

## Explorando la potencialidad de compuestos organometálicos multifuncionales de Mn(I) como agentes contra *Trypanosoma cruzi*

Carolina Del Mármol [1], Gonzalo Scalese [1], Rodrigo Moreira [1], Analía Lima [2], Leticia Pérez Díaz [3], Ignacio Machado [4], Dinorah Gambino [1]

[1] Área Química Inorgánica, Facultad de Química, UdelaR. [2] Unidad de Bioquímica y Proteómica Analíticas, Institut Pasteur de Montevideo. [3] Sección Genómica Funcional, Facultad de Ciencias, UdelaR. [4] Área Química Analítica, Facultad de Química, UdelaR.

cdelmarmol@fq.edu.uy

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, constituye un grave problema de salud en América Latina y carece de una quimioterapia adecuada. La Química Inorgánica Medicinal contribuye al desarrollo de potenciales fármacos antiparasitarios.

En este trabajo se diseñaron cinco compuestos organometálicos de Mn(I), de fórmula fac-[Mn<sup>I</sup>(CO)<sub>3</sub>(NN)(CTZ)](PF<sub>6</sub>), incluyendo diferentes ligandos bioactivos con actividad anti-*T. cruzi*: derivados de la 1,10-fenantrolina (NN), y el azol clotrimazol (CTZ). Estos compuestos fueron exhaustivamente caracterizados en estado sólido y en solución, y se estudiaron propiedades fisicoquímicas de interés biológico: lipofilia y estabilidad en diferentes medios de relevancia biológica.

Se evaluó su actividad biológica contra *T. cruzi* en los estadios epimastigota y tripomastigota, y la toxicidad inespecífica en células mamíferas modelo (VERO). Los compuestos presentaron valores de EC<sub>50</sub> en el rango micromolar en ambos estadios (EC<sub>50</sub> tripomastigotas 0,59 - 4,45 μM) y moderada selectividad hacia el parásito. Se incursionó en el estudio de posibles mecanismos de acción, analizando los efectos en los blancos moleculares de los ligandos libres: ADN y la enzima lanosterol 14-α-desmetilasa. Para profundizar, también se realizaron estudios de metalómica (ingreso al parásito y asociación a biomoléculas), y de proteómica. El conjunto de resultados obtenidos se comparó con lo reportado previamente por nuestro grupo para los compuestos análogos de Re(I) (1). Para los resultados comparativos de lipofilia, se recurrió a modelos computacionales que racionalizarán las diferencias encontradas entre análogos de Mn(I) y Re(I). Los estudios realizados aportan conocimientos valiosos al área no explorada de compuestos antiparasitarios basados en Mn(I).

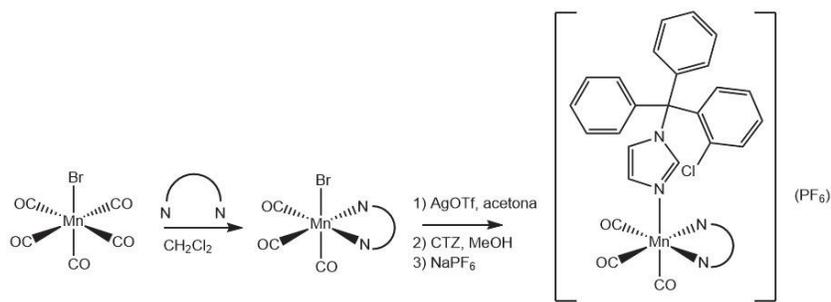


Figura 1: Esquema de síntesis de los compuestos fac-[Mn(CO)<sub>3</sub>(NN)(CTZ)](PF<sub>6</sub>)

### Referencias:

(1) M. Soba et al., Dalton Trans. 52, 1623-1641 (2023).