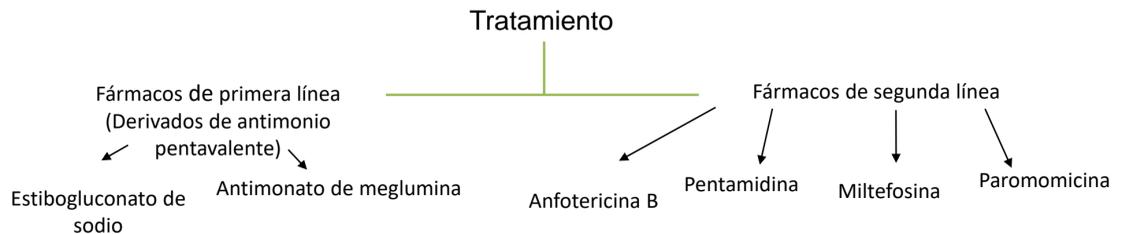
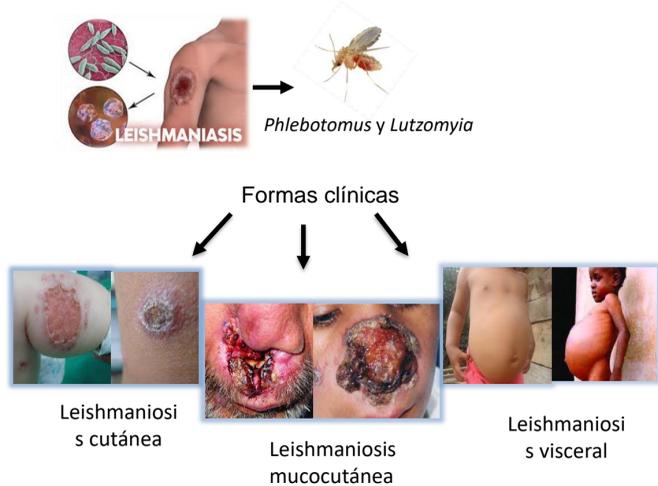


Reciclaje farmacológico como estrategia promisoría en el descubrimiento de nuevos productos con actividad antileishmanial

AUTORES: Kirenia Oliva Pereiro¹, Ebis Patricia Navarro Pena², Laura Machín Galarza³, Lianet Monzote Fidalgo⁴

Introducción



- Enfermedad causada por parásitos intracelulares del género *Leishmania*
- Se transmite por la picadura de vectores de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*
- Clasificada como enfermedad tropical desatendida (ETD)
- El tratamiento convencional presenta graves efectos adversos

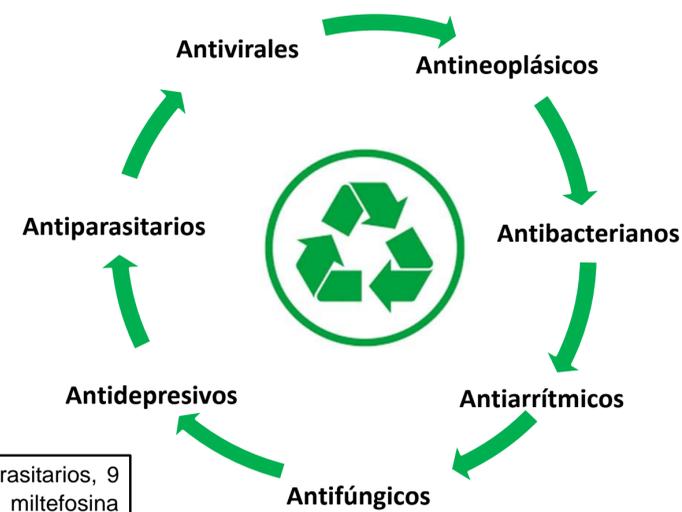
- Reposicionamiento de fármacos**
- Se basa en demostrar una nueva actividad terapéutica para un medicamento que existe para el tratamiento de otra enfermedad
 - Es una estrategia rápida, económica y promisoría para el descubrimiento de fármacos útiles para enfermedades tropicales desatendidas

Objetivo general:

Evaluar la actividad antileishmanial de fármacos que se utilizan en la clínica para el tratamiento de diferentes enfermedades.

Objetivos específicos:

1. Determinar la actividad antileishmanial de fármacos que se utilizan en la clínica para el tratamiento de diferentes enfermedades sobre promastigotes de *L. amazonensis*.
2. Seleccionar los fármacos con mayor selectividad antileishmanial acorde a la citotoxicidad sobre macrófagos peritoneales de ratón BALB/c.
3. Evaluar la actividad antileishmanial de fármacos que se utilizan en la clínica para diferentes enfermedades sobre amastigotes intracelulares de *L. amazonensis*.
4. Identificar las posibles dianas terapéuticas de los fármacos seleccionados como promisorios mediante un estudio *in silico*.



Materiales y métodos

- Se evaluó la actividad antileishmanial de 26 fármacos que se utilizan en la clínica para diferentes enfermedades, de ellos 11 antiparasitarios, 9 antifúngicos y 6 antineoplásicos utilizando en cada grupo como fármaco de referencia la pentamidina, la anfotericina B y la miltefosina respectivamente.
- Se determinó la CI_{50} de los fármacos sobre promastigotes de *L. amazonensis*
- Se determinó la CC_{50} sobre macrófagos peritoneales de ratones de la línea BALB/c
- Se calculó el índice de selectividad como CC_{50}/CI_{50}
- Fueron seleccionados como promisorios aquellos productos que mostraban un $IS > 10$ y evaluados sobre amastigotes de *L. amazonensis*
- Una vez evaluados sobre amastigotes de *L. amazonensis*, los productos que mostraron una $CI_{50} < 10 \mu M$ fueron seleccionados como promisorios
- Estos productos fueron introducidos en el programa PASS-Online para identificar posibles dianas terapéuticas

Resultados:

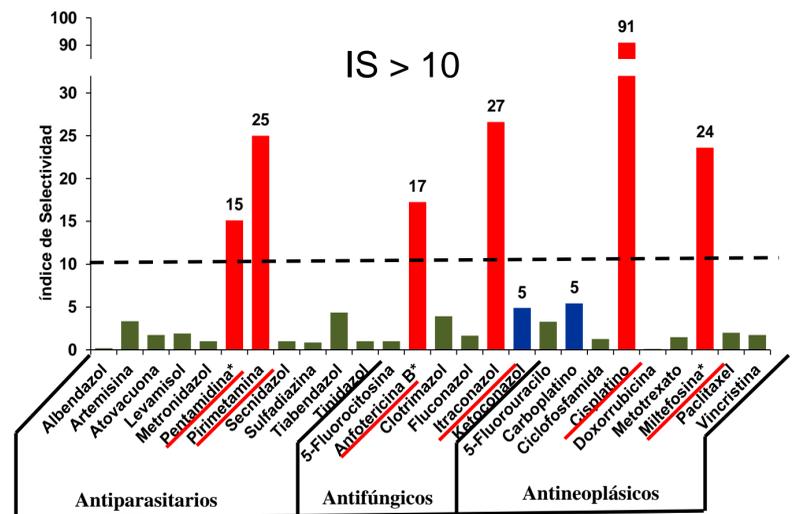


Grupo Farmacológico	# Compuestos Activos	CI_{50} media	CI_{50}
Antiparasitarios	54,5 % (n=6)	35,7 μM	0,4 – 113,8 μM
Antifúngicos	83,3 % (n=5)	42,7 μM	0,4 – 104,5 μM
Antineoplásicos	100 % (n=9)	36,1 μM	1,1 – 95,7 μM

Pirimetamina: $CI_{50} = 0,4 \mu M$, estadísticamente mejor que el fármaco de referencia de este grupo ($p < 0,05$)

Itraconazol: $CI_{50} = 1,4 \mu M$ en este grupo el fármaco de referencia muestra una mejor actividad

Cisplatino: $CI_{50} = 1,1 \mu M$ estadísticamente mejor que el fármaco de referencia de este grupo ($p < 0,05$)



$CI_{50} < 10 \mu M$

Grupo Farmacológico	Fármaco	CI_{50} (μM)
Antiparasitarios	Pirimetamina	36,5 ± 1,8
	Pentamidina	3,4 ± 0,6
Antifúngicos	Itraconazol	6,5 ± 0,3
	Anfotericina B	0,03 ± 0,002
Antineoplásicos	Cisplatino	8,3 ± 0,4
	Miltefosina	9,2 ± 0,4

Itraconazol: se sugirió como diana terapéutica su actividad Inhibitoria sobre la lanosterol 14- α desmetilasa

Cisplatino: debido a su estructura química no se encontró predicción, pero se conoce su actividad apoptótica en células tumorales.

Conclusiones:

- De los 26 fármacos estudiados, 20 (76,9 %) compuestos inhibieron el crecimiento de promastigotes de *L. amazonensis* y seis (23,1 %) mostraron una $CI_{50} < 10 \mu M$; lo cual demuestra la utilidad de la estrategia de reciclaje farmacológico para la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antileishmanial.
- Se seleccionaron seis fármacos con un $IS > 10$ según su citotoxicidad *in vitro* sobre macrófagos peritoneales de ratón BALB/c, los cuales pueden ser considerados como candidatos promisorios por su elevada selectividad.
- El itraconazol y el cisplatino, junto con los fármacos de referencia, demostraron una buena actividad antileishmanial sobre amastigotes intracelulares, lo que demuestra las potencialidades farmacológicas de estos compuestos sobre *L. amazonensis*.
- Para el itraconazol se identificó la inhibición de la enzima lanosterol 14- α desmetilasa como posible diana terapéutica mediante un estudio *in silico*, lo que permite sugerir el mecanismo molecular de este compuesto sobre *Leishmania* spp.