



ASOCIACION QUIMICA ARGENTINA

XXXII Congreso Argentino de Química

Buenos Aires, 12 al 15 de marzo de 2019

Avda. Santa Fe 1145 Buenos Aires, ARGENTINA

ISBN 978-987-47159-0-6

XXXII Congreso Argentino de Química ; compilado por Arturo Vitale. - 1a ed. -
Buenos Aires : Asociación Química Argentina, 2019.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: online
ISBN 978-987-47159-0-6

1. Ciencias Químicas. I. Vitale, Arturo, comp.
CDD 540

ISBN 978-987-47159-0-6



Autoridades de la Asociación Química Argentina

Comisión Directiva

Presidente: Dr. Carlos O. Cañellas

Vicepresidente: Dr. Alberto L. Capparelli

Secretaria: Dra. Alicia B. Pomilio

Prosecretario: Dr. Isaac Marcos Cohen

Tesorero: Dr. Arturo Vitale

Protesorero: Tco. Qco. Claudio Salvador

Director de Biblioteca: Dr. Máximo Barón

Vicedirectora de Biblioteca: Dra. Irene Dasso

Vocales Titulares

Dr. Angel Alonso

Dra. Stella M. Battista

Dr. Eduardo A. Castro

Dr. Pablo Duchowicz

Dr. Alberto Lazarowski

Dr. Jorge Ciprian Ollivier

Lic. Enrique Rodger

Vocales Suplentes

Dr. Luis Bruno-Blanch

Dr. Franco Cabrerizo

Dra. Alicia Jubert

Dr. Gustavo Ruiz

Órgano de Fiscalización

Titulares

Dr. Juan M. Castagnino †

Dr. Andrew Mercader

Dr. Víctor Szewczuk

Suplentes

Dr. Mario Feliz

Revista Industria y Química

Director: Dr. Alberto L. Capparelli

Comité de Redacción: Dr. Mariano Fonticelli, Dra. Lydia Galagovsky y Tco. Qco. Claudio Salvador.

Revista Anales de la Asociación Química Argentina

Directora: Dra. Susana Larrondo

Coordinador de Cursos

Tco.Qco. Claudio Salvador

XXXII Congreso Argentino de Química Buenos Aires, 12 al 15 de marzo de 2019

Comité Científico

- Dra. Cristina Añon
- Dr. Enrique Baran
- Dra. Diana Bekerman
- Dra. Maria del Pilar Buera
- Dr. Ernesto Calvo
- Dr. Isaac Marcos Cohen
- Dra. Rosa Erra Balsells
- Dra. Alicia Fernandez Cirelli
- Dra. Nilda Fink
- Dr. Mariano Fonticelli
- Dra. Lydia Galagovsly
- Dra. Susana Larrondo
- Dra. Nelida Peruchena
- Dra. Sandra Signorella
- Dr. Rolando Spanevello
- Dra. Mabel Tomás
- Dra. Noemí Elisabeth Walsøe de Reca
- Dra. Liliana Gassa
- Dr. Sebastian Cavalitto
- Dr. Damian Marino
- Dr. Carlos Cobos
- Dr. Ezequiel Wolcan
- Dr. Andrew Mercader
- Dr. Pablo Romanelli
- Dra. Rosana Lobayan
- Dr. Hectir Odetti
- Dra. Sandra Hernandez
- Dra. Rosario Soriano
- Dra. Cecilia Castells
- Dra. Alicia Penissi
- Prof. Dr. Alan Talevi

Comité Organizador

AQA :: Asociación Química Argentina

Presidente: Dr. Carlos O. Cañellas

- Dr. Ángel Alonso
- Dra. Stella M. Battista
- Dr. Juan Miguel Castagnino †
- Dr. Jorge Ciprian Ollivier
- Dra. Irene Dasso
- Dra. Alicia Jubert
- Dr. Andrew Mercader
- Lic. Enrique Rodger
- Dr. Víctor D. Szewczuk
- Dr. Máximo Barón
- Dr. Alberto L. Capparelli
- Dr. Eduardo A. Castro
- Dr. Isaac Marcos Cohen
- Dr. Pablo Duchowicz
- Dr. Alberto Lazarowski
- Dra. Alicia B. Pomilio
- Tco. Qco. Claudio Salvador
- Dr. Arturo A. Vitale

**REPOSICIONAMIENTO DE BLANCOS MOLECULARES COMO ESTRATEGIA
PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS CONTRA LA
TOXOPLASMOSIS**

Lucas N. Alberca¹, Roque C. Dietrich¹, Franco N. Caram¹, Agustina Ganuza², Luciana Gavernet¹, María M. Corvi², Alan Talevi¹

¹ Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Calles 47 y 115, La Plata (1900), Buenos Aires, Argentina. Mail: atalevi@biol.unlp.edu.ar

² Laboratorio de Bioquímica y Biología Celular de Parásitos, Instituto Tecnológico de Chascomús (INTECH), CONICET, Universidad Nacional de San Martín. Intendente Marino Km 8.2, B7130 Chascomús, Buenos Aires, Argentina

Introducción

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa causada por el parásito protozoario *Toxoplasma gondii*. La infección puede contraerse a través de la ingesta de carne cruda o poco cocida, leche sin pasteurizar, trasplante de órganos, transfusión de sangre, por transmisión vertical, por contacto directo con las heces de felinos infectados o incluso por ingesta de oocistos esporulados en agua o comida [1]. El *reposicionamiento de blancos moleculares (target repurposing)* implica evaluar compuestos con probada actividad sobre determinado blanco molecular (humano o no) en ortólogos de otra especie [2, 3]. Esta aproximación ha despertado particular interés en el campo de las enfermedades infecciosas y, en particular, de las enfermedades desatendidas.

Recientemente reportamos la actividad tripanocida de cisaprida (proquinético), cinarizina (anti-cinetosis) y paroxetina (antidepresivo), verificando que estas tres drogas inhiben la captación de putrescina en *Trypanosoma cruzi* [4-6]. Considerando que *T. gondii* es auxótrofo para poliaminas [7], en el presente trabajo evaluamos el efecto de estos compuestos en el agente etiológico de la toxoplasmosis.

Materiales y métodos

Para la puesta a punto del ensayo de citotoxicidad de las drogas sobre las células hospedadoras, se incubaron fibroblastos humanos (células hTERT) en placas de 96 pocillos durante 24 hs y luego se cambió el medio con otro conteniendo las distintas drogas en las siguientes concentraciones: 0 (DMSO); 195 nM; 390 nM; 781 nM; 1,562 µM; 3,125 µM; 6,25 µM; 12,5 µM; 25 µM y 50 µM. Las células se incubaron durante 96 hs en condiciones estándares de cultivo y la citotoxicidad se determinó mediante

reducción del bromuro de 3 (4,5 dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólico (MTT), leyéndose la absorbancia a 570 nm.

Para el ensayo con parásitos, se crecieron fibroblastos en placas de 96 pocillos durante 24 hs y luego se agregaron 4.000 parásitos fluorescentes (expresan la proteína fluorescente roja) por pocillo. Luego de 4 hs, se incubaron los parásitos en presencia de las drogas (0 (DMSO); 195 nM; 390 nM; 781 nM; 1,562 μ M; 3,125 μ M y 6,25 μ M) durante 4 días en condiciones estándar de cultivo y 96 hs post-infección se midieron los valores de fluorescencia (excitación 544 nm y emisión 590 nm) desde abajo de la placa utilizando un lector de placas BioTek Synergy. Los datos se expresaron como porcentaje de fluorescencia respecto del control con DMSO (100% fluorescencia) y se analizaron utilizando el software GraphPad Prism 6.0.

Resultados

En el caso de cinarizina, no fue posible observar un efecto sobre *T. gondii* dependiente de la concentración a las concentraciones ensayadas. No obstante, se observó un efecto antitoxoplasmático concentración-dependiente tanto para cisaprida ($IC_{50} = 5,9 \mu$ M, Intervalo de confianza 95%: 2,986 - 11,75 μ M) como para paroxetina ($IC_{50} = 2,4 \mu$ M, Intervalo de confianza 95%: 1,784 - 3,281 μ M). En el caso de paroxetina, se estimó un índice de selectividad (con respecto a la célula hospedadora) similar a 5, mientras que en el caso de cisaprida el índice de selectividad estimado fue >8 (ausencia de efecto citotóxico significativo en la célula hospedadora a concentración 50 μ M).

Conclusiones

Hemos aportado evidencia de la aplicabilidad del reposicionamiento de blancos moleculares para identificar potenciales nuevos tratamientos contra la toxoplasmosis. Tanto paroxetina como cisaprida demostraron actividad antitoxoplasmática dependiente de la concentración; en particular, considerando la selectividad, cisaprida parece tener mejor perfil de seguridad, erigiéndose como un potencial nuevo tratamiento seguro contra la toxoplasmosis.

Referencias

[1] Vaz RS et al. Field Actions Science Reports 2011; Special Issue 3. [2] Klug DM et al. Bioorg Med Chem Lett 2016; 26: 2569. [3] Pollastri MP & Campbell RK. Future Med Chem 2011; 3: 1307. [4] Alberca LN et al. J Comput Aided Mol Des 2016; 30: 305. [5] Dietrich RC et al. Eur J Med Chem 2018; 149: 22. [6] Alberca LN et al. Front Cell Infect Microbiol 2018; 8: 173. [7] Cook T et al. Microbiology 2007; 153: 1123.