

Die Bedeutung der Glukuronidierung bei umweltmedizinischen Erkrankungen am Beispiel der UDP-Glukuronosyltransferase 1A1

Kurt E. Müller und Eckart Schnakenberg

Zusammenfassung

Glukuronidierung ist ein wichtiger Weg der enzymatischen Metabolisierung von lipophilen Xenobiotika, Steroiden, Bilirubin, Hormonen, und Medikamenten, die auf diese Weise in besser ausscheidbare wasserlösliche Metabolite umgewandelt werden. Mehrere UGT-1A Enzyme, zu denen auch die UDP-Glukuronosyltransferase UGT1A1 gehört, werden durch den UGT-1A Gen Komplex auf Chromosom 2q37 kodiert.

Die reduzierte Expression von UGT1A1 ist wesentliche Ursache einiger Formen des passageren Neugeborenenikterus. Mutationen des UGT1A1 Gens verursachen die milde Hyperbilirubinämie des Gilbert Syndrom und sind für die ausgeprägteren Hyperbilirubinämien des Crigler-Najjar-Syndrom Typ I und Typ II verantwortlich. Obwohl UDP-Glukuronosyltransferasen meist nach vorangehender Hydroxylierung für die Verstoffwechslung umweltmedizinisch relevanter Chemikalien wie einfache Phenole, Chlorogensäure, Anthrachinone, Cumarine, Hydrokarbone, Dibenzodioxine und Dibenzofurane verantwortlich sind, wurde den Polymorphismen von UGT-1A im Zusammenhang mit umweltmedizinischen Erkrankungen bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Es wurde deshalb die Prävalenz der veränderten UGT1A1-Glukuronidierung bei Patienten einer umweltmedizinischen Praxis in Süddeutschland untersucht. Es fand sich eine signifikante Erhöhung einer genetischen Variante, die mit einer Funktionsminderung assoziiert ist (OR: 8,0; $p < 0,0001$).

Stichwörter: UDP-Glukuronosyltransferasen, UGT1A1, Polymorphismen, Neugeborenenikterus, Gilbert Syndrom, Crigler-Najjar Syndrom, Umweltkrankheiten.

Abstract

Glucuronidation represents an important metabolic pathway enhancing the elimination of many lipophilic xenobiotics and endobiotics to more water-soluble compounds. Several UGT1A enzymes including UGT1A1 are encoded by the UGT1A gene complex on chromosome 2q37. The reduced expression of UGT1A1 is cause of unconjugated hyperbilirubinemia of some types of neonatal jaundice, breastfeeding jaundice, Gilbert syndrom, and Crigler-Najjar syndrome type I and Type II.

In spite of the fact, that UDP-glucuronosyltransferase metabolize a number of lipophilic chemicals and drugs, as phenols, hydrocarbons, cumarin, anthraquinones and the anticancer drug irinotecan little attention is paid to their importance for the development of environmental diseases. The prevalence of reduced activity of UDP-glucuronidation was significantly elevated (OR: 8,0; $p < 0,0001$) among patients of a practice for environmental medicine in southern Germany suffering from environmental diseases.

Keywords: UDP-glucuronosyltransferase, UGT1A1, polymorphisms, neonatal jaundice, Gilbert syndrome, Crigler-Najjar syndrome, environmental diseases.

umwelt medizin gesellschaft 2008; 21(4): 295-300

Autoren: Dr. med. Kurt E. Müller, Praxis für Dermatologie, Venerologie, Umweltmedizin, Berufsdermatologie, Praxisklinik für Umweltmedizin, Leutenhofen 19, 87448 Waltenhofen, Tel.: +49 (0)8303 9297 284, Fax: +49 (0)8303 9297 285, kurt.mueller@preventamed.de; Dr. rer. nat. Eckart Schnakenberg, Institut für Pharmakogenetik und Genetische Disposition (IPGD), Ostpassage 7, 30853 Langenhagen, es@ipsq.org.