



.UBAveterinaria
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

X JORNADAS DE JÓVENES INVESTIGADORES

**3 y 4 de junio de 2021
Buenos Aires – ARGENTINA**

EFFECTO DE TILMICOSINA SOBRE EL METABOLISMO DEPENDIENTE DE LA SUBFAMILIA CITOCROMO P450 3A (CYP3A): ESTUDIO *IN VITRO* EN CORTES LAMINARES DE TEJIDO HEPÁTICO BOVINO.

Ichinose P; Miró MV; Lifschitz A; Virkel G

Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN-CICPBA-CONICET), Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires.

Los macrólidos son antimicrobianos de elevada liposolubilidad y con altos coeficientes de penetración tisular. El metabolismo hepático de estos fármacos involucra reacciones de hidroxilación y de N-desalquilación, presumiblemente catalizadas por isoenzimas de la subfamilia citocromo P450 3A (CYP3A). Además, en diferentes estudios *in vitro* se confirmaron las propiedades inhibitorias de algunos macrólidos sobre la actividad catalítica estas isoenzimas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar *in vitro* el efecto del macrólido tilmicosina sobre el metabolismo CYP3A-dependiente, utilizando cortes laminares de tejido hepático de bovinos como modelo de estudio. Se obtuvieron muestras del parénquima hepático de tres (3) bovinos. Se prepararon cortes laminares (*slices*) de tejido hepático (~20 mg) operando un micrótopo Brendel-Vitron® sumergido en un buffer Krebs oxigenado (O₂/CO₂: 95/5). Los *slices* fueron incubados (37°C) durante 6 h en el medio de cultivo E de Williams (Merck) bajo una atmósfera de O₂/CO₂ (95/5). La viabilidad del tejido hepático se evaluó por histopatología y a través de la medición del contenido tisular de glutatión reducido (GSH) y oxidado (GSSG). Los cortes laminares se incubaron con testosterona (200 µM) en ausencia (controles) y en presencia de tilmicosina (0.75 y 7.5 µg/mL). Para cada condición, se incubaron 3 *slices* de cada muestra de parénquima hepático. Se obtuvieron muestras del medio de cultivo entre 1 y 6 h para ser analizadas por HPLC. La actividad catalítica de CYP3A fue cuantificada mediante el cálculo de las tasas de aparición (nmol/h) de los metabolitos 6-beta- y 16-beta-hidroxitestosterona en el medio de incubación. Las tasas de aparición fueron lineales hasta las 4 h de incubación para el primer metabolito y hasta las 6 h para el segundo. En las incubaciones control, la tasa de aparición fue de 2.6±0.5 nmol/h y 2.1±0.6 nmol/h para los metabolitos 6-beta- y 16-beta-hidroxitestosterona, respectivamente. Solamente se observó inhibición (40%, p<0.05) de la formación CYP3A-dependiente del metabolito 16-beta-hidroxitestosterona (1.3±0.7 nmol/h) en presencia de 7.5 µg/mL de tilmicosina en el medio de cultivo. Existen diferentes mecanismos de inhibición de las enzimas que metabolizan xenobióticos. Los macrólidos tienen la capacidad de inhibir los citocromos de la subfamilia CYP3A mediante la formación de complejos metabólicos estables a nivel del sitio activo de estas enzimas. Esto fue observado en el presente estudio con 7.5 µg/mL de tilmicosina en el medio de cultivo. En el hígado bovino se expresan tres isoenzimas CYP3A: CYP3A28, CYP3A38 y CYP3A48. La formación de complejos metabólicos estables con estas isoenzimas podría ser la causa de interacciones farmacológicas de importancia clínica en la terapéutica de bovinos.