

Asociación de la expresión génica placentaria con el uso de levetiracetam en un modelo murino.

Ricardo Blanco-Castañeda^a, Yésica Zapata-Vazquez^b, Blanca P. Lazalde Ramos^b, Carlos Galaviz-Hernández^a, Martha Sosa-Macías^{a*}

^a Instituto Politécnico Nacional. CIIDIR Unidad Durango, Sigma 119, fracc. 20 de Noviembre II. C.P 34220. Durango, Dgo., México

^b Universidad Autónoma de Zacatecas, Laboratorio de Etofarmacología Biomédica. Campus UAZ siglo XXI, Carr. Zacatecas-Guadalajara Km 6, Ejido La Escondida. C.P. 98160. Zacatecas, México

*sosa.martha@gmail.com

Palabras clave: Placenta, levetiracetam, epilepsia, transportadores, metabolismo, antiepileptico

Introducción

Se estima que uno de cada 200 embarazos se encuentra expuesto a fármacos antiepilepticos (FAE). La exposición *in utero* a estos fármacos se ha asociado con complicaciones perinatales, malformaciones e incluso mortalidad infantil¹. Las mujeres con epilepsia requieren continuar su tratamiento durante el embarazo, ya que las convulsiones por sí solas pueden ser perjudiciales no solo para la madre sino también para el feto en desarrollo¹. La disminución en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas aumenta su porción libre (activa) y su eliminación, por lo tanto, se requiere reajustar el tratamiento. Lo anterior puede provocar una mayor exposición fetal a los fármacos que dependerá de la cantidad que se transfieren a través de la placenta². Los FAE modulan la expresión de algunos transportadores implicados tanto en el intercambio de nutrientes y hormonas esenciales, como en la eliminación de componentes dañinos para el feto³. Existe escasa información acerca de los efectos de los FAE de última generación, como el levetiracetam (LEV). Recientemente, estudios *in vitro* mostraron que LEV reduce la expresión del transportador RFC, encargado de la absorción placentaria de folato y de su transferencia al feto. Además, LEV disminuye la expresión de LAT1, OATP1A2 y OATP4A1, involucrados en el paso transplacentario de la hormona tiroidea materna en etapas tempranas de la gestación⁴. El impacto de los FAE como el LEV sobre los transportadores placentarios es poco conocido. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del LEV sobre la expresión de transportadores placentarios de hormonas, nutrientes y fármacos, y correlacionar su expresión con la concentración sérica del fármaco, en un modelo murino.

Metodología

Se emplearon ratones Balb-c preñadas divididos en cuatro grupos, dos experimentales y dos grupos control (n = 10). Se les administró una dosis de 100 mg/kg de peso de LEV cada 24 horas. Se realizó sacrificio los días 13 y 18 de gestación, en el que se obtuvo suero para la medición de LEV mediante HPLC-UV. Además, se extrajo ARN placentario, se sintetizó ADNc y se evaluó la expresión de los genes *Slc7a11*, *Lat1*, *Slco4a1*, *Folr1* y *Slc19a1* por PCR tiempo real mediante $\Delta\Delta Ct$. Las diferencias en los niveles de expresión génica se determinaron con la prueba de U de Mann-Whitney. La correlación entre las concentraciones séricas de LEV y la expresión génica placentaria se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados y discusión

Los resultados muestran una tendencia a la sobreexpresión de tres transportadores placentarios en el día 18, lo cual puede estar

relacionado con la concentración sérica de LEV. Este fármaco podría alterar la concentración de aminoácidos, electrolitos y pH; factores que son importantes para que la expresión proteica se lleve a cabo⁵.

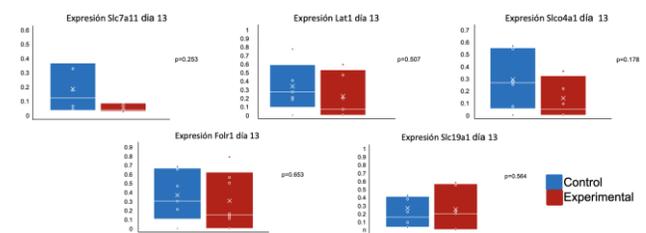


Fig. 1. Expresión génica placentaria de los grupos control vs. experimental día 13 de gestación.

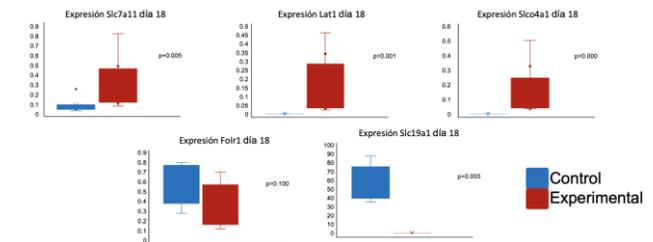


Fig. 2. Expresión génica placentaria de los grupos control vs. experimental día 18 de gestación.

Conclusión

La administración de LEV durante la gestación en un modelo murino altera la expresión placentaria de proteínas transportadoras de folatos, hormona tiroidea y aminoácidos. Dicha alteración puede interferir en el desarrollo fetal y del recién nacido, por lo tanto, se requieren más estudios para determinar esta repercusión tanto en el modelo estudiado como en el humano.

Referencias

- Daud, A. N. A.; Bergman, J. E. H.; Bakker, M. K.; Wang, H.; de Walle, H. E. K.; Plösch, T.; Wilffert, B. *Pharmacogenomics*.2014,15(7), 1029–41.
- Pennell, P. B. *Neurology*.2003,61,S35–S42
- Prouillac, C.; Lecoeur, S. *Drug Metab. Dispos*.2010,38(10),1623–1635.
- Rubinchik-Stern, M.; Shmuel, M.; Eyal, S. *Epilepsia*.2015,56(7), 1023–1032.
- Koppula P.; Zhang Y.; Zhuang L.; Gan B. *Cancer Commun*.2018,38 :12,1-13.