

Acción biológica de derivados sintéticos del alcaloide indólico tetrahydro--carbolina sobre tripanosomátidos

Casasco A.¹, Muscia G.C.¹, Lopez-Arencibia A.², Lorenzo-Morales J.², Piñero J.², Petray B.P.¹, Frank, M.F.¹

¹IMPaM, Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; ²IUETSPC, Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

Contacto: aguscasasco@hotmail.com

La enfermedad de Chagas y la leishmaniasis son un importante problema de salud pública en nuestro país, principalmente en el norte, donde las áreas endémicas se solapan. La eficacia de los tratamientos es variable, dependiendo de la especie infectante y la etapa de infección, además de presentar efectos adversos y aumentar la resistencia parasitaria. Previamente, hemos demostrado la actividad de derivados de tetrahydro--carbolinas (C), alcaloides de tipo indólico con un núcleo tricíclico común, frente a distintos estadios parasitarios de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania spp.* El objetivo de este trabajo fue estudiar los posibles mecanismos de acción de estos compuestos. Luego de la incubación de epimastigotes y promastigotes (1×10^6 /ml) con la concentración inhibitoria 90 (CI_{90}) de las C, se realizaron los siguientes ensayos: tinción con *naranja de acridina* y observación por microscopía de fluorescencia para detectar cambios morfológicos y fisiológicos; tinción con *JC-1* (específico mitocondrias) para observar por fluorescencia posibles cambios en el potencial de membrana mitocondrial; incubación con el reactivo *CellTiter-Glo*® para detectar por luminiscen-

cia cambios en el contenido de ATP; tinción con colorante fluorescente *SITOX*® *Green* para observar cambios en la permeabilidad de la membrana celular; incubación con la sonda fluorescente *CellRox*® y observación por microscopía confocal para estudiar la aparición y concentración de especies reactivas del O_2 (ROS) en los parásitos; tinción con *Anexina-V/ioduro de propidio* para observar translocación de fosfatidilserina en la membrana celular; tinción con *Höchst 33342/ioduro de propidio* para observar por microscopía de fluorescencia condensación de la cromatina parasitaria. Luego del tratamiento de los parásitos con las C se detectó translocación de fosfatidilserina en la membrana plasmática, condensación de la cromatina, alteración del potencial de membrana mitocondrial, disminución del contenido de ATP y daño oxidativo por acumulación de ROS. No se observaron alteraciones en la permeabilidad de la membrana plasmática. Las C ensayadas inducen múltiples alteraciones que conducirían a la muerte celular programada de los parásitos probablemente por mecanismos de tipo apoptótico y autofagia.