

The role of intestinal mucosa in the metabolism of xenobiotics with particular regard to the cytochrome P450 enzyme system

Literature review

Kulcsár Anna*
Mátis Gábor
Kulcsárné Petrilla Janka
Neogrády Zsuzsanna

A. Kulcsár*
G. Mátis
J. Petrilla
Zs. Neogrády

SZIE ÁOTK Élettani és
Biokémiai Tanszék
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: kulcsar.anna@aotk.szie.hu

A bélnyálkahártya szerepe a xenobiotikumok metabolizmusában, különös tekintettel a citokróm P450 enzimrendszerre

Irodalmi áttekintés

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalójukban áttekintést nyújtanak a bélnyálkahártya biotranszformációban, gyógyszer-metabolizmusban betöltött szerepéről. Bár a biotranszformáció legfontosabb szerve a máj, a testidegen anyagok (xenobiotikumok) biológiai hasznosulásában a vékonybél nyálkahártyájának is igen fontos szerepe lehet. A xenobiotikumok jelentős része a vékonybélből szívódik fel, így az elsődleges barrierként meghatározhatja, hogy a bélumenbe kerülő anyagok milyen arányban és formában jutnak a portális keringésbe, mintegy előkészítve a máj további biotranszformációs tevékenységét. A bélnyálkahártya biotranszformációjának hatékonyságát több szinten számos tényező határozhatja meg. A bélhámsejtekbe bekerülő molekulák átalakításáért elsősorban a citokróm P450 (CYP) enzimek felelősek, amelyek mennyisége és aktivitása nagymértékben befolyásolható különféle szájon át felvett xenobiotikumokkal, valamint takarmányozási összetevők segítségével. A jelentős faji és egyedi eltérések ellenére kijelenthető, hogy ezen enzimeknek az egyes gyógyszerek, takarmány-adalékok biológiai hasznosulásában jelentős szerepük van.

SUMMARY

The aim of the present review is to summarize the recent knowledge about the role of intestinal mucosa in the biotransformation of xenobiotics. Liver is the most important organ of biotransformation; however, the small intestinal mucosa could have an important role in the bioavailability of xenobiotics, as well. As most of the xenobiotics are absorbed from the small intestine, it could have a function as a primary barrier, determining the proportion and form of derivatives transported from the gut into the portal circulation, thus it could facilitate the biotransformation function of the liver. Several factors can have impact on the efficiency of intestinal mucosal biotransformation. Cytochrome P450 (CYP) enzymes play central role in the metabolism of molecules in the intestinal epithelial cells; the expression and activity of them can be highly influenced by the interaction with dietary factors or other xenobiotics. Therefore, their significance in the bioavailability of certain drugs and feed additives cannot be neglected.

A szervezetbe kerülő testidegen anyagok (xenobiotikumok) különböző eredetűek lehetnek. A környezetszennyező vegyszereken, növényvédő szereken, élelmiszer- és takarmány-adalékanyagokon kívül klinikai szempontból a legnagyobb jelentősége a célirányosan a szervezetbe juttatott gyógyszereknek van, amelyek biológiai hasznosulásának vizsgálata gyakorlati szempontból talán a legfontosabb.

A BIOTRANSZFORMÁCIÓ: A CITOKRÓM P450 ENZIMEK SZEREPE A XENOBIOTIKUMOK ÁTALAKÍTÁSÁBAN

A biotranszformáció a transzportfolyamatokkal együtt a testidegen anyagok kiürülését eredményezi. Ez egyfelől alapvető védelmet nyújt a szervezetnek, másfelől csökkentheti, esetleg megváltoztathatja egyes gyógyszerek hatását (13).

A testidegen anyagok átalakítása két fő lépésben megy végbe: oxidáció, majd a konjugáció endogén vegyületekkel

A testidegen anyagok átalakítása két fő lépésben megy végbe. Az első fázisban a többnyire apoláris természetű vegyületek konjugációra képes formává alakulnak át, legtöbb esetben oxidációval. Ezt elsősorban monooxigenáz (pl. citokróm P450) enzimek végzik, valamint kisebb mértékben szerepet játszanak epoxid-hidrolázok, észterázok, alkohol- és aldehid-dehidrogenázok, valamint flavin-monooxidázok is (49).

A második fázisban az előzőleg képződött intermedierek különböző endogén vegyületekkel konjugálódnak, így vízoldhatóvá válva könnyebben ürülnek a szervezetből. A legfontosabb konjugációs enzimek közé az UDP-glükuronil-transzferázok, a glutathion-S-transzferázok, a metil-transzferázok és az N-acetil-transzferázok tartoznak (19).

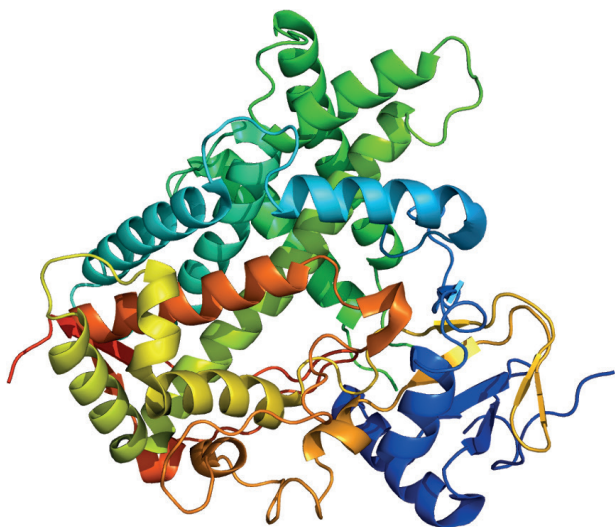
Az első fázisú metabolizmusban citokróm P450 (CYP) enzimek játszanak elsődleges szerepet. A CYP enzimeszalád tagjai hemoproteinek, nevüket onnan kapták, hogy redukált formájuk szén-monoxiddal alkotott komplexe 450 nm-en mutat abszorpciós maximumot. Sejten belüli helyeződésüket tekintve a belső membránokhoz kapcsolt enzimek, a mikroszóma-frakcióban található meg (1. ábra).

Működésük a mikroszomális elektrontranszporthoz kapcsolódik. A CYP enzimek feladata a biotranszformáció első fázisában konjugációra képessé tenni

az idegen anyagokat. Ez történhet pl. hidroxilezés, N-dealkilezés vagy oxidatív dezaminálás során. A leggyakoribb reakciótípus, a hidroxilezés folyamán a CYP enzimek molekuláris oxigén megkötésével hidroxilcsoportot építenek be a lipofil molekulákba. A reakcióhoz a $\text{NADPH} + \text{H}^+$ szolgáltatja az elektronokat, a redukciót a FAD- és FMN-tartalmú $\text{NADPH} + \text{H}^+$ citokróm P450-reduktáz katalizálja (1) (2. ábra).

A CYP szupercsaládot jelenleg 14 családra osztják, a családok száma újabb és újabb kutatási eredmények alapján egyre növekszik (37). Ezek közül a gyógyszerek metabolizmusában leginkább az első három: a CYP1, a CYP2 és a CYP3 család játszik szerepet (12). A családok főként szubsztrátspecifitásuk alapján további alcsaládokra és al-alcsaládokra bonthatók.

A CYP1 család tagjai elsősorban extrahepatikus szövetekben, főleg a tüdőben fordulnak elő, de megfelelő indukcióval a májból és a vékonybél felső szakaszából is kimutathatók (9, 50). A CYP2 enzimek legnagyobb mennyiségben a májban termelődnek. Idetartozik a legtöbb és legváltozatosabb alcsalád. A gyógyszer-metabolizmus szempontjából a CYP3 család, azon belül is elsősorban a CYP3A alcsalád a legfontosabb. Az idetartozó enzimek aktivitása igen változatos lehet,



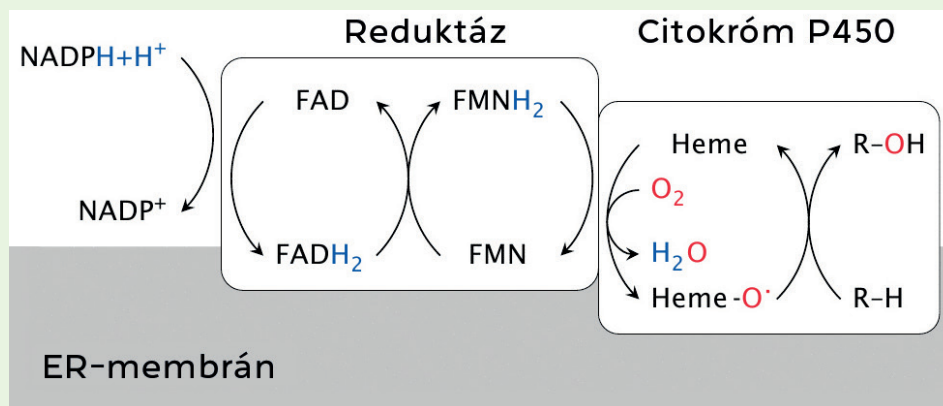
1. ÁBRA. A CYP2C19 enzim szerkezete

Forrás: <https://en.wikipedia.org/wiki/CYP2C19>

FIGURE 1. Protein structure of CYP2C19 enzyme

2. ÁBRA. A citokróm P450 (CYP) enzim működése
 Forrás: <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/drugsCypActionMode.html>

FIGURE 2. Operation of cytochrome P450 (CYP) enzymes



FAD: flavin-adenin-dinukleotid; FMN: flavin-mononukleotid; NADP⁺: nikotinamid-adenin-dinukleotid foszfát; NADPH: a NADP⁺ redukált formája, ezek a NADPH-citokróm P450 reductáz részei;

azonos fajhoz tartozó egyedek között akár 60–100-szoros különbségek is kimutathatók. Legnagyobb mennyiségben a májban fordulnak elő, de megtalálhatók a vékonybél nyálkahártyájában is (9). Habár a különböző CYP családok szerepe és jelentősége az állatvilágban (az embert is magában foglalva) eléggé hasonló, egymásnak megfeleltethető, az egyes alcsaládok kifejeződésében és aktivitásában jelentős faji eltérések is lehetnek (30).

A citokróm P450 enzimek hatása több szinten befolyásolható. A génkifejeződés szabályozása a CYP1 enzimek esetében az aril-hidrokarbon receptoron keresztül, míg a CYP2 és CYP3 enzimeszaládoknál magreceptorok útján történik (42). Poszttranszlációs módosításuk foszforilációval, acetilációval, glikozilációval vagy dezaminálással valósul meg (3).

A BÉL SZEREPE A BIOTRANSZFORMÁCIÓBAN

A xenobiotikumok metabolizmusában, amely meghatározza a szisztémás keringésbe kerülő mennyiségüket (ún. first-pass metabolizmus), elsősorban a máj játszik szerepet, azonban a máj mellett nagy jelentősége lehet a vékonybél nyálkahártyájának is (14, 41, 57). Mivel a gyomor-bélcsatornából felszívódó anyagok a portális keringéssel a májba jutnak, a két szerv biotranszformációs aktivitása kiegészíti egymást (25, 51). Habár tömegének megfelelően a májban nagyobb az össz-CYP enzimaktivitás (így a máj gyógyszer-metabolizáló képessége), a bél mint elsődleges barrier meghatározza, hogy a májhoz milyen mennyiségben és formában jutnak el a testidegen anyagok (25, 44, 48) (3. ábra).

A vékonybél elsődleges szerepe a tápanyagok felszívása, azonban a kefeszegély hámsejtjeinek intracelluláris enzimeik képesek a bélből a sejtekbe kerülő xenobiotikumok egy részét metabolizálni (9), ezáltal alapvetően befolyásolhatják az egyes molekulák biológiai hasznosulását (9, 25).

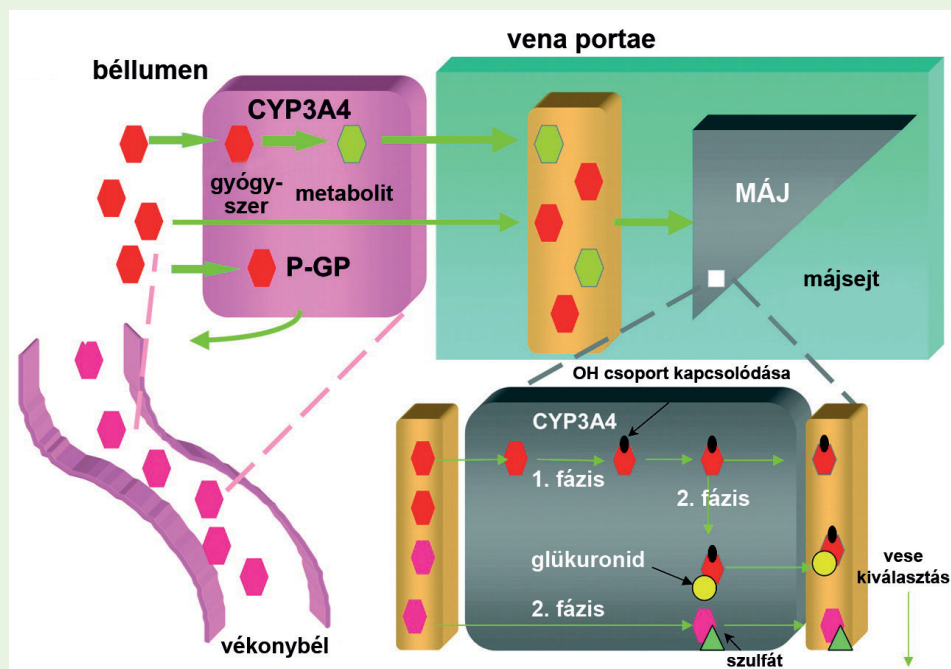
A bélnyálkahártya biológiai hasznosulást meghatározó szerepében már maguk a felszívódáshoz szükséges transzportfehérjék fontos tényezők lehetnek egyfelől behatárolt mennyiségük, másfelől aktiváló és gátlószerekkel való szabályozhatóságuk miatt (52). A felszívódásban szerepet játszó para- és transzcelluláris transzportfolyamatok működésére jellemző, hogy nagy mennyiségű béltartalomnál a paracelluláris, kevésbé telt vékonybél esetében a transzcelluláris folyamatok dominálnak (59). A biotranszformáció tekintetében a transzcelluláris útnak van

A vékonybélhámsejtek enzimeik segítségével képesek a felszívódó testidegen anyagok egy részét metabolizálni

3. ÁBRA. A bélhám szerepe a biotranszformációban

Forrás: <https://circ.ahajournals.org/content/111/2/230/F1.expansion.html>

FIGURE 3. The role of intestinal epithelium in biotransformation



nagyobb jelentősége, hiszen a metabolikus enzimek a hámsejtekben találhatóak, így csak akkor tudják aktivitásukat kifejteni, ha a szubsztrát bekerül a sejtbe.

A bélnyálkahártya transzportfehérjei azonban nem csak a felszívódás irányába hathatnak, az idegen anyagok ki is választódhatnak a lumenbe (efflux), főleg aktív transzporttal. Az efflux legfontosabb szállító fehérjei a P-glikoproteinek, amelyek az MDR 1 génen (multidrug rezisztencia gén) fejeződnek ki (10). A kefeszegélyben elsősorban a bélbolyhok apikális részén található meg, mennyiségük a duodenumtól az ileum felé haladva folyamatosan nő (5, 15, 55). A P-glikoprotein a bélhámsejtekből egyes molekulákat vissza tud juttatni a bél lumenébe, így recirkulációt hoz létre. A gyógyszerek (vagy más testidegen anyagok) ezáltal újra és újra bekerülhetnek a sejtbe, így nagyobb esély van az enzimatisz átalakításukra (21). Bár a bélben a méregtelenítő enzimek aktivitása kisebb, mint a májban, ezt a szubsztrátok körforgása kompenzálhatja, ezáltal elsősorban a szájon át felvett anyagok esetében a bélfalnak akár a májjal összevethető nagyságrendű szerepe lehet a biológiai hasznosulásban (2). Azonban nemcsak a szájon át adott gyógyszerek hasznosulására lehet a bélnyálkahártya biotranszformációs rendszerének hatása (9, 25), hanem a keringés útján főleg az intraperitoneálisan, de az intravénásan adott gyógyszerek is eljuthatnak a bélnyálkahártya sejtjei metabolizáló enzimeikhez (7, 46).

INTESZTINÁLIS CITOKRÓM P450 ENZIMEK

A testidegen anyagok bélnyálkahártyájában való átalakításában elsősorban a hámsejtjei endoplazmatikus retikulumához kötött CYP enzimek vesznek részt. A CYP enzimek a P-glikoproteinekhez hasonlóan legnagyobb mennyiségben a bélbolyhok apikális részén elhelyezkedő sejtjei található meg (18, 36).

A CYP enzimek és a P-glikoproteinek egymáshoz kapcsolatosan működnek (2). A CYP-ek mennyisége a duodenumtól az ileum felé haladva csökken, míg a P-glikoproteineké növekszik (14, 40, 44), így a hatásuk egymást különböző mértékben befolyásolhatja. Mivel a hátsóbb bélszakaszokban a CYP enzimek mennyi-

Esetenként parenterálisan adott gyógyszerek is eljuthatnak a bélnyálkahártya sejtjei metabolizáló enzimeikhez

A testidegen anyagok bélnyálkahártyájában való átalakításában elsősorban CYP enzimek vesznek részt

A májban megtalálható CYP enzimek legnagyobb része kimutatható a vékonybél-nyálkahártya hámsejtjeiből

sége kisebb, itt azok hamarabb telítődhetnek szubsztráttal, és ebben az esetben hiába eredményez intenzívebb körforgást a nagyobb mennyiségű P-glikoprotein, a biotranszformáció intenzitása egy bizonyos szint fölé nem tud emelkedni. Ebből következően a biológiai hasznosulás szabályozásában a vékonybél proximális szakaszainak nagyobb jelentősége van. Bár az bélbeli CYP enzimek és P-glikoproteinek aktivitása egymással szoros összefüggésben van, a két fehérje expressziójában egyértelmű korrelációt eddig nem sikerült igazolni (27, 45).

A májban megtalálható CYP enzimek legnagyobb része kimutatható a vékonybél-nyálkahártya hámsejtjeiből is (39), habár legtöbb esetben jóval kisebb mennyiségben (25, 48). Az utóbbi évek kísérletei ebben a vonatkozásban eltérő eredményekhez vezettek. Patkányoknál a CYP1A1 izoenzim csak a duodenumban található meg, míg embernél egyik bélszakaszban sem mutatható ki. A májban fontos szerepet játszó CYP2C és CYP2D a bélnyálkahártyában is előfordul mind patkányban, mind emberben, de jóval alacsonyabb koncentrációban (8). A bélbeli biotranszformáció legfontosabb, legnagyobb mennyiségben expresszálódó izoenzime a CYP3A (33, 56). A legtöbb – nagyrészt humán, ill. patkányon végzett – vizsgálatban ennek koncentrációja is a májban mérhetőnél kisebbnek bizonyult (8), de egyes kísérletekben a májbelinél nagyobb koncentrációt is találtak (21, 28, 40, 56), ill. metabolikus aktivitása is (elsősorban szájon át adott xenobiotikumok esetében) jelentős, egyes esetekben akár a májéval azonos nagyságrendű lehet (24, 54). A fent leírt különbségek mellett, érdekes módon a máj- és bélbeli CYP enzimek szabályozása is eltérhet egymástól. Míg humán vékonybélben eritromicin kilégzési teszt során a CYP3A enzim fehérjeexpressziójának és aktivitásának változása erős korrelációt mutatott, májban ilyen összefüggést nem lehetett kimutatni (26).

AZ INTESZTINÁLIS BIOTRANSZFORMÁCIÓ BEFOLYÁSOLHATÓSÁGA

A bélből felszívódó gyógyszerek biológiai hasznosulását számos tényező befolyásolhatja

A bélből felszívódó gyógyszerek biológiai hasznosulását számos tényező befolyásolhatja. A xenobiotikumokat a bél lumenében körülvevő környezet, azaz a béltartalom jelentős szerepű: a vékonybélbe kerülő epesavak a zsírok oldhatóságának megváltoztatásával, a nagy mennyiségben megtalálható bikarbonát-anionok a pH befolyásolása révén fejthetik ki hatásukat a felszívódásra (9). A béltraktus perisztaltikájától függő tranzitidő, a bélhámsejtek membránjának áteresztő képessége, valamint a szállítandó molekula jellege szintén befolyásolja a felszívódást. A kefeszegély mentén mindig megtalálható egy állandó, nem mozgó vizes fázis (16, 17). A zsíroldékony molekulák esetében a felszívódást behatároló tényező ennek a vizes fázisnak a vastagsága, míg vízben oldódó molekuláknál maga a membrán-lipid kettős rétegének átjárhatósága (22). Ha ennek következtében a gyógyszerek felszívódása módosul, akkor az a metabolizmusukra is hatást gyakorolhat. A bél mikroflórája is befolyásolhatja mind a bélfal áteresztőképességét a bakteriális eredetű toxinok által, mind a testidegen anyagok biotranszformációját, hiszen beigazolódott, hogy a természetes bélflóra baktériumainak nagy része képes egyes xenobiotikumok átalakítására (4), valamint a hasnyálmirigy és a bélfal által termelt enzimek már a lumenben megkezdhetik e molekulák metabolizmusát (9).

A természetes bélflóra baktériumainak nagy része képes egyes xenobiotikumok átalakítására

A gyógyszerek metabolizmusára hatással lehet a nyálkahártya vérellátása is (20). Minél élénkebb a keringés, annál intenzívebbek lesznek a transzportfolyamatok, így a tranzitidő csökken, s a biotranszformáció enzimeinek kevesebb idő áll rendelkezésére a xenobiotikumok átalakítására, ezáltal azok biológiai hasznosulása nő (11). A béltraktus keringését nagyban befolyásolja annak telítettsége. Táplálékfelvétel után, nagyobb mennyiségű béltartalom esetén a felgyorsult

bélbeli keringés a vékonybél biotranszformációs hatásának csökkenéséhez vezet (6). Bár a vérkeringés intenzitása jelentősen befolyásolhatja a bélnyálkahártya biotranszformációs tevékenységét, figyelembe kell venni, hogy a keringő vérnek nem a teljes mennyisége, csak átlagosan 60–70%-a kerül el az enterocitákhoz (29, 34).

A testidegen anyagok metabolizmusában legnagyobb szerepet játszó CYP enzimek kifejeződését és aktivitását a májhoz hasonlóan a bélnyálkahártyában is számos tényező befolyásolhatja. Legtöbbször maguk a szubsztrátként működő xenobiotikumok is serkenthetik a működésüket (9), de számos egyéb takarmányozási faktor is hatással lehet biotranszformációs tevékenységükre. Grapefruit folyamatos fogyasztása emberben az enterális CYP3A4 és CYP3A5 fehérje kifejeződésének nagymértékű csökkenéséhez vezet (26), egyes flavonoidok pedig elsősorban az aktivitás szintjén befolyásolják a vékonybél CYP1 enzimeit (47). Ezáltal bizonyos takarmány-, ill. a humán diétetikában alkalmazott táplálékkiegészítők (pl. gyógynövények, vitaminok, ásványi anyagok, aminosavak) is hatással lehetnek a gyógyszermetabolizmusra (38), ill. az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek is jelentősen megváltoztathatják egymás hatékonyságát (42).

Mivel a májhoz viszonyítva a vékonybélben található CYP enzimek mennyisége jóval kisebb, már alacsonyabb szubsztrátkoncentrációnál telítődhetnek. Ha a gyógyszer beadott adagja meghaladja ezt a telítődési koncentrációt, a bélnyálkahártya nem képes egy bizonyos mennyiségnél több szubsztrátot átalakítani, azok a portális keringéssel továbbjutnak a májba. Így, míg kisebb dózisonál a bélhámsejtek a xenobiotikumok jelentős részét képesek metabolizálni, nagyobb dózis esetén arányaiban nagyobb szerep jut a májbeli biotranszformációnak (7, 23, 25, 35). A gyógyszerek beadási módjának szerepét emelik ki azok az eredmények, melyek szerint az intravénásan alkalmazott induktorok inkább a máj, míg a *per os* adagolt hatóanyagok elsősorban a bél enzimeinek aktivitását befolyásolják. Patkányok etetési kísérletében, a kutatások során gyakran alkalmazott CYP induktor, β -naftoflavon szájon át alkalmazva kisebb és nagyobb adagban egyaránt növelte a bélben a CYP1A aktivitást, míg a májban csak a nagyobb dózisonak volt hatása (32). Ugyanezen aktivátor azonban intraperitoneális alkalmazása során mindkét szervben azonos hatást váltott ki (58). Saját tapasztalataink alapján a szájon át adott butirát a brojlercsirkék májbeli CYP2H anilin-hidroxilációs aktivitására nincs hatással, a bélnyálkahártya CYP2H enzimeinek luciferin-H metabolizáló aktivitását viszont nagyobb adagban serkenti (31, saját nem közölt adatok). Intravénás ketokonazol-kezelés azonban a várakozásnak megfelelően jóval kisebb hatást gyakorolt az bélbéli gyógyszer-metabolizmusra, mint a szer *per os* alkalmazása (53).

Sokrétű funkciója miatt, a bél szerepét az egyes anyagok biológiai hasznosulását tekintve a gyakorlatban nehéz pontosan meghatározni, hiszen ebben a hámsejtek metabolikus aktivitásán kívül nagy szerepe van a felszívódásnak is. Ezzel is magyarázható, hogy főleg a szájon át alkalmazott gyógyszereknél, jelentős egyedi, sőt ugyanazon egyed esetében is jelentős időbeli különbségek figyelhetők meg a biológiai hasznosulást illetően (51). Habár a bél biotranszformációs tevékenységét sok szinten számos tényező befolyásolhatja, így hatásának mértéke igen nagy változatosságot mutathat, szerepe az egyes gyógyszerek biológiai hasznosulását vizsgálva semmiképpen sem lehet elhanyagolható.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalmi összefoglaló a SZIE ÁOTK, KK-UK 15274. sz. kutatókari támogatással indított új kutatási téma keretében készült.

A CYP enzimek kifejeződését és aktivitását a májhoz hasonlóan a bélnyálkahártyában is számos tényező befolyásolhatja

A szájon át alkalmazott gyógyszereknél jelentős egyedi, sőt ugyanazon egyed esetében is jelentős időbeli különbségek figyelhetők meg a biológiai hasznosulást illetően

IRODALOM

1. ANZENBACHER, P. – ANZENBACHEROVÁ, E.: Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2001. 58. 737–747.
2. BENET, L. Z. – WU, C. Y. et al.: Intestinal drug metabolism and antitransport processes: a potential paradigm shift in oral drug delivery. *J. Control Rel.*, 1996. 39. 139–143.
3. BENKŐ, B.: *Influence of diabetes on cytochrome P450 enzyme mediated drug metabolism – case studies on diclofenac and K-48*. PhD értekezés. Budapest, 2008.
4. BEZIRTOGLOU, E. E. V.: Intestinal cytochromes P450 regulating the intestinal microbiota and its probiotic profile. *Microb. Ecol. Health D.*, 2012. 23. DOI: 10.3402/mehd.v23i0.18370
5. BOCK, K. W. – LILIENBLUM, W. – VON BAHR, C.: Studies of UDP-glucuronyltransferase activities in human liver microsomes. *Drug. Metab. Dispos.*, 1984. 12. 93–97.
6. BOND, J. H. – LEVITT, M. D.: Use of microsphere to measure small intestinal villus blood flow in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1979. 236. G577–G583.
7. BONKOVSKY, H. L. – HAURI, H. P. et al.: Cytochrome P450 of small intestinal epithelial cells: Immunochemical characterization of the increase in cytochrome P450 caused by phenobarbital. *Gastroenterology*, 1985. 88. 458–467.
8. DE WAZIERS, I. – CUGENEC, P. H. et al.: Cytochrome P450 isoenzymes, epoxide hydrolase and glutathione transferase in rat and human hepatic and extrahepatic tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990. 253. 387–394.
9. DOHERTY, M. M. – PANG, K. S.: First-pass effect: significance of the intestine for absorption and metabolism. *Drug Chem. Toxicol.*, 1997. 20. 329–344.
10. GOLDSTEIN, L. J. – PASTAN, I. – GOTTESMAN, M. M.: Multidrug resistance in human cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1992. 12. 243–253.
11. GRANGER, D. N. – RICHARDSON, P. D. I. et al.: Intestinal blood flow. *Gastroenterology*, 1980. 78. 837–863.
12. GUENGERICH, F. P. – MARTIN, M. V. et al.: Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidativedrug metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1986. 261. 5051–5060.
13. HANDSCHIN, C. – MEYER, U. A.: Induction of drug metabolism: The role of nuclear receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2003. 55. 649–673.
14. HEBERT, M. F. – ROBERTS, J. P. et al.: Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992. 52. 453–457.
15. HEBERT, M. F.: Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Adv. Drug. Del. Rev.*, 1997. 27. 201–214.
16. HIGUCHI, W. I. – HO, N. F. et al.: Rate-limiting steps and factors in drug absorption. In: PRESCOTT, L. F. – NIMMO, W. S. (eds.): *Drug Absorption*. ADIS Press. New York, 1981. 35–60.
17. HO, N. F. – PARK, J. Y. et al.: Advancing quantitative and mechanistic approaches in interfacing gastrointestinal drug absorption studies in animals and humans. In: CROUTHAMEL, W. – SARAPU, A. C. (eds.): *Animal Models for Oral Drug Delivery in Man: In Situ and In Vivo Approaches*. American Pharmaceuticals Association. Washington, 1983. 27–106.
18. HOENSCH, H. – WOO, C. H. et al.: Oxidative metabolism of foreign compounds in rat small intestine: Cellular localization and dependence on dietary iron. *Gastroenterology*, 1976. 70. 1063–1070.
19. JAKOBY, W. B. – ARIAS, I. M. et al.: *Detoxication: Conjugation and hydrolysis in Liver Biology and Pathobiology*. Raven Press. New York, 1994. 429–442.
20. KLIPPERT, P. – BORM, P. – NOORDHOEK, J.: Prediction of intestinal first-pass effect of phenacetin in the rat from kinetic datacorrelation with *in vivo* data using mucosal blood flow. *Biochem. Pharmacol.*, 1982. 3. 2545–2548.
21. KOLARS, J. C. – SCHMIEDLIN-REN, P. et al.: Identification of rifampicin-inducible P450IIB (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. *J. Clin. Invest.*, 1992. 90. 1871–1878.
22. KOMIYA, I. – PARK, J. Y. et al.: Quantitative mechanistic studies in simultaneous fluid flow and intestinal absorption using steroids as model solutes. *Int. J. Pharm.*, 1980. 4. 249–262.
23. KOSTER, A. S. – SCHIRMER, G. – BOCK, K. W.: Immunochemical and functional characterization of UDP-glucuronosyltransferases from rat liver, intestine and kidney. *Biochem. Pharmacol.*, 1986. 35. 3971–3975.
24. LEONI, C. – BALDUZZI, M. et al.: The contribution of human small intestine to chlorpyrifos biotransformation. *Toxicol. Lett.*, 2012. 215. 42–48.
25. LIN, J. H. – MASATO, C. – BAILLIE, T. A.: Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized?. *Pharmacol. Rev.*, 1999. 51. 135–158.
26. LOWN, K. S. – BAILEY, D. G. et al.: Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J. Clin. Invest.*, 1997. 99. 2545–2553.
27. LOWN, K. S. – KOLARS, J. C. et al.: Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel: lack of prediction by the erythromycin breath test. *Drug. Metab. Dispos.*, 1994. 22. 947–955.
28. LOWN, K. S. – MAYO, R. R. et al.: Role of intestinal pglycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997. 62. 248–260.
29. MAILMAN, D.: Effects of vasoactive intestinal polypeptide on intestinal absorption and blood flow. *J. Physiol.*, 1978. 279. 121–132.
30. MARTIGNONI, M. – GROOTHUIS, G. M. – KANTER, R.: Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin. Drug Met.*, 2006. 2. 875–894.
31. MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, Zs. et al.: Epigenetic effects of dietary butyrate on hepatic histone acetylation and enzymes of biotransformation in chicken. *Acta Vet. Hung.*, 2013. 61. 477–490.
32. McDANELL, R. E. – McLEAN, A. E. M.: Differences between small and large intestine and liver in the inducibility of microsomal enzymes in response to stimulation by phenobarbitone and naphthoflavone in the diet. *Biochem. Pharmacol.*, 1984. 33. 1977–1980.
33. MCKINNON, R. A. – BURGESS, W. M. et al.: Characterization of CYP3A gene subfamily expression in human gastrointestinal tissues. *Gut*, 1995. 36. 259–267.
34. MICFLIKIER, A. B. – BOND, J. et al.: Intestinal villus blood flow measured with carbon monoxide and microspheres. *Am. J. Physiol.*, 1976. 230. 916–918.

35. MIRANDA, C. L. – CHABRA, R. S.: Species differences in stimulation of intestinal and hepatic microsomal mixed-function oxidase enzymes. *Biochem. Pharmacol.*, 1979. 29. 1161–1165.
36. MURRAY, G. I. – BARNES, T. S. et al.: The immunochemical localization and distribution of cytochrome P450 in normal human hepatic and extrahepatic tissues with a monoclonal antibody to human cytochrome P450. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1988. 25. 465–475.
37. NELSON, D. R.: Metazoan cytochrome P450 evolution. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1998. 121C. 15–22.
38. OHNISHI, N. – TERUYOSHI, Y.: Interactions between medicines and functional foods or dietary supplements. *Keio J. Med.*, 2004. 53. 137–150.
39. PAINE, M. F. – HART, H. L. et al.: The human intestinal cytochrome P450 “pie”. *Drug Metab. Dispos.*, 2006. 34. 880–886.
40. PAINE, M. F. – KHAHGHI, M. et al.: Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997. 283. 1552–1562.
41. PAINE, M. F. – SHEN, D. D. et al.: First-pass metabolism of midazolam by human intestine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996. 60. 14–24.
42. PAVEK, P. – DVORAK, Z.: Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues. *Curr. Drug Metab.*, 2008. 9. 129–143.
43. PENTIKIS, H. S. – CONOLLY, M. et al.: The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*, 2007. 27. 1361–1369.
44. PETERS, W. H. – KREMERS, P. G.: Cytochromes P450 in the intestinal mucosa of man. *Biochem. Pharmacol.*, 1989. 38. 1535–1538.
45. RICHTER, O. – BURK, O. et al.: Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein Expression in Human Small Intestinal Enterocytes and Hepatocytes: A Comparative Analysis in Paired Tissue Specimens. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004. 75. 172–183.
46. SCHNIDER, A. S. – HEATH, L. G. et al.: A phase II/pharmacokinetic analysis of high-dose progesterone in combination with paclitaxel. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1999. 44. 259–265.
47. SERGENT, T. – DUPONT, I. et al.: CYP1A1 and CYP3A4 modulation by dietary flavonoids in human intestinal Caco-2 cells. *Toxicol. Lett.*, 2009. 191. 216–222.
48. SHIMADA, T. – YAMAZAKI, H. et al.: Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994. 270. 414–423.
49. SINGH, K. B.: Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. *Indian J. Med. Sci.*, 2007. 61. 102–116.
50. TEMESVÁRI M.: *Személyre szabott gyógyszeres terápia kialakításához szükséges diagnosztikai eljárás kidolgozása*. PhD értekezés. Budapest, 2012.
51. THUMMEL, K. E. – O’SHEA, D. et al.: Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP 3A4-mediated metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996. 59. 491–502.
52. TSUJI, A. – TAMAI, I.: Carrier-mediated intestinal absorption of drugs. *Pharm. Res.*, 1996. 13. 963–77.
53. TSUNODA, S. M. – VELEZ, R. L. et al.: Differentiation of intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity with use of midazolam as an *in vivo* probe: effect of ketoconazole. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999. 66. 461–471.
54. VAN HERWAARDEN, A. E. – VAN WATERSCHOOT, R. A. B. – SCHINKEL, A. H.: How important is intestinal cytochrome P450 3A metabolism? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009. 30. 223–227.
55. WALLE, T. – WALLE, U. K. et al.: Selective induction of propranolol metabolism by smoking. Additional effects on renal clearance of metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987. 241. 928–933.
56. WATKINS, P. B. – WRIGHTON, S. A. et al.: Identification of glucocorticoid cytochrome P450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest.*, 1987. 80. 1029–1036.
57. WU, C.Y. – BENET, L. Z. et al.: Differentiation of absorption and first-pass gut metabolism in humans: studies with cyclosporin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995. 58. 492–497.
58. ZHANG, D. Y. – WIKOFF, J. et al.: Regulation of cytochrome P450 1A1 expression in rat small intestine. *Drug Metab. Dispos.*, 1997. 25. 21–26.
59. ZHOU, S. Y. – PIYAPOLRUNGROJ, N. et al.: Regulation of paracellular absorption of cimetidine and 5-aminosalicylate in rat intestine. *Pharm. Res.*, 1999. 16. 1781–1785.

Közlésre érk.: 2015. jún. 29.