

Cytochromy P450: Role v metabolismu cholesterolu

Zuzana Matušková^{1,2}, Martin Poruba¹, Pavel Anzenbacher^{1,2}

¹Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Cytochromy P450 (CYPs) jsou enzymy, které se podílí nejen na metabolismu léčiv, ale také na přeměně řady endogenních látek, mj. cholesterolu, který hraje v lidském organismu významnou roli. V případě dysfunkce těchto enzymů mohou nastat závažná onemocnění, případně komplikace při léčbě. Tento článek se zabývá nejen samotným cholesterolem, ale především přehledem poruch enzymů metabolizujících cholesterol, a rovněž terapií následků enzymových insuficiencí. Léčba onemocnění tohoto typu spočívá především v substituční terapii, nicméně, i bez včasného vyšetření jednotlivých markerů nemusí být samotná léčba dostatečná.

Klíčová slova: cholesterol, cytochromy P450, enzymová insuficience, léčba.

Cytochromes P450 in the main role in a metabolism of cholesterol

Cytochrome P450 (CYPs) are enzymes which are involved in drug metabolism and also in biotransformation of a variety of endogenous compounds incl. cholesterol, which plays an important role in human body. In the case of malfunction of these CYP enzymes, complications in the treatment of diseases can take place and/or enzymes can also cause various diseases itself. This paper deals with cholesterol, disorders of enzymes metabolizing cholesterol and consequences of therapies of enzyme insufficiency. Treatment of diseases of this type consists mainly in replacement therapy; however, without the early testing of the individual markers, the treatment may not be sufficient.

Key words: cholesterol, cytochromes P450, enzyme insufficiency, therapy.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(4): 142–146

Seznam zkratk

ABC transportéry – transportní proteiny (adenosin triphosphate-binding cassette transporters)

ABS – Antley-Bixlerův syndrom

BSEP – exportní pumpa solí žlučových kyselin

CAH – kongenitální adrenální hyperplazie

CAR – konstitutivní androstanový receptor

CETP – cholesterol-ester transfer protein

CYPs – cytochromy P450

HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A

OATP1B1 – transportní polypeptid organických aniontů 1B1

PCSK 9 – protein konvertáza subtilisin/kexin typ 9

POR – gen kódující NADPH-cytochrom P450-reduktázu

PPAR – nukleární receptory, které jsou obecně aktivované proliferátory peroxizomů

PXR – pregnanový receptor X

Cholesterol a jeho důležité funkce v lidském těle

Cholesterol je steroidní látka, která se v organismu účastní různých biochemických cest (1). Podílí se na stavbě buněčných membrán, a to zejména na její fluiditě (2), dále je substrátem pro syntézu biologicky významných látek, jako jsou oxysteroly, žlučové kyseliny nebo steroidní hormony (3, 4). Cholesterol je regulátorem genové transkripce, degradace proteinů, enzymových aktivit a bývá zapojený do programované buněčné smrti a transdukce signálu (5). Cholesterol

je tedy pro lidský organismus nesmírně důležitý. Je syntetizován *de novo* (600–900 mg/den) z acetylkoenzymu A a jeho biosyntéza probíhá u lidí prakticky ve všech tkáních, přičemž nejvíce v játrech a mozku (5, 6). Cholesterol se do organismu dostává také z přijímané potravy. Množství přijímaného cholesterolu by mělo dosahovat 300–500 mg/den (5). Zvýšený příjem cholesterolu, a tím zvýšené hladiny cholesterolu v organismu, má za následek zvýšení rizika vzniku aterosklerózy a dalších kardiovaskulárních onemocnění.

Enzymy metabolizující cholesterol

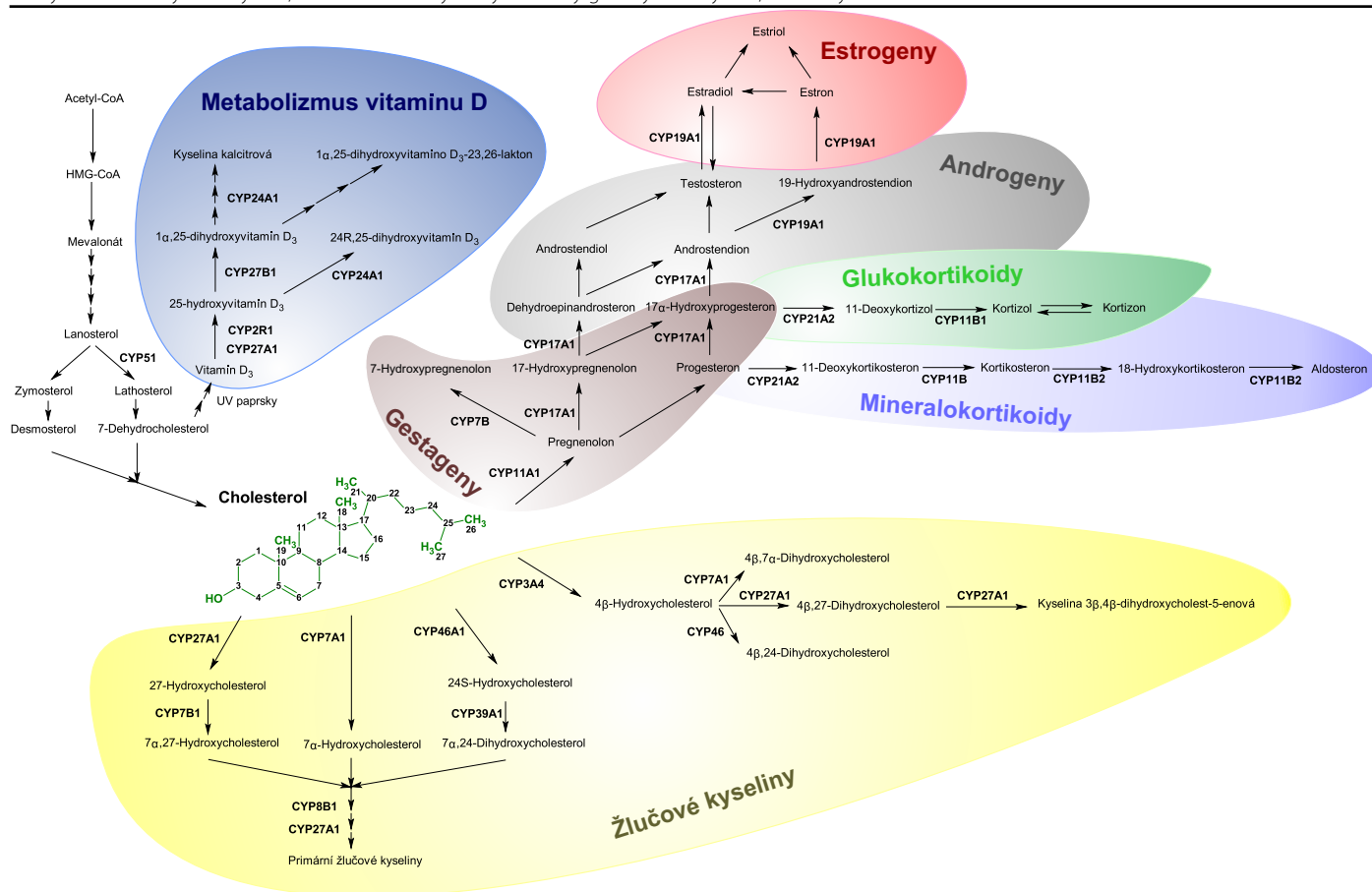
Cytochromy P450 (CYPs) jsou hemové proteiny, které jsou odpovědné za přeměnu nemalého množství látek v těle. Vyskytují se především v játrech, ale nacházejí se také v dalších tkáních, jakou jsou např. plíce, ledviny, gastrointestinální trakt, kůže, mozek nebo nadledviny (7). V lidském těle je dosud známo 57 aktivních genů, které jsou rozděleny do 18 rodin. Aby mezi označením těchto enzymů nevzniklo nedorozumění, označují se číselně podle rodiny. V každé rodině jsou enzymy, které mají minimálně 40% podobnost v sekvenci aminokyselin. Pokud je mezi enzymy podobnost větší než 55%, řadí se společně do podrodiny, která se označuje písmenem. Konečné číslo pak označuje individuální gen, např. CYP3A4 (8). CYPs metabolizují exogenní látky, jako jsou léčiva nebo nečistoty životního prostředí, ale také endogenní látky.

Mezi ně patří např. cholesterol, který je těmito hemovými proteiny metabolizován na steroidní hormony a žlučové kyseliny. Tvorbě žlučových kyselin se účastní především CYP7A1, dále pak CYP27A1, 8B1, 39A1, 3A4 a 46A1. Naopak enzymy CYP11A1 a CYP17A1 se podílejí na tvorbě gestagenů, estrogenů, glukokortikoidů i mineralokortikoidů. Biosyntéza glukokortikoidů a mineralokortikoidů probíhá dále za přítomnosti CYP21A2 a CYP11B, zatímco biosyntézu pohlavních hormonů umožňuje CYP19A1. Již samotný cholesterol vzniká působením enzymu CYP51 a jeho prekurzor 7-dehydrocholesterol se postupně přeměňuje za účasti CYP2R1, CYP27A1 a CYP27B1 na kalcitriol, tedy aktivní formu vitamínu D (9, 10). Metabolismus cholesterolu zahrnuje tedy několik biochemických cest, ve kterých hrají důležitou roli cytochromy P450 (obrázek 1).

Léčba zvýšené plazmatické hladiny cholesterolu

Cholesterol je pro lidský organismus nezbytnou látkou, nicméně pokud jsou jeho hladiny v krevní plazmě vysoké, zvyšuje se riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění. Biosyntéza cholesterolu je řízena jeho příjmem v potravě, proto jedna z léčebných metod snížení plazmatické hladiny cholesterolu je dodržování správné životosprávy. Mezi registrovaná léčiva, vhodná pro léčbu hypercholesterolemie, patří statiny (*atorvastatin*, *fluvastatin*, *lovastatin*,

Acetyl-CoA – acetylkoenzym A; HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A; CYP – cytochrom P450



Tyto ABC transportní proteiny (**A**denosin triphosphate-**b**inding **c**assette transporters) se starají o zpětnou exkreci absorbovaného cholesterolu. Působí tedy jako effluxní pumpy, které snižují absorpci cholesterolu z lumen střeva, zatímco v játrech naopak zvyšují jeho exkreci do žluče (13). Případná mutace a následná deplece exprese ABCG5/8 transportérů má za následek autozomálně recesivní onemocnění zvané sitosterolemie, u níž pacienti vykazují zvýšené plazmatické hladiny sterolů, a především jsou ohroženi předčasným rozvojem aterosklerózy a zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárního onemocnění. Toto onemocnění je sice velmi vzácné a na celém světě je asi 100 případů, nicméně podávání vyšších dávek fytoosterolů, tedy přírodních sterolů, by mohlo mít při nerozpoznané sitosterolemii nepříznivé účinky (14). V současné době jsou testovány látky, které inhibují cholesterol-ester transfer protein (CETP), a tím v organizmu způsobí zvýšení hladiny HDL cholesterolu a snížení hladiny LDL cholesterolu. Tuto strategii ke snížení rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění využívají látky **anacetrapib** a **evacetrapib**, které jsou stále ve třetí fázi klinického testování (15). Stejně tak jsou ve třetí fázi klinického testování

látky, které inhibují protein konvertázu subtilisin/kexin typ 9 (PCSK 9). Tyto inhibitory snižují degradaci LDL-receptorů, a tím dochází ke snížení plazmatické hladiny LDL cholesterolu (16). Mezi doplňky základní farmakoterapie lze zahrnout **silymarin**, což je směs přírodních flavonoidů z ostropestřce mariánského, jež má antisklerotické a hepatoprotektivní účinky (17). Je také možné podat probiotické mikroorganismy rodu **Lactobacillus** nebo **Bifidobacterium**, u nichž se ukazuje, že mají hypocholesterolemický účinek (18, 19). Tyto účinky silymarinu i probiotik se opírají o experimentální data; nicméně, co se týče klinického hodnocení, v případě silymarinu není dostatek důkazů, zda má tato látka opravdu takový efekt u lidí. Proti tomu určitá probiotika se zdají být vhodná jako doplněk základní farmakoterapie hypercholesterolemie (19). Jedna z možností snížení hladiny cholesterolu by mohla být také kompetitivní inhibice CYP51, který se podílí na biosyntéze cholesterolu. Bohužel, u látek, ovlivňujících aktivitu tohoto enzymu, převažovaly nežádoucí účinky, a proto se tyto látky nepoužívají ke snížení hladiny cholesterolu u člověka, nýbrž především k léčbě mykotických onemocnění (5).

Enzymová insuficience při tvorbě žlučových kyselin a její léčba

Jedna z možných cest degradace cholesterolu probíhá v játrech za vzniku žlučových kyselin (5). I při biosyntéze žlučových kyselin jsou nezbytné cytochromy P450. V případě jejich dysfunkce by mohlo dojít k akumulaci cholesterolu v játrech, a tím ke zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárního onemocnění. První krok v biosyntéze žlučových kyselin je zprostředkován jaterním mikrozomálním enzymem CYP7A1. Jedná se o neutrální, nebo tzv. klasickou, cestu syntézy žlučových kyselin, ve které dochází k hydroxylaci cholesterolu v poloze 7 α (20). CYP7A1 je rychlost limitující a především iniciačně regulační enzym v syntéze žlučové kyseliny cholové a chenodeoxycholové (21). Porucha funkce CYP7A1 není u lidí smrtelná, nicméně jeho nefunkčnost vede ke zvýšení plazmatické hladiny celkového a LDL cholesterolu, k nahromadění cholesterolu v játrech (5, 20), k akumulaci hepatotoxických nenasyčených monohydroxylovaných žlučových kyselin (22) a ke zvýšení progresu aterosklerózy (23). Je třeba brát v úvahu, že lidé se sníženou aktivitou CYP7A1 mají nižší odpověď na podání atorvastatinu, který snižuje hladinu cholesterolu v krvi. Pro stimulaci funkce a aktivity enzymu CYP7A1 mohou pomoci látky se schopností snižovat absorpci žlučových kyselin v ileu, jako jsou **cholestyramin** a **kolestipol**. Tato hypolipidemika ze skupiny pryskyřic jsou schopna ve střevě vázat žlučové kyseliny, a tím bránit jejich zpětnému vstřebávání. Nicméně, kromě zpětného vstřebávání žlučových kyselin mohou také stejným mechanismem zabránit vstřebávání lipofilních látek, jako jsou např. vitaminy rozpustné v tucích, a tím vést k jejich nedostatku.

Žlučové kyseliny mohou být také tvořeny cestou alternativní, neboli tzv. kyselou, která je katalyzována enzymem CYP27A1, a následně pak CYP7B1. Inaktivace enzymu CYP27A1 vede ke snížení produkce žlučových kyselin (především kyseliny chenodeoxycholové), ke zvýšení tvorby cholestanolu v mozku a šlachách, a také ke zvýšení tvorby žlučových alkoholů. Důsledkem toho se u této populace může rozvinout onemocnění zvané cerebrotendinální xantomatóza, tedy onemocnění, které se klinicky projevuje předčasnou demencí, ataxií, šedým zákalem a vznikem xantomů (20). V takovém případě se při léčbě podává samotná **kyselina chenodeoxycholová** nebo v kombinaci se statiny. Aby byla léčba účinná, je zapotřebí tuto nemoc včas diagnostikovat (24).

CYP7B1 je na rozdíl od předcházejícího enzymu CYP27A1 obsažen v endoplazmatickém retikulu buněk v mnoha tkáních, přičemž je nej-

více exprimován v mozku a ledvinách (20). Jedná se o 7 α -hydroxylázu, která oxiduje 25- a 27-hydroxycholesterol na příslušné metabolity. CYP7B1 hraje roli nejen v syntéze žlučových kyselin, ale také v metabolismu steroidních hormonů, receptorových ligandů estrogenu, a také v produkci imunoglobulinu. Díky tomu má tento enzym široké spektrum substrátů a v každé obsažené tkáni vykonává různé fyziologické funkce (25). Při ztrátě funkce CYP7B1 dochází v séru i moči k akumulaci celkových oxysterolů (20). Defekt v genu *CYP7B1* vede u novorozenech dětí k selhání jater, a to z důvodu zvýšené koncentrace kyseliny 3 β -hydroxychol-5-en-24-ové, u dětí a dospělých dochází k progresivní neuropatii až spastické paraplegii. Pro toto onemocnění není dosud známá specifická léčba (25).

CYP8B1 je dalším enzymem, který se podílí na vzniku žlučových kyselin. Polymorfismus jeho genu není dosud spojován s žádnou nemocí (20), nicméně porucha aktivity CYP8B1 by mohla vést k modifikaci syntézy žlučových kyselin a změně ve vylučování cholesterolu. Aktivitu tohoto enzymu je možné zvýšit **cholestyraminem** nebo **kolestipolem** (jako v případě u nízké aktivity CYP7A1).

Přestup cholesterolu přes hematoencefalickou bariéru z CNS do krevní plazmy umožňují CYP46A1, který je lokalizován především v mozku, kde hydroxyluje cholesterol na 24-hydroxycholesterol (26). Samotný cholesterol přes hematoencefalickou bariéru projít nedokáže, nicméně jeho oxidovaná forma projít může. Zajímavé je, že transkripční aktivita CYP46A1 není regulována cholesterolem, oxysteroly, žlučovými kyselinami ani dalšími látkami hrajícími roli v rovnováze cholesterolu. Bylo zjištěno, že up-regulaci transkripce CYP46A1 způsobuje pouze oxidativní stres (27). Polymorfismus genu *CYP46A1* je spojený s Alzheimerovou chorobou (20), která je v současnosti léčena především kognitiv – inhibitory acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy (**donepezil**, **galantamin**, **rivastigmin**) nebo se podává antagonistu N-methyl-D-aspartátového receptoru (**memantin**).

CYP3A4 je nejvíce zastoupeným enzymem z řady cytochromů P450 v játrech a je také odpovědný za přeměnu většiny léčiv. CYP3A4 metabolizuje cholesterol na 4 β -hydroxycholesterol, který je dále pravděpodobně metabolizován na žlučové kyseliny přes CYP7A1, CYP27A1 nebo CYP46. Jak se ukazuje, 4 β -hydroxycholesterol by mohl být endogenním markerem aktivity CYP3A4. Studie totiž ukazují, že pacienti s vyšší aktivitou CYP3A4 mají vyšší plazmatické hladiny 4 β -hydroxycholesterolu (28). Stejně tak se používá i kortizol, jehož

metabolit 6 β -hydroxykortizol se stanovuje v moči pacienta společně s parentní látkou. CYP3A4 přeměňuje další steroidní látky, jako je např. testosteron, jehož metabolit 6 β -hydroxytestosteron se používá ke stanovení enzymové aktivity CYP3A *in vitro*. Informace o aktivitě tohoto enzymu je pro farmakologa i lékaře velmi důležitá, protože může pomoci předejít předávkování pacienta, případně usnadnit úpravu dávkování podávaného léčiva během léčby.

Enzymová insuficience při tvorbě steroidních hormonů a její léčba

Cholesterol je také metabolický prekurzor všech steroidních hormonů. Metabolismus v tomto případě probíhá odlišným způsobem než v případě vzniku žlučových kyselin, nicméně i zde hrají významnou roli cytochromy P450. Mezi ně patří např. CYP11A1, který se nachází především v nadledvinách, vaječnících, varlatech, placentě a mozku. Zajišťuje první krok v biosyntéze steroidních pohlavních hormonů a hormonů kůry nadledvin (29). Jeho úkolem je odštěpení postranního řetězce z molekuly cholesterolu za vzniku pregnenolonu, který podléhá dalším reakcím za vzniku androgenů, estrogenu, gestagenů nebo kortikosteroidů. Tyto hormony jsou velmi důležité při zvládání stresu a zátěže, v krvi udržují normální hladinu cukru nebo udržují rovnováhu minerálních látek, zajišťují správný vývoj pohlavních orgánů a jsou nezbytné pro reprodukci. Mutace v genu *CYP11A1* by mohla vést k narušení biosyntézy těchto důležitých hormonů. Onemocnění, jehož hlavním rysem je porucha biosyntézy steroidních hormonů kůry nadledvin, tedy glukokortikoidů i mineralokortikoidů, se nazývá kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) (30). Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění, které vzniká především mutací v genu *CYP21A2* nebo *CYP11B* a prevalence tohoto onemocnění je v Evropě 1:15 000–20 000 živě narozených dětí (31). Více než 90 % pacientů tohoto onemocnění má poruchu funkce 21-hydroxylázy, tedy CYP21A2, a v případě této příčiny onemocnění dochází ke zvýšení hladiny 17-hydroxyprogesteronu, androstendionu a testosteronu, snížení hladiny kortizolu a ve vážných případech k nedostatku aldosteronu. 5–8 % pacientů onemocnění CAH má poruchu funkce 11 β -hydroxylázy, tedy CYP11B, která způsobuje nedostatečnou přeměnu 11-deoxykortizolu na kortizol a 11-deoxykortikosteronu na kortikosteron. Dochází tak opět ke snížení produkce kortizolu a ostatních glukokortikoidů (32). Nedostatek aldosteronu způsobuje ztrátu sodíku z ledvin, dochází k hypovolemii a hyper-

kalemii. Nedostatek kortizolu má za následek slabou srdeční kontraktilitu a cévní tonus. Díky hormonu melanokortinu se objevuje hyperpigmentace pokožky, především na genitáliích. V důsledku negativní zpětné vazby se zvyšuje produkce kortikoliberinu, a tedy i kortikotropinu, jehož výsledkem je akumulace steroidních prekurzorů. Pacienti s CAH se neobejdou bez hormonální substituční terapie. Běžně se podává glukokortikoid **hydrokortizon**, případně mineralokortikoid **fludrokortizon**. Kojenci s nemocí CAH se díky fyziologické mineralokortikoidní rezistenci léčí vysokými dávkami fludrokortizonu, nicméně mezi 12. a 18. měsícem života by měla být dávka bezpečně snižována, aby se předešlo hypertenzi. Je tedy důležité sledovat krevní tlak, množství elektrolytů v krevní plazmě a plazmatickou aktivitu reninu. Pacientům se solnou poruchou CAH je také potřeba dodat sodík ve formě solných tobolek.

CYP17A1 je klíčovým enzymem v biosyntéze kortizolu, ale také pohlavních steroidních hormonů. Má totiž funkci 17 α -hydroxylázy i 17,20-lyázy. Porucha funkce 17 α -hydroxylázy je příčinou onemocnění CAH, nicméně tato příčina je vzácná. Vyskytuje se pouze u 1 % pacientů s CAH. Nízká nebo žádná aktivita CYP17A1 má za následek snížené nebo neměřitelné hladiny pohlavních hormonů. Dívky s poruchou CYP17A1 se rodí s normálními genitáliemi, nicméně nedochází u nich k vývoji dělohy a vejcovodů. Chlapci se rodí s ženskými genitáliemi z důvodu nekompletního nebo žádného vývoje mužských genitálií (32). Ženský pohlavní hormon se doplňuje ve formě **17 α -ethinylestradiolu** nebo jeho prekurzoru **mestranolu**. Při nedostatku mužského pohlavního hormonu se perorálně podává **testosteron undekanoát**.

Aktivita CYPs je také dána přítomností genu NADPH-cytochrom P450-reduktázy (POR), jehož deficit by mohl způsobit inhibici cytochromů P450 nebo také vznik Antley-Bixlerova syndromu (ABS) (33). ABS je neobvyklé onemocnění novorozenců projevující se kraniosynostózou s hypoplazií středové části obličeje a dysplazií uší a nosu. Deformace postihují i kosti končetin. Může být také narušena tvorba steroidních hormonů, zejména pohlavních, jejímž důsledkem je narušený vývoj pohlavních orgánů (34). Prevence proti tomuto geneticky podmíněnému onemocnění v současné době není, nicméně je třeba se vyvarovat podávání flukonazolu během těhotenství. Flukonazol může totiž vyvolat ABS u dětí, jejichž matky tento lék užívaly ve vyšších dávkách v raném stadiu těhotenství. Léčba ABS se řeší chirurgickými a ortopedickými zákroky (20).

Vliv léčiv na metabolismus cholesterolu a lékové interakce

Ovlivnění funkce cytochromů P450 nemusí být jen geneticky podmíněné, ale může být vyvolané podanými léčivy. Příkladem může být inhibice CYP11B, tedy enzymu, důležitého pro tvorbu kortikosteroidů. Může být selektivně inhibován celkovým anestetikem **etomidátem** nebo jinými léčivy, jako jsou **metyrapon** či **aminoglutetimid**. Některá léčiva mohou inhibovat vylučování solí žlučových kyselin z jater do žluče prostřednictvím exportní pumpy solí žlučových kyselin (BSEP). Léky, jako **cyklosporin A**, **glibenklamid** nebo **bosentan**, mohou tuto pumpu inhibovat přímo v hepatocytu, čímž mohou snížit sekreci solí žlučových kyselin do střeva a způsobit tak vznik cholestatického onemocnění (35). K léčbě cholestázy se pak používá **cholestyramin**, ale může se také použít antibiotikum **rifampicin**, které je silným agonistou pregnanového receptoru X (PXR) a způsobuje inhibici genové transkripce CYP7A1, čímž dojde ke snížení biosyntézy žlučových kyselin (36, 37).

Podané léčivo může mít nežádoucí účinek na metabolismus cholesterolu, ovšem účinek léků podávaných s cílem ovlivnit hladinu cholesterolu nebo jeho metabolitů v lidském těle může být ovlivněn také jiným, současně podávaným, léčivem. Aktivace nukleárních receptorů, vyvolaná podanými léčivy, může být příčinou indukce transportních proteinů a enzymů metabolizujících léčiva a způsobit tak farmakokinetické lékové interakce. Mezi příklady klinicky významných interakcí rifampicinu prostřednictvím kompetice ve vazbě na PXR patří **cyklosporin A**, **fenobarbital**, **midazolam**, **verapamil** nebo **warfarin**. Vysokou aktivitu k PXR receptoru má i přírodní sedativum **hyperforin**, který je obsažen v extraktu třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Již v nízkých koncentracích významně indukuje jaterní i střevní CYP3A4 a CYP2C9, a tím může ovlivnit biotransformaci jiných léčiv (např. některá **kontraceptiva**, **digoxin**, **warfarin**) (38). **Statiny**, které se používají k terapii hypercholesterolemie, jsou ligandy PXR, ale také konstitutivního androstanového receptoru (CAR) a metabolizují se přes CYP3A4. Pacienti by se tedy měli vyhnout látkám, které působí přes tyto nukleární receptory anebo inhibují aktivitu CYP3A4 (antibiotika **klarithromycin** a **erythromycin**, **azolová antimykotika**). Inhibice CYP3A4 může způsobit akumulaci statinů v těle a zvýšit tak výskyt jejich nežádoucích účinků, především na kosterní sval. Navíc všechny statiny jsou substráty transportního proteinu OATP1B1, tedy i na této úrovni může

dojít k lékovým interakcím (39, 40). Je tedy nutno brát v úvahu možnost vzniku interakce vyvolané jak současně podaným léčivem, tak i podanou přírodní látkou, a snažit se tak zamezit vzniku nežádoucích účinků.

Závěr

Metabolismus cholesterolu zahrnuje různé biochemické cesty, v nichž hrají významnou roli enzymy z rodiny cytochromů P450 (CYPs). Aktivita CYPs může být ovlivněna různými faktory, mj. lékovými interakcemi a genetickými vlivy. Může tak dojít ke vzniku geneticky determinovaných onemocnění, a rovněž k manifestaci nežádoucích účinků.

Tato práce vznikla na základě zahraniční stáže Zuzany Matuškové v laboratoři prof. Zangera (Institut klinické farmakologie Dr. Margarete-Fischer-Bosch, Stuttgart, Německo). Autoři děkují za podporu projektům CZ.1.07/2.4.00/17.0015, GAČR 13-10813S a IGA UPOL LF_2014_008.

Literatura

1. McLean KJ, Hans M, Munro AW. Cholesterol, an essential molecule: diverse roles involving cytochrome P450 enzymes. *Biochem Soc Trans* 2012; 40(3): 587–593.
2. Schroeder F, Wood WG, Kier AB. Lipid domains and biological membrane function. In: Sperelakis N. *Cell physiology sourcebook*, 3rd edition. Academic Press, 2001: 81–94.
3. Schroepfer GJ Jr. Oxysterols: Modulators of cholesterol metabolism and other processes. *Physiol Rev* 2000; 80(1): 361–554.
4. Lubanda H, Vecka M. Cholesterol – přítel či nepřítel? *Chem Listy* 2009; 103: 40–51.
5. Pikuleva IA. Cytochrome P450s and cholesterol homeostasis. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 761–773.
6. Björkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: Long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(5): 806–815.
7. Stiborová M, Hudeček J, Hodek P, et al. Význam cytochromů P450 pro lidské zdraví. *Chem Listy* 1999; 93: 229–237.
8. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 737–747.
9. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(20): 7711–7715.
10. Tieu EW, Tang EKY, Tuckey RC. Kinetic analysis of human CYP24A1 metabolism of vitamin D via the C24-oxidation pathway. *FEBS J* 2014; 281(14): 3280–3296.
11. Salakhutdinov NF, Laev SS. Triglyceride-lowering agents. *Bioorg Med Chem* 2014; 22: 3551–3564.
12. Krysiak R, Żmuda W, Okopień B. The effect of ezetimibe on adipose tissue hormones in patients with isolated hypercholesterolemia. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 442–447.
13. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(20): 2121–2128.
14. Melenotte C, Carrié A, Serratrice J, et al. Sitosterolemia: A new mutation in a Mediterranean patient. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 451–454.
15. Mohammadpour AH, Akhlaghi F. Future of cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors: A pharmacological perspective. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52(8): 615–626.
16. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Ther* 2014; 32(2): 82–88.

17. Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, et al. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med* 2014; 5(1): 9–12.
18. Yazid AM, Sabet MR, Abdulah S, et al. Probiotic microorganisms: Potential use in the reduction of serum cholesterol level. *Pak J Biol Sci* 1999; 2(4): 1663–1667.
19. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 902917.
20. Lorbek G, Lewinska M, Rozman D. Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids – from mouse models to human diseases. *FEBS J* 2012; 279: 1516–1533.
21. Shinkyo R, Guengerich FP. Cytochrome P450 7A1 cholesterol 7 α -hydroxylation: individual reaction steps in the catalytic cycle and rate-limiting ferric iron reduction. *J Biol Chem* 2011; 286(6): 4632–4643.
22. Setchell KDR, Schwartz M, O'Connel NC, et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the Oxysterol 7 α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest* 1998; 102(9): 1690–1703.
23. Hofman MK, Princen HM, Zwinderman AH, et al. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7 α -hydroxylase) influences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 539–545.
24. Pikuleva IA, Waterman MR. Cytochromes P450: Roles in Diseases. *J Biol Chem* 2013; 288(24): 17091–17098.
25. Stiles AR, McDonald JG, Bauman DR, et al. CYP7B1: one cytochrome P450, two human genetic diseases, and multiple physiological functions. *J Biol Chem* 2009; 284: 28485–28489.
26. Lund EG, Guileyardo JM, Russell DW. cDNA cloning of cholesterol 24-hydroxylase, a mediator of cholesterol homeostasis in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7238–7243.
27. Ohyama Y, Meaney S, Heverin M, et al. Studies on the transcriptional regulation of cholesterol 24-hydroxylase (CYP46A1): marked insensitivity toward different regulatory axes. *J Biol Chem* 2006; 281: 3810–3820.
28. Bodin K, Bretillon L, Aden Y, et al. Antiepileptic drugs increase plasma levels of 4 β -hydroxycholesterol in humans: evidence for involvement of cytochrome P4503A4. *J Biol Chem* 2001; 276(42): 38685–38689.
29. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669–679.
30. Katsumata N, Ohtake M, Hojo T, et al. Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme gene (CYP11A) cause congenital adrenal insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3808–3813.
31. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, et al. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child* 2012; 97: 101–106.
32. New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 75–83.
33. Miller WL, Agrawal V, Sandee D, et al. Consequences of POR mutations and polymorphisms. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 336: 174–179.
34. McLaughlin KL, Witherow H, Dunaway DJ, et al. Spectrum of Antley-Bixler syndrome. *J Craniofac Surg* 2010; 21(5): 1560–1564.
35. Mareček Z. Farmakoterapie jaterní cholestázy. *Remedia* 2007; 17(4): 316–322.
36. Li T, Chiang JY. Mechanism of rifampicin and pregnancy X receptor inhibition of human cholesterol 7 α -hydroxylase gene transcription. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(1): G74–G84.
37. Rezen T, Rozman D, Pascucci J-M, et al. Interplay between cholesterol and drug metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1814(1): 146–160.
38. Pávek P, Červený L, Mičuda S, et al. Nukleární receptory: xenosenzory zprostředkující odpověď organismu na xenobiotika a příčina některých lékových interakcí. *Remedia* 2005; 5: 4–5.
39. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158(12): 869–876.
40. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, et al. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52(10): 815–831.

Článek přijat redakcí: 14. 4. 2014
Článek přijat k publikaci 21. 5. 2014

Mgr. Zuzana Matušková

Ústav farmakologie,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
zuzu.matuskova@seznam.cz
