

Daniele Pankowski Bezerra<sup>1,2</sup>, Priscila Beatriz da Silva Serpa<sup>2,3</sup>, Ananda da Rocha Pires<sup>1,2</sup>,  
Mônica Midon<sup>1,2</sup>, Viviane Conde Fernandes<sup>1,2</sup>, Bruna Faviero P. de Molnar<sup>2,3</sup>, Cláudio Corrêa Natalini<sup>2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Aluna de graduação – FAVET - UFRGS

<sup>2</sup> Laboratório de Farmacogenética Animal – LAFA - UFRGS

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos – PPGMAE - UFRGS

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia – PPGFisio - UFRGS

<sup>5</sup> Departamento de Farmacologia – ICBS – UFRGS - Faculdade de Veterinária – UFRGS

Contato: pb.daniele@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A terapia anti-helmíntica em bovinos necessita uma nova abordagem devido à baixa eficácia ou até mesmo ineficácia dos protocolos já estabelecidos. Uma forma de intervir na biodisponibilidade dos fármacos disponíveis seria a utilização de drogas inibidoras da atividade da glicoproteína-P (gp-P), a fim de aumentar ou diminuir a entrada e o aporte de determinadas substâncias nos diferentes tecidos do organismo.

A gp-P é uma glicoproteína de membrana plasmática que influencia na absorção de diversos fármacos no trato gastrointestinal. Ela pertence à superfamília dos transportadores ATP-*binding cassette* (ABC) e é codificada pelo gene MDR1 (*multi-drug resistance*), também conhecido como gene ABCB1. Este gene confere resistência a múltiplas drogas, protegendo o organismo da ação de xenobióticos. A gp-P está presente em diversos tecidos, como intestino, fígado, rins, barreira hematoencefálica, entre outros, atuando como uma bomba de efluxo que transporta substâncias do meio intracelular para o extracelular.

A modulação da atividade desta glicoproteína é fundamental para o sucesso de diversos tratamentos farmacológicos. Através do conhecimento de drogas que são substratos e/ou inibidores da gp-P é possível interferir na ação da glicoproteína e aumentar a concentração de fármacos nos organismos e, conseqüentemente, a eficiência do tratamento.

A ivermectina (IVM) é sabidamente substrato pra gp-P e, em maiores concentrações, atua como inibidor. O sulfóxido de albendazol (ABZSO) pode ser substrato para a gp-P, o que justificaria a sua baixa absorção por via oral.

## OBJETIVO

Investigar a interferência de um fármaco inibidor da gp-P (ivermectina) na absorção de outro fármaco possivelmente substrato da gp-P (sulfóxido de albendazol) a fim de tentar otimizar o uso de drogas anti-helmínticas disponíveis comercialmente.

## MATERIAIS E MÉTODOS

20 bovinos, Braford, fêmeas, idade entre 12 e 24 meses, peso entre 280 e 350 kg

Grupo 1:  
10 animais  
ABZSO 10 mg/kg VO

Grupo 2:  
10 animais  
ABZSO 10 mg/kg VO  
+  
IVM 0,2 mg/kg SC 72  
horas antes do ABZSO

Amostras de sangue venoso foram coletadas em tubos a vácuo com EDTA imediatamente antes e 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 12 h e 24 h após a administração do ABZSO. As amostras foram centrifugadas para extração e purificação do DNA genômico para identificação do gene MDR1. O plasma foi congelado a -20°C para posterior análise cromatográfica das concentrações sanguíneas de albendazol. O DNA extraído foi utilizado para realização da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os primers (*forward* 5'-AGG ATC CAA GGG AAA CAG CAG TGA GCA-3' e *reverse* 5'-TCA GTT CCA ACA GCC TTC ATC CCT-3') foram desenhados a partir do genoma predito de bovinos *Bos taurus* (GenBank).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

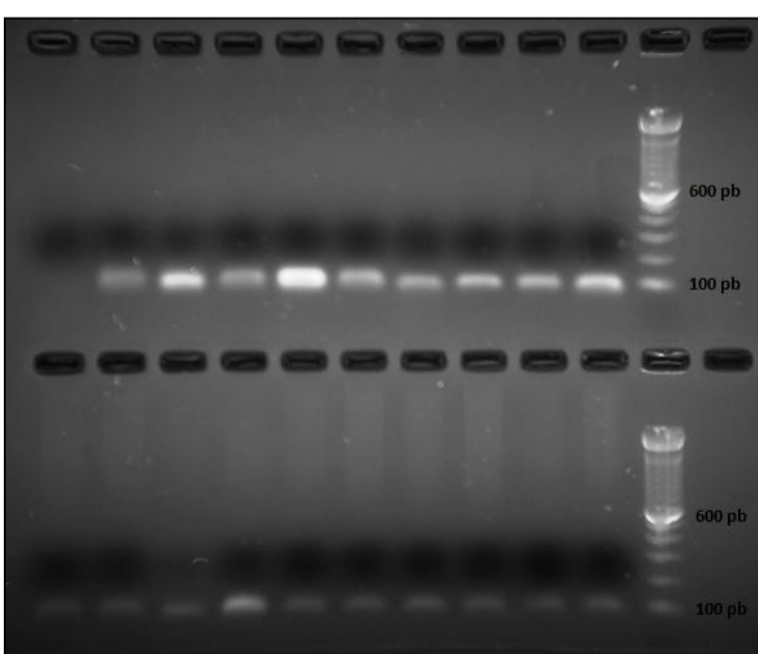


Figura 1: Caracterização molecular de amplicons de 112 pb do gene ABCB1 em bovinos da raça Braford.

Um fragmento de 112 pb do gene MDR1 foi identificado em 19 das 20 amostras dos bovinos pesquisados, demonstrando que os animais estudados possuem o gene em estudo. As amostras de plasma estão sendo analisadas por cromatografia líquida UHPLC a fim de mensurar as concentrações sanguíneas de ABZSO para avaliar se houve maior absorção de ABZSO no grupo tratado com a IVM.

## CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a utilização do DNA genômico de bovinos *Bos taurus* para desenho de primers para identificação do gene ABCB1 em bovinos da raça Braford (5/8 *Bos taurus* e 3/8 *Bos indicus*) é eficaz e permite a caracterização molecular de tal gene.

## REFERÊNCIAS

- JAMES, C. E.; HUDSON A. L.; DAVEY M. W. Drug resistance mechanisms in helminthes: is it survival of the fittest? *Trends in Parasitology* Vol. 25 No. 7, 328-335, 2009
- LESPINE, A.; ALVINERIE M.; VERCRUYSSSE J.; PRICHARD R. K.; GELDHOF P. ABC transporter modulation: a strategy to enhance the activity of macrocyclic lactone anthelmintics. *Trends in Parasitology* Vol. 24 No. 7, 293-298, 2008
- LESPINE, A.; MARTIN, S.; DUPUY, J.; ROULET, A.; PINEAU, T.; ORLOWSKI, S.; ALVINERIE, M. Interaction of macrocyclic lactones with P-glycoprotein: structure-affinity relationship. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30, 84-94, 2007
- LINARDI, R. L.; NATALINI, C. C. Multi-drug resistance (MDR1) gene and P-glycoprotein influence on pharmacokinetic and pharmacodynamics of therapeutic drugs. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.36 n.1, 336-341, 2006
- MARTINEZ, M.; MODRIC, S.; SHARKEY, M.; TROUMAN, L.; WALKER, L.; MEALEY, K. The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 31, 285-300, 2008