

## INTRODUCCIÓN

La Leishmania Visceral y la enfermedad de Chagas son enfermedades desatendidas causadas por los protozoarios *Leishmania infantum* y *donovani*, y *Trypanosoma cruzi* respectivamente. A pesar de la existencia de fármacos como son el Nifurtimox (Nfx) para la enfermedad de Chagas y Miltefosina (Mtf) para la Leishmaniasis, provocan efectos adversos altamente tóxicos haciendo el uso de estos limitados y de alto riesgo. Por estas razones, son necesarios nuevos fármacos que sean accesibles para países tercermundistas y eficaces en fases crónicas de la infección [1-2].

## METODOLOGÍA

1

### EVALUACIÓN DE COMPUESTOS

	1	2	3	4	5	6	
A	Cl <sub>50</sub> A+B *	$\frac{3}{4}$ Cl <sub>50</sub> A+B	$\frac{1}{2}$ Cl <sub>50</sub> A+B				1 <sup>era</sup> Combinación
B	$\frac{1}{4}$ Cl <sub>50</sub> A+B	Cl <sub>50</sub> C+D	$\frac{3}{4}$ Cl <sub>50</sub> C+D				2 <sup>da</sup> Combinación
C	$\frac{1}{2}$ Cl <sub>50</sub> C+D	$\frac{1}{4}$ Cl <sub>50</sub> C+D	C (-)				Control negativo: Dimetilsulfóxido
D	C (-)	C (+)	C (+)				Control positivo: Nfx ó Mtf

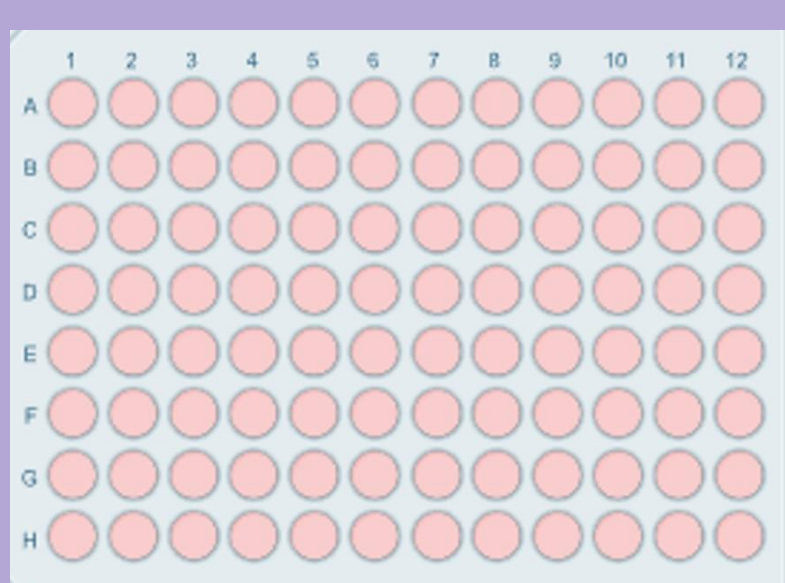
Combinación (fármacos + moléculas sintéticas de reposicionamiento) + parásitos (epimastigote *T.cruzi*/promastigota *L.infantum*) en fase exponencial

Se incuban por 5 días a 28°C. Se mide absorbancia a t=0 y t=5d y se calcula el porcentaje de inhibición de crecimiento (PI)

\*Cl<sub>50</sub>: concentración del compuesto capaz de provocar un 50 % de inhibición de crecimiento

2

### CITOTOXICIDAD EN MACRÓFAGOS



Combinación + J774.1.

Análisis de sobrevida por MTT

Concentraciones por triplicado de: 200µM; 100µM; 50µM; 25µM

Cálculo del Cl<sub>50</sub> e índice de selectividad (cociente entre Cl<sub>50</sub> en macrófagos y el Cl<sub>50</sub> en el parásito)



## OBJETIVOS

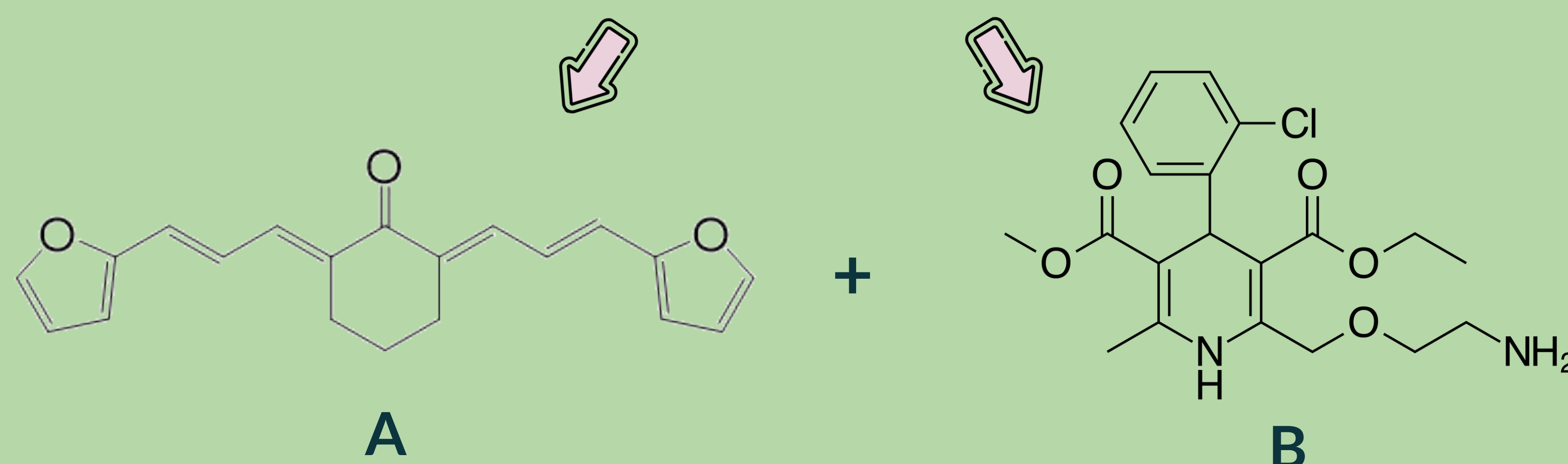
Estudiar la combinación binaria de moléculas sintéticas con fármacos de acción anti-protozoarios, estudiando la citotoxicidad de las combinaciones de moléculas más relevantes con efecto sinérgico.

## RESULTADOS

1

### EVALUACIÓN DE COMPUESTOS

Se probaron hasta el momento 24 combinaciones en cada parásito, siendo 5 sinérgicas en *L.infantum* hasta el momento. Siendo la más relevante:

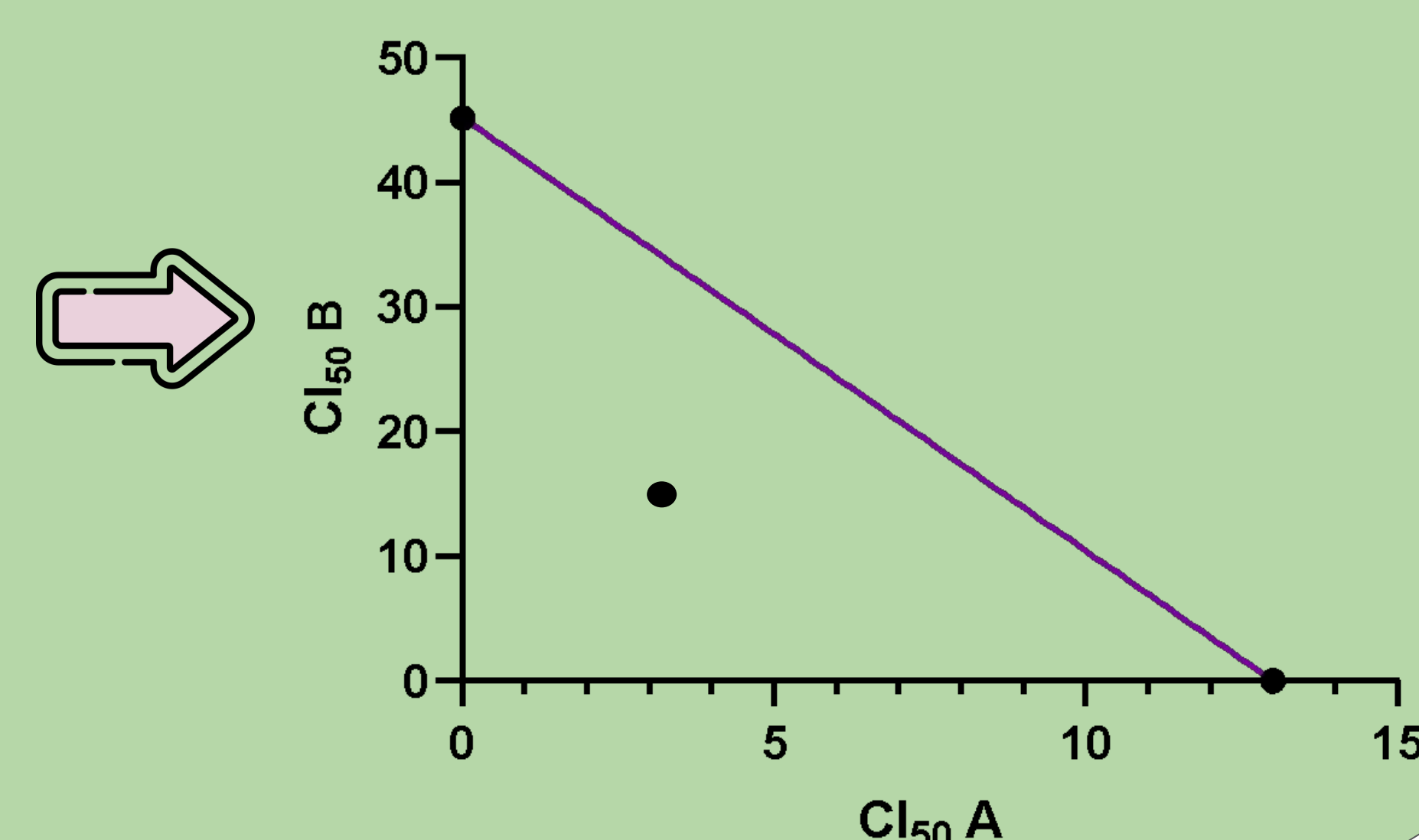


Con los valores obtenidos de PI se gráfica una sigmoidea (log([compuesto])/PI) con el fin de obtener el nuevo Cl<sub>50</sub> de la combinación.

Cl <sub>50</sub> e IS de A y B en <i>L.infantum</i> en monodosis y combinación		
Compuesto	A	B
Cl <sub>50</sub> Monodosis (uM)	13.0	45.2
Cl <sub>50</sub> Combinación (uM)	3.3	11.3
IS Monodosis	0,8	2,1
IS Combinación	7,1	2.0

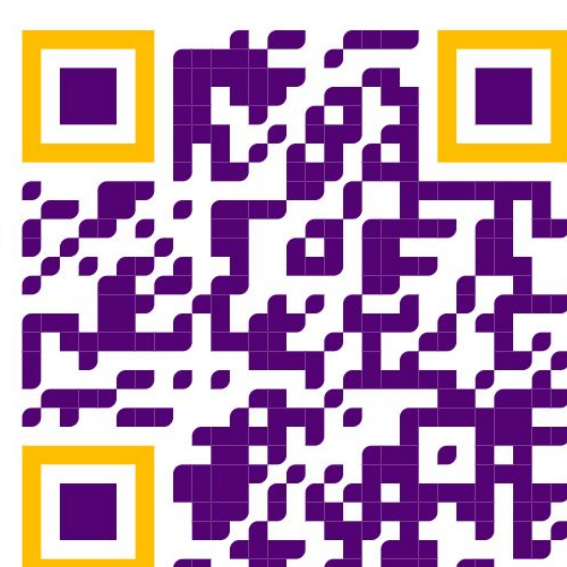
### ISOBOLOGRAMA A+B

Con el nuevo Cl<sub>50</sub> se realiza un isoblograma para concluir si la combinación fue sinérgica, aditiva o antagónica según el punto quede por debajo, sobre o por encima de la línea respectivamente.



## CONCLUSIONES

La combinación fue sinérgica tal y como se observa en el isoblograma, obteniendo un índice de selectividad en la combinación 7 veces mayor que en monodosis para el compuesto A, y el mismo para B. Esto hace que la combinación sea candidata para futuros estudios *in vivo* en el modelo murino de Leishmaniasis Visceral y posibles estudios preclínicos como puede ser la teratogenicidad.



## AGRADECIMIENTOS



## BIBLIOGRAFÍA

- [1]-Álvarez G, Perdomo C, Coronel C, Aguilera E, Varela J, Aparicio G, Zollessi FR, Cabrera N, Vega C, Rolón M, Rojas de Arias A, Pérez-Montfort R, Cerecetto H, González M. Multi-Anti-Parasitic Activity of Arylidene Ketones and Thiazolidene Hydrazines against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. *Molecules*. 2017; 22, 709.  
[2]-Aguilera, E, Sánchez C, Cruces M.E, Dávila B, Minini L, Mosquillo F, Pérez-Díaz L, Serna E, Torres S, Schini A, Sanabria L, Vera de Bilbao N.J, Yaluff G, Zollessi F.R, Ceilas L.F, Cerecetto H, Álvarez G. Preclinical Studies and Drug Combination of Low-Cost Molecules for Chagas Disease. *Pharmaceuticals*. 2023;16, 20.