Papel de ABCG2 en el transporte *in vitro* de los metabolitos del antiparasitario albendazol

CEEBI
CONGRESO ESTATAL DE ESTUDIANTES DE BIOCIENCIAS

universidad de león

Esther Blanco-Paniagua[1,2], Laura Álvarez-Fernández[1,2], Alicia Millán-García [1,2], Ana I. Álvarez[1,2], Gracia Merino[1,2]

[1] Departamento de Ciencias Biomédicas, Área de Fisiología, Facultad de Veterinaria. [2] Instituto de Desarrollo Ganadero y Sanidad Animal (INDEGSAL), Universidad de León.

eblap@unileon.es

Resumen

ABCG2 es un transportador de la familia ABC (*ATP-Binding Cassette*) que se expresa en la membrana apical del epitelio alveolar en la glándula mamaria durante el periodo de lactación, participando en la aparición de residuos de fármacos en leche, lo que afecta de manera directa a la calidad y la composición de los productos lácteos. Por consiguiente, la interacción de fármacos ampliamente usados en veterinaria, como los antiparasitarios, con este transportador es de especial interés en salud pública. Mediante experimentos de transporte bidireccional en células que sobreexpresan el transportador ovino y bovino de ABCG2, se demostró que los metabolitos del antiparasitario albendazol son sustrato de la variante ovina y bovina de ABCG2.

Introducción

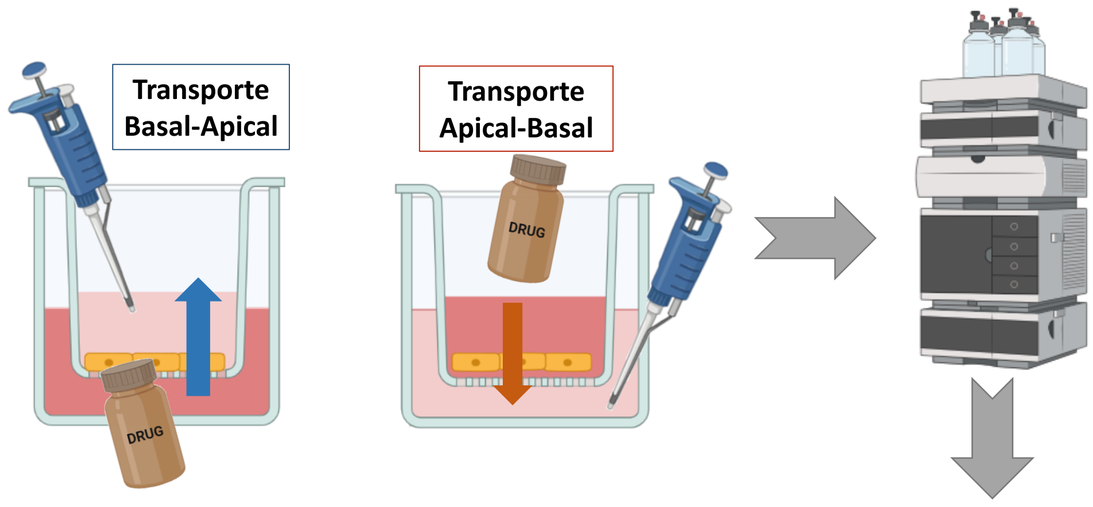
- Las infecciones por parásitos son la principal causa de pérdidas en la ganadería y la terapia con antihelmínticos es fundamental[1]. Sin embargo, la presencia de residuos en leche afecta a su seguridad y calidad ocasionando importantes problemas económicos y sanitarios. Por lo tanto, el estudio de los factores que puedan reducir los niveles de residuos en leche es de vital importancia. Uno de esos factores es el **transportador de membrana ABCG2** ya que se expresa en la membrana apical del epitelio alveolar en la glándula mamaria, participando en la secreción activa de sus sustratos a la leche[2,3].
- El albendazol (ABZ) es un antiparasitario ampliamente utilizado en medicina veterinaria contra los parásitos gastrointestinales y hepáticos. Se metaboliza en hígado e intestino a albendazol sulfóxido (ABZSO) y posteriormente a albendazol sulfona ($ABZSO_2$) y albendazol 2-aminosulfona ($ABZSO_2$-NH_2), detectándose en plasma y en leche[4,5,6].

Objetivo

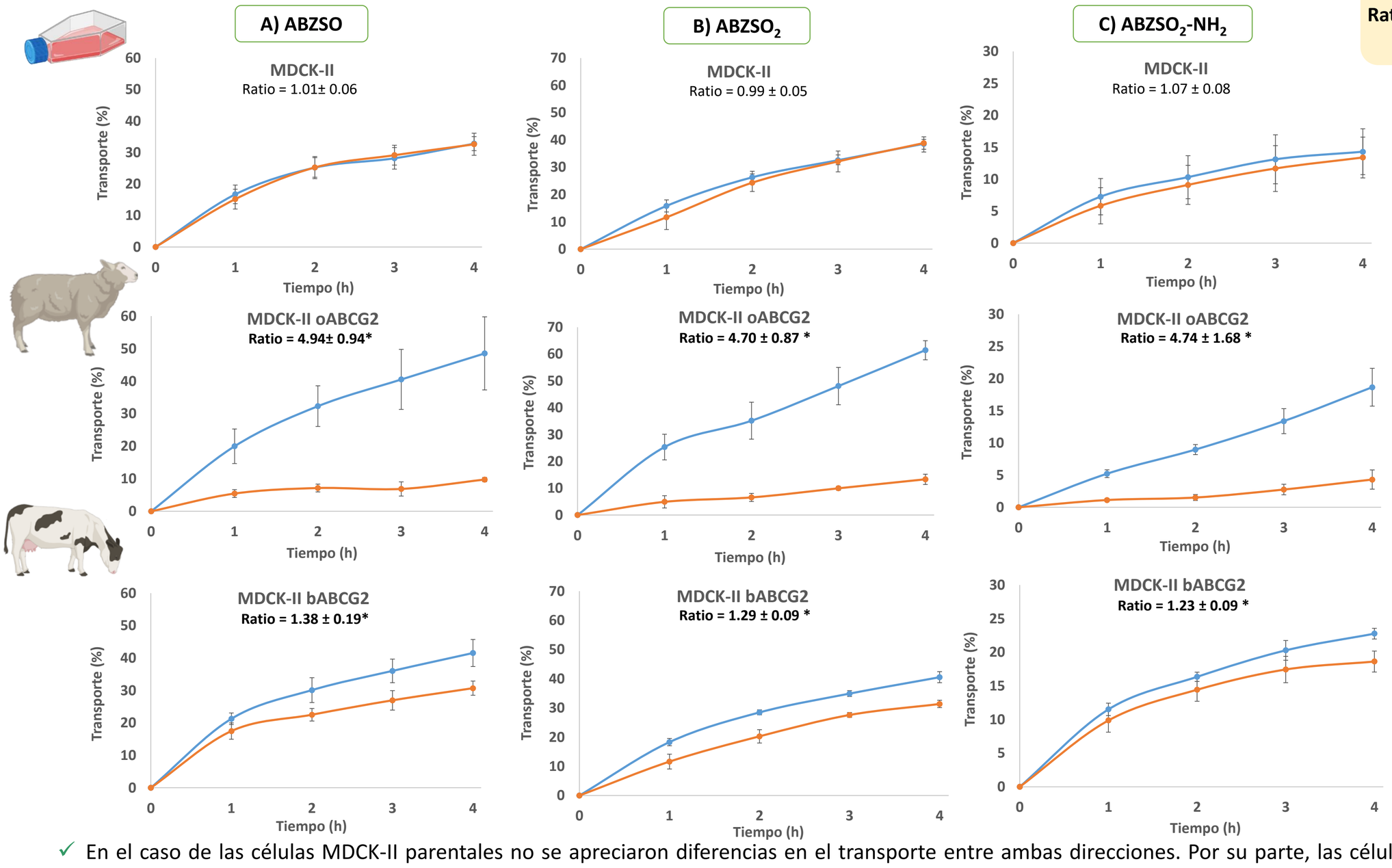
El objetivo del presente estudio consiste en la caracterización de la interacción *in vitro* de los metabolitos del ABZ con las variantes ovina y bovina del transportador.

Material y Métodos

Se llevaron a cabo estudios de transporte bidireccional transepitelial utilizando células MDCK-II parentales y sus subclones transducidos con las **variantes ovina (oABCG2)** y **bovina (bABCG2)** del transportador. El experimento comenzó reemplazando el medio de cultivo con medio fresco conteniendo el compuesto a testar (5 µM). Se tomaron alícuotas a las 1, 2, 3 y 4 horas en el compartimento opuesto al que se añade el compuesto. La concentración de los metabolitos se cuantificó por HPLC.



Resultados y Discusión



$$\text{Ratio (4h)} = \frac{\text{Transporte Basal-Apical}}{\text{Transporte Apical-Basal}}$$

Figura 1. Transporte transepitelial de **ABZSO** (A), **$ABZSO_2$** (B) y **$ABZSO_2$-NH_2** (C) en células MDCK-II parentales y los subclones transducidos con las variantes ovina (oABCG2) y bovina (bABCG2) del transportador. Los resultados se expresan como media del porcentaje de transporte ± S.D. (●) transporte basal-apical ; (●) transporte apical-basal. **Ratio**: ratio relativo de transporte definido como el porcentaje de transporte basal-apical dividido por el porcentaje de transporte en dirección apical-basal, a las 4 horas de experimento (n≥3).
*****: $p < 0.05$; diferencias estadísticamente significativas con respecto a las células MDCK-II parentales.

- ✓ En el caso de las células MDCK-II parentales no se apreciaron diferencias en el transporte entre ambas direcciones. Por su parte, las células transducidas con la variante ovina (oABCG2) y bovina (bABCG2) del transportador mostraron un transporte preferencial **basal-apical** para todos los metabolitos testados (Fig. 1). Se observaron diferencias significativas en el ratio de transporte de las dos variantes celulares testadas con respecto a las células parentales, lo que revela que los metabolitos del ABZ son sustrato *in vitro* de la variante ovina y bovina de ABCG2.
- ✓ Resultados similares se describen en estudios previos, donde el ABZSO y $ABZSO_2$ son sustrato *in vitro* de las variantes murina y humana del transportador y se secretan a leche mediante Abcg2 en ratones [7,8]. Así mismo, la implicación de ABCG2 en la secreción de compuestos a la leche en las variantes ovina y bovina ha sido previamente descrita para otros fármacos[9,10]. Estos resultados son destacables ya que la concentración de determinados contaminantes en la leche afecta directamente a la seguridad y la calidad de los productos lácteos.

Conclusiones

Los metabolitos del ABZ son sustrato *in vitro* de las variantes ovina y bovina de ABCG2, lo que es de interés desde el punto de vista veterinario, de la industria ganadera y de salud pública.

Bibliografía

[1] Ali et al, J Parasitol. 104 (1), 79–85 (2018).
[2] Van Herwaarden et al, Trends Pharmacol. Sci. 27 (1),10-16 (2006).
[3] García-Lino et al, Nutrients. 11 (10), 2372 (2019).
[4] Siles-Lucas et al, PLoS Negl. Trop. Dis. 12 (4), e0006422 (2018).
[5] Álvarez et al, J. vet. Pharmacol. Therap. 22, 77-86 (1999).
[6] Fletouris et al. J. Food Prot. 61 (11),1484-1488 (1998).
[7] Merino et al, Drug Metab. Dispos. 33 (25), 235–279 (2005).
[8] Blanco Paniagua et al, Antimicrob. Agents Chemother. e0006222(2022)
9 García-Mateos et al, Drug Metab. Dispos. 47(5), 516-24 (2019).
10 González-Lobato et al, Food Addit Contam. 31 (6), 1026-37 (2014).

¡Escanéame!

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
UNIÓN EUROPEA
FONDO EUROPEO DE DESARROLLO REGIONAL
AGENCIA ESTATAL DE INVESTIGACIÓN

AGRADECIMIENTOS
Este trabajo ha sido financiado por el proyecto RTI2018-100903-B-I00 MCIN/AEI/10.13039/ 501100011033/FEDER "Una manera de hacer Europa" y por las becas predoctorales del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España: FPU18/01559 a EB y FPU19/04169 a LA.