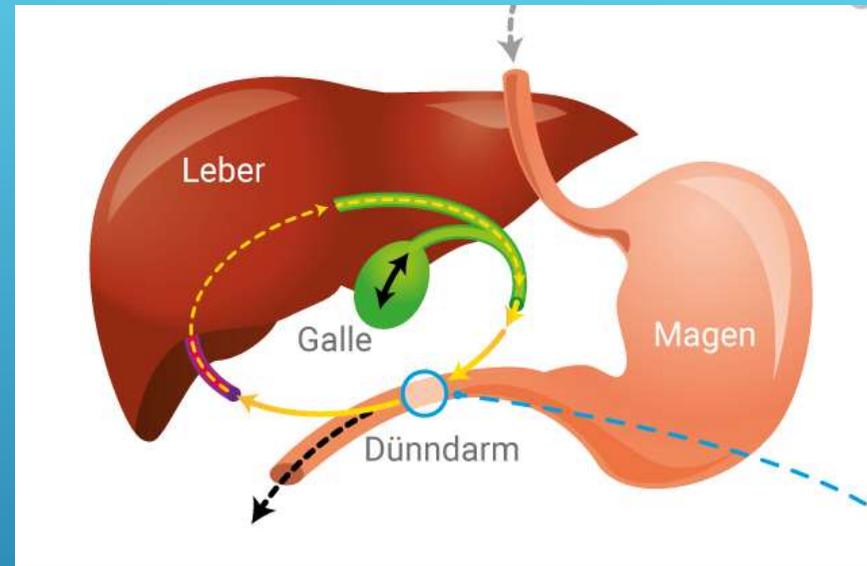
Genetik und Entgiftung

Dr. Michael Allmann PhD FAMH

Aufbau

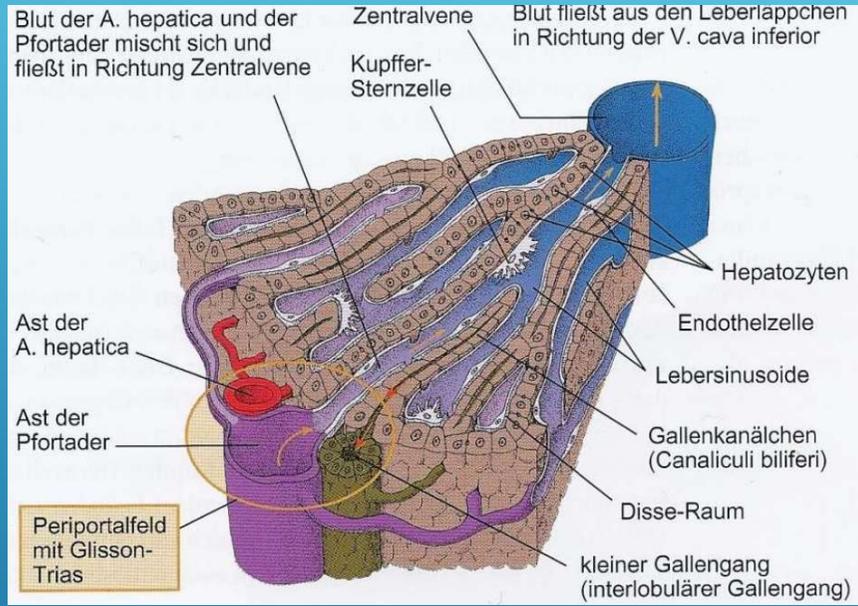


Enterohepatischer Kreislauf



Leber

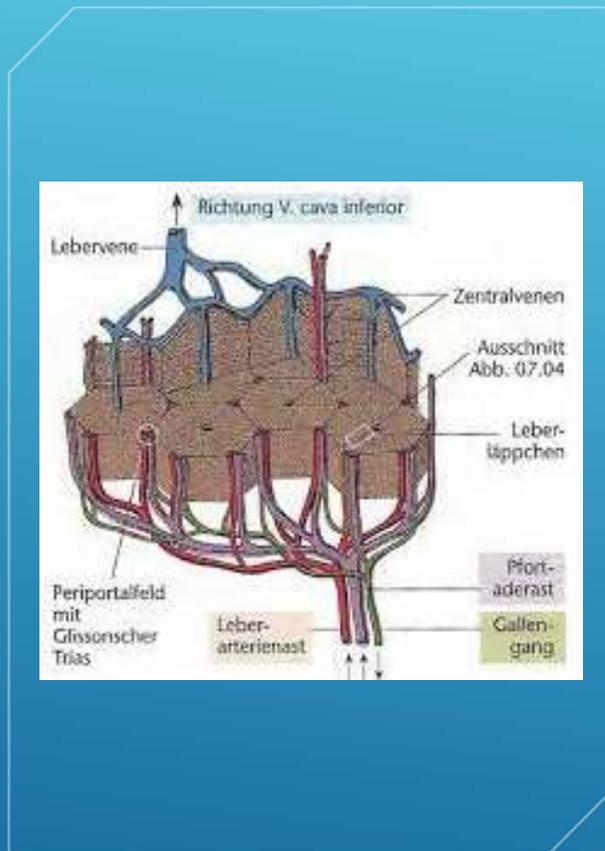
Morphologie



Physiologie



Leberaufbau



Biotransformation

Im Stoffwechsel von Lebewesen werden nicht-ausscheidbare Stoffe durch chemische Prozesse in ausscheidbare Stoffe umgewandelt

- ▶ Im Stoffwechsels des Körpers fallen Substanzen an, die nicht direkt ausgeschieden werden können.
 - ▶ Lipophile Substanzen
 - ▶ Xenobiotika, u.a. Medikamente
- ▶ Eine Akkumulation dieser Substanzen ist tödlich. Die Überführung Substanzen in eine ausscheidbare Form - Biotransformation - ist vor allem die Leber fähig.
 - ▶ Die Fähigkeit nimmt im Alter ab.
 - ▶ Genetische Prädispostionen kann die Fähigkeit beeinträchtigen

Biotransformation

- ▶ Beteiligte Organsysteme

- ▶ Leber
- ▶ Darmmukosa
- ▶ Haut
- ▶ Lunge
- ▶ Niere

- ▶ Zelle

- ▶ Mitochondrien
- ▶ Endoplasmatisches Reticulum

Biotransformation



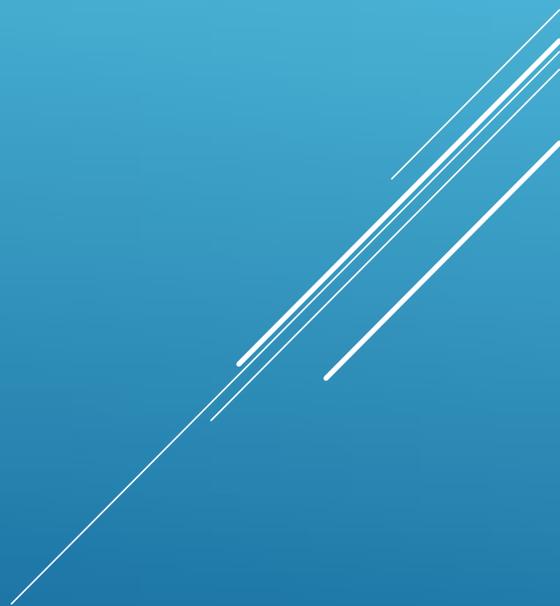
Phase-I-Reaktion

- ▶ Umwandlungsreaktion
 - ▶ Oxidation
 - ▶ Reduktion
 - ▶ Hydrolyse

Phase-II-Reaktion

- ▶ Konjugationsreaktionen
 - ▶ Gluthathion-Konjugation
 - ▶ Acetylierung
 - ▶ Aminosäure-Konjugation
 - ▶ Glucorinidierung
 - ▶ Sulfatisierung

Biotransformation



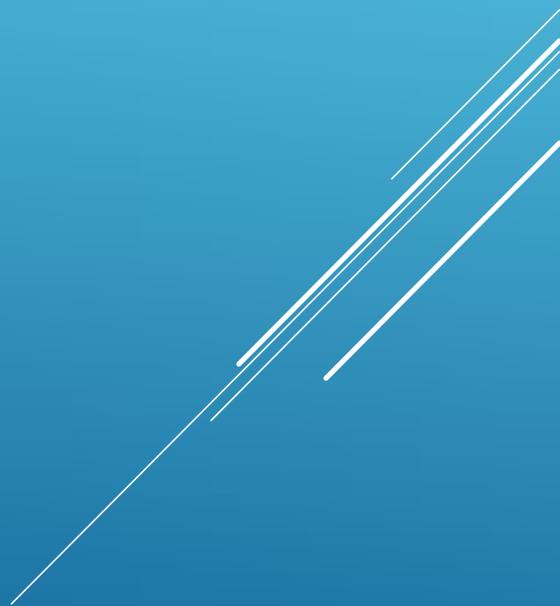
Phase-I-Reaktion

- ▶ Leberenzyme
 - ▶ Cytochrom p450 (CYP)
 - ▶ Reduktasen
 - ▶ Esterasen
 - ▶ Monooxygenasen
 - ▶ Alkoholdehydrogenasen

Phase-II-Reaktion

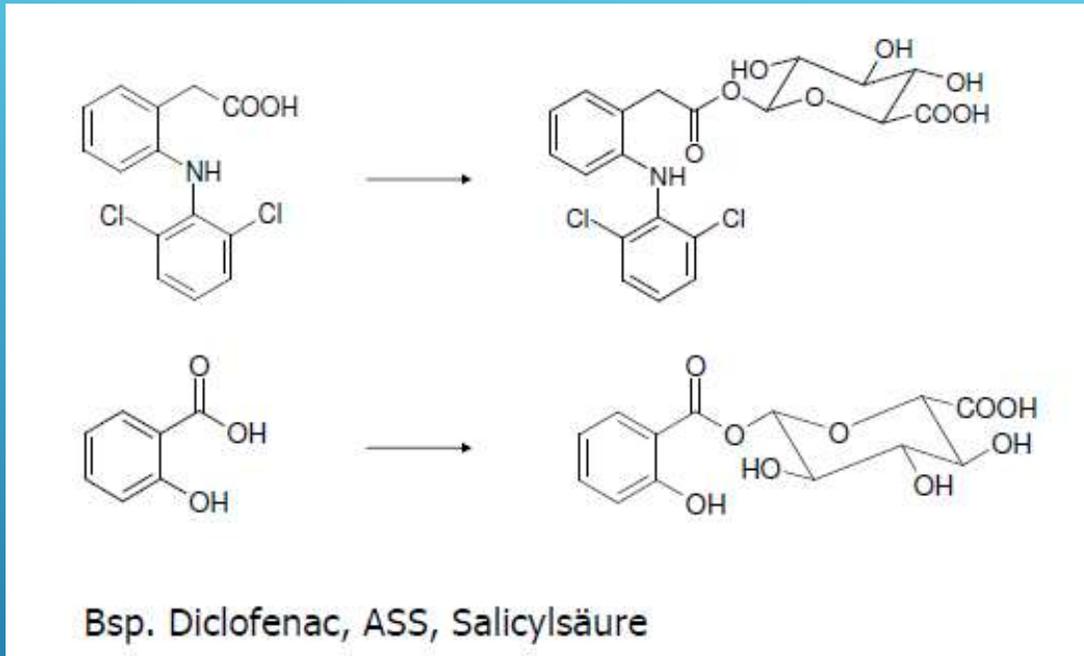
- ▶ Leberenzyme
 - ▶ N-Acetyltransferasen (NAT)
 - ▶ Glutathion-S-Transferasen (GST)
 - ▶ UDP-Glucuronosyltransferasen
 - ▶ Sulfotransferasen

Biotransformation



Enzym	Substrat	Inhibition	Induktion
CYP 1A2	Coffein	Enoxacin	Rauchen
CYP 2E1	Nikotin / Ethanol	Chinidin	Ethanol
CYP 3A4	Lidocain	Grapefruit	Rifampicin
CYP 2C9	Tolbutamid		Phenobarbital

Cytochrom p450

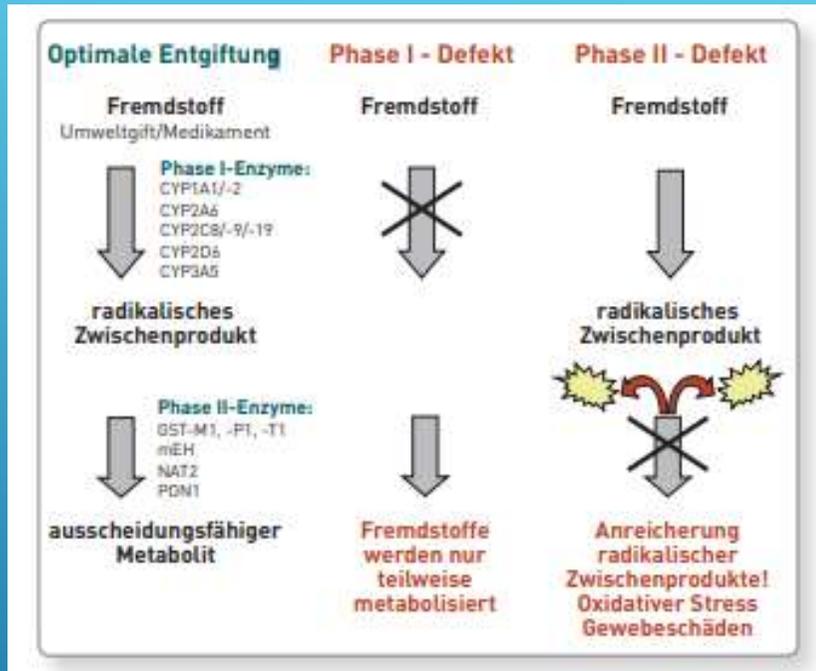


Ester-Glucorinide

- ▶ Genetische Variationen in den Schlüsselenzymen der Entgiftung können daher die Entwicklung verschiedener Erkrankungen fördern. Dazu gehören Migräne, chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS), multiple Chemikalien Sensitivität (MCS) und andere chronische Erkrankungen.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200



- ▶ **Phase I:** toxische Substanzen mittels verschiedener Cytochrom P450-Enzyme reduziert, hydrolysiert und oxidiert. Die Metabolite der Phase I sind zumeist aggressiver als das Ausgangsprodukt, so dass die schnelle Ausscheidung in der Phase II essentiell ist.
- ▶ **Phase II:** polare hydrophile Moleküle wie Glutathion, Acetat, Cystein, Sulfat, Glycin oder Glucuronat werden an die Metaboliten der Phase I angelagert, wodurch diese dann in wasserlöslicher Form für die biliäre bzw. renale Ausscheidung zur Verfügung stehen.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **CYP1A1** spielt eine entscheidende Rolle bei der Entgiftung von Benz(a)pyren und polyzyklischen Aromaten. Diese Substanzen treten in großen Mengen beim Rauchen, beim Braten von rotem Fleisch, bei chemischen Herstellungsprozessen sowie bei der Kraftstoffverbrennung auf und sind in organischen Lösungsmitteln, künstlichen Farbstoffen, Pestiziden und Lacken enthalten. Eine genetische Variante führt zu einer induzierten Enzymaktivität.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **CYP1A2** katalysiert den Abbau aromatischer und heterozyklischer Amine, die im Tabakrauch enthalten sind, für die Synthese von Farbstoffen und Pestiziden verwendet und als Pyrolyseprodukte von Nahrungsmitteln gebildet werden. Zudem verstoffwechselt es rund 5% der Arzneistoffe, wie z.B. Phenacetin, Paracetamol, Coffein, Theophyllin und Clozapin. Es gibt Genvarianten, die sowohl eine verminderte als auch eine deutlich induzierte CYP1A2-Aktivität bedingen

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **CYP2A6** katalysiert vor allem die Phase-I-Metabolisierung, der Dimethylnitrosamine, die in Lebensmitteln, insbesondere in gepökelten Räucherwaren sowie im Tabakrauch vorkommen. Dieses Enzym ist auch an der Biotransformation von Valproinsäure, Nicotin, Cotinin (Metabolit von Nicotin), Hexamethylphosphoramid (Prokarcinogen), 2,6-Dichlorobenzonitril (Herbizid), Nitrophenol und Cumarin (Pflanzenglycosid) beteiligt. Genetische Varianten führen zu einer verminderten Enzymaktivität.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **CYP2C9** wurde erstmals bei Personen mit einer Tolbutamin Unverträglichkeit identifiziert. Es metabolisiert aber neben einer Reihe weiterer bekannter Therapeutika (wie z.B. Phenytoin und Warfarin) auch Benz(a)pyren. Es gibt Genvariationen, die zu einer deutlich reduzierten Enzymaktivität führen.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **CYP2D6** war 1992 das erste Phase I-Enzym, was genotypisiert wurde. Die bisher gefundenen Genveränderungen sind sehr variabel und reichen von Punktmutationen, Insertionen, Deletionen bis hin zum Auftreten von Genduplikationen. Der enzymatische Phänotyp kann sich daher in einer gänzlich fehlenden Enzymaktivität bis hin zur ultraschnellen Metabolisierung äußern. Rund 25 % aller handelsüblichen Pharmaka, vor allem Antidepressiva und Kardiaka, werden auf dem Hauptstoffwechselweg durch CYP2D6 metabolisiert.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **CYP2C19** ist am Metabolismus verschiedener Antidepressiva, Antiepileptika, Protonenpumpenhemmer sowie beim Malariamittel Proguanil beteiligt. Darüber hinaus spielt es eine entscheidende Rolle bei der Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel. Es gibt Genvarianten, die einen Aktivitätsverlust des Enzyms sowie eine gesteigerte Enzymaktivität bedingen.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **Glutathion-S-Transferasen (GST)** spielen eine Schlüsselrolle bei der zellulären Detoxifikation von Karzinogenen und Xenobiotika. Genvarianten in den Enzymen **GST-M1**, **GST-T1** und **GST-P1** führen zu einer schlechteren Entsorgung der äußerst radikalen Zwischenprodukte aus den Phase I-Reaktionen und vermitteln dadurch eine Disposition für Tumore, neurodegenerative Erkrankungen und Zustände, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. Ausbleibende therapeutische Wirkungen von Medikamenten gehen damit ebenfalls einher. Wichtigste Substrate der GSTs sind Epoxide, Chinone, Alkylhalogenide, Benzylhalogenide und Stilben.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ Die **mikrosomale Epoxidhydrolase (mEH)** wandelt aus der Phase I hervorgegangene hochreaktive Epoxide zu wasserlöslichen Derivaten um. Neben Fremdstoffen wie Acrylamid, Benzol, Styrol und Aflatoxin neutralisiert die mEH z.B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbiturate. Es gibt zwei funktionell relevante Punktmutationen im mEH-Gen, die je nach Vorhandensein zu vermehrter oder verminderter Aktivität der mEH führen und eine erhöhte Toxizität von Epoxid-bildenden Substanzen im Rahmen der Entgiftung bedingen können.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ Verschiedene Varianten im **N-Acetyltransferase 2 (NAT2)**-Gen führen in der Phase II zum „langsamen Acetylierer“-Typ. Durch Anreicherung radikaler Phase I-Metabolite kann es zu toxischen Erscheinungen sowie zu klinisch relevanten unerwünschten medikamentösen Nebenwirkungen kommen, wie Hypersensitivität, Neuropathie oder Leukopenie. NAT2 wird in der Leber gebildet und bewirkt dort die Entgiftung von Benz(a)pyren, polyzyklischen Aromaten sowie Hydrazinen und ist zudem am Abbau von Aminosäuren beteiligt

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ **Superoxiddismutase 2 (SOD2)** schützt Mitochondrien vor oxidativem Stress durch freie Sauerstoffradikale. Außerdem spielt dieses Enzym eine große Rolle bei der Detoxifizierung von Amalgam. Eine Genveränderung ist assoziiert mit weniger aktivem Enzym, wodurch bei Trägern der Genveränderung die Gefahr besteht, dass die Mitochondrien geschädigt werden. Ein beschleunigter Alterungsprozess ist die Folge.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

- ▶ Glukuronidierung und Sulfonierung sind wichtige Reaktionen, durch die Fremdstoffe, Medikamente und endogene Substanzen eine erhöhte Wasserlöslichkeit erhalten und ausgeschieden werden können. Die **UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)** verstoffwechselt viele lipophile Xenobiotika (z.B. Zytostatikum Irinotecan, einige Antiepileptika, Statine), Bilirubin und Benz(a)pyren.

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

▶ Indikation

- ▶ Patienten mit Verdacht auf umweltmedizinische Erkrankungen durch berufliche oder anderweitige Schadstoffexposition
- ▶ präventiv bei Personen mit permanenter beruflicher Schadstoffexposition, insbesondere Kanzerogene (z.B. berufsbedingt in Lackierereien)
- ▶ Zur Einschätzung der allgemeinen Entgiftungskapazität eines Patienten empfiehlt sich in der Regel die Untersuchung der Phase II-Enzyme und je nach Schadstoffexposition die Untersuchung der zugehörigen Phase I-Enzyme.

▶ Abrechnung

- ▶ Toxikogenetische Untersuchungen werden bei gegebener Indikation erstattet.
- ▶ Normalfall Selbstzahlerleistung.

▶ Material

- ▶ 2ml EDTA Blut (Transport nicht zeitkritisch)

▶ Kosten

- ▶ 70-250 Euro

Toxikogenetik

IMD Labor Berlin, Diagnostikinformation 200

► Genetic studies of urinary metabolites illuminate mechanisms of detoxification and excretion in humans

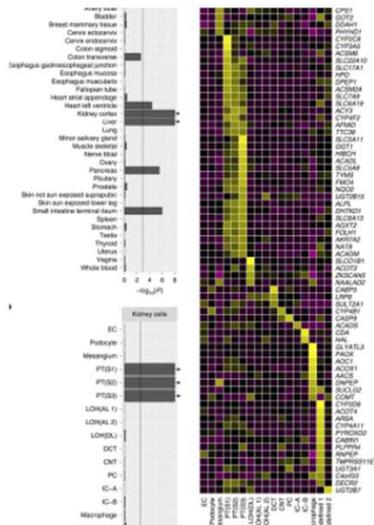
► Nature Genetics volume 52, pages167–176(2020)

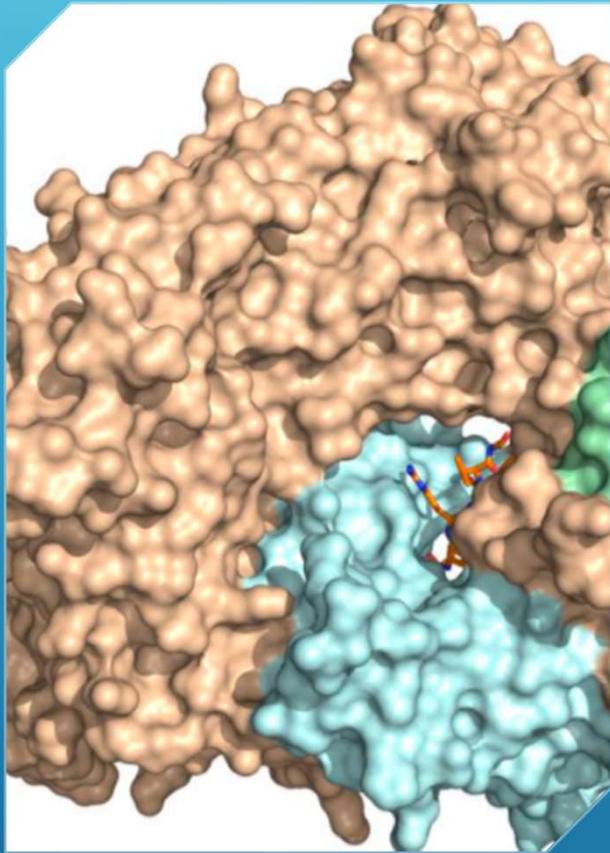
► Stoffwechselprodukte, auch Metabolite genannt, werden über den Blutkreislauf zwischen den einzelnen Organen hin und her transportiert und mithilfe der Leber über den Darm und die Nieren ausgeschieden. Die Konzentrationen vieler Metabolite können in einer Urinprobe gemessen werden. Sie geben Auskunft über die Stoffwechsel- und Entgiftungsleistung des Körpers. Darum verknüpften die Forscher um die Erstautoren Dr. Pascal Schlosser, Dr. Yong Li und Dr. Peggy Sekula, alle Wissenschaftler und Ko-Erstautoren am Institut für Genetische Epidemiologie des Universitätsklinikums Freiburg, genetische Daten von 1.627 Teilnehmern mit chronischer Nierenerkrankung mit den Urinkonzentrationen von insgesamt 1.172 Metaboliten. Die Daten wurden im Rahmen der bundesweiten German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studie erhoben, die auch am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt wird.

► „Mithilfe der genetischen Variation konnten wir ablesen, welche Enzyme dafür verantwortlich sind, dass Menschen Substanzen unterschiedlich verstoffwechseln, entgiften und ausscheiden“, sagt Schlosser. „Die Enzyme sind vor allem in Darm, Leber, und Niere aktiv und beeinflussen häufig, wie Stoffe abgebaut und ausgeschieden werden“, sagt Sekula. „Wir konnten die Ergebnisse bei Menschen ohne Nierenerkrankungen bestätigen, sodass die neu gewonnenen Einsichten auch für die Allgemeinbevölkerung von Interesse sind“, ergänzt Yong Li.

► (<https://www.uniklinik-freiburg.de/presse/pressemitteilungen/detailansicht/1943-forscher-finden-90-detox-gene.html>) (Aufruf 03.03.2021)

Genetische Studien

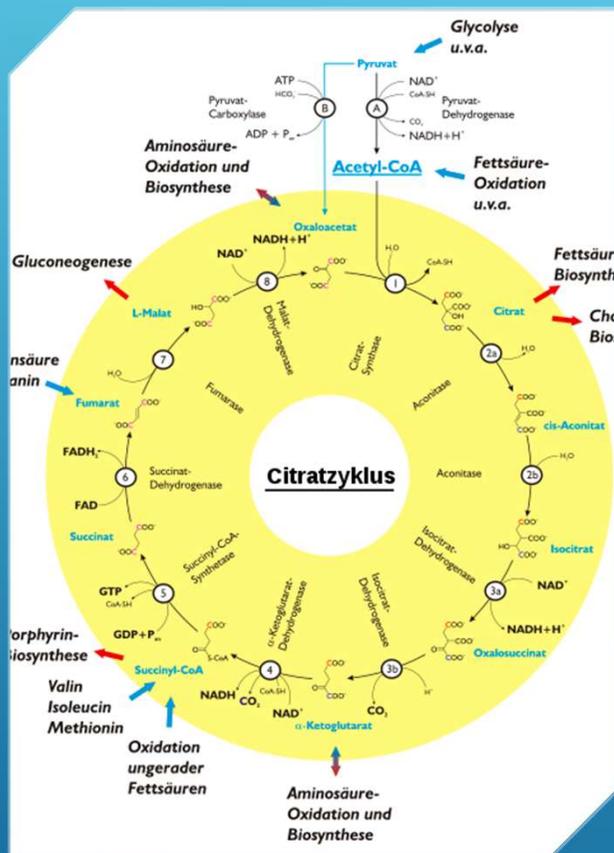




Metabolon

In der Biochemie ist ein Metabolon ein temporärer strukturell-funktioneller Komplex, der zwischen aufeinanderfolgenden Enzymen eines Stoffwechselweges gebildet wird

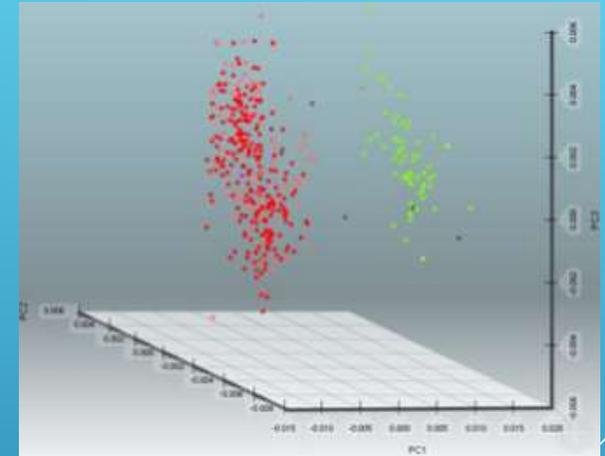
Metabolon - <https://de.qaz.wiki/wiki/Metabolon>



Substratkanalisierung

Die Makromoleküle im Zytosol sind nicht gleich verteilt bzw. zufällig angeordnet. Proteine lagern sich häufig in Form großer Komplexe zusammen, die Enzyme mit sequentiellen Funktionen versammeln. Dadurch wird eine Substratkanalisierung ("substrate channeling") möglich, d.h. die Substrate werden über kurze Distanzen von einem Enzym zum nächsten weitergereicht (<https://flexikon.doccheck.com/de/Zytosol> 03.03.2021)

- ▶ **Shotgun-Metagenomics**
- ▶ **Bioinformatik: Phase-I und -II optimierte Datenbanken**
- ▶ **Abgleich zu Urinmetabolom**
- ▶ **Noch nicht auf individueller Basis**
- ▶ **Kosten immens**



Was ist zu erwarten?