

ORGANIZAN



ADHIEREN



63-ACEITES ESENCIALES COMO FUENTES DE COMPUESTOS MULTIBLANCOS PARA NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTIHELMÍNTICAS

Hernando, G.; Turani, O.; Rodríguez Araujo, N. y Bouzat, C.

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, 8000 Bahía Blanca, Argentina.
hernando@criba.edu.ar

Los aceites esenciales (AE) son populares en aromaterapia, industria farmacéutica, agronómica y alimentaria. En este estudio, nos enfocamos en los AE como un recurso natural de nuevos compuestos antihelmínticos, utilizando para su evaluación al modelo nematodo *Caenorhabditis elegans*. Combinamos ensayos de comportamiento de gusanos con registros electrofisiológicos en células para identificar AE con actividad antihelmíntica y revelar los componentes activos y mecanismos de acción. Encontramos que seis AE produjeron parálisis de gusanos con diferentes potencias (EC_{50} 0,02-2%). Para la identificación de sus blancos farmacológicos, nos centramos en los canales iónicos activados por ligandos (LGICs) implicados en la locomoción de los gusanos. Demostramos que gusanos mutantes que carecen del receptor de GABA, de dos receptores nicotínicos (L-AChR y N-AChR), o del canal de cloruro activado por glutamato (GluCl) son parcialmente resistentes a los AE y a un componente principal, trans-cinamaldehído (TC), indicando que estos receptores son los blancos farmacológicos. La combinación de TC con los antihelmínticos comerciales levamisol y monepantel mostró un efecto paralizante sinérgico, mientras que, con piperazina o ivermectina, el efecto fue antagónico. Para identificar las bases moleculares del efecto paralizante de TC, determinamos su acción sobre corrientes macroscópicas o canal único en células musculares de *C. elegans* o en sistemas de expresión heteróloga. TC redujo la frecuencia de apertura del canal L-AChR muscular ($\sim 55\%$ a $100 \mu M$) e inhibió las corrientes de GluCl. El análisis reveló que TC actúa como un inhibidor alostérico de varios LGICs conservados en nematodos. Nuestros resultados proponen a los AE como fuentes de compuestos naturales con perfiles polifarmacológicos prometedores para terapias antihelmínticas, y aportan datos acerca de las eficacias de combinaciones, que emergen como estrategias para disminuir la resistencia de los nematodos a los fármacos.