

FLAVONOIDOK HATÁSA A CITOKRÓM P450 ENZIMRENDSZERRE SERTÉS BÉLHÁM SEJTKULTÚRÁN

Kovács Dóra, Palócz Orsolya, Karancsi Zita, Csikó György, Farkas Orsolya

A gyógyszerek és más xenobiotikumok metabolizmusában kulcsszerepet játszó citokróm P450 (CYP) enzimrendszer régóta a figyelem középpontjában áll a gyógyszerek kinetikájának vizsgálatakor. Ennek oka az, hogy a gyógyszer adminisztráció után (különösen orális beadási mód esetén) kialakuló plazmaszintet és a gyógyszer biológiai hasznosulását jelentősen befolyásolják a CYP enzimek által katalizált oxidációs folyamatok. Emellett, az azonos CYP izoenzim által metabolizált gyógyszerek, vagy táplálékkal, takarmánnyal bevitt xenobiotikumok interakcióba léphetnek egymással, illetve egyes szerek a citokróm P450 enzimek indukciójára vagy inhibíciójára is képesek lehetnek. Mindez nagy hatással lehet a gyógyszerek alkalmazandó dózisára, és a toxicitásukra is. A CYP enzimek legnagyobb mennyiségben a májban fordulnak elő, de a bélcsatornában jelen lévő képviselőik hatása is jelentős. Ugyanakkor az emésztőtraktusban található CYP enzimekről és lehetséges kölcsönhatásaikról más vegyületekkel kevés információ áll rendelkezésre.

Vizsgálatunk során a bélhám citokróm P450 enzimeit *in vitro* vizsgáltuk két flavonoiddal (apigenin és származéka, a trimetoxi-apigenin) kezelve, melyek szerteágazó jótékony hatásuk miatt napjainkban előszeretettel alkalmazott táplálék-kiegészítő vegyületek.

A kísérlet során egészséges sertés jejunumból származó enterocita sejtvonalat (IPEC-J2) használtunk, melyet kollagénnel bevont 24-lyukú edényekben tenyésztettünk. Amikor a sejtek egy rétegben benőtték a rendelkezésükre álló helyet, elvégeztük kezelésüket. Az apigenint 25 μM és 50 μM koncentrációban, a trimetoxi-apigenint 25 μM koncentrációban alkalmaztuk. A sejteket ismert CYP induktorról (fenobarbitál 1 mM), és CYP gátló hatású vegyületekkel is kezeltük (50 μM naftoflavon + 25 μM ketokonazol). A CYP1A1, 1A2 és 3A29 enzimek aktivitását kemilumineszcens módszerrel követtük nyomon. A CYP gének kifejeződését is vizsgáltuk, qRT-PCR módszerrel. Továbbá vizsgáltuk a gyógyszer-interakció lehetőségét az apigenin és egy gyulladáscsökkentő vegyület (antipirin) esetében.

Kimutattuk a CYP3A29 enzim aktivitást az IPEC-J2 sejtekben, míg a CYP1A1 és a CYP1A2 enzimek aktivitása kemilumineszcens módszerrel nem voltak detektálható. Ezzel szemben a transzkripció szintjén mindhárom vizsgált CYP enzim kimutatható volt. Az apigenin mindkét koncentrációban, és a 25 μM trimetoxi-apigenin egyaránt szignifikáns ($p < 0,05$) CYP3A29 inhibitornak bizonyult. Az apigenin 50 μM koncentrációja 90% feletti valószínűséggel bizonyult hatékonyabb gátlónak, mint a 25 μM apigenin. A trimetoxi-apigenin nem mutatott erősebb gátló hatást, mint a 25 μM apigenin. Ugyanakkor a trimetoxi-apigenin induktorról kombinálva szignifikáns CYP3A29 gátlóként viselkedett mind a kontrollhoz, mind a 25 μM apigenin + induktor kombinációhoz viszonyítva. Az antipirin gátló hatást fejtett ki a CYP3A29 enzimre, mely hatás az apigenin és antipirin együttes alkalmazásakor tovább erősödött. A qPCR vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az apigenin a CYP3A gén működését gátolta, míg a CYP1A1 génre 50 μM koncentrációban serkentő hatással bírt.

Az apigenin, és metoxi származéka képesek befolyásolni a citokróm P450 enzimrendszer egyes izoenzimjeit, melyek a klinikailag fontos gyógyszerek legnagyobb hányadának metabolizmusáért felelnek. A folyamat vizsgálata más állatfajokból származó sejteken, majd *in vivo* módszerekkel, további kutatás tárgyát képezi.