

# Interacción farmacológica del transportador de membrana ABCG2 con la sulfona del antihelmíntico fenbendazol

Laura Álvarez-Fernández<sup>1,2</sup>, Esther Blanco-Paniagua<sup>1,2</sup>, Sheila Díez-Casado<sup>1</sup>, Alicia Millán-García<sup>1,2</sup>, Ana I. Álvarez<sup>1,2</sup>, Gracia Merino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Área de Fisiología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, León, España

<sup>2</sup>Instituto de Desarrollo Ganadero y Sanidad Animal (INDEGSAL), Universidad de León, León, España



¡Escanéame!

## RESUMEN

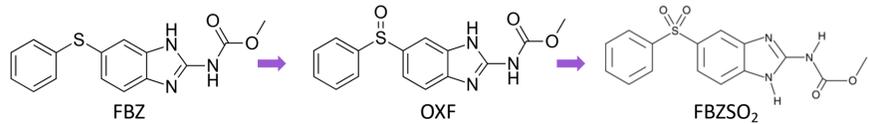
En este estudio se evaluó la interacción *in vitro* del transportador de membrana ABCG2 con la sulfona del fenbendazol, un conocido metabolito del antiparasitario fenbendazol. Los estudios de transporte transepitelial revelaron que el compuesto es eficazmente transportado *in vitro* por la variante murina de ABCG2. Asimismo, se demostró un efecto inhibitorio sobre el transporte mediado por las variantes murina y humana de ABCG2, pudiendo afectar a la farmacocinética y excreción en leche de otros compuestos.

## INTRODUCCIÓN

ABCG2 es un importante miembro de la familia de transportadores ABC (ATP-Binding Cassette). Se expresa en la membrana apical de las células de numerosos tejidos y órganos incluyendo el tracto gastrointestinal, el hígado, el riñón y la barrera hematoencefálica. Además, se expresa en la glándula mamaria, donde participa en la secreción activa a leche de diversos compuestos de interés farmacológico, afectando directamente a la calidad de la leche y suponiendo un riesgo para la salud de los consumidores [1].

El fenbendazol (FBZ) es un antiparasitario de amplio espectro de la familia de los benzimidazoles, ampliamente utilizado en medicina humana y veterinaria. Recientemente, también se ha descrito su actividad antitumoral [2].

Estudios previos han mostrado que los productos del metabolismo del FBZ, el oxfendazol (OXF) y la sulfona del fenbendazol (FBZSO<sub>2</sub>), están presentes en la circulación sanguínea y se secretan a la leche tras la administración del compuesto parental [3,4].

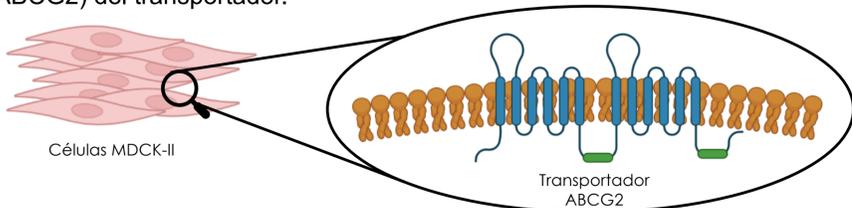


## OBJETIVO

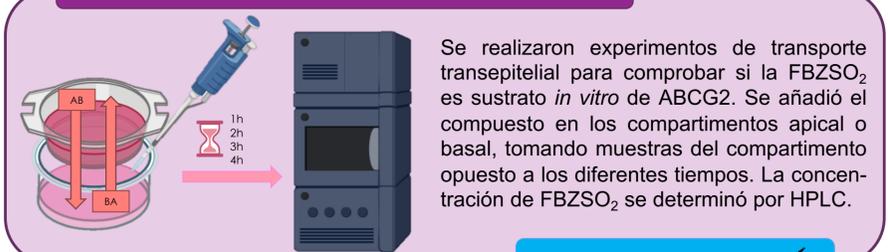
El objetivo de este estudio es evaluar la interacción *in vitro* de la FBZSO<sub>2</sub> con las variantes murina y humana del transportador ABCG2.

## MATERIAL Y MÉTODOS

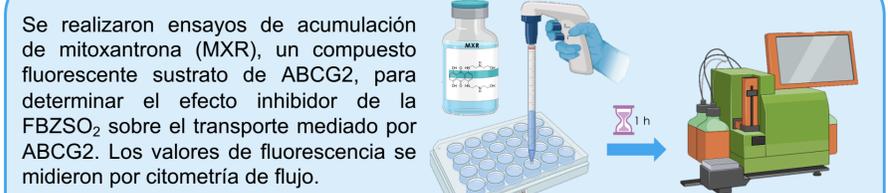
Para los experimentos *in vitro* se utilizaron células MDCK-II polarizadas y sus subclones transducidos con las variantes murina (mAbcg2) y humana (hABCG2) del transportador.



### EXPERIMENTO DE TRANSPORTE TRANSEPITELIAL



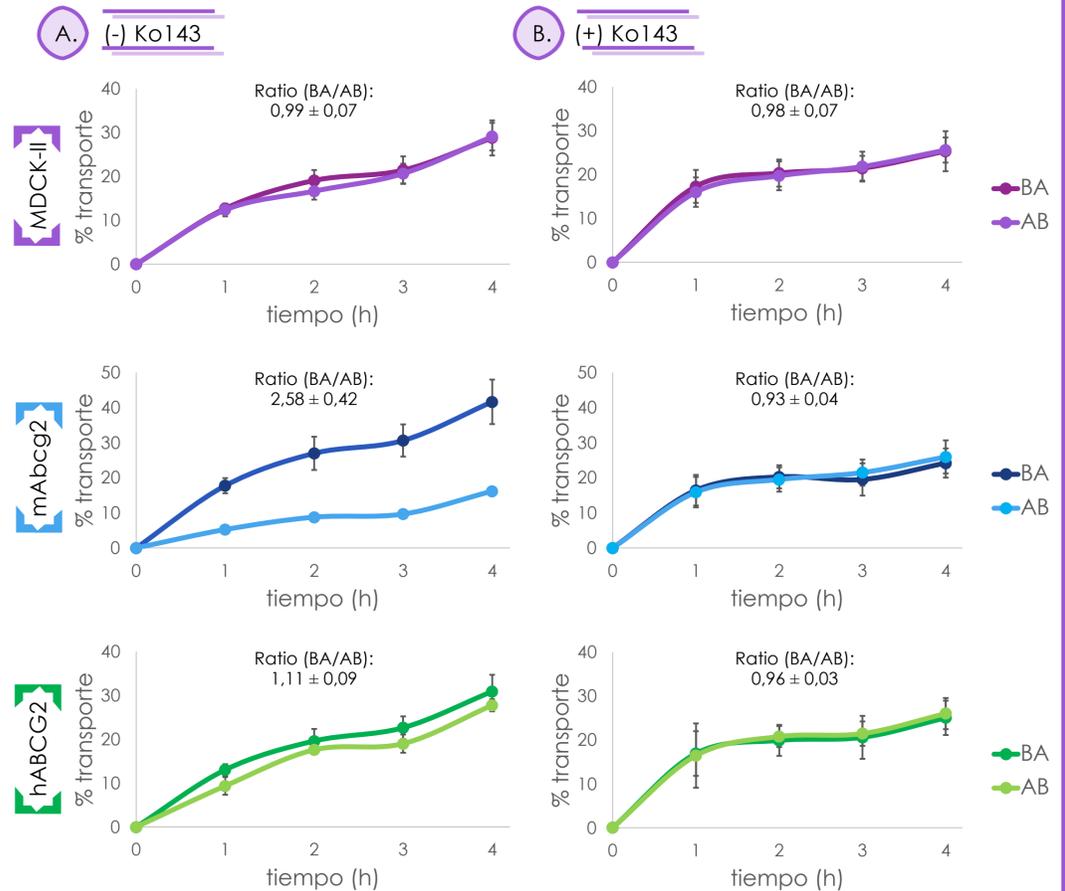
### ENSAYO DE ACUMULACIÓN



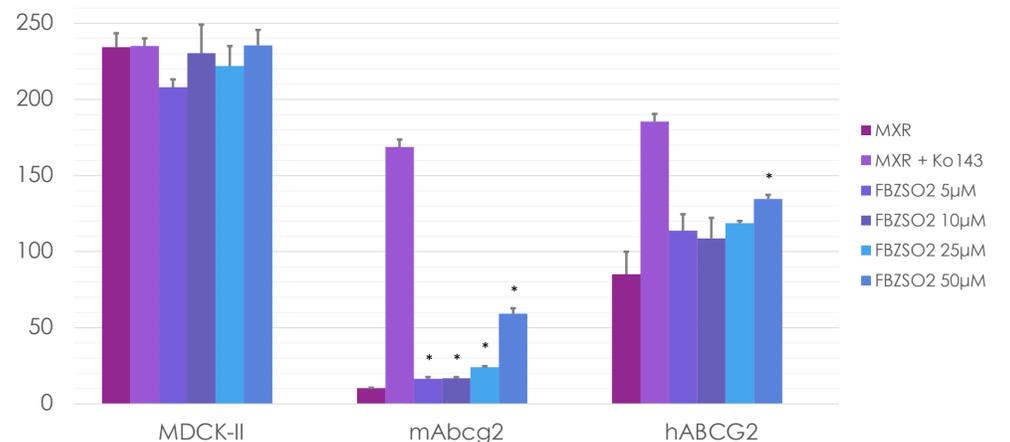
## CONCLUSIÓN

En este estudio hemos demostrado que la FBZSO<sub>2</sub> es sustrato *in vitro* de la variante murina de ABCG2. Por otro lado, los estudios de acumulación de mitoxantrona revelaron que la FBZSO<sub>2</sub> posee efecto inhibitorio sobre el transporte mediado por las variantes murina y humana del transportador. Atendiendo a estos resultados podemos concluir que ABCG2 podría estar involucrado en la biodisponibilidad de la FBZSO<sub>2</sub>.

## RESULTADOS



**Figura 1.** Transporte transepitelial de la FBZSO<sub>2</sub> (2 μM) en las células MDCK-II parentales y sus subclones murino (mAbcg2) y humano (hABCG2) en presencia (A) o ausencia (B) de Ko143, inhibidor específico de ABCG2 (n = 3). Los resultados se presentan como media del porcentaje de transporte ± desviación estándar. Se incluye el ratio de transporte BA/AB a las 4 horas. BA: transporte basal-apical. AB: transporte apical-basal. (\*) p ≤ 0,05: diferencias significativas con respecto a las células parentales.



**Figura 2.** Efecto de la FBZSO<sub>2</sub> sobre la acumulación intracelular de mitoxantrona (10 μM) mediada por ABCG2. Se representa la mediana de la fluorescencia ± desviación estándar (n = 3). (\*) p ≤ 0,05: diferencias significativas respecto al tratamiento con MXR en cada línea celular.

## DISCUSIÓN

El transporte preferencial en dirección basal-apical de la FBZSO<sub>2</sub> en las células transducidas con la variante murina del transportador (mAbcg2), nos permite concluir que la FBZSO<sub>2</sub> es sustrato *in vitro* de ABCG2. Aunque se ha demostrado que el FBZ no es transportado por ABCG2, estudios previos han confirmado que el OXF, otro metabolito sulfatado del FBZ, sí es sustrato de ABCG2 [5].

El incremento de fluorescencia observado en las células transducidas con el transportador y tratadas con FBZSO<sub>2</sub>, producido a causa de una mayor acumulación intracelular de mitoxantrona, revela la inhibición del transporte mediado por ABCG2. Este hallazgo es consistente con los resultados obtenidos para otras sulfonas por nuestro grupo de investigación, como la sulfona del triclabendazol y el OXF [5,6].

## REFERENCES

- [1] García-Lino et al. *Nutrients*. **11**, 2372, (2019).
- [2] Son et al. *Immune Netw*. **20**, 1-20, (2020).
- [3] Ballent et al. *Vet. Pharmacol. Ther.* **41**, 292-300, (2017).
- [4] Moreno et al. *Anal. Chim. Acta*. **536**, 91-99, (2005).
- [5] Merino et al. *Drug Metab. Dispos.* **33**, 235-279, (2005).
- [6] Barrera et al. *Antimicrob Agents Chemother.* **56**, 3535-43, (2012).

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the research project RTI2018-100903-B-I00 MCIN/AEI/10.13039/501100011033/FEDER "Una manera de hacer Europa" and by the predoctoral grants (FPU18/01559 grant to EBP and FPU19/04169 grant to LAF) from the Spanish Ministry of Education, Culture and Sport.

