

Vol. 111 N° Especial

ISSN 2545-8655

# ANALES DE LA ASOCIACIÓN QUÍMICA ARGENTINA



Abril-Mayo  
2024



# Anales de la Asociación Química Argentina

*Editada desde 1913*

## **Editor en Jefe**

Dr. Alberto Lazarwoski

## **Editora Invitada**

Dra. Laura Harburguer

## **Comité Editorial**

Dra. Alicia Fernández Cirelli

Dra. Alicia B. Pomilio

Dr. Angel Alonso

Dr. Alberto L. Capparelli

Dr. Eduardo A. Castro

Dra. Norma B. D'Accorso

Dr. Arturo Vitale

## **Comité Académico Asesor**

Dra. Aida Ben Altabef - Universidad Nacional de Tucumán - INQUINOA-

CONICET Dr. Ernesto Calvo – INQUIMAE (UBA-CONICET)

Dr. José Luis Crudo -Jefe Div. Radiofarmacia Básica y aplicada -

CNEA Dr. Carlos O. Della Védova – CEQUINOR (UNLP-CONICET)

Dra. Rosa Erra-Balsells – CIHIDECAR (UBA-CONICET)

Dra. Susana A. Larrondo - UNIDEF-MINDEF-

CONICET Dra. Marta Litter – CNEA-CONICET

Dra. Alicia Penissi – Instituto de Histología y Embriología “Dr. Mario H.

Burgos” Dr. Gustavo Romanelli - Centro de Investigación y Desarrollo en

Ciencias Aplicadas Dr. Jorge Ronco (CONICET -UNLP)

Dr. Rolando Spanevello – Instituto de Química de Rosario (UNR – CONICET)

Dra. Noemí E. Walsøe de Reca - UNIDEF-MINDEF-CONICET

Dr. Roberto J. J. Williams – INTEMA (UNMdP – CONICET)

## **Comité Científico Internacional**

Prof. Sylvio Canuto - Instituto de Física da Universidade de São Paulo, Brasil

Prof. Juan M. Díez Tascón - Instituto Nacional del Carbón, INCAR-CSIC, Oviedo, España

Prof. José Elguero - Instituto de Química Médica, Cons. Sup. de Inv. Cient., Madrid, España

Prof. Ivan Gutman - Physical Chemistry, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia Prof.

Arsenio Muñoz de la Peña - Universidad de Extremadura, Badajoz, España

Prof. Emeritus Francisco Tomás Vert - University of Valencia, España

## **Asistente Editorial**

Lic. Cristina E. Corbellani

e-mail: [anales.aqa@gmail.com](mailto:anales.aqa@gmail.com)

Registro de Propiedad Intelectual N° 164.756

## **Asociación Química Argentina**

Sánchez de Bustamante 1749, 1425 Buenos Aires, Argentina

TE/FAX: 54-11-4822-4886

<http://www.aqa.org.ar>



## Comité Organizador

Prof. Dr. Alan Talevi (UNLP, LIDeB)  
Prof. Dra. Luciana Gavernet (UNLP, LIDeB)  
Prof. Dra. Manuela E. García (UNC, IMBIV)  
Dr. Leonardo Riafrecha (UNLP, CEDECOR)  
Dr. Denis Prada Gori (UNLP, LIDeB)  
Lic. Maximiliano Fallico (UNLP, LIDeB)  
Lic. Estefanía Peralta (UNLP, LIDeB)  
Lic. Giuliana Muraca (UNLP, LIDeB)  
Farm. Virginia Chaulet (UNLP, LIDeB-IIFP)  
Lic. Macarena S. Le Pors (UNLP, CEDECOR)

Prof. Dr. Pedro Colinas (UNLP, CEDECOR)  
Prof. Dra. Carolina Bellera (UNLP, LIDeB)  
Dra. Melisa E. Gantner (UNLP, LIDeB)  
Dr. Lucas Alberca (UNLP, LIDeB)  
Dr. Santiago Ruatta (UNLP, LIDeB)  
Farm. Ignacio Ceccato (UNLP, LIDeB)  
Lic. Franco Caram (UNLP, LIDeB)  
Lic. Emilia Barrionuevo (UNLP, LIDeB)  
Lic. Santiago Rodriguez (UNLP, LIDeB-INIBIOLP)

## Comité Científico

Dr. Lucas Alberca (UNLP-LIDeB)  
Prof. Dra. Mariela Bollini (UBA-CIBION-CONICET)  
Prof. Dr. Pedro Colinas (UNLP-CEDECOR-CIC)  
Dra. Melisa E. Gantner (UNLP-LIDeB)  
Prof. Dra. Luciana Gavernet (UNLP-LIDeB)  
Prof. Dr. Ignacio León (CEQUINOR-CONICET-UNLP)  
Prof. Dra. Rosana I. Misico (UBA-UMYMFOR)  
Prof. Dr. Javier Ramírez (UMYMFOR-UBA-CONICET)  
Dr. Leonardo Riafrecha (UNLP-CEDECOR-CIC)  
Prof. Dr. Sergio H. Szajnman (UBA-UMYMFOR)

Prof. Dra. Carolina Bellera (UNLP-LIDeB)  
Prof. Dra. M. E. Buden (UNC-INFIQC-CONICET)  
Prof. Dr. FJ. Durán (UMYMFOR-UBA-CONICET)  
Prof. Dra. M E. García (UNC-IMBIV-CONICET)  
Prof. Dr. DC Gerbino (IUNS-INQUISUR-CONICET)  
Dra. Florencia Martini (QUIMEFA-UBA-CONICET)  
Prof. Dr. Carlos Pungitore (INTEQUI-UNSL-CONICET)  
Prof. Dra. Ma. Inés Ragone (GFYEYEC-FCE-UNLP)  
Dr. Sebastián Scioli Montoto (UNLP - LIDeB)  
Prof. Dr. Alan Talevi (UNLP-LIDeB)

## Auspicios



CONICET



LA PLATA  
CENTRO CIENTIFICO TECNOLÓGICO



Colegio de Farmacéuticos  
de la Provincia de Buenos Aires

## Sponsors Oro



TECNOCLEAR



## Sponsors Plata



# Programa

## Día 1 | Jueves 11 de abril

### Acreditación

8:30 - 9:00

### Bienvenida y Presentación

9:00 - 9:30

Pro. Dr. Mauricio F. Erben- Decano de la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP

Dr. Alan Talevi-Director Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB - UNLP)

Dr. Pedro A. Colinas- Director Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos (CEDECOR-UNLP-CIC)

Dr. Carlos Oscar Cañellas- Presidente de la Asociación Química Argentina

## CONFERENCIAS

### Sesión 1

9:30 - 9:50

#### **Mariela Bollini-**

Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION-CONICET)

“Avances en el desarrollo de antivirales contra el virus del chikungunya: un enfoque integral desde estudios farmacocinéticos hasta ensayos de eficacia y seguridad”

9:50- 10:10

**Luiz Carlos Dias-** Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

“The MINDI Consortium: Discovering new drugs for the most neglected”

10:10 - 10:30

**Eduardo Manta-** Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Univ. de la República. Uruguay-

“El entorno de innovación Parque Científico y Tecnológico de Pando (PCTP) – Instituto Polo Tecnológico de Pando (IPTP) de Facultad de Química. Una herramienta para el apoyo del desarrollo científico y tecnológico del país”

### Coffee Break (10:45 - 11:20)

### Sesión 2

11:20 - 11:40

**Darío Gerbino.-**Instituto de Química del Sur (INQUISUR-UNS-CONICET)

“Síntesis sostenible de chalconas: Un aproximación innovadora para el desarrollo de nuevos antihelmínticos”

11:40 - 12:00

**Viviana C. Blank-**Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas “Prof. Alejandro Paladini”

(QUIFIB-UBA-CONICET)

“Acción antimetastásica y antiangiogénica de un novedoso derivado de penicilina en melanoma”

12:00 - 12:20

**Graciela Pinto Vitorino** Cátedra de Química Medicinal, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco.

“Química supramolecular de fluoroquinolonas y sulfonamidas antibacterianas: diseño y evaluación de nuevos aductos”

12:20 - 12:40 (Conferencia Virtual)

#### **Exequiel Porta**

UCL School of Pharmacy, University College London (UCL)

“Navegando en el océano de moléculas: Sondas Químicas como brújulas en el descubrimiento de fármacos”.

### Almuerzo Libre (13:00 - 14:00)

14:10 - 14:30 (Conferencia Virtual)

**Claudio T. Supuran-** Neurofarba Department, Università di

Firenze “Carbonic anhydrases inhibitors: Theragnostic agents for hypoxic tumor”.

14:30- 14:50

#### **Valeria P. Sülsen**

Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA-UBA-CONICET)

“Relevancia de los productos naturales en el proceso de descubrimiento de fármacos”

14:50 - 15:10

#### **Mario A. Quevedo**

Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-UNC-CONICET)

“Diseño de inhibidores covalentes dirigidos de Cruzipaina: esfuerzos químico-medicinales modernos sobre un blanco clásico”

### Coffee break (15:30-16:00)

#### Sesión 4

16:00 - 16:20

**Carolina Bellera**- Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB-UNLP) “LIDeB tools: Aplicaciones Web Quimioinformáticas de código abierto”

16:20 - 16:40

**Martín Lavecchia**-Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR-UNLP-CONICET)  
“Desarrollo y aplicación de herramientas computacionales asistiendo al modelado computacional de sistemas de interés biológico”

16:40 - 17:00

**Manuel Ibarra**- Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República.Uruguay.  
“Farmacometría en el desarrollo de nuevos medicamentos”

17:15 - 17:30

**Sergio Polo**- Soluciones Analíticas  
“Cromatógrafos líquidos acoplados a espectrómetros de masa como herramientas clave para la química medicinal”

---

### Sesión de Posters

17:30 - 19:00

---

## Día 2 | Viernes 12 de abril

#### Sesión 1

9:00 - 9:20

**Marcelo Comini**- Institut Pasteur Montevideo  
“Aporte desde Uruguay al descubrimiento de inhibidores de la replicación de SARS-CoV-2”

9:20 - 9:40

**Fernando Durán**-Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a la Química Orgánica (UMYMFOR-UBA-CONICET)  
“Antimicrobianos de espectro reducido, desarrollo de nuevos inhibidores de la enzima MmpL3 en Micobacterias”

9:40 - 10:00

**Sofía Acevedo**- Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a la Química Orgánica, (UMYMFOR-UBA-CONICET)  
“Aplicaciones de reacciones multicomponente en la síntesis de pseudo productos naturales”

10:00 - 10:20

**Leonardo E. Riafrecha**- Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos (CEDECOR-UNLP-CIC) “Glicoinhibidores de anhidrasa carbónica como antitumorales y antibacterianos”

### Coffee Break (10:40 - 11:10)

#### Sesión 2

11:10 - 11:30

**María Cruz Mollo**- Departamento de Química Orgánica, FFyB- UBA  
“Identificación de nuevos hits de “MMV global health priority box” como inhibidores de proteasas de flavivirus”

11:30 - 11:50

**Manuela E. García**- Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-UNC-CONICET) “Búsqueda de Compuestos Bioactivos de Origen Natural: Un Enfoque Multidisciplinario”

11:50 - 12:10

**Margot Paulino**- Facultad de Química, Universidad de La República. Uruguay. “Abrazando ideas y tendiendo puentes entre las Ciencias Químicas/Bioquímicas, y la Medicina Química”

12:10 - 12:30

**Gloria Serra**- Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química Universidad de La República. Uruguay. “Macrocielos peptídicos como compuestos bioactivos prometedores”

**Almuerzo Libre (12:50 - 14:00)**

### **Sesión 3**

14:10 - 14:30

**Ignacio León**- Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR- CONICET-UNLP)  
“Desarrollo de nuevas metalodrogas para el tratamiento del osteosarcoma humano”

14:30 - 14:50

**Mario Martínez**- Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a la Química Orgánica (UMYMFOR-UBA-CONICET)  
“Funcionalización de esteroides orientados hacia la diversidad estructural”

14:50-15:10

**Dinorah Gambino**-Facultad de Química, Universidad de la República-Uruguay. “Compuestos organometálicos como agentes antiparasitarios”

15:25 - 15:40

**Fernando Iñón**-Director Técnico JENCK  
“Comparación de tecnología en cromatografía líquida acoplada a Espectrometría de masas para cuantificación y caracterización”

15:40 - 15:55

**Carlos Oscar Cañellas**- Sponsor Tecnonuclear  
“Imagenología molecular. Diagnóstico y terapia con radiofármacos.”

---

### **Sesión de Posters**

**16:00 - 17:30**

---

17:30 - 18:00

**Cierre de las Jornadas a cargo de Dres. Talevi y Colinas**

---

18:00 - 19:00

**Reunión Anual de la Red Argentina de Química Medicinal** Coordina Guillermo Labadié (IQUIR-CONICET)



La Asociación Química Argentina continuando con su misión de promover las ciencias químicas decidió el año pasado realizar en el 2024 las Primeras Jornadas Rioplatenses de Química Medicinal “Diseño y síntesis de fármacos y cribado farmacológico”.

Esto significó un desafío enorme dado la actual coyuntura nacional y el lograr convocar a la enorme cantidad de profesionales de esta especialidad que hoy nos acompañan no hace más que reafirmar que nuestra decisión fue correcta.

Esperamos que el intercambio de conocimientos sea fructífero y permita establecer redes de colaboración científica que al trabajar mancomunadamente logren optimizar conocimientos, recursos humanos y tecnológicos.

En esta ocasión la Universidad Nacional de La Plata nos abrió las puertas del Centro de Posgrado S. Karakachoff en donde durante dos días no solo nos conoceremos mejor, sino que, además, desarrollaremos proyectos que esperemos la realidad no los destruya.

La mayoría de los participantes a estas reuniones somos el producto de uno de los orgullos que puede mostrar nuestro país al mundo; una educación pública gratuita y de excelencia que no pregunta a los alumnos de dónde vienen, sino que quieren hacer e iguala criterios y formación académica. Somos miembros de una sociedad en donde sus componentes anhelan progresar y la educación es una de las herramientas fundamentales.

Basándome en el objetivo de esta reunión entre hermanos rioplatenses quisiera recordar a dos baluartes de nuestra cultura.

Dijo Eduardo Galeano que “Vivimos en un mundo en donde el funeral es mas importante que el muerto; la boda mas que el amor, el físico mas que el intelecto. Vivimos en la cultura del envase que desprecia el contenido”

Dijo el Dr. Bernardo Housay “Los países ricos son porque dedican dinero en el desarrollo científico y tecnología y los países pobres lo siguen siendo porque no lo hacen. La ciencia no es cara, cara es la ignorancia”

Ellos hace ya varios años percibían una realidad que hoy nos ha arrollado a través del menosprecio de los que trabajamos en el sistema educativo, de salud, de cultura, de ciencia y tecnología, etc.

Tratemos de que estas jornadas contribuyan, dentro de lo posible, en que la única puerta de utilicen los recursos humanos que hacen a estos sistemas sea la de las aulas, hospitales, academias, laboratorios, etc. y no la de los aeropuertos.

Espero disfruten de estas jornadas y las puertas de la Asociación Química Argentina, una de las instituciones de la ciencia con mas historia en nuestro país, siempre estarán abiertas.

Muchísimas gracias

**Dr. Carlos O Cañellas**

*Presidente de la Asociación Química Argentina*



En un mundo donde las tecnologías de la información han facilitado enormemente los vínculos a distancia, reivindicamos el encuentro personal, cara a cara, como complemento irremplazable del contacto virtual.

La disciplina que nos convoca en las I Jornadas Rioplatenses de Química Medicinal es multifacética, formada en la confluencia de campos del conocimiento afines pero disímiles, que se nutren recíprocamente, y que ningún individuo o grupo humano pueden abarcar en su totalidad. Encontrarnos, humana y científicamente, es por lo tanto una necesidad ineludible. El duro escenario actual de nuestros países y nuestra región, por otra parte, también hacen imperativa la asociación entre grupos e instituciones con objetivos comunes. La meta última, a veces difusa, aparentemente remota, es, en definitiva, una de carácter social. Contribuir a la cura y/o a la prevención de la enfermedad, por un lado, y al desarrollo de nuestras economías nacionales y regionales desde un área estratégica.

Con esta perspectiva, crear y fortalecer lazos para transitar ese camino con firmeza, les damos la bienvenida a las I Jornadas Rioplatenses de Química Medicinal en la ciudad de La Plata.

**Dr. Alan Talevi y Dr. Pedro Colinas**

*Presidencia de las Jornadas*



La primeras Jornadas Rioplatenses de Química Medicinal, constituyen un paso adelante en la participación coordinada y fraterna de nuestros científicos, en un campo de alto impacto y de suma importancia por lograr la combinación de ciencias tales como las biomédicas, farmacológicas, biológicas, química, bioquímicas, botánicas y moleculares. El objetivo principal de esta amalgama de conocimientos, es el descubrimiento, diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos compuestos biológicamente activos, agentes de diagnóstico o ligandos marcados empleados como herramientas farmacológicas. Como así también, la de analizar y realizar modificaciones moleculares de series reportadas que conducen a una comprensión significativamente mejorada de la *relación estructura-actividad*. En las presentes jornadas, nos encontraremos con novedosos estudios biológicos estructurales (rayos X, RMN, etc.) de ligandos y dianas relevantes con el objetivo de investigar procesos de reconocimiento molecular en la acción de compuestos biológicamente activos, o de la detección e identificación de variantes genéticas de blancos terapéuticos que conducen a una mejor comprensión del reconocimiento molecular. O los estudios computacionales que brindan una nueva visión de la *relación estructura-actividad* de diferentes compuestos que son de interés general actual o análisis de otros datos disponibles que posteriormente avanzan en el conocimiento de la química medicinal. Los métodos de la química computacional son hoy día sustancialmente novedosos con un demostrado alto valor en la identificación, optimización o análisis de interacción de moléculas bioactivas con sus blanco terapéuticos. A su vez, cobran relevancia en este contexto la revalorización del efecto de la estructura molecular sobre el sistema LADME principalmente en la distribución, farmacocinética y transformación metabólica de compuestos biológicamente activos, y obviamente su función farmacodinámica. Todos estos aspectos, son parte de la química medicinal en pos de lograr el diseño, síntesis y la evaluación funcional de nuevos tipos de profármacos.

En estas Jornadas, la amplia participación de los becarios e investigadores jóvenes, en un intercambio de crítico y fraternos de conocimientos y saberes, nos fortalece e inspira para seguir en el camino de la investigación científica y la formación de recursos humanos con el más alto nivel académico logrado en el ámbito de la universidad pública y abierta a la comunidad.

**Prof. Dr. Alberto Lazarowski**

*Director de Anales AQA*



## RESUMENES DE CONFERENCIAS



## AVANCES EN EL DESARROLLO DE ANTIVIRALES CONTRA EL VIRUS DEL CHIKUNGUNYA: UN ENFOQUE INTEGRAL DESDE ESTUDIOS FARMACOCINETICOS HASTA ENSAYOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Daniela Fidalgo<sup>1</sup>, Malena Tejerina Cibello<sup>2</sup>, Tamara J. B. Vázquez<sup>1</sup>, Agostina Mazzeo<sup>1</sup>, Leandro Battini<sup>1,2</sup>, Maximiliano Rey<sup>1</sup>, María Eugenia Monge<sup>1</sup>, Eliana Castro<sup>2</sup>, Virginia Tribulatti<sup>2</sup>, Diego E. Álvarez<sup>2</sup>, **Mariela Bollini<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones en Bionanociencias, CIBION-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C.P 1425, Argentina, mariebollini@gmail.com.

<sup>2</sup> Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (IIB), UNSAM-CONICET, San Martín, Provincia de Buenos Aires, C.P. 1650., Argentina.

### Palabras claves: Chikungunya, antivirales, glicoproteína E2-E1

El virus del Chikungunya (CHIKV) es un alfavirus transmitido a los humanos por mosquitos del género *Aedes*. Durante la última década, ha experimentado una rápida propagación en regiones tropicales y subtropicales en todo el mundo, generando una demanda significativa de vacunas y terapias. Hasta la fecha, no existen antivirales aprobados para tratar esta enfermedad. El complejo de glicoproteínas de envoltura E2-E1, expuesto en la superficie de la partícula viral, desempeña un papel crucial en la unión del virus a los receptores celulares y facilita la fusión del virus con las membranas celulares, lo que permite la liberación del genoma de ARN de CHIKV en la célula huésped. En nuestro esfuerzo por identificar un inhibidor que interfiera con la función E2-E1, realizamos un cribado virtual basado en la estructura, enfocado en un sitio farmacológicamente accesible situado detrás del dominio de fusión en E1. A través de este enfoque, identificamos con éxito un inhibidor específico de la infección por CHIKV. Luego de un proceso de identificación obtuvimos un compuesto llamado LB16, que mostró una actividad antiviral potente. Se realizaron estudios del mecanismo de acción y de validación del *target*. LB16 se dirigió selectivamente al paso de fusión durante la entrada de CHIKV, y se descubrió que las mutaciones asociadas con la resistencia antiviral se ubicaban en el sitio farmacológicamente accesible en E2 y en un sitio secundario en E1.

Además, LB16 demostró una solubilidad adecuada para la administración oral y estabilidad química (pH 1.2, 6.8 y 7.4) y enzimática en plasma humano y de ratón. Se realizaron estudios de estabilidad metabólica *in vitro* utilizando microsomas humanos y murinos, lo que permitió determinar el tiempo de vida media, *clearance* y la identificación de metabolitos. Finalmente, LB16 fue sometido a estudios de toxicidad aguda a única dosis y de dosis repetidas, junto con la evaluación de su perfil metabólico *in vivo*. Se estableció un modelo murino de artritis chikungunya para evaluar la eficacia de LB16.

En resumen, a partir del cribado virtual y optimización molecular, logramos identificar un fármaco activo, seguro, estable y con propiedades fisicoquímicas adecuadas para la administración por vía oral. Actualmente, estamos trabajando en el esquema de dosificación para administrar LB 16 en ratones C57BL/6.

## DISEÑO DE INHIBIDORES COVALENTES DIRIGIDOS DE CRUZIPAÍNA: ESFUERZOS QUÍMICO-MEDICINALES MODERNOS SOBRE UN BLANCO CLÁSICO.

Alfredo Quevedo

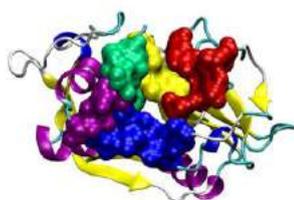
MedChemLab -  - UNITEFA-CONICET

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

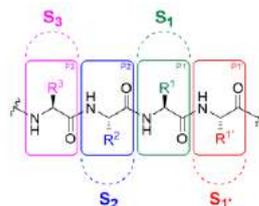
e-mail: [aquevedo@unc.edu.ar](mailto:aquevedo@unc.edu.ar)

### Palabras clave: Cruzipaína, Inhibidores covalentes dirigidos, Screening masivo

Cruzipaína (CZP) es una peptidasa endógena que forma parte de la maquinaria celular del parásito *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas. CZP ha sido propuesta como blanco terapéutico para el desarrollo de fármacos destinados al tratamiento del Chagas, [1] dado que cataliza una función esencial de hidrólisis de propéptidos en el ciclo replicativo del parásito. El sitio catalítico encargado de llevar adelante tal catálisis se encuentra conformado por diversas subcavidades identificadas como S1', S1, S2 y S3 (Fig. 1a), las cuales determinan la selectividad de unión de los sustratos en base a su estructura complementaria (Fig. 1b).



(a) Sitio catalítico de CZP



(b) Estructura general de sustratos de CZP

Figura 1: Detalles estructurales del sitio catalítico de CZP y generalidades de los sustratos.

El desarrollo de inhibidores de CZP presenta una larga trayectoria, incluyendo peptidomiméticos con mecanismos de inhibición reversibles o irreversibles. Los inhibidores irreversibles han sido históricamente considerados con cierto escepticismo a pesar de sus altas potencias, principalmente por la existencia de efectos off-target. En años recientes, los denominados inhibidores covalentes dirigidos (“Targeted covalent inhibitors”, o TCI, por sus siglas en inglés) han cobrado gran interés en vistas de lograr altas potencias inhibitorias y máxima selectividad por el blanco terapéutico, [2] formando un complejo de encuentro inhibidor:blanco de máxima complementariedad y reaccionando eficientemente con el residuo catalítico.

En la disertación se presentarán los esfuerzos en el MedChemLab para desarrollar TCI de CZP, aplicando metodologías de diseño de fármacos basado en estructuras, complementadas con la exploración de protocolos sintéticos para la obtención y posterior evaluación de la actividad biológica de candidatos. Mas allá de los resultados específicos, esperamos nuestra experiencia constituya una contribución metodológica para otras campañas de diseño y descubrimiento de moléculas bioactivas.

### Referencias

- [1] Siqueira-Neto, J.L.; Debnath, A.; McCall, L.I.; Bernatchez, J.A.; Ndao, M.; Reed, S.L.; and Rosenthal, P.J., *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **2018**; 12(8), e0006512.  
[2] Singh, J., *J. Med. Chem.*, **2022**; 65(8), 5886–5901.



## LIDeB TOOLS: APLICACIONES WEB QUIMIOINFORMÁTICAS DE CÓDIGO ABIERTO

Carolina L. Bellera

Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, CP 1900, Argentina, [cbellera@biol.unlp.edu.ar](mailto:cbellera@biol.unlp.edu.ar))

### Quimioinformática, Open-source, Webapps

La quimioinformática describe el uso de las tecnologías informáticas para manejar la información química. La disciplina ha sido integrada con las ciencias químicas durante varias décadas. Sin embargo, el término fue acuñado recientemente, dado el aumento exponencial de datos químicos generados en el ámbito del descubrimiento de fármacos (por ejemplo, debido a la implementación de la química combinatoria y plataformas de cribado de alto rendimiento), esto hace que el uso de tecnologías informáticas sea cada vez más necesario. Mientras que la disciplina tiene un alcance amplio, las tareas básicas dentro del campo de la quimioinformática incluyen la gestión de bases de datos y conjuntos de datos químicos; almacenamiento y recuperación de información química; modelos de algoritmos de aprendizaje automático; en aproximaciones de cribado in silico; y en el diseño de quimiotecas (bibliotecas digitales de compuestos químicos).

El paradigma de código abierto comenzó en el campo de la informática y está intrínsecamente relacionado con las nociones de investigación colaborativa y generación de conocimiento público. Posteriormente se adoptó en otros ámbitos, por ejemplo en el sector farmacéutico, cuando se observó la eficacia del modelo colaborativo en relación con las filosofías tradicionales de proyectos cerrados y orientados al mercado; sobre todo para la búsqueda de candidatos a fármacos para patologías no rentables para la industria.

La aproximación de código abierto adquiere especial relevancia para reducir las brechas tecnológicas y científicas entre los países de ingresos bajos y altos, así como para asistir en la búsqueda de nuevas soluciones terapéuticas para enfermedades raras y desatendidas.

El LIDeB (Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos) es un grupo de investigación dependiente de la Universidad de La Plata (UNLP, Argentina). Sus líneas de investigación se centran en la búsqueda de nuevos tratamientos para diferentes patologías, con un enfoque integral aplicando diversas estrategias computacionales. Como parte de ello, hemos desarrollado LIDeB tools<sup>[1]</sup>, un conjunto de herramientas quimio y bioinformáticas que ponemos a disposición de la comunidad científica como aplicaciones web de código abierto y scripts independientes descargables y editables. En el presente trabajo damos una visión general de esos recursos, que son accesibles a través de nuestro sitio web en <https://lideb.biol.unlp.edu.ar/>. Estos incluyen aplicaciones de generación de clustering y decoys, análisis de drogabilidad de targets, predicción de propiedades ADME, así como otros recursos secundarios relacionados con la estandarización, curado y visualización de datos químicos, y análisis de diferentes métricas de enriquecimiento para asistir a las campañas de cribado virtual.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Prada Gori, DN



## Desarrollo y aplicación de herramientas computacionales asistiendo al modelado computacional de sistemas de interés biológico

Martin J. Lavecchia

CEQUINOR (CONICET CCT-La Plata, UNLP) Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (1900) La Plata

### Palabras claves: exploración conformacional, predicción de blancos, base de datos

En el campo del diseño racional de fármacos es usual el uso de herramientas computacionales para la manipulación, análisis y extracción de datos químicos y biológicos. En general, suelen existir soluciones para los problemas más comunes y rutinarios dentro del flujo de trabajo. Sin embargo, eventualmente se encuentra una situación en la que no existe una solución que se ajuste a nuestras necesidades. En estos casos, a pesar de no poseer un *background* formal en desarrollo de software, es posible generar nuestras propias herramientas hechas a medida. Presentamos acá algunos ejemplos concretos exponiendo las necesidades que nos llevaron a plantear su desarrollo, características particulares y los desafíos encontrados durante el proceso de creación.

- FLEXO,<sup>[1]</sup> un software para realizar búsquedas conformacionales de pequeñas moléculas. Permite la generación de conformeros obtenidos bajo distintos niveles de teoría y métodos de optimización. La motivación para su desarrollo era la falta de un algoritmo que modifique ángulos diedros que posean sólo hidrógenos en uno de sus extremos.
- NaturAr,<sup>[2]</sup> base de datos colaborativa de productos naturales de la Argentina, la cual surge para dar respuesta a la carencia de un lugar centralizado donde se recopile la información generada en esta área. En ella se incluyen las estructuras, referencias y propiedades de moléculas que han sido extraídas e identificadas de especies naturales provenientes de la región. Esta plataforma proporciona un recurso valioso para la investigación en química medicinal, al facilitar el acceso a datos sobre compuestos naturales con potencial farmacológico. Además, de esta forma se da valor agregado a especies autóctonas.
- Target Fisher,<sup>[3]</sup> persigue la predicción de blancos moleculares basado en patrones de interacción ligando/blanco utilizando técnicas de inteligencia artificial.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> <https://gqc.quimica.unlp.edu.ar/flexo>

<sup>[2]</sup> <https://naturar.quimica.unlp.edu.ar>

<sup>[3]</sup> <https://gqc.quimica.unlp.edu.ar/targetfisher>



## FARMACOMETRIA EN EL DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

**Manuel Ibarra**

Área de Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas.  
Facultad de Química, Universidad de la República  
Montevideo, 11800, Uruguay  
mibarra@fq.edu.uy

### **Palabras claves: farmacometría, MID3, PBPK**

En el proceso de desarrollo de nuevos principios activos, la caracterización farmacocinética de los candidatos desempeña un papel fundamental desde las etapas iniciales. Si bien el perfil farmacodinámico (PD) evaluado inicialmente *in vitro* es una condición necesaria, no es suficiente para garantizar que un compuesto tenga éxito como herramienta terapéutica. Para lograr un perfil de eficacia y seguridad aceptable, los compuestos deben exhibir buenas propiedades farmacocinéticas (PK), asegurando concentraciones eficaces en el sitio de acción durante un período específico, al mismo tiempo que se minimiza la generación de efectos no deseados, ya sea por una intensidad de efecto excesiva o por la acción del principio activo en diferentes sitios del organismo. Comprender cuantitativamente la relación entre la dosis administrada, el perfil temporal de exposición al principio activo en distintos sitios del organismo y la intensidad de los efectos provocados por esta exposición puede definir el éxito de un programa de desarrollo farmacéutico.

Desde finales del siglo XX, la industria farmacéutica innovadora y las agencias reguladoras de referencia se han involucrado en la aplicación y el desarrollo de herramientas de modelado y simulación PK/PD para respaldar la toma de decisiones en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos, dando lugar al paradigma conocido como desarrollo de medicamentos informado por modelos (MIDD, o MID3). Según Marshall y colaboradores <sup>[1]</sup>, el MIDD es un marco cuantitativo para la predicción y extrapolación, centrado en el conocimiento y la inferencia generados a partir de modelos integrados de datos a nivel de compuestos, organismos y enfermedades, dirigido a mejorar la calidad, eficiencia y rentabilidad de la toma de decisiones. El MIDD se sitúa dentro del campo de la farmacometría, una disciplina establecida en regiones donde la industria farmacéutica se dedica al desarrollo de nuevos medicamentos.

El propósito de esta charla es transmitir a la audiencia el potencial de la farmacometría y el MIDD, proporcionando una perspectiva orientada hacia el futuro sobre cómo su aplicación puede beneficiar la investigación básica y traslacional en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos, el desarrollo de productos farmacéuticos y la dosificación de precisión. Se presentarán ejemplos concretos de la aplicación de herramientas de modelado y simulación, incluyendo el uso de modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK) para la evaluación de candidatos anti Sars-Cov-2 en etapas tempranas de desarrollo, y el uso de modelos de farmacología de sistemas (QSP) para describir la hiperamonemia causada por ácido valproico y definir tratamientos de rescate.

### **Referencias:**

<sup>[1]</sup> Marshall S, et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019 Feb;8(2):87-96.



## APORTE DESDE URUGUAY AL DESCUBRIMIENTO DE INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DE SARS-COV-2

Marcelo A. Comini

Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, 11400, Uruguay, [mcomini@pasteur.edu.uy](mailto:mcomini@pasteur.edu.uy)

### Proteasa, COVID-19, antiviral

La pandemia de COVID-19 puso en evidencia la necesidad imperiosa de contar con fármacos antivirales que contribuyan a combatir las infecciones respiratorias agudas.<sup>[1]</sup> El SARS-CoV-2 codifica para dos proteasas de cisteína (MPro y PLPro) que son consideradas dianas farmacológicas por su indispensabilidad para la replicación del virus y/o subvertir la respuesta inmune del huésped y por su baja tasa de mutagénesis.

Este proyecto multi-institucional y -disciplinario tuvo por objetivo identificar inhibidores de MPro y SARS-CoV2 en una quimioteca generada por contribuciones de distintas instituciones nacionales y del exterior. Se aplicaron las siguientes estrategias de búsqueda: i) tamizaje in silico (extendidas a quimiotecas de fármacos) + validación experimental de los hits y ii) cribado dirigido a inhibidores mecanísticos y empíricos. Se identificaron 152 hits de MPro pertenecientes a 8 familias diferentes y varios singletons (i.e. fármacos de reposicionamiento). Análisis de relación estructura-actividad y ensayos de inhibición de PLPro revelaron los determinantes moleculares de la selectividad por MPro. El 77% de los hits careció de citotoxicidad contra células de epitelio pulmonar o intestinal humano (CC50 >100-200  $\mu$ M).

43 de los 152 hits de MPro afectaron la replicación de SARS-CoV2 (cepa Wuhan) en células de mamífero y 28 de ellos (18%) lo hicieron a concentraciones comparables o inferiores a las de los fármacos control: Lopinavir Remdesivir y Cloqroquina (IC50 = 10-14  $\mu$ M). Ensayos celulares complementarios realizados para los compuestos cabeza de serie confirmaron estos hallazgos (actividad contra cepa WA1) y el efecto "on-target" de uno de los hits.

Parte de estos resultados fueron publicados recientemente<sup>[2,3]</sup> y sientan las bases para la optimización bio-guiada de inhibidores de las proteasas de SARS-CoV-2.

### Referencias:

- [1] Bellera CL, Llanos M, Gantner ME, Rodríguez S, Gavernet L, Comini M, Talevi A. *Expert Opin Drug Discov.* **2021**, 16, 605-612.
- [2] Prada Gori DN, Ruatta S, Fló M, Alberca LN, Bellera CL, Park S, Heo J, Lee H, Park K-HP, Pritsch O, Shum D, Comini MA and Talevi A. *Front. Drug. Discov.* **2023**, 2, 1082065.
- [3] Ruatta SM, Prada Gori DN, Fló Díaz M, Lorenzelli F, Perelmuter K, Alberca LN, Bellera CL, Medeiros A, López GV, Ingold M, Porcal W, Dibello E, Ihnatenko I, Kunick C, Incerti M, Luzardo M, Colobbio M, Ramos JC, Manta E, Minini L, Lavaggi ML, Hernández P, Šarlauskas J, Huerta García CS, Castillo R, Hernández-Campos A, Ribaudó G, Zagotto G, Carlucci R, Medrán NS, Labadie GR, Martínez-Amezaga M, Delpiccolo CML, Mata EG, Scarone L, Posada L, Serra G, Calogeropoulou T, Prousis K, Detsi A, Cabrera M, Alvarez G, Aicardo A, Araújo V, Chavarría C, Mašič LP, Gantner ME, Llanos MA, Rodríguez S, Gavernet L, Park S, Heo J, Lee H, Paul Park KH, Bollati-Fogolin M, Pritsch O, Shum D, Talevi A, Comini MA. *Front Pharmacol.* **2023**, 14, 1193282.



## APLICACIONES DE REACCIONES MULTICOMPONENTE EN LA SÍNTESIS DE SEUDO PRODUCTOS NATURALES

Sofía Lorena Acebedo

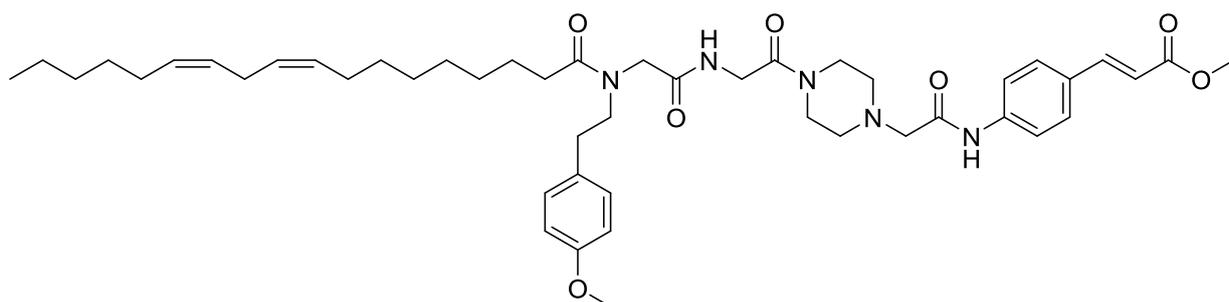
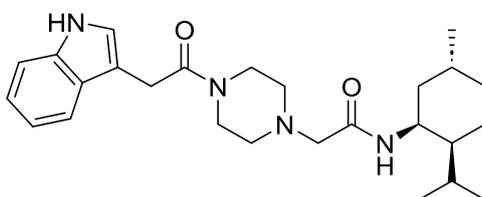
Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos en Química Orgánica (UMYMFOR-UBA-CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1428, Argentina, slacebedo@qo.fcen.uba.ar

### Palabras claves: Multicomponente, seudo productos naturales.

El descubrimiento de compuestos orgánicos con propiedades biológicas novedosas es una necesidad continua en numerosos ámbitos de la actividad humana, especialmente en el campo de la salud. Aunque los productos naturales (PNs) fueron durante milenios la fuente de prácticamente todas las preparaciones medicinales, el proceso de su hallazgo y aislamiento suele resultar muy complejo, lo que actualmente desalienta ese camino.

En la última década, y gracias a las técnicas de ciencias de datos y a nuevos desarrollos de síntesis orgánica, se han comenzado a delinear las bases racionales que permiten la generación de compuestos sintéticos conocidos como seudo productos naturales que, sin estar presentes en la naturaleza ni ser análogos concretos de un PN particular, comparten con los PNs sus características estructurales y suelen entonces poseer actividades biológicas promisorias.

En este contexto, durante la presentación mostraré resultados recientes obtenidos en nuestro laboratorio centrados en el diseño de seudo productos naturales mediante técnicas quimioinformáticas, su preparación empleando reacciones multicomponentes como pasos claves de sus síntesis, y los estudios sobre su actividad biológica mediante ensayos fenotípicos *in vitro*.



## GLICOHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA COMO ANTITUMORALES Y ANTIBACTERIANOS

Leonardo E. Riafrecha

CEDECOR, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina, [leriafrecha@quimica.unlp.edu.ar](mailto:leriafrecha@quimica.unlp.edu.ar)

### Glicomiméticos, micobacteria, cáncer.

Los carbohidratos son biomoléculas ampliamente distribuidas de gran interés ya que están relacionadas con diversos fenómenos biológicos, teniendo en cuenta su inestabilidad frente a enzimas, es que desde hace varios años se ha incrementado el desarrollo de glicomiméticos. La principal modificación ha sido el reemplazo del oxígeno anomérico por otro átomo dando lugar a los C-, N- y S-glicósidos. Este tipo de análogos presenta alta estabilidad frente a la hidrólisis enzimática o química, manteniendo su actividad biológica prácticamente inalterada. Entre otros ejemplos, esta metodología ha sido aplicada recientemente a la síntesis de inhibidores selectivos de la anhidrasa carbónica (AC), una metaloenzima responsable de catalizar la hidratación reversible del CO<sub>2</sub> y que se halla representada por una variedad de isozimas ampliamente distribuidas en el organismo.

Hace varios años se han identificado y caracterizado tres isozimas de la AC presentes en la *Mycobacterium tuberculosis* (denominadas mtAC). En relación con esta información, el desarrollo de inhibidores de las ACs presentes en la micobacteria podrían dar lugar a una nueva terapia contra la tuberculosis.

Por otro lado se conoce también desde hace mucho tiempo la relación entre la AC y el cáncer, sin embargo sólo se han identificado, clonado y secuenciado dos isozimas relacionadas con los tejidos tumorales: la AC IX y AC XII. La isozima IX es la más estudiada y se trata de una enzima dimérica de membrana sobreexpresada en varios tipos de tejidos cancerosos (cáncer de riñón, pulmón, mama, colon, etc.), pero que se halla presente en muy pocos tejidos normales. En este sentido la expresión de la AC IX desempeña un papel muy importante en la acidificación del microambiente tumoral contribuyendo por un lado al fenómeno de metástasis y por otro lado, en la baja respuesta de las células tumorales a las drogas anticancerígenas de características básicas, al disminuir la absorción de las mismas. La isozima XII es una enzima dimérica de membrana que es inducida por condiciones de hipoxia y sobreexpresada en numerosos tipos de tumores.

Dentro de la línea de inhibidores de la AC IX, se pueden citar a los glicoconjugados, uno de los principales ejemplos dentro de este campo, ha sido desarrollado por el grupo de Poulsen para la síntesis de glicósidos empleando la reacción "click", lo cual ha permitido obtener una amplia variedad de compuestos. Dentro de los mismos se han identificado algunos inhibidores selectivos de la isozima IX.

Teniendo en cuenta esta información y los antecedentes que se registran en el CEDECOR, se propone la síntesis de diferentes C-cinamoilglicósidos, N-glicosilsulfonamidas, O-glicosilisoxazoles, entre otros, utilizando diferentes vías sintéticas y variando las condiciones de reacción. Dentro de los sustituyentes presentes en el anillo aromático de los compuestos deseados se utilizará la función fenólica y metoxilo principalmente.

La serie de compuestos sintetizados se estudian como inhibidores de las ACs IX, XII y mtAC, buscando siempre compuestos selectivos de estas isozimas frente a la AC I y II. Cabe destacar que se han obtenido resultados promisorios para muchos de los glicomiméticos sintetizados.

Otra novedosa vía sintética propuesta es la planteada para la obtención de S-glicotiranos. Debe recordarse que estos compuestos actúan como inhibidores por unión covalente al átomo de zinc de las metaloproteinasas. Esta característica abre las puertas al uso de los mismos como potenciales inhibidores de las ACs. Sin embargo, hasta el momento, no se ha analizado la actividad de ningún tirano frente a las mismas.



## IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS HITS DE “MMV GLOBAL HEALTH PRIORITY BOX” COMO INHIBIDORES DE PROTEASAS DE FLAVIVIRUS

María Cruz Mollo<sup>1</sup>, Abril Fernandez Luna<sup>1,2</sup>, Mariela Bollini<sup>1</sup>

Institución: 1 Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION), CABA, 1425, Argentina

2 Meton AI, Inc, Wilmington, DE 19801, USA.

mollomariacruz@gmail.com

### Palabras claves: Flavivirus, proteasas, descubrimiento de fármacos

Los virus del dengue (DENV) y Zika (ZIKV) son patógenos humanos que pertenecen al género Flavivirus. Estos virus causan enfermedades arbovirales que son transmitidas por los mosquitos *Aedes*, pueden cursar con síntomas leves como fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular y articular o desarrollarse de forma más severa pudiendo ser fatal. En América Latina, en las primeras semanas epidemiológicas del 2024 se registró un incremento del 157% respecto del mismo periodo en 2023. Ante este contexto sanitario, la OMS a través de la Iniciativa Mundial sobre Arbovirus promueve acciones que limiten los riesgos de transmisión de estas enfermedades.<sup>1</sup> Es fundamental para la prevención y tratamiento de estas arbovirosis un enfoque integral que combine vacunas, medicamentos antivirales, controles del vector, mejoras en los diagnósticos y campañas de comunicación.

Las proteasas de ZIKV y DENV NS2B-NS3, escinden la poliproteína que da lugar a las proteínas estructurales y no estructurales funcionales necesarias para la replicación viral. El sitio activo NS2B-NS3 está altamente conservado entre los flavivirus, lo que lo convierte en un objetivo farmacológico atractivo para la investigación de inhibidores pan-flavivirales.

El presente trabajo tiene como objetivo la identificación de nuevos compuestos con actividad contra proteasas de DENV y/o ZIKV por medio del cribado de 240 compuestos pertenecientes a la *MMV Global Health Priority Box* donados por la organización *Medicines for Malaria Venture* (MMV).<sup>2</sup> En primera instancia, se realizó un cribado para detectar las moléculas que generen inhibición de las proteasas de DENV y/o ZIKV (Dv2Pro y ZkPro) a una concentración de 50  $\mu$ M por medio de un ensayo de fluorescencia utilizando curcumina y tetraciclina como controles positivos. Luego, para aquellos compuestos que presentaron una inhibición mayor al 80% se procedió con un nuevo cribado para explorar la inhibición a concentraciones más bajas (20, 10 y 1  $\mu$ M). Para aquellos derivados con mejores resultados, se realizó la determinación del IC<sub>50</sub> utilizando concentraciones entre 0-50  $\mu$ M.

Establecer colaboraciones con organizaciones como el MMV habilita la posibilidad de realizar el cribado de un gran número de moléculas con amplia variabilidad estructural, permite la posibilidad de encontrar compuestos *hit* y comenzar nuevas líneas de descubrimiento de fármacos. Se continuará el estudio de moléculas seleccionadas en este primer cribado, se realizarán ensayos celulares y de toxicidad. De allí se seleccionarán los *hits* para campañas de síntesis y optimización multiparamétrica con el objetivo de obtener compuestos líderes que ameriten la progresión hacia ensayos *in vivo*.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> <https://www.who.int/es/emergencias/disease-outbreak-news/item/2023-DON448>

<sup>[2]</sup> <https://www.mmv.org/mmv-open/global-health-priority-box/about-global-health-priority-box>



## BÚSQUEDA DE COMPUESTOS BIOACTIVOS DE ORIGEN NATURAL: UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO

Manuela E. García

<sup>1</sup> Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV), CONICET, <sup>2</sup> Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. [manuelagarcia@unc.edu.ar](mailto:manuelagarcia@unc.edu.ar)

**Palabras claves: Estrategias de diversificación, Productos Naturales, bioactividad, RMN.**

La importancia de los Productos Naturales (PN) en el tratamiento de enfermedades humanas está bien documentada. La diversidad química de los metabolitos de origen natural es sorprendente, única y extensa en lo que respecta a la notable variedad de moléculas arquitectónicas y estereoquímicamente complejas. Si bien los PN continúan teniendo un profundo impacto en la salud humana, los químicos orgánicos han logrado a través de su derivatización, generar análogos semisintéticos que a veces “eclipsan” al compuesto natural original en términos de importancia clínica. Por ello, los esfuerzos sintéticos basados en PN se han centrado principalmente en mejorar sus características como drogas de uso medicinal, sin perder de vista el espacio biológico.

Por ello, en la presentación se abordarán los pilares del trabajo multidisciplinario llevado a cabo en nuestro grupo de investigación, relacionado a la síntesis de familias de compuestos biológicamente activos empleando estrategias de diversificación estructural a partir de productos de origen natural. El enfoque empleado permite la creación de moléculas pequeñas complejas y diversas mediante reacciones convencionales o fotoquímicamente estimuladas, llevando a cabo distorsiones del sistema de anillos y rearrreglos estructurales en PN para generar en muy pocos pasos colecciones de compuestos diversos estructuralmente más complejos y diferentes entre sí e incluso respecto al compuesto que les dio origen. El impacto de los cambios estructurales generados se calcula a través de parámetros quimioinformáticos de similitud estructural, junto a ciertos parámetros fisicoquímicos indicadores de biodisponibilidad oral. Las familias de compuestos generadas son sometidas a diversas pruebas de actividad biológica, con la finalidad de plantear relaciones estructura–actividad útiles para la síntesis de nuevos compuestos más potentes y menos tóxicos.

Otra de las áreas (transversal a todas nuestras investigaciones) lo constituye la elucidación estructural de las moléculas de trabajo. En algunos casos, es indispensable sumar herramientas de Resonancia Magnética Nuclear no convencionales para el análisis constitucional, configuracional y conformacional global.





## THE MINDI CONSORTIUM: DISCOVERING NEW DRUGS FOR THE MOST NEGLECTED

Luiz Carlos Dias<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Chemistry – Unicamp, Rua Josué de Castro, s/n - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-970, Brasil.

### Palabras claves: MINDI, Malaria, Chagas Disease

In this seminar, we will present the Molecules Initiative for Neglected Diseases (MINDI) consortium – <https://mindi.iqm.unicamp.br/> – which aims to discover new clinical candidates for the treatment of malaria and Chagas disease. This project is the result of a PITE agreement signed between the State University of Campinas (UNICAMP), the University of São Paulo (USP), Medicines for Malaria Venture (MMV), the Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) and the São Paulo State Research Support Foundation (FAPESP). The MMV and DNDi organizations have a fabulous track record in developing new treatments and new medicines for various tropical parasitic diseases and have saved millions of lives. This project is the only partnership between both MMV and DNDi in Latin America dedicated to the optimization of lead compounds, a complex and crucial step in the drug discovery process. The goal is to develop clinical candidates that can be administered orally, are highly effective, have low toxicity, and are inexpensive and accessible. With MMV, as an extra challenge, we are working to develop a SINGLE DOSE treatment for malaria. We will discuss some of the chemical series that have gone through Lead Optimization stages, the enormous challenges in discovering clinical candidates for tropical diseases, the main reasons that lead to series discontinuation and other relevant issues in Drug Discovery.



## ABRAZANDO IDEAS Y CONECTANDO A LAS CIENCIAS QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS: A LA BÚSQUEDA DEL TARGET PERDIDO

**Margot Paulino Zunini**

Prof. G5 Área Bioinformática, DETEMA, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11600, Uruguay,  
margot@fq.edu.uy

### **Tripanosomiasis, Búsqueda computacional de targets, Quinonas**

En una investigación multidisciplinaria [1,2], se estudiaron p-quinonas con variantes en su heterociclo, evaluándose bioactividad de estos compuestos con modelos experimentales e in silico [1, 2]. Varias de las quinonas mostraron una notable selectividad en su actividad antitripanosómica e indujeron un desequilibrio redox intracelular en *T. brucei*, lo que sugiere que pueden actuar sobre dianas (targets) moleculares o vías metabólicas específicas del patógeno.

Todas las evidencias sugieren un claro modo de acción multitarget y multimetabólico, todos ellos relacionados con el desarrollo de un desequilibrio redox, a través de una reducción en dos pasos monoelectrónicos, actuando como cicladores redox por sí mismos y/o como inhibidores enzimáticos del metabolismo redox y antioxidante del parásito.

Aquí abordamos esta cuestión realizando una búsqueda computacional y un análisis integrador para buscar un conjunto de targets y las vías metabólicas o procesos celulares relacionados que permitan proponer un modo de acción y de esa manera optimizar el diseño.

Como resultado, se proponen a tripanotiona reductasa (TR), triparedoxina peroxidasa (PxIII), lipoamida deshidrogenasa (LipDH) y glucosa-6P deshidrogenasa (G6PDH). Para validar nuestra hipótesis se seleccionaron seis andamiajes: dos naftoquinonas (Nqb y Nqh), dos furanquinonas (F6 y F9) y dos tiazolquinonas (T8 y T11) para los que se realizaron ensayos bioquímicos y docking masivo. Se compararon las huellas dactilares de interacción proteína-ligando, la interacción ligando en 2D y 3D, el perfil de contacto y la energía libre de interacción para todas las proteínas acopladas.

Finalmente en base a los resultados obtenidos se pueden proponer a TR, PxIII y a G6PDH como targets preferidos para cada quinona en particular, pudiéndose descartar a LipDH.

### **Referencias:**

- [1] Structural Analysis and Molecular Docking of Trypanocidal Aryloxy-quinones in Trypanothione and Glutathione Reductases: A Comparison with Biochemical Data. Vera B, Vazquez K, Mascayano C, Tapia, RA, Espinosa V, Soto-Delgado J, Salas C, Paulino M\* J Biomol Struct Dyn, **35 8**, 1785 - 1803, 2017. DOI: 10.1080/07391102.2016.1195283
- [2] Mode of action of p-quinone derivatives with trypanocidal activity studied by experimental and in silico models. BALLESTEROS-GASALLAS AC, QUIROGA C, ORTIZ C, BENITEZ P, FIGUEROA D, SALAS CO, BERTRAND JL, TAPIA RA, SANCHEZ P, MISCIONE GP\*, COMINI MA\*, PAULINO M\* E J Med Chem, **246**, 114926 2023 DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114926



## MACROCICLOS PEPTÍDICOS COMO COMPUESTOS BIOACTIVOS PROMETEDORES

Catherine Fagundez,<sup>1</sup> Laura Posada,<sup>1</sup> Stella Peña,<sup>1</sup> Laura Scarone,<sup>1</sup> Diver Sellanes,<sup>1</sup> Camila Irabuena,<sup>1</sup> Anna C. Aguiar,<sup>2</sup> Juliana O. de Souza,<sup>2</sup> Rafael Guido,<sup>2</sup> Lindsay Stewart,<sup>3</sup> Vanessa Yardley,<sup>3</sup> Sabine Otilie,<sup>4</sup> Elizabeth Winzeler,<sup>4</sup> Francisco-J. Gamo,<sup>5</sup> Laura Sanz,<sup>5</sup> Tarrick Qahash,<sup>6</sup> Manuel Llinás,<sup>6</sup> Durcilene Silva,<sup>7</sup> Hironobu Hojo,<sup>8</sup> **Gloria Serra**<sup>1</sup>

1) Lab. de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay  
[gserra@fq.edu.uy](mailto:gserra@fq.edu.uy)

2) Instituto de Física, Universidade de San Pablo, San Pablo, Brasil.

### Palabras claves: ciclopéptidos, antimaláricos, herbicidas

En los últimos años, los macrociclos peptídicos han sido foco de atención en el desarrollo de nuevos fármacos. Estos compuestos pueden adoptar conformaciones bioactivas, tienen selectividad aumentada frente a receptores y gozan de una mayor estabilidad metabólica que sus análogos abiertos. Por otro lado, a medida que aumenta el peso molecular de los ciclopéptidos, se dificulta mantener su solubilidad acuosa y su lipofilia en niveles adecuados que les permitan atravesar las membranas biológicas.

En nuestro grupo hemos tomado como desafío la investigación de ciclopéptidos bioactivos conteniendo N-metil aminoácidos. Estos aminoácidos, promueven cambios conformacionales de los ciclopéptidos según el medio en el que se encuentren, facilitando la permeación a través de membranas.

Se realizó la síntesis de péptidos por SPPS (Síntesis de Péptidos en Fase Sólida) y la macrociclación en solución o en fase sólida.<sup>[1]</sup> Posteriormente, se evaluaron los compuestos contra el estadio intraeritrocítico de *P. falciparum*. Siete compuestos mostraron EC<sub>50</sub> subnanomolar o nanomolar y una alta selectividad. Se presentarán estudios de metabolómica, de determinación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas y de evaluación *in vivo* como antimaláricos. Dos ciclopéptidos mostraron eficacia *in vivo* pero baja biodisponibilidad, lo que nos impulsó a realizar nuevas investigaciones que permitieron obtener nanopartículas poliméricas conteniendo ciclopéptidos activos con el fin de evaluarlas *in vitro* e *in vivo*.

Por otro lado, desde el año 2020 nos encontramos trabajando en un proyecto de síntesis de ciclopéptidos análogos a productos naturales como herbicidas e inhibidores de cianobacterias, obteniendo buenos resultados en su evaluación biológica.<sup>[2]</sup>

### Referencias

<sup>[1]</sup> i) Fagundez, C.; Sellanes, D.; Peña, S.; Scarone, L.; Aguiar, A. C. C.; de Souza, J. O.; Guido, R. V. C.; Stewart, L.; Yardley, V.; Otilie, S.; Winzeler, E.; Gamo, F. -J.; Sanz; L. M.; Serra G. L. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, *10*, 137. ii) Serra, G.; Posada, L.; Hojo, H. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 956.

<sup>[2]</sup> i) Irabuena, C.; Posada, L.; Rey, L.; Scarone, L.; Davyt, D.; Villalba, J.; Serra, G. *Molecules* **2022**, *27*, 7350. ii) Posada, L.; Rey, L.; Villalba, J.; Colombo, S.; Aubriot, L.; Badagian, N.; Brena, B.; Serra, G. *ChemistrySelect*, **2022**, *7*, 1956.

# DESARROLLO DE NUEVAS METALODROGAS PARA EL TRATAMIENTO DEL OSTEOSARCOMA HUMANO

Lucia M. Balsa<sup>1</sup>, Luisina M. Solernó<sup>2,3</sup>, Maria R. Rodriguez<sup>1</sup>, Beatriz S. Parajón-Costa<sup>1</sup>, Ana C. Gonzalez-Baró<sup>1</sup>, Daniel F. Alonso<sup>2</sup>, Juan Garona<sup>2,3</sup>, **Ignacio E. León**<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, asociado a CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Blvd. 120 N° 1465, La Plata (1900), Argentina. ileon@biol.unlp.edu.ar

<sup>2</sup> Centro de Oncología Molecular y Traslacional (COMTra), Universidad Nacional de Quilmes;

<sup>3</sup> Centro de Medicina Traslacional (Unidad 6), Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce "Dr. Néstor Carlos Kirchner" S.A.M.I.C.

<sup>4</sup> Cátedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata (1900), Argentina ileon@biol.unlp.edu.ar

El Osteosarcoma (OSA) es el tumor mas frecuente de cancer óseo y afecta principalmente a niños y adultos jovenes. El tratamiento de primera linea del OSA incluye dosis de cisplatino en combinacion con otras drogas quimioterapéuticas que con el correr de los años han generado efectos adversos severos y quimioresistencia. Por lo cual el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que involucren tratamientos con mayor efectividad y menores efectos adversos resulta de caracter vital. El objetivo de este trabajo es evaluar la actividad antitumoral de una serie de complejos de cobre(II) en modelos in vitro e in vivo de osteosarcoma humano, así como dilucidar los blancos moleculares y mecanismos de acción vinculados a su actividad antitumoral.

Los resultados para uno de los compuestos de cobre(II) denominado CuHL evidencian una marcada actividad antitumoral sobre la linea de OSA MG-63 encontrandose valores de IC50 en el rango bajo micromolar tanto en monocapa como en esferoides (IC50 2D:  $2.1 \pm 0.3 \mu\text{M}$ ; 3D:  $9.1 \pm 1.0 \mu\text{M}$ ) ( $p < 0.001$ ). Además, se demostró que CuHL inhibe la proliferación celular induciendo la apoptosis y que genera altos niveles de genotoxicidad. Se identificó por espectrometria de masas 27 proteínas expresadas diferencialmente luego del tratamiento con CuHL de las cuales 17 se encontraban sobreexpresadas y 10 subexpresadas. La respuesta a proteínas mal plegadas es el proceso biológico mas afectado. La actividad antitumoral in vivo de CuHL fue evaluada en ratones nude xenotrasplantados con MG-63. Los resultados demostraron una significativa reducción de la progresion del tumor asociado a una reducción del indice mitótico y un incremento en la necrosis tumoral luego de 28 días de tratamiento (2 mg/kg i.p,  $p < 0.01$ ). Cabe mencionar que la administración de la misma dosis de cisplatino siguiendo el mismo esquema que CuHL, no demostró tener actividad frente a la progresion del tumor.

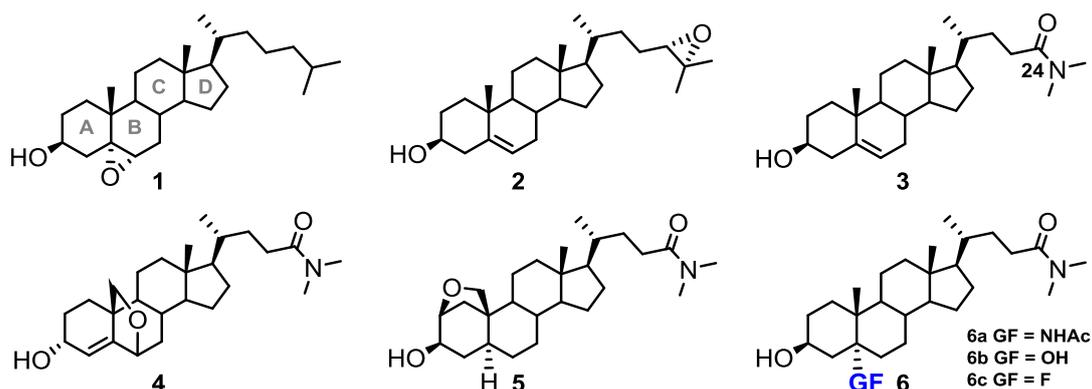
## FUNCIONALIZACIÓN DE ESTEROIDES ORIENTADA HACIA LA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL

Dr. Mario David Martínez

UMYMFOR, CONICET-Universidad de Buenos Aires. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. @nrmodlab. e-mail: [mdmartinez@qo.fcen.uba.ar](mailto:mdmartinez@qo.fcen.uba.ar)

### Esteroides, ligandos de LXR, funcionalización C-H.

El Receptor X de hígado (LXR) es un factor de transcripción activado por ligando, involucrado en el control del metabolismo de colesterol, triacilglicéridos e hidratos de carbono y respuesta inmune. Por esta razón, hoy se postula al LXR como blanco para combatir diversas patologías como aterosclerosis, Alzheimer, cáncer, diabetes y procesos inflamatorios.<sup>[1]</sup> Los principales ligandos fisiológicos del LXR son derivados mono-oxigenados del colesterol denominados oxiesteroles como por ejemplo los compuestos **1** y **2**. También se conocen varios ligandos esteroidales sintéticos comerciales del LXR, como por ejemplo la *N,N*-dimetilcolanamida **3**, el cual se une con alta afinidad al LXR gracias a una interacción clave del grupo amida de la cadena lateral dentro del bolsillo del receptor.<sup>[2-3]</sup> En esta presentación discutiré los resultados que hemos obtenido en los últimos años en el diseño y síntesis de nuevos potenciales ligandos de LXR, como por ejemplo los compuestos **4-6**, empleando ácidos biliares de bajo costo como materiales de partida y reacciones de funcionalización C-H como herramienta de generación de diversidad estructural.<sup>[4-7]</sup> Estos compuestos tienen la particularidad de contener el motivo estructural *N,N*-dimetilamida en C24 y modificaciones alrededor de los anillos A y B del núcleo esteroide.



### Referencias:

- [1] Du, X.; Brown, A. J.; Yang, H. *Current Opinion in Cell Biology*. **2015**, *35*, 37-42.  
 [2] Saida-Tamiya, K.; Tamiya, M.; Sekiya, G.; Isobe, K.; Kitazawa, T.; Isaka, N.; Matsukawa, A.; Kawahara, K.; Komuro, A.; Ishiguro, M. *Bioorg Med Chem Lett*. **2019**, *29*(11),1330-1335.  
 [3] Martínez, M. D.; Ghini, A. A.; Dansey, M. V.; Veleiro, A. S.; Pecci, A.; Alvarez, L. D.; Burton, G. *Bioorganic Med. Chem*. **2018**, *26*, 1092–1101.  
 [4] Duhamel, T.; Martinez, M. D.; Sideri, I. K.; Muñiz, K. *ACS Catal*. **2019**, *9*, 7741-7745.  
 [5] Bafaluy, D.; Georgieva, Z.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2020**, *59*, 14241-14245.

### Reviews actuales:

- [6] Stateman, L.; Nakafuku, K.; Nagib, D. *Synthesis* **2018**, *50*, 1569.  
 [7] Short, M. A.; Blackburn, J. M.; Roizen, J. L. *Synlett*. **2020**; *31*(2),102.

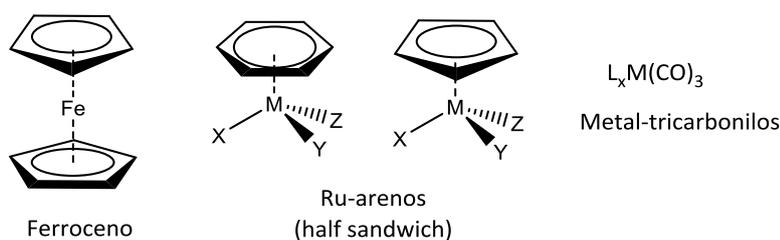
## COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS

Dinorah Gambino

Área Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química, Universidad de la República, 11800 Montevideo, Uruguay,  
dgambino@fq.edu.uy

### Compuestos organometálicos, parásitos tripanosomátidos, Química Inorgánica Medicinal.

Las enfermedades causadas por los parásitos tripanosomátidos *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* y *Leishmania spp* son consideradas desatendidas por la Organización Mundial de la Salud, junto a otras parasitosis. La falta de quimioterapia adecuada determina la necesidad apremiante de desarrollar fármacos novedosos, potentes y de baja toxicidad. La exploración de compuestos organometálicos ha surgido como una estrategia prometedora en la búsqueda de una quimioterapia mejorada y más segura para abordar estas enfermedades. Nuestro grupo de Química Inorgánica Medicinal ha desempeñado un papel en demostrar que la estrategia de hibridación de un centro organometálico y un ligando orgánico bioactivo a menudo da como resultado compuestos antiparasitarios con propiedades biológicas mejoradas en comparación con los ligandos orgánicos sin coordinar y eficacia contra múltiples blancos parasitarios. En esta presentación se ejemplificará nuestra estrategia de diseño mostrando resultados promisorios obtenidos en la última década en esta área utilizando los centros organometálicos: Ru-areno, metal-tricarbonilo y ferroceno.<sup>[1-4]</sup> Además, se comentarán resultados de estudios pioneros de ómica en *T. cruzi* realizados para algunos compuestos hit organometálicos desarrollados según esta estrategia.<sup>[5]</sup>



### Referencias:

- [1] Soba, M.; Scalese, G.; Casuriaga, F.; Pérez, N.; Veiga, N.; Echeverría, G.A.; Piro, O.E.; Faccio, R.; Pérez-Díaz, L.; Gasser, G.; Machado, I.; Gambino, D. *Dalton Trans.* **2023**, 52, 1623-1641.
- [2] Gambino, D.; Otero, L. *Front. Chem.* 2022, 9, 816266, sect. Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.
- [3] Scalese, G.; Mosquillo, M.F.; Pérez-Díaz, L.; Gambino, D. *Coord. Chem. Rev.* **2024**, 503, 215608.
- [4] Rivas, F.; Del Mármol, C.; Scalese, G.; Pérez-Díaz, L.; Machado, I.; Blacque, O.; Medeiros, A.; Comini, M.; Gambino, D. *J. Inorg. Biochem.* **2022**, 237, 112016.
- [5] Mosquillo, M.F.; Smircich, P.; Ciganda, M.; Lima, A.; Gambino, D.; Garat, B.; Pérez-Díaz, L. *Metallomics* **2020**, 12, 813-828.



## EL ENTORNO DE INNOVACIÓN PARQUE CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO DE PANDO (PCTP) - INSTITUTO POLO TECNOLÓGICO DE PANDO (IPTP) DE FACULTAD DE QUÍMICA. UNA HERRAMIENTA PARA EL APOYO DEL DESARROLLO CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO DEL PAÍS.

Eduardo Manta<sup>1,2</sup>

1. Parque Científico y Tecnológico de Pando. 2. Instituto Polo Tecnológico de Pando. Facultad de Química, UdelaR. Camino Aparicio Saravia s/n- Pando. C91000 – Canelones, Uruguay. e-mail: [emanta@fq.edu.uy](mailto:emanta@fq.edu.uy) / [dirfq@pctp.org.uy](mailto:dirfq@pctp.org.uy)

**Palabras Claves:** Ciencia y Tecnología, Desarrollo Productivo, Articulación Público-Privada,

Parque Científico y Tecnológico de Pando (PCTP), es un emprendimiento único en el país que impulsa proyectos de desarrollo productivo, vinculando la ciencia, las empresas y el gobierno nacional y departamental, con el objetivo de contribuir al incremento de la competitividad empresarial y apoyar el desarrollo de la matriz productiva a través del conocimiento.

El PCTP apoya al sector productivo agregando valor a sus proyectos de I+D+i y ofreciendo infraestructura especializada, promoviendo, articulando y gerenciando proyectos de I+D+i de organizaciones privadas y públicas, principalmente en áreas del conocimiento vinculadas con la química y la biotecnología.

El Parque, desde su génesis es un espacio articulador entre públicos y privados, donde confluyen la academia, representada principalmente por el Instituto Polo Tecnológico de Pando (IPTP) de la Facultad de Química y el sector productivo, transformando el valioso conocimiento generado por científicos e investigadores uruguayos en un activo para el desarrollo económico y social de la región.

El IPTP es una Unidad Académica de la Facultad de Química dedicada a la investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), el cual desde su origen orienta sus actividades en función de la demanda del sector productivo tanto privado como público.

También dentro del Parque y estrechamente vinculada al IPTP, se encuentra instalada Khem, una incubadora de empresas de base tecnológica que tiene como misión promover y acompañar la creación, establecimiento y desarrollo de nuevas empresas y spin offs proveedoras de productos, servicios o procesos de base científico-tecnológica.

El PCTP, primer Parque Científico y Tecnológico del Uruguay, cumple un rol fundamental en la articulación de las necesidades del sector productivo con las capacidades de investigación y desarrollo del Sistema Nacional de Innovación. El PCTP ha diseñado e implementado el Modelo de Aceleración de la Innovación (MAI®), para la gestión de proyectos de I+D+i. Este modelo integra un conjunto de herramientas de planificación y monitoreo, vigilancia tecnológica y evaluación que permiten gestionar los proyectos de forma eficaz, potenciando sus probabilidades de éxito y de valorización de sus resultados.

Se presentan aquí las principales características de este entorno de innovación, así como también sus capacidades de apoyo al desarrollo de la Química Medicinal.

## SÍNTESIS SOSTENIBLE DE CHALCONAS: UNA APROXIMACIÓN INNOVADORA PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIHELMÍNTICOS

Darío C. Gerbino

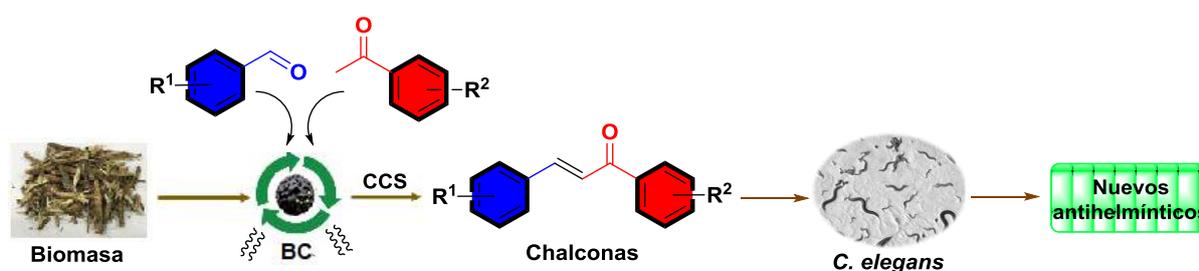
INQUISUR (CONICET-UNS), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avenida Alem 1253, 8000 Bahía Blanca, Argentina. Email: dgerbino@uns.edu.ar

**Palabras claves:** Chalconas, Biocarbón, *Caenorhabditis elegans*.

En las últimas décadas, tanto las compañías farmacéuticas como el sector académico han destinado su atención a la química sostenible dado el fuerte impulso de esta área al desarrollo de tecnologías y métodos para garantizar que los candidatos a fármacos puedan obtenerse de manera compatible con la necesidad de reducir en gran medida el impacto ambiental a partir del uso de metodologías tradicionales. Sin embargo, se requieren rutas sintéticas más eco-amigables y seguras para desarrollar compuestos bioactivos mediante el uso de técnicas modernas como la síntesis orgánica asistida por microondas, química de flujo y otros enfoques que implican el empleo de reactivos degradables o reciclables para contribuir a la calidad de las matrices medioambientales.

Actualmente, existe una creciente preocupación relacionada con la disponibilidad limitada de fármacos antihelmínticos eficaces y con la aparición de resistencia a los mismos debido a las importantes amenazas a la salud humana y animal, así como a la producción ganadera y agrícola. En consecuencia, es fundamental acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos con potencial antihelmíntico. En este contexto, la estructura privilegiada de chalcona emerge como un andamiaje promisorio para el desarrollo de nuevos fármacos con propiedades antiparasitarias debido a su amplio espectro de acción biológica.<sup>[1]</sup>

En base al marco de situación expuesto, en esta presentación se abordará el reciente desarrollo de una nueva metodología para la síntesis sostenible de chalconas empleando un novedoso catalizador recuperable a base de biocarbón (BC) mediante condensación de Claisen-Schmidt (CCS) y bajo irradiación con microondas. Además, serán presentados los estudios de actividad de las chalconas sintetizadas sobre el nematodo de vida libre *C. elegans* (Figura 1).



**Figura 1.** Concepto estratégico para la generación de chalconas con acción nematocida.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7762–7810.

## ACCIÓN ANTIMETASTÁSICA Y ANTIANGIOGÉNICA DE UN NOVEDOSO DERIVADO DE PENICILINA EN MELANOMA

Viviana C. Blank

Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (UBA-CONICET), Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1113, Argentina, vivianablank@gmail.com.

**Palabras claves:** melanoma, derivados de penicilina, metástasis.

El melanoma cutáneo es la forma más agresiva de cáncer de piel, con una incidencia mundial en creciente aumento. Si bien existen mejoras en el tratamiento de la enfermedad, la resistencia a las terapias hace necesaria la búsqueda de nuevos compuestos que puedan usarse solos o combinados. A partir de la evaluación de la actividad antiproliferativa de una biblioteca de triazolil peptidil penicilinas en distintas líneas celulares tumorales y no tumorales, seleccionamos al derivado sintético denominado TAP7f (Figura 1) como un agente antitumoral eficaz *in vitro* e *in vivo* en células de melanoma.<sup>(1,2)</sup> Además, demostramos que el TAP7f inhibió la adhesión, migración e invasión de células de melanoma humanas y murinas. El derivado de penicilina también reguló negativamente la expresión de la integrina  $\alpha\beta 3$  y  $\beta$ -catenina, proteínas comúnmente relacionadas con la invasión tumoral y la metástasis.<sup>(3)</sup> En células endoteliales, fundamentales para el proceso de angiogénesis tumoral, encontramos que el TAP7f inhibió la proliferación, migración y la formación de estructuras tubulares. Finalmente, en un modelo murino de melanoma metastásico, el tratamiento con el compuesto produjo una reducción significativa de las metástasis pulmonares y una disminución de la angiogénesis tumoral.<sup>(4)</sup> En conclusión, los hallazgos obtenidos permitieron demostrar la acción antimetastásica y antiangiogénica del TAP7f y posicionan a este derivado de penicilina como un posible agente quimioterapéutico para el tratamiento del melanoma.

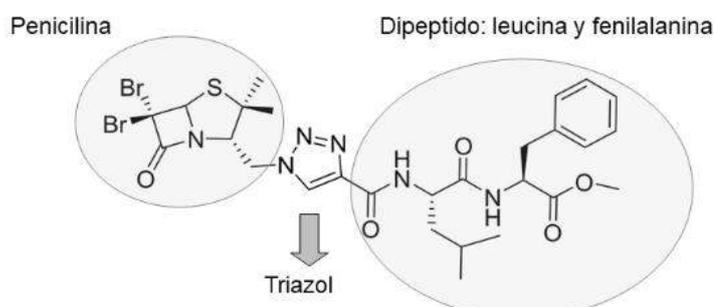


Figura 1

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Cornier, P.; Delpiccolo, C.; Mascali, F.; Boggián, D.; Mata, E.; Cárdenas, M.; Blank, V.; Roguin, L. *Med. Chem. Com*, **2014**, 5, 214-218.
- <sup>[2]</sup> Blank, V.; Bellizzi, Y.; Zotta, E.; Cornier, P.; Delpiccolo, C.; Mascali, F.; Boggián, D.; Mata, E.; Roguin, L. *Anticancer drugs*, **2018**, 29, 416-428.
- <sup>[3]</sup> Barrionuevo, E.; Cayrol, F.; Cremaschi, G.; Cornier, P.; Boggián, D.; Delpiccolo, C.; Mata, E.; Roguin, L.; Blank, V. *Frontiers in Pharmacology*, **2020**, 11, 127-140.
- <sup>[4]</sup> Barrionuevo, E.; Cornier, P.; Delpiccolo, C.; Mata, E.; Roguin, L.; Blank, V. *Journal of Molecular Medicine*, **2023**, 101, 249-263.



## QUÍMICA SUPRAMOLECULAR DE FLUOROQUINOLONAS Y SULFONAMIDAS ANTIBACTERIANAS: DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NUEVOS ADUCTOS

Graciela Pinto Vitorino

Química Medicinal, Departamento de Farmacia y CRIDECIT- Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud -  
Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Comodoro Rivadavia, 9003, Chubut. Argentina.  
gpintovitorino@gmail.com

### **Palabras claves: aductos moleculares, sinergismo.**

La resistencia a agentes antibacterianos (RAM) constituye un serio problema de salud pública que ocasiona ineficacia de los medicamentos antibacterianos, persistencia de las infecciones, incremento del riesgo de propagación y disminución de la capacidad actual para tratar enfermedades infecciosas comunes. Entre los principales mecanismos de resistencia de las bacterias se encuentra la formación de biopelículas o biofilms. La combinación entre agentes antibacterianos con mecanismos de acción semejantes o diferentes, con sustancias no antibióticas o con inhibidores de mecanismos de resistencia antibiótica, es una estrategia empleada en terapéutica con varias finalidades, entre ellas combatir la RAM, ampliar el espectro de acción o mejorar las propiedades fisicoquímicas y/o biofarmacéuticas. Tales combinaciones pueden resultar en un efecto sinérgico, generando una eficacia incrementada, aumentando el espectro de acción y reduciendo la dosis de cada antibiótico, aspecto particularmente favorable en antibióticos con escasa hidrosolubilidad o alta toxicidad.

El desarrollo de la química supramolecular y particularmente de la ingeniería de cristales, han favorecido la formación de múltiples sólidos farmacéuticos cristalinos con mejoras significativas en las propiedades fisicoquímicas, la biodisponibilidad y la absorción respecto al compuesto molecular, sin afectar su estructura molecular. Ejemplo de ellos son los polimorfos, solvatos, hidratos, sales y cocristales. En particular, la formación de cocristales farmacéuticos constituye un área emergente, de importancia tecnológica estratégica y en pleno proceso de crecimiento.

En este contexto se expondrán los resultados obtenidos al diseñar y sintetizar nuevas formas sólidas constituidas por norfloxacino-ácido cítrico, norfloxacino-sulfatiazol y sulfatiazol-ácido oxálico y caracterizarlas mediante la determinación del punto de fusión, análisis mediante cromatografía en capa delgada, microscopía óptica y con platina de calentamiento, microscopía con luz polarizada, espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier y difracción de rayos X de polvo. Además, se describirán los resultados obtenidos del análisis de la actividad antibacteriana de las combinaciones mencionadas, la evaluación del efecto sinérgico con y sin radiación led, la formación de especies reactivas de oxígeno y el efecto sobre la formación de biofilms.



## NAVEGANDO EN EL OCÉANO DE MOLÉCULAS: SONDAS QUÍMICAS COMO BRÚJULAS EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Exequiel O J Porta

UCL School of Pharmacy, University College London (UCL), 29-39 Brunswick Square London, WC1N 1AX, Reino Unido (UK).

### Quimioproteómica, Química Biológica, Descubrimiento de Fármacos.

La leishmaniasis, un grupo de enfermedades tropicales desatendidas provocadas por protozoos parásitos del género *Leishmania*, representa una carga de salud global significativa, afectando a millones de personas en condiciones económicas desfavorables. Frente a las limitaciones de las opciones terapéuticas actuales, la necesidad urgente de identificar y validar blancos terapéuticos precisos para el desarrollo de remedios innovadores y eficaces es imperativa. En este contexto, nuestra investigación ha adoptado el perfilado de proteínas basado en la actividad (ABPP, por sus siglas en inglés), una metodología poderosa para explorar el proteoma a través de la reactividad química de las proteínas. Este enfoque nos ha permitido desarrollar y aplicar estrategias para el descubrimiento de fármacos, mediante el diseño, síntesis y aplicación de sondas dirigidas a serina hidrolasas y kinasas, reguladores claves de procesos biológicos y objetivos moleculares prometedores en diversas enfermedades. Nuestra meta última es avanzar en el descubrimiento de fármacos antileishmaniasis mediante la identificación de blancos terapéuticos novedosos y la validación de compuestos inhibidores específicos, utilizando sondas químicas selectivas diseñadas *in-house*. Utilizando estos reporteros moleculares, hemos integrado técnicas de ABPP con espectrometría de masas proteómica cuantitativa y experimentos competitivos para identificar y cuantificar proteínas modulables químicamente en el proteoma de *Leishmania*. Esta aproximación multidisciplinaria nos ha permitido caracterizar la expresión y actividad de serina hidrolasas<sup>[1]</sup> y kinasas<sup>[2]</sup> esenciales para la supervivencia del parásito, así como evaluar la modulación de estos blancos mediante inhibidores selectivos. Nuestros estudios han identificado 46 kinasas y 14 serina proteasas en *Leishmania mexicana* con potencial terapéutico, varios de los cuales son indispensables para la viabilidad del parásito. La inhibición selectiva de estos blancos mediante inhibidores selectivos conocidos ha demostrado la viabilidad de esta estrategia para el descubrimiento de nuevos agentes antileishmaniasis. Adicionalmente, la aplicación de nuestras sondas ha facilitado una comprensión más profunda de la interacción huésped-parásito, abriendo nuevas vías para el diseño de estrategias terapéuticas. Estos resultados, en sinergia con la aplicación de nuestras sondas sintéticas, han cristalizado en el desarrollo de una innovadora plataforma de cribado en formato de microplacas. Esta avanzada herramienta optimiza y acelera significativamente el proceso de identificación y selección de nuevos inhibidores dirigidos a blancos moleculares específicos, mejorando la eficiencia de nuestra búsqueda de compuestos terapéuticos emergentes. En conclusión, nuestro trabajo subraya el potencial de las sondas químicas en la navegación del vasto océano de moléculas para el descubrimiento de fármacos, ofreciendo nuevas esperanzas para el tratamiento de la leishmaniasis y posiblemente otras enfermedades tropicales desatendidas.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Porta, E.O.J.; et al. *Front. Pharmacol.*, **2022**, 13, 929493.

<sup>[2]</sup> Porta, E.O.J.; et al. *Microbiol. Spectr.*, **2023**, 11, e02960-23.



## CARBONIC ANHYDRASES INHIBITORS: THERAGNOSTIC AGENTS FOR HYPOXIC TUMOR

**Claudiu T. Supuran**

Neurofarba Department, Section of Medicinal Chemistry, University of Florence, Florence, Italy, claudiu.supuran@unifi.it

Carbonic anhydrase (CA, EC 4.2.1.1) isoforms IX and XII are overexpressed in many hypoxic tumors as a consequence of the hypoxia inducible factor (HIF) activation cascade, being present in limited amounts in normal tissues. These enzymes together with many others are involved in the pH regulation and metabolism of hypoxic cancer cells, and were validated as antitumor targets recently, both for treatment and imaging. A multitude of targeting strategies against these enzymes have been proposed. The small molecule inhibitors, small molecule drug conjugates (SMDCs), antibody-drug conjugates (ADCs) or cytokine-drug conjugates and several monoclonal antibodies against CA IX/XII will be discussed. Relevant synthetic chemistry efforts, coupled with a multitude of preclinical studies, demonstrated that CA IX/XII inhibition leads to the inhibition of growth of primary tumors and metastases and depletes cancer stem cell populations, all factors highly relevant in clinical settings. One small molecule inhibitor, sulfonamide SLC-0111 discovered in the author's laboratory, is the most advanced candidate, having completed Phase I and being now in Phase Ib/II clinical trials for the treatment of advanced hypoxic, metastatic solid tumors.<sup>[1-4]</sup>

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Supuran, C.T. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2021**, 30, 1197-1208.
- <sup>[2]</sup> Mussi S.; Rezzola S.; Chiodelli P.; Nocentini A.; Supuran C.T.; Ronca R. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, **2022**, 37, 280-286.
- <sup>[3]</sup> Neri D.; Supuran C.T. *Nature Rev Drug Discov.* **2011**, 10, 767-77.
- <sup>[4]</sup> Supuran C. T. *Nature Rev Drug Discov.* **2008**, 7, 168-81.



## RELEVANCIA DE LOS PRODUCTOS NATURALES EN EL PROCESO DE DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Valeria P. Sülsen

Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) (UBA-CONICET); Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, C1113AAD, Argentina. Email: vsulsen@ffyb.uba.ar.

### Palabras claves: compuestos naturales, medicamentos, descubrimiento

La naturaleza ha tenido una posición destacada a lo largo de la historia en el descubrimiento de fármacos. Los productos naturales representan una fuente importante de compuestos activos para el descubrimiento de potenciales nuevas drogas para el tratamiento de diversas afecciones. Un número destacado de medicamentos utilizados actualmente en la terapéutica tienen conexión con fuentes naturales. En este sentido, se estima que más del 50% de las drogas aprobadas en el período 1091-2019 son compuestos naturales o están inspirados en la naturaleza, siendo particularmente evidente en el área de las enfermedades infecciosas y cáncer.<sup>[1]</sup>

Las plantas constituyen una de las fuentes más importantes de compuestos bioactivos, siendo utilizadas con fines medicinales por más del 80% de la población mundial.<sup>[2]</sup> Entre los compuestos más importantes aislados a partir de plantas medicinales se encuentran las drogas antimaláricas quinina y artemisinina. La utilización de *Digitalis purpurea* para el tratamiento de enfermedades cardíacas, condujo al aislamiento del agente cardiotónico digoxina. Se destacan también morfina y efedrina, así como los alcaloides atropina y pilocarpina, vinblastina y vincristina, y más recientemente paclitaxel, que constituyen otros ejemplos de compuestos obtenidos de plantas y que son utilizados en la actualidad, así como sus derivados, con fines terapéuticos.

Las plantas biosintetizan numerosos metabolitos que se destacan por su diversidad y complejidad estructural, que determina a su vez una amplia gama de propiedades farmacológicas y mecanismos de acción. Estas moléculas se caracterizan también por poseer bajo peso molecular, presencia de centros quirales y menor número de átomos de nitrógeno y halógeno o anillos aromáticos en comparación con los compuestos sintéticos.

Para encarar el proceso de descubrimiento de fármacos a partir de plantas, la selección de las especies a evaluar constituye un aspecto importante pudiendo seguir distintos criterios: etnomédico, quimiotaxonómico o al azar. Si bien en general se tienen en cuenta los usos de las plantas, también sus efectos tóxicos pueden influir en la elección. Además, se pueden aplicar métodos tecnológicos en el descubrimiento de nuevas drogas. La detección de hits se puede llevar a cabo por medio ensayos fenotípicos o basados en un blanco. Los compuestos naturales activos, a menudo, luego deben ser optimizados de manera de conseguir adecuados perfiles farmacológicos y de toxicidad y según su vía de administración.

En la presentación se abordarán las estrategias empleadas en el descubrimiento de fármacos a partir de fuentes naturales con énfasis en especies vegetales. Se ejemplificará con actividades llevadas a cabo en el laboratorio.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Newman, D.; Cragg, G.; *J Nat Prod*, **2020**, 83, 770-803. <sup>[2]</sup> Wangchuk, P. *J Biol Act Prod Nat*, **2018**, 8, 1-20.



# POSTERS



## PROPUESTA DE ENSEÑANZA VIRTUAL DE LA QUÍMICA MEDICINAL EN EL POSGRADO

Marcela Vettorazzi, Oscar Parravicini, **Adriana Garro**, Daniel Enriz.

Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina, [adrianagarros@gmail.com](mailto:adrianagarros@gmail.com)

### Palabras claves: Posgrado, Modelado Molecular, Enseñanza

Es sabido que la enseñanza de la química medicinal ocupa un lugar de importancia en la formación de los futuros profesionales farmacéuticos, siendo una asignatura obligatoria en la currícula de Farmacia. Sin embargo, también existe una demanda por mayor capacitación en esta disciplina en el posgrado. Particularmente, hay un gran interés por las técnicas de modelado molecular entendidas como una herramienta de la química medicinal. Atendiendo a esto, es que en la UNSL se ofrece el curso de posgrado “Introducción al Modelado Molecular. Una herramienta de la Química Medicinal para el Diseño de Fármacos”. Vale destacar que nuestro grupo de investigación tiene amplia trayectoria en el estudio de sistemas de interés en química medicinal utilizando técnicas de modelado molecular.

El curso ofrecido es de modalidad virtual con un crédito horario de 45 h y se dicta durante 10 semanas. Cada semana, los alumnos encuentran en la plataforma del curso material nuevo consistente en videos cortos explicativos tanto de la teoría como de la práctica, además de guías detalladas de las actividades que deben realizar y entregar. Durante el curso se abordan conceptos básicos de la química medicinal, diferentes estrategias de descubrimiento de compuestos activos y etapas del desarrollo de nuevas drogas. A su vez, en la parte práctica, se desarrolla una metodología en etapas empleando diferentes herramientas que permiten estudiar la estructura del receptor y la formación del complejo ligando-receptor desde una perspectiva dinámica. De esta manera, los estudiantes aprenden a analizar los resultados e interpretar su significado biológico.

Uno de los aspectos más interesante de nuestra propuesta de formación es que, a modo de evaluación y como trabajo final, los alumnos presentan sus sistemas de interés sobre los cuales se aplican las técnicas aprendidas. Esto es posible debido a un seguimiento personalizado de nuestros docentes.

Es importante mencionar que los alumnos inscriptos poseen diferente formación de grado: Farmacéuticos, Biólogos, Licenciados en Química, Genetistas, Bioquímicos, entre otros, y debido a la modalidad virtual de gran amplitud geográfica (UNS, UNAM, UNNE, UNCAUS, UNSJ). La mayoría de ellos con escaso o nulo conocimiento del modelado molecular y de conceptos básicos de la química medicinal. Los motivos que los llevaron a inscribirse en el curso se relacionan con alcanzar un conocimiento general en las técnicas *in silico*, con la necesidad de poder dilucidar mecanismos de acción y así explicar datos experimentales que ellos mismos o sus grupos de investigación habían generado o mera curiosidad científica.

Creemos que la capacitación en química medicinal, en cuanto a sus generalidades o focalizada en alguno de sus aspectos, es de gran relevancia y despierta interés en estudiantes de posgrado.



## CURSOS DE POSGRADO CON ENFOQUE DE “UNA SALUD” PARA EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVAS TERAPIAS

Beatriz Munguia<sup>1</sup>, Andrea Medeiros<sup>2,3</sup>, Gloria, V. López<sup>4,5</sup>.

<sup>1</sup> Área de Farmacología, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay, munguia@fq.edu.uy

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay

<sup>3</sup> Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

<sup>4</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay

<sup>5</sup> Laboratorio de biología Vasculat y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

### Palabras claves: enseñanza, química medicinal, “una salud”

El tratamiento efectivo de enfermedades es un desafío crucial en la medicina actual, requiriendo investigación y descubrimiento de terapias innovadoras, donde la academia desempeña un papel esencial, especialmente en las etapas iniciales del desarrollo de fármacos. En este sentido, se ha establecido un grupo interdisciplinario con un enfoque de "una salud", reconociendo la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental para el descubrimiento de nuevas terapias. En este contexto, se han organizado dos cursos de posgrado, centrados en la amplia interdisciplinariedad del proceso de descubrimiento de fármacos.

El primero de los cursos, titulado “Modelo y diseño de ensayos en la búsqueda de nuevas terapias”, versó sobre la utilidad y limitaciones de modelos celulares (células mamíferas, *Trypanosoma* spp, *Leishmania* spp, *Toxoplasma gondii*) y animales (*Caenorhabditis elegans*, *Haemonchus contortus*, *Danio rerio*- pez cebra, modelos murinos) en el descubrimiento de fármacos. Este curso constó de clases teóricas y módulos prácticos, permitiendo a los estudiantes realizar ensayos de actividad biológica sobre cultivos celulares, evaluar compuestos sobre el nematodo *H. contortus* y realizar la evaluación de actividad antiinflamatoria sobre el modelo de pez cebra. Participaron 32 investigadores y estudiantes, tanto de posgrado como de grado, de los cuales 21 realizaron las actividades prácticas. La evaluación se basó en la presentación de seminarios y de una prueba final escrita.

En el segundo curso, titulado “Herramientas para el estudio preclínico de nuevas moléculas desde la perspectiva de “una salud””, se presentó de forma teórica la utilidad de herramientas tales como microscopía de fluorescencia, cristalografía, determinación de actividad enzimática, metabolómica, metalómica y proteómica, citometría de flujo y líneas celulares reporteras para la identificación de posibles blancos farmacológicos de nuevos fármacos. Además, se discutieron herramientas *in silico* para el diseño de compuestos bioactivos y el estudio de su interacción con biomoléculas, estudios PK/PD, sistemas de formulación no convencionales y síntesis de moléculas bioactivas a escala de multigramo. Participaron 26 investigadores y estudiantes, tanto de posgrado como de grado, los cuales presentaron oralmente diferentes artículos científicos relacionados con las temáticas del curso y realizaron una prueba final escrita.

Las devoluciones realizadas por los estudiantes fueron muy satisfactorias para ambos cursos, evidenciando la necesidad de contar con este tipo de instancias de formación e intercambio durante la trayectoria de estudios de posgrado en química medicinal. Estas experiencias contribuyen significativamente a fortalecer la formación interdisciplinaria de recursos humanos en esta área.



## ENSEÑANZA ACTIVA DE QUÍMICA MEDICINAL: INTEGRACIÓN DE INVESTIGACIÓN INDIVIDUAL, REVISIÓN DE PARES Y COMPETENCIAS EN EL AULA

Federico Fookes<sup>1</sup>, Elangeni Gilbert<sup>1</sup>, María Eugenia Taverna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Santa Fe, Santa Fe, S3000, Argentina (elangenigilbert@gmail.com).

<sup>2</sup>Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, S3000, Argentina, metaverna@santafe-conicet.gov.ar.

### Palabras claves: Enseñanza Activa, Revisión entre Pares, Educación por Competencias

**Introducción:** En el actual paradigma educativo, se destaca la importancia de desarrollar habilidades prácticas y promover el pensamiento crítico entre los estudiantes. Algunos autores<sup>[1,2]</sup> respaldan esta tendencia mediante la implementación de actividades inclusivas que fomentan la construcción progresiva del conocimiento, y en particular en el área de Química Medicinal. En este sentido, se presenta un enfoque innovador centrado en la educación por competencias y en la participación activa de los estudiantes. Se propone la elaboración individual por parte de los y las estudiantes de un trabajo integrador que puedan ir enriqueciendo a medida que se les suministren herramientas y se aborden cada uno de los contenidos preestablecidos en el programa.

**Objetivos:** Desarrollar una propuesta educativa para la asignatura Química Medicinal. Facilitar la formación de habilidades en la investigación y en el manejo de herramientas especializadas para la elaboración de trabajos escritos, pósters y presentaciones orales. Generar destrezas relacionadas a la búsqueda y síntesis de información, y la comunicación de conocimientos; aptitudes fundamentales para su futuro desempeño profesional.

**Metodología:** Se instó a cada estudiante a seleccionar un fármaco para llevar a cabo un trabajo individual de investigación conforme avance el programa de la asignatura, culminando en: una monografía, un póster y una defensa oral. Debían abordarse aspectos relacionados a nomenclatura, estructura molecular, simulación 3D, propiedades físico-químicas, mecanismo de acción, producción industrial, patentes, literatura científica relacionada y un *dato curioso* que haya despertado su atención. Se proporcionaron herramientas como búsqueda en bases de datos (DrugBank), artículos científicos (Scielo, Google Scholar), patentes (Espacenet), software de referencia bibliográfica (Zotero, Mendeley) y software de representación molecular (ChemSketch). La corrección inicial fue realizada por parte de los docentes de la cátedra con el objetivo de lograr comunicar la calidad y el rigor científico que se esperaba alcancen los informes. Esta instancia fue seguida de una fase avanzada en la que se formaron pares temáticos para revisar los trabajos mutuos.

**Resultados y Conclusiones:** Esta propuesta contribuyó a una supervisión constante de la trayectoria y promovió un notable desarrollo de habilidades en investigación y comunicación científica entre los estudiantes empleando diferentes herramientas. La participación activa en la elaboración de trabajos escritos, pósters y presentaciones orales ha permitido integrar y aplicar los conocimientos adquiridos de manera significativa. A su vez, se fomentó el espíritu crítico realizando trabajos de corrección entre pares. Mediante encuestas se corroboró la eficacia de las estrategias implementadas.

### Referencias:

<sup>[1]</sup>García, M. J. *Revista Alternativas. Cuadernos de trabajo social*, 2009, 16, 11-28.

<sup>[2]</sup>Duran Arancibia, P.C; TesisMgtr. <https://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/8994>

## UNA ACTIVIDAD EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA: SÍNTESIS DE (±)-BUPROPIÓN·HCl Y SU SEPARACIÓN ENANTIOMÉRICA

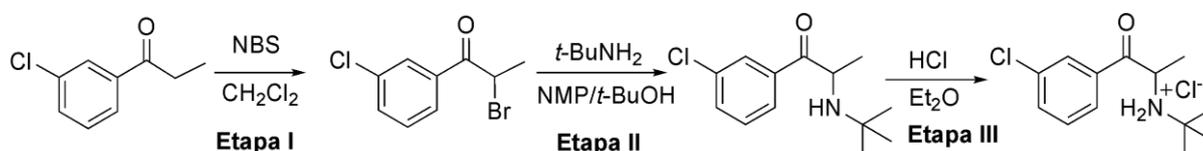
Magdalena Rodríguez, Franco Vairoletti, Martín Luzardo, Camila Irabuena, Natalia Díaz, Grysette Daher, Marcelo Incerti, Virginia López, Cecilia Saiz, Laura Scarone, Gloria Serra, **Graciela Mahler**

Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. [gmahler@fq.edu.uy](mailto:gmahler@fq.edu.uy)

**Palabras claves:** (±)-bupropión·HCl, enseñanza de la química farmacéutica, separación de enantiómeros.

En esta actividad de laboratorio, se introduce a los estudiantes en la síntesis de (±)-Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina empleado en el tratamiento del tabaquismo. Las actividades de laboratorio para la enseñanza de grado de química farmacéutica que se dictan en la Facultad de Química-UdelaR tienen diferentes requerimientos. Por un lado, el compuesto a sintetizar debe poseer una actividad farmacológica relevante, los tiempos de reacción deben ser adecuados a la duración de clase (4h), y los reactivos deben ser fácilmente asequibles y económicos. Por otra parte, las manipulaciones deben ser lo suficientemente sencillas para que los productos puedan ser obtenidos por estudiantes con poca experiencia de laboratorio.

El presente trabajo presenta la adaptación de la síntesis de bupropión,<sup>[1]</sup> y su separación enantiomérica. La síntesis se realiza en tres etapas a partir de la 3-clorofenilpropanona. Primero se utiliza una reacción de bromación en posición  $\alpha$  a la cetona (etapa I), seguida de una sustitución nucleofílica sobre carbono  $sp^3$  (etapa II) y por último se procede a la formación del clorhidrato de la base libre (etapa III). Finalmente, se realiza la separación de los enantiómeros en capa fina de  $SiO_2$  impregnada con L-tartárico como fase estacionaria y una mezcla de MeCN:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:L-Tartárico como fase móvil.<sup>[2]</sup>



La actividad proporciona un ejemplo práctico de reacciones ampliamente estudiadas en cursos de química orgánica, y resulta útil para discutir aspectos relacionados con los mecanismos de reacción, los fundamentos de la separación de enantiómeros y el principio de Easson Stedman para explicar la diferencia de actividad de estos.

Las encuestas de opinión realizadas al final del curso indican que la propuesta es de gran aceptación entre los estudiantes, constituyendo una herramienta valiosa para el aprendizaje de varios aspectos de la química medicinal.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Andrew, O. B.; Sherwood, J.; Hurst, G. J. *Chem. Educ.* **2022**, 99, 3277-3282.

<sup>[2]</sup> Bhatt, N. M.; Chavada, B. D.; Sanyal, M.; Shrivastav, P. *Chirality* **2017**, 29, 80-88.



## EXPERIENCIA DOCENTE DEL USO DE GOOGLE COLABORATORY EN QUIMIOINFORMÁTICA

Autores: **Lucas Alberca**, Denis Prada Gori, Santiago Rodriguez, Carolina Bellera

Institución: Cátedra de Química Medicinal, Nuevas Estrategias Aplicadas al Descubrimiento de Fármacos, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina,  
[lucasalberca@biol.unlp.edu.ar](mailto:lucasalberca@biol.unlp.edu.ar)

### Palabras claves: Educación. Quimioinformática, Google Colaboratory

La química medicinal es una disciplina que combina diferentes especialidades aplicadas al diseño y búsqueda de fármacos, que se actualiza constantemente. Abordar los enfoques quimioinformáticos más utilizados en la asignatura obligatoria no es posible, sin embargo parte de nuestro equipo docente es responsable de la asignatura electiva *Nuevas estrategias aplicadas al descubrimiento de fármacos*, una continuación de *Química Medicinal* donde abordamos con mayor profundidad los diferentes enfoques asistidos por computadora en el descubrimiento de fármacos. La estrategia pedagógica de esta materia requiere un enfoque práctico que permita a los estudiantes aplicar los conocimientos teóricos a casos reales.

Google Colaboratory (Colab) es una plataforma gratuita en la nube que ofrece un entorno ideal para la enseñanza y aplicación de las diferentes estrategias mencionadas. Usar Colab en docencia universitaria permite al estudiante acceder a recursos computacionales como GPUs de Google Cloud de forma gratuita. Además, posee una interfaz intuitiva que facilita su uso tanto para docentes como para estudiantes y permite dar los primeros pasos en Python, uno de los lenguajes de programación más utilizados en la comunidad científica. Por otro lado, les permite a los docentes realizar una enseñanza colectiva donde por ejemplo, varios estudiantes trabajen en el mismo proyecto al mismo tiempo, lo cual fomenta el trabajo en equipo y la colaboración.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia de 3 cohortes, donde empleamos diferentes protocolos de Python aplicados a la búsqueda de fármacos asistida por computadoras que involucran desde la compilación de un base de datos de moléculas con actividad biológica, hasta la aplicación de algoritmos de QSAR aplicados en el cribado virtual.

Consideramos que Colab es una herramienta poderosa y versátil que los futuros egresados de distintas carreras universitarias deberían incorporar para un futuro profesional, donde la inteligencia artificial jugará un papel preponderante en todos los ámbitos laborales.

## BIOCATÁLISIS APLICADA A LA PRODUCCIÓN DE FÁRMACOS QUIRALES: DESARROLLO DE TRABAJO PRÁCTICO EN LA ASIGNATURA QUÍMICA MEDICINAL

Pizzio, Marianela G.; Carlucci, Renzo; Delpiccolo, Carina M. L.; La-Venia, Agustina; Martinez-Amezaga, Maitena; Martiren, Nadia L.; Mata, Ernesto G.; Medran, Noelia S.; Méndez, Luciana.

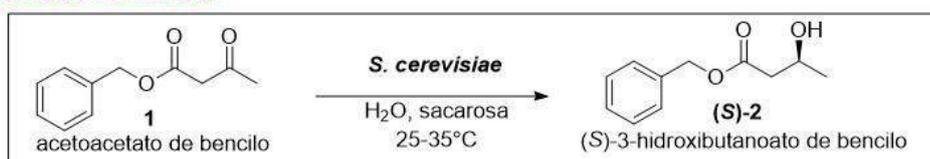
Área Química Medicinal, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, quim.med.fbioyf@gmail.com

### Palabras claves: Biocatálisis, Fármacos quirales. Síntesis estereoselectiva

Los estudios de los mecanismos de acción de muchos fármacos han revelado la importante influencia de la quiralidad en la actividad farmacológica de los mismos. En general, sólo uno de los enantiómeros, el eutómero, presenta la actividad biológica deseada. Es por esto que actualmente es un desafío importante el desarrollo de estrategias de síntesis industriales sostenibles, seguras y económicamente atractivas para la obtención de moléculas quirales biológicamente activas. En este contexto, la biocatálisis emerge como una alternativa prometedora a las rutas sintéticas convencionales, siendo eco-amigable y mostrando alta selectividad.<sup>[1]</sup>

El objetivo de este trabajo práctico fue introducir a los alumnos en el empleo de reacciones biocatalizadas y la comparación de los resultados con aquellos obtenidos en reacciones químicas tradicionales. Se eligió una reacción de reducción empleando células enteras de *Saccharomyces cerevisiae* como catalizador y el acetoacetato de bencilo como sustrato (**1**, Esquema 1A). En estas condiciones, el β-cetoéster **1** es reducido enantioselectivamente, en medio acuoso, generando mayoritariamente un enantiómero del β-hidroxiéster **2**: el (S)-3-hidroxiesteroato de bencilo [(S)-**2**]. La enzima involucrada en esta reacción es una oxidoreductasa, responsable de la reducción estereoselectiva y quimioespecífica del carbonilo de la cetona.

#### A) Reducción enzimática



#### B) Reducción con agentes químicos comunes.



Esquema 1. Productos de reducción de acetoacetato de bencilo.

Este trabajo proporciona a los estudiantes una experiencia directa que les permite apreciar las ventajas que presenta la biocatálisis enzimática en la síntesis de compuestos quirales, así como la importancia de encontrar estrategias ambientalmente amigables, con quimio y estereoselectividad para la industria farmacéutica.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Devine, P.N.; Howard, R.M.; Kumar, R. *Nat Rev Chem*, **2018**, 2, 409–421.



## KNIME COMO PLATAFORMA PARA LA ENSEÑANZA DE MÉTODOS COMPUTACIONALES EN QUÍMICA MEDICINAL

Melisa E. Gantner, Lucas N. Alberca, **Santiago Rodríguez**, Denis N. Prada Gori, Carolina L. Bellera, Luciana Gavernet

Cátedra de Química Medicinal, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina, mgantner@biol.unlp.edu.ar

### **Palabras claves: educación, métodos computacionales, KNIME.**

La enseñanza de la química medicinal como materia de grado presenta un desafío pedagógico, ya que además de combinar muchas disciplinas, incorpora conceptos totalmente novedosos. Entre ellos, se encuentran los métodos computacionales aplicados a la búsqueda e identificación de moléculas bioactivas, como los modelos QSAR, métodos basados en similitud, docking molecular, entre otros. La generación y validación de modelos QSAR es una tarea compleja que implica una secuencia de varios pasos y variables, por lo que es de suma importancia contar con herramientas que permitan explicar paso a paso cada etapa a los estudiantes de una forma visual e interactiva. Aquí presentamos nuestra experiencia utilizando KNIME para la realización del trabajo práctico de métodos indirectos.

KNIME es una plataforma de minería de datos que utiliza nodos (que encapsulan algoritmos) y flechas (que indican el flujo de datos) que se combinan de manera gráfica e interactiva generando flujos de trabajo (workflows). KNIME es un software libre muy versátil, que permite la edición y creación de nodos que implementan algoritmos de acuerdo con los requerimientos del usuario. El objetivo del TP de métodos indirectos implementado en las clases de química medicinal es desarrollar un modelo clasificador lineal basado en descriptores moleculares que permita identificar inhibidores de la HIV-1 proteasa mediante cribado virtual. Para ello, los estudiantes deben importar un flujo de trabajo de KNIME desarrollado previamente por los docentes. Este flujo incluye todos los pasos que se llevarán a cabo para la realización del TP, desde la lectura de un archivo CSV con la información de las moléculas y su actividad biológica frente al blanco molecular en estudio, hasta la validación interna y externa del modelo. El flujo completo cuenta con 25 nodos subdivididos por recuadros de diferentes colores según la función general que cumplen, por ejemplo, se engloban los 3 nodos que se utilizan para la lectura y el curado del archivo CSV, otros 2 que se utilizan para el cálculo de los descriptores moleculares, otros 3 que reducen la dimensionalidad, otros 7 para la generación y validación interna del modelo, etc. Además, debajo de cada nodo se muestra una descripción breve de la función que cumple. Para avanzar en el flujo, los estudiantes deben ingresar a cada nodo, configurarlo apropiadamente (archivos o parámetros), luego ejecutarlo y analizar los resultados.

En base a nuestra experiencia en la implementación de KNIME en el aula, consideramos que es una herramienta muy práctica, visual y útil para la enseñanza de métodos computacionales en química medicinal, ayudando a los estudiantes a comprender y familiarizarse con estas metodologías.



## **CUESTIONARIOS CONTEXTUALIZADOS EN QUÍMICA FARMACÉUTICA: UNA ESTRATEGIA PARA IMPULSAR EL DESARROLLO DE HABILIDADES COGNITIVAS**

**Tiago Tassano, Magdalena Rodriguez, Laura Scarone, Eduardo Manta**

Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, C.P. 11800, Uruguay. mrod@fq.edu.uy

### **Palabras claves: actividades digitales, habilidades cognitivas.**

El curso teórico de Química Farmacéutica, perteneciente al núcleo de asignaturas específicas de la carrera de Químico Farmacéutico de la Facultad de Química-Udelar, se centra en los conceptos básicos y generales de la Química Medicinal utilizados en el diseño y desarrollo de fármacos. Dentro de los temas tratados se encuentran el diseño racional, la interacción fármaco-biomolécula, las propiedades fisicoquímicas, el metabolismo, así como también algunas familias de fármacos (antibacterianos, antiinflamatorios, hormonas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etc).

La Taxonomía de Bloom, publicada por Benjamin Bloom en 1956 y posteriormente revisada en varias ocasiones,<sup>[1]</sup> clasifica una serie de habilidades y competencias (recordar, comprender, aplicar, analizar, evaluar y crear) en niveles de complejidad creciente. Según los autores, los niveles están descritos por verbos y requieren que los estudiantes avancen progresivamente hacia las habilidades de nivel superior. Basándose en estos conceptos, el grupo diseñó una serie de cuestionarios que, incrementando la jerarquía cognitiva de las acciones involucradas, buscan guiar a los estudiantes a través de los niveles mencionados. Estos cuestionarios fueron implementados en el aula virtual de la asignatura durante la edición 2020 del curso.

Se desarrollaron 17 cuestionarios, organizados según los ejes temáticos del curso, y en cada caso se utilizaron ejemplos de artículos científicos o patentes, sobre fármacos aprobados, en etapas clínicas o preclínicas, que permitieran mejorar la comprensión de los conceptos estudiados.

Los cuestionarios consistieron en alrededor de diez preguntas, en su mayoría de opción múltiple, pero también se incluyeron preguntas del tipo seleccionar palabras faltantes, respuesta corta e ingreso de valores numéricos. La retroalimentación proporcionada mostraba las opciones correctas y brindaba una breve explicación, con el objetivo de que la realización del cuestionario fuera también una oportunidad de aprendizaje.

Al finalizar el curso, se realizó una encuesta anónima a los estudiantes para conocer su opinión sobre la experiencia de aprendizaje. De las respuestas obtenidas se desprende que los cuestionarios fueron útiles para comprender los temas del curso, resultaron entretenidos y presentaron una dificultad adecuada.

El análisis de los resultados de la encuesta proporcionó información valiosa para mejorar los cuestionarios en ediciones posteriores del curso. Entre 2021 y 2023, se ha mantenido la buena participación estudiantil.

### **Referencias:**

<sup>[1]</sup> Hyder, S.; Bhamani, S. *JoEED*, **2016**, 3 (2), 288-300.

## DESARROLLO DE NUEVOS INHIBIDORES DE TIROSINASA BASADOS EN DITIOACETALES

Riera, Micaela B., Escalante, Andrea M., Salazar, Mario O., Furlan, Ricardo L.E.

Área de farmacognosia, Departamento de Química Orgánica, Facultad de ciencias bioquímicas y farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario-CONICET, Rosario, 2000, Argentina,  
Micaa1.riera@gmail.com

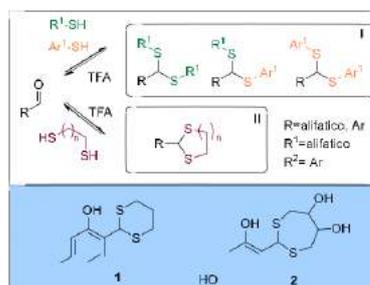
### Palabras Claves: Inhibición, tirosinasa, ditionoacetales.

La tirosinasa es una enzima oxidasa esencial que contiene cobre y es responsable de la producción de melanina. Esta enzima está presente en microorganismos, animales y plantas desempeñando un papel clave en procesos indeseables como la resistencia a los antibióticos, la formación de pigmentos en la piel, la esclerotización de la cutícula y la neurodegeneración, entre otros.<sup>1</sup> En consecuencia, la tirosinasa es un valioso blanco terapéutico para desarrollar agentes antibacterianos, agentes anti oscurecimiento, etc., útiles para las industrias cosmética, farmacéutica y alimentaria. Habitualmente, la identificación de moléculas bioactivas implica la síntesis, purificación, caracterización y evaluación biológica de cada compuesto, a escala de miligramos. Recientemente, nuestro grupo introdujo la combinación de la preparación de bibliotecas sintéticas acoplada a ensayos de cromatografía en capa delgada (CCD) para detectar rápidamente inhibidores de tirosinasa<sup>2</sup> o virulencia.<sup>3</sup> Este enfoque se aplicó para descubrir inhibidores de tirosinasa en dos bibliotecas de ditionoacetales (I y II), preparadas a partir de 21 aldehídos, 3 monotioles y 3 ditioles

disueltos en diclorometano, en presencia de TFA a temperatura ambiente. Los bloques de construcción se seleccionaron para producir ditionoacetales con una amplia diversidad molecular. La inhibición de tirosinasa por ambas bibliotecas se evaluó mediante bioautografía en CCD utilizando diclorometano:metanol (95:5) y ácido fórmico (1 gota) como fase móvil. En el análisis bioautográfico se observaron diferencias de composición entre las dos bibliotecas reflejadas por las propiedades inhibitorias. La biblioteca I resultó inactiva en el ensayo mientras que en la biblioteca II se observó una zona de inhibición con un Rf en torno a 0,45 producido por los ditionoacetales **1** y **2**. Con el fin de confirmar la identidad y estudiar más a fondo la inhibición se prepararon los compuestos **1** y **2** a partir del aldehído 2,4 dihidroxibenzaldehído y los ditioles 1,3 propanoditiole y 1,4 ditionoetilo, respectivamente, en diclorometano con presencia de TFA durante 4 horas con rendimientos del 85 %, para **1** y el 40 %, para **2**. Estos ditionoacetales fueron estudiados para determinar la concentración que inhibe al 50% la actividad tirosinasa (IC<sub>50</sub>). El compuesto **2** mostró un valor IC<sub>50</sub> 11,9 ± 0,5 μM, del mismo orden que el inhibidor de referencia ácido kójico (33,19 ± 0,26 μM) mientras que **1** mostró un valor de 0,060 ± 0,0005 μM, más de 500 veces inferior al inhibidor de referencia.

### Referencias:

- [1] Peng, Z.; Wang, G.; Zeng, Q.-H.; Li, Y.; Liu, H.; Wang, J. J.; Zhao, Y. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. **2022**, 62: 15, 4053-4094.
- [2] Cabezudo, I.; Ramallo, I.A.; Alonso, V.L.; Furlan, R.L.E. *Food Chemistry*. **2021**, 341: 1, 128232,
- [3] Cabezudo, I; Lobertti, C.A.; García Véscovi E.; Furlan, R.L.E. *J Agric Food Chem*. **2022**, 70: 22, 6755-6763.



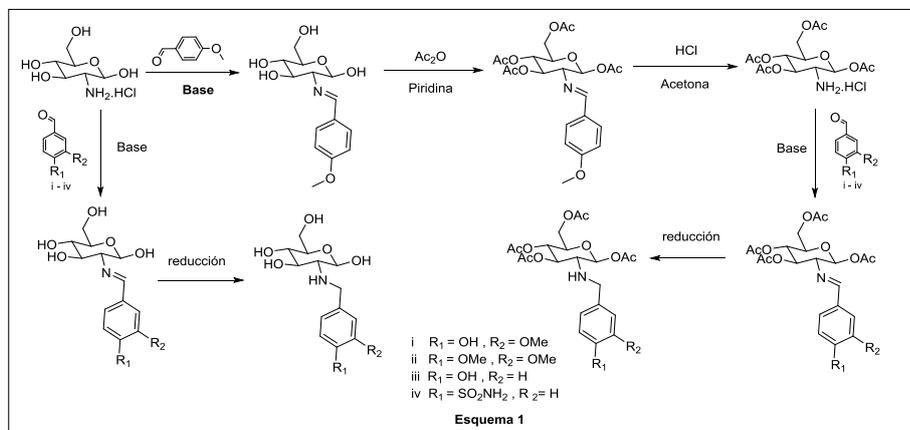
## SÍNTESIS DE GLUCOIMINAS COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE ANHIDRASAS CARBÓNICAS IX Y XII

Ivana R. Vásquez, Leonardo E. Riafrecha, Pedro A. Colinas.

CEDECOR, CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115 (1900), La Plata, Buenos Aires, Argentina, ivanavasquez@quimica.unlp.edu.ar

**Palabras Claves:** Glicomiméticos, Antitumoral, Inhibición enzimática.

En los últimos años, se han desarrollado una gran cantidad de glicomiméticos, muchos de los cuales, presentan actividad como inhibidores enzimáticos.[1] Por lo cual, se ha impuesto la unión de carbohidratos a anillos aromáticos que contienen grupos farmacóforos responsables de la inhibición y se ha mostrado que la función fenólica, metoxilo (presentes en los derivados de vainillina, p-anisaldehído y veratraldehído) y sulfonamida; pueden ser utilizados para la síntesis de inhibidores selectivos de la anhidrasa carbónica IX[2], enzima dimérica de membrana sobreexpresada en varios tipos de tejidos cancerosos, pero presente en muy pocos tejidos normales. Sin embargo, muy pocos de estos derivados han sido investigados hasta el momento. Dicho esto, con el objetivo de desarrollar derivados que sean potenciales inhibidores de la anhidrasa carbónica IX y XII, relacionadas con procesos tumorales, se plantea la síntesis y estudio conformacional de una serie de glucoiminas derivadas de glucosamina como se puede observar en el Esquema 1.



Para la obtención de las glucoiminas acetiladas, se procede a la reacción de la glucosamina acetilada con los diferentes aldehídos aromáticos en medio básico, para obtener la serie de compuestos protegidos (50-80%). También, se obtuvieron los derivados desprotegidos por reacción directa de los aldehídos aromáticos con glucosamina (70-80%). Siguiendo la metodología anterior, se ensayaron reacciones de reducción de glucoiminas acetiladas derivadas de distintos aldehídos aromáticos en presencia de NaBH<sub>3</sub>CN, empleando AcOH como catalizador, generando las distintas glucoaminas con buenos rendimientos (50-70%).

### Referencias:

[1] Cuffaro D.; Nuti, E.; Rossello, A. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2020, 35(1), 1906-1922.

[2] Le Pors, M.; Santa María de la Parra, L.; Riafrecha, L.E.; Vullo, D.; León I.E; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. Chem. Sel. 2023, 8(11), e202330039.

**SÍNTESIS DIASTEROSELECTIVA DE 4-TIAZOLIDINONAS CATALIZADA POR ZEOLITAS.  
EVALUACIÓN DE SU POTENCIAL ANTICANCERÍGENO EN CÉLULAS DE RABDOMIOSARCOMA  
HUMANO.**

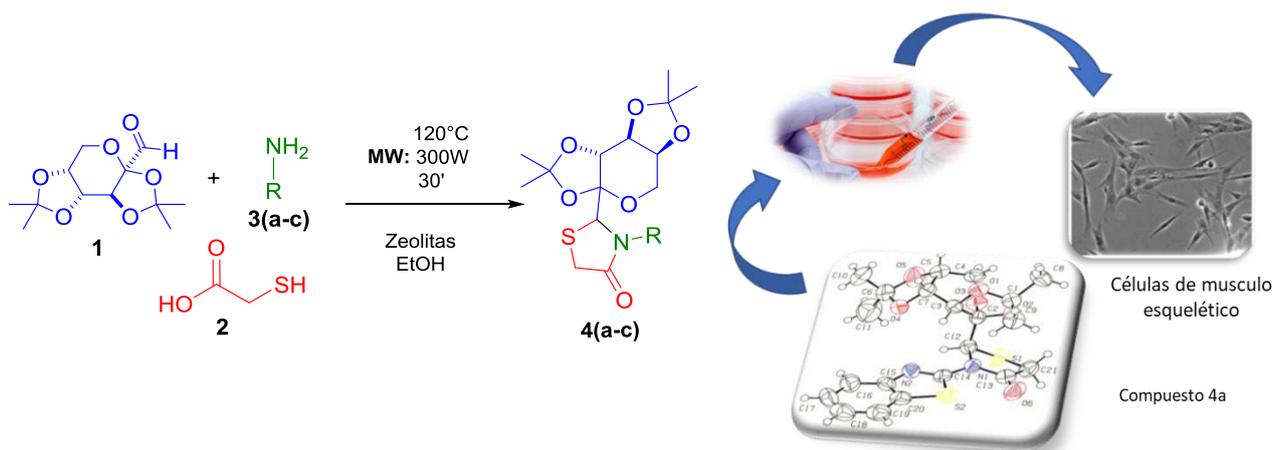
**Fernando Lorenzo<sup>a</sup>**; Agustina Gonzalez<sup>b</sup>; Ana Paula Irazoqui<sup>c</sup>; Claudia Buitrago<sup>b</sup>; Sandra Mandolesi<sup>a</sup>;  
Romina A. Ocampo.<sup>a, c</sup>

Institución: <sup>a</sup> Departamento de Química, INQUISUR (UNS-CONICET), 8000, Bahía Blanca, Argentina. <sup>b</sup> INBIOSUR (CONICET-UNS), Depto. Biología, Bioquímica y Farmacia-UNS, Bahía Blanca, CP 8000, Argentina. <sup>c</sup> Investigadora CIC-PBA, La Plata, Argentina. [fernando.lorenzo@uns.edu.ar](mailto:fernando.lorenzo@uns.edu.ar), [agonzalez.bioquimica@gmail.com](mailto:agonzalez.bioquimica@gmail.com) y [rocampo@uns.edu.ar](mailto:rocampo@uns.edu.ar)

**Palabras claves: 4-tiazolidinonas, antitumorales, vía PI3K/AKT**

La vía PI3K/AKT es una de las principales vías de señalización involucradas en la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis. Su activación/inhibición se ha estudiado para regular la supervivencia de células cancerosas humanas *in vitro*, así como la carcinogenicidad, invasión y metástasis *in vivo*<sup>[1]</sup>. Las 4-tiazolidinonas son un grupo farmacóforo atractivo dado que tienen múltiples targets biológicos, por lo que decidimos investigar su actividad antitumoral en particular en relación a su efecto sobre la proteína quinasa AKT.

Estudiamos las mejores condiciones de reacción tricomponente asistida por microondas catalizada por diferentes zeolitas entre 2,3:4,5-di-O-isopropiliden-β-D-arabino-hexos-2-ulo-2,6-piranosas (**1**), diferentes aminas heteroaromáticas (**3a-c**) y ácido tioglicólico (**2**) para la síntesis diastereoselectiva de 4-tiazolidinonas (**4a-c**).



Se consiguió la síntesis diastereoselectiva de tres 4-tiazolidinonas con excelentes rendimientos y tiempos cortos de reacción. Una de ellas: la **(2R)-3-(Benzo[d]tiazol-2-yl)-2-((3aR,5aR,8aR,8bS)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-3-yl)-tiazolidin-4-ona** se perfila como un prometedor inhibidor de AKT, una proteína que se encuentra frecuentemente hiperactivada en numerosos tipos de cáncer.

**Referencias:**

[1] Yan W, Ma X, Zhao X, Zhang S. *Drug Des Devel Ther.* **2018**, 12, 3961–3972.

## SÍNTESIS DE NUEVAS 1,3-OXATIOLAN-5-ONAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES ANTIHELMÍNTICAS EN *C. ELEGANS*.

Fernando J. Lorenzo<sup>a</sup>; Tania Veuthey<sup>b</sup>; M. Jose De Rosa<sup>b</sup>; Sandra Mandolesi<sup>a</sup>; Romina A. Ocampo.<sup>a,c</sup>

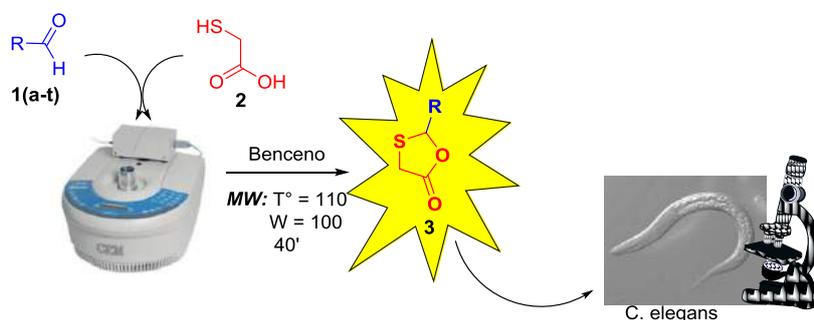
<sup>a</sup> Departamento de Química, INQUISUR (UNS-CONICET), 8000, Bahía Blanca, Argentina. <sup>b</sup> Laboratorio de Invertebrados, Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB-CONICET), 8000, Bahía Blanca, Argentina. <sup>c</sup> Investigadora Adjunta CIC-PBA, La Plata, Argentina. [fernando.lorenzo@uns.edu.ar](mailto:fernando.lorenzo@uns.edu.ar), [tveuthey@uns.edu.ar](mailto:tveuthey@uns.edu.ar) y [rocampo@uns.edu.ar](mailto:rocampo@uns.edu.ar)

**Palabras claves:** 1,3-oxatiolan-5-onas, microondas, antihelmínticos

Es conocido que nematodos parásitos pueden infectar humanos, animales de compañía y ganado, generando un impacto devastador en la calidad de vida humana y la economía. El lento desarrollo de nuevas drogas antihelmínticas, sumado a las nuevas resistencias de compuestos comerciales, marca una necesidad urgente de avanzar en la farmacología de investigación a fin de desarrollar fármacos antiparasitarios novedosos.

Pequeños sistemas heterocíclicos han demostrado poseer una amplia variedad de actividades biológicas relevantes para la química medicinal,<sup>[1]</sup> entre ellas la antihelmíntica. Además, se comportan como núcleos sintéticos de gran relevancia ya que permiten insertar diversas funcionalidades en sus estructuras químicas. Por ejemplo, la 1,3-oxatiolan-5-ona y sus derivados son compuestos atractivos no sólo por sus amplias actividades biológicas sino también como intermediarios en la síntesis de productos farmacéuticos de gran utilidad.<sup>[2]</sup>

Dada la necesidad de encontrar potenciales fármacos antihelmínticos, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología de síntesis asistida por microondas de nuevas 1,3-oxatiolan-5-onas (**3**) usando como sustratos distintos aldehídos comerciales o previamente sintetizados (**1a-t**) y ácido tioglicólico (**2**).



Estudios preliminares en *C. elegans* evidenciaron gran eficacia antiparasitaria de algunos de los compuestos estudiados, mientras que aquellos derivados que poseen azúcares como sustituyentes mostraron menor actividad antihelmíntica.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> (a) Jampilek, J. *Molecules*, **2019**, 24, 3839. (b) Younus, H.A. *et. al. A patent review (2010–2020)*. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2021**, 31, 267. (c) Ebenezer, O.; *et. al. Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 8117.

<sup>[2]</sup> Popp, A.; *et. al. J. Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 682.

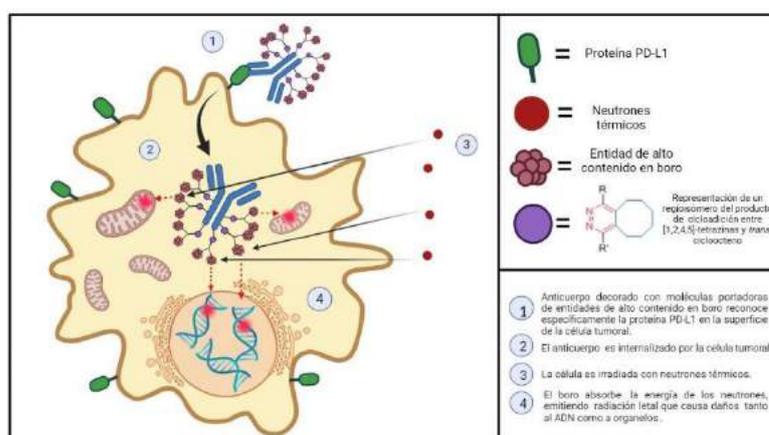
## DESARROLLO DE UNA PLATAFORMA DE ENTREGA SELECTIVA DE $^{10}\text{B}$ PARA TRATAR EL CARCINOMA ANAPLÁSICO TIROIDEO: DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN

Ignacio González, Belén Dávila, Gonzalo Rodríguez, María Fernanda García, **Marcos Couto**

Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Montevideo, 11400, Uruguay, [mcouto@fcien.edu.uy](mailto:mcouto@fcien.edu.uy).

**Palabras claves:** carcinoma anaplásico de tiroides, terapia por captura neutrónica de boro, PD-L1.

El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) se destaca como una de las neoplasias malignas más letales, con elevadas tasas de metástasis y mortalidad, representando más del 50 % de las muertes por cáncer de tiroides y con una mediana de supervivencia de 6 a 8 meses. A pesar de los tratamientos estándar, que incluyen resección quirúrgica agresiva y terapia con yodo radiactivo, la progresión de la enfermedad persiste y los pacientes enfrentan un desenlace prematuro, señalando la limitada eficacia de las opciones actuales.<sup>[1]</sup> La terapia por captura neutrónica de boro (BNCT) ha surgido como una terapia experimental prometedora para el CAT. Esta estrategia implica la concentración selectiva de compuestos que contienen átomos de boro en el sitio tumoral, seguida de exposición a un haz de neutrones de energía específica, lo que resulta en la destrucción selectiva del tejido tumoral debido a la generación de partículas altamente energéticas. En este estudio, se empleó como blanco molecular el Ligando de Muerte Programada 1 (PD-L1), considerando que niveles elevados de PD-L1 se han asociado con peores tasas de supervivencia en CAT. Aproximadamente el 29 % de las muestras evaluadas expresan PD-L1, una proporción significativamente mayor que en el carcinoma de tiroides diferenciado.<sup>[2]</sup> Este enfoque hacia PD-L1 podría ser prometedor para tumores resistentes al yodo radiactivo. La Figura 1 ilustra el enfoque experimental desarrollado en este trabajo para dirigir conjugados de boro hacia células tiroideas que expresan PD-L1. En este trabajo se presentará la síntesis y caracterización fisicoquímica de las nuevas entidades



químicas, así como también la caracterización biológica.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Alobuia, W.; Gillis, A.; Kebebew, E. *Curr. Treat. Options in Oncol.* **2020**, *21*, 78-93.

<sup>[2]</sup> Zwaenepoel, K.; Jacobs, J.; De Meulenaere, A.; Silence, K.; Smits, E.; Siozopoulou, V.; Hauben, E.; Ifo, R.C.; Rottey, S.; Pauwels, P. *Histopathology.* **2017**, *71*, 357-365.

## APLICACIÓN DE LIPASAS AL REPOSICIONAMIENTO DE DROGAS: SÍNTESIS DE ÉSTERES DERIVADOS DE COMPUESTOS ACTIVOS

Fabrizio Freije García<sup>1</sup>, Romina E. Avanzo<sup>1</sup>, M. Fernanda D'Jonsiles<sup>1</sup>, Carlos A. Montalbetti<sup>2</sup>, Erina Petrer<sup>2</sup>, Guadalupe E. García Liñares<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Química Orgánica y UMYMFOR, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires- CONICET, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, piso 3, C1428EGA Buenos Aires, Argentina, freijegarcia@qo.fcen.uba.ar.

<sup>2</sup>Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, piso 4, C1428EGA Buenos Aires, Argentina.

**Palabras clave:** lipasas, antivirales, antifúngicos.

El reposicionamiento de fármacos es una estrategia muy atractiva para el desarrollo de nuevos medicamentos, la cual implica la aplicación de medicamentos conocidos a otras enfermedades. En este sentido, ácido retinoico (**1**) y repaglinida (**2**) resultan fármacos interesantes para estudiar. **1** es un agente bioactivo conocido principalmente por su actividad citotóxica, utilizado en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda.<sup>[1]</sup> **2** es una droga antidiabética oral utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>[2]</sup>

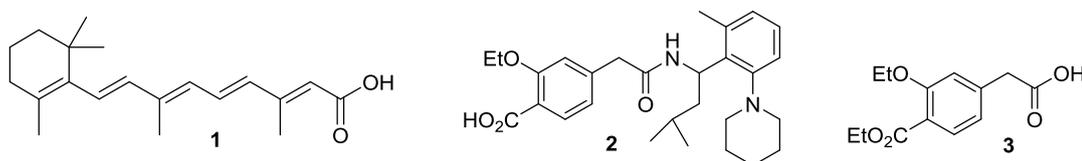


Figura. Estructuras de ácido retinoico (**1**), repaglinida (**2**), y un precursor de **2** (**3**).

La biocatálisis constituye una excelente alternativa para la síntesis de compuestos orgánicos bajo los principios de la Química Verde. El uso de enzimas como catalizadores ofrece numerosas ventajas, como biodegradabilidad, alta selectividad y la posibilidad de trabajar bajo condiciones de reacción suaves.

Presentamos aquí la síntesis catalizada por lipasas de ésteres derivados del ácido retinoico y del ácido 2-(3-etoxi-4-etoxicarbonil)fenil acético (**3**), precursor de repaglinida. Con el fin de hallar las condiciones óptimas de reacción, se evaluaron distintos parámetros como enzima, solvente, temperatura, y relaciones enzima:sustrato y nucleófilo:sustrato. Para ambos sustratos el solvente (ciclohexano) y la relación Nu:S (1,2) fueron los mismos. En el caso de **1**, la lipasa de *Rhizomucor miehei* (RMIM) fue el mejor biocatalizador (E:S = 2) a 55 °C, mientras que para **3**, la lipasa de *Candida antarctica* B (CAL B) resultó óptima en muy baja cantidad a 40 °C (E:S = 0,2).

Los compuestos obtenidos se evaluaron como potenciales agentes antivirales (derivados de **1**) y antifúngicos (derivados de **3**), algunos de los cuales mostraron buena actividad.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Landgraf, R. *Drugs & aging*, **2000**, 17, 411.

<sup>[2]</sup> Hunsu, V. O.; Facey, C. O. B.; Fields, J. Z.; Boman, B. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 7731.



## DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE UN RECUBRIMIENTO ANTIMICROBIANO BASADO EN AGREGADOS AMILOIDES DE ALBÚMINA Y NANOPARTÍCULAS DE PLATA PARA LA PREVENCIÓN DE BIOFILMS MICROBIANOS

Ivon Calibio <sup>(1,)\*</sup>, Eduardo Prieto <sup>(1)</sup>, Fiorela Ghilini <sup>(1)</sup>, Patricia Schilardi <sup>(1)</sup>; Carolina Diaz <sup>(1,2)</sup>

(1) Instituto de Investigaciones Físicoquímicas y Aplicadas (INIFTA), Facultad de Ciencias Exactas, UNLP - CONICET, La Plata, Buenos Aires, B1900, Argentina. \* ivoncgirardo@inifta.unlp.edu.ar

(2) Max Planck Institute for Medical Research, Heidelberg, Alemania.

**Palabras claves:** Biofilms microbianos recubrimiento antimicrobiano, nanopartículas de plata.

La formación de biofilms microbianos en dispositivos médicos representa una seria preocupación global debido a su capacidad para generar resistencia a antimicrobianos, afectando negativamente la calidad de vida de millones de personas a nivel mundial (1). Este fenómeno compromete la eficacia de los tratamientos médicos, incrementa los costos de la atención de la salud y de mortalidad, especialmente en casos de infecciones crónicas (2). El objetivo principal de este trabajo es diseñar un recubrimiento antimicrobiano compuesto por agregados tipo amiloides de seroalbúmina bovina (BSA) y nanopartículas de plata (AgNPs), para inhibir la formación de biofilms bacterianos sobre superficies de vidrio (superficie modelo) y de policloruro de vinilo (PVC, material comúnmente empleado en tubos endotraqueales, sondas, etc.). Este desarrollo no sólo promete mejorar la eficiencia de los dispositivos médicos, sino también impactar positivamente en la calidad de los tratamientos, la gestión de infecciones y la seguridad del paciente en entornos clínicos.

Para la formación del film, se funcionalizaron piezas de cloruro de PVC y de vidrio con una solución de BSA y ditiotreitól (DTT) a pH 7, durante 6 horas a 37 °C, mediante la técnica de *dip coating*. El uso de DTT permite la reducción parcial de los puentes disulfuro presentes en la proteína BSA, facilitando la formación de estructuras laminares betas plegadas y el posterior ensamblaje en agregados tipo amiloides de albúmina sobre ambas superficies. La caracterización del recubrimiento se llevó a cabo mediante técnicas de microscopía de fuerza atómica (AFM), microscopía confocal, espectrofotometría UV-visible, medida del ángulo de contacto y espectrofotometría de fluorescencia. También se evaluó la capacidad antibacteriana de los recubrimientos, tanto sobre vidrio como sobre PVC, contra colonias de *Staphylococcus aureus* (Gram(+)). Gracias a su notable efecto antimicrobiano, su proceso de preparación sencillo y su versatilidad para adherirse a diferentes sustratos sin comprometer su capacidad antimicrobiana, el desarrollo de este film se presenta como una herramienta eficaz en la lucha contra las infecciones intrahospitalarias y la prevención de la aparición de microorganismos resistentes.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Vargas, F.; Caycedo, M.; Neira, Y. *RFCS*. **2021**, 23(2), 47-57.

<sup>[2]</sup> Muluneh, A.; Azanaw, A. *Infect Drug Resist*, **2022**, 15, 5061-5068.

## NUEVOS COMPUESTOS HÍBRIDOS DE TETRAHIDROPIRANOS DISEÑADOS *IN-SILICO* CON ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA CONTRA CELULAS TUMORALES HUMANAS

Vanesa Quintana<sup>1</sup>, Aday González-Bakker<sup>2</sup>, Adam Khan<sup>2</sup>, Juan I. Padrón<sup>3</sup>, Danilo Davyt<sup>1</sup>, José M. Padrón<sup>2</sup>, Guillermo Valdomir<sup>1</sup>.

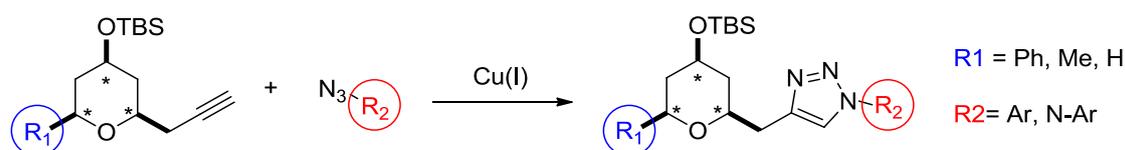
1-Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelAR, Montevideo, Uruguay; 2- Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG), Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CEBICAN), Universidad de La Laguna, La Laguna, España; 3- Instituto de Productos Naturales y Agrobiología CSIC, La Laguna, España. (vquintana@fq.edu.uy)

**Palabras claves:** compuestos híbridos, antiproliferativo, hibridación molecular.

Desde hace algunos años nuestro grupo viene sintetizando una serie de compuestos híbridos de tipo oxazol-tetrahidropirano que han presentado propiedades antiproliferativas frente a líneas de células tumorales humanas y en algunos casos, selectividad frente a células normales.<sup>[1]</sup>

En la búsqueda continua de nuevos híbridos, nos encontramos con limitaciones para realizar modificaciones estructurales en los compuestos más activos. Estas limitaciones se deben principalmente al elevado peso molecular de los compuestos y a la escasez de posiciones derivatizables. En vista de esto, nos hemos propuesto encontrar cabezas de serie con una estructura química más simple, con el fin de mejorar tanto la actividad antiproliferativa así como la selectividad observada hasta el momento,<sup>[2]</sup> y además permitir futuras derivatizaciones.

Para alcanzar dicho objetivo, optamos por utilizar al tetrahidropirano como bloque principal de la síntesis, basándonos en su actividad individual y presencia en diversos compuestos ya reconocidos como agentes anticancerígenos. Utilizando el software LLAMA,<sup>[3]</sup> generamos una biblioteca virtual de compuestos clasificándolos según sus propiedades fisicoquímicas. De esta manera, hemos identificado los compuestos que presentan las mejores propiedades para actuar como cabezas de serie, y posteriormente seleccionamos combinaciones que incorporan anillos aromáticos o nitrogenados para mejorar la similitud estructural con compuestos conocidos por su actividad antitumoral. Los acoples de estos bloques fueron realizados utilizando la reacción de Huisgen catalizada por Cu (I) (CuAAC, ver figura).



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Valdomir, G. et al. *New J. Chem.*, **2018**, 42, 13784-13789.

<sup>[2]</sup> Quintana, V. et al. *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200528

<sup>[3]</sup> Colomer, I. et al. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 7209-7212. <https://llama.leeds.ac.uk/>.

## SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROPIEDADES FOTOFÍSICAS Y FOTOQUÍMICAS DE UN NUEVO DERIVADO LIPOFÍLICO DE RIBOFLAVINA

Carlos Ardila Padilla,<sup>1</sup> Mariana Vignoni,<sup>1</sup> Teodoro S. Kaufman,<sup>2</sup> Andrés H. Thomas,<sup>1</sup> **María Noel Urrutia<sup>1,\*</sup>**

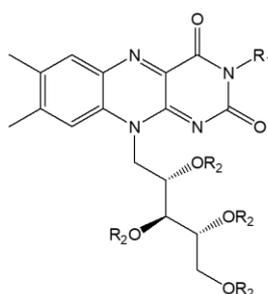
<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA, CONICET). Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). La Plata, B1900, Argentina. e-mail: noelurrutia@inifta.unlp.edu.ar

<sup>2</sup>Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR). Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, S2002LRK, Argentina. e-mail: kaufman@iquir-conicet.gov.ar

**Palabras claves:** Fotosensibilizadores lipofílicos, Fotoestabilidad, Luz visible.

La riboflavina (Rf) puede actuar como fotosensibilizador (FS) no sólo mediante transferencia de electrones, sino también por medio de la generación de oxígeno singlete.<sup>[1]</sup> La alquilación de Rf condujo a decil-Riboflavina (decil-Rf) que puede intercalarse en modelos de biomembranas y demostró ser un FS más eficiente que su precursor hidrofílico, pero evidenció una rápida degradación luego de la irradiación.<sup>[2]</sup> Se reportó que la acetilación de los grupos hidroxilo de la cadena lateral de Rf incrementa su fotoestabilidad, haciéndola más apropiada como FS.<sup>[1]</sup> El objetivo de este trabajo es sintetizar, caracterizar y evaluar el derivado acetilado de decil-Rf (Ac-decil-Rf), un FS lipofílico que presentaría mayor fotoestabilidad y, por lo tanto, mayor eficiencia de fotosensibilización.

En una primera etapa, se sintetizó decil-Rf siguiendo el protocolo reportado.<sup>[2]</sup> Luego, se obtuvo Ac-decil-Rf empleando 4-dimetilaminopiridina en anhídrido acético, atmósfera de Ar a 40°C durante 24 h.<sup>[3]</sup> El producto se purificó y caracterizó completamente mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN).



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Riboflavina (Rf)	H	H
Decil-riboflavina (decil-Rf)	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>	H
Acetil-decil-Riboflavina (Ac-decil-Rf)	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>

El espectro UV-Vis de Ac-decil-Rf en metanol presentó 4 bandas de absorción ( $\lambda_{\max}$ = 222, 271, 353 y 447 nm), conservando los máximos del precursor. Además, se determinó su espectro de emisión en metanol ( $\lambda_{\max}$ =523 nm), el rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi_F=0,93\pm 0,01$ ) y el tiempo de vida de fluorescencia ( $\tau_F=(5,6\pm 0,1)$  ns), siendo estos valores similares a los observados para decil-Rf.<sup>[2]</sup> Por otro lado, se comparó la estabilidad fotoquímica de decil-Rf y Ac-decil-Rf en metanol, empleando un LED azul (~445 nm, 3W). Luego de 5 min de irradiación, decil-Rf evidenció una marcada disminución de las bandas a 447 nm y 271 nm, mientras que la intensidad de las cuatro bandas de absorción de Ac-decil-Rf resultaron prácticamente inalteradas luego de 10 min de irradiación.

El derivado Ac-decil-Rf mantuvo la estructura electrónica y el comportamiento fotofísico de su precursor, en tanto que demostró una estabilidad fotoquímica mejorada en las mismas condiciones experimentales.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Pavanello, A.; Fabbri, D.; Calza, P.; Battiston, D.; *et al. J. Photochem. Photobiol. B, Biol.*, **2021**, 221, 112250.

<sup>[2]</sup> Sosa, M.J.; Fonseca, J.L.; Sakaya, A.; Urrutia, M.N.; *et al. Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **2023**, 1865, 184155.

<sup>[3]</sup> Silva, A.V.; López-Sánchez, A.; Junqueira, H.C.; Rivas, L.; Baptista, M.S.; *et al. Tetrahedron*, **2015**, 71, 457-462.

## SÍNTESIS, ESTRUCTURA Y ESTUDIOS DE ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE NUEVAS NAFTILMETANCLOROACETAMIDAS

**Guido G. Fraga,<sup>a</sup> Cintia C. Santiago,<sup>a</sup> Diana L. Nossa,<sup>b</sup> Oscar E. Piro,<sup>c</sup> Gustavo Echeverría,<sup>c</sup> Leandro D. Sasiambarrena,<sup>a</sup> Agustín Ponzinibbio,<sup>a</sup> Yanina A. Lamberti,<sup>d</sup> Mauricio F. Erben.<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> CEDECOR (UNLP, CICPBA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina.

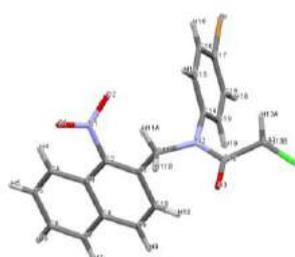
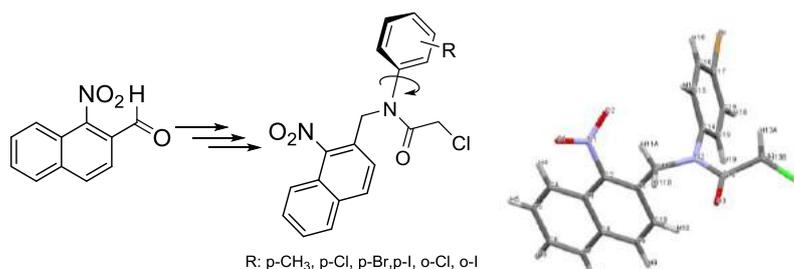
<sup>b</sup> CEQUINOR (CONICET, UNLP), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina.

<sup>c</sup> IFLP (CONICET, UNLP), Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina.

<sup>d</sup> CINDEFI (CONICET, UNLP), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina.

**Palabras clave: cloroacetamida, aminación reductiva, citotoxicidad.**

Diversas moléculas de la familia de las cloroacetamidas han demostrado tener un amplio espectro de actividad biológica, incluyendo la anti-tumoral.<sup>1</sup> El grupo naftilo ha sido estudiado como una subestructura que puede introducirse para modificar la bioactividad, ya que puede aportar rigidez estructural inducida por la planaridad del anillo, promoviendo cambios en la solubilidad e interacciones particulares con sitios activos.<sup>2</sup> Como parte de nuestro trabajo en la generación de diversidad molecular de compuestos potencialmente bioactivos se desarrolló una metodología de síntesis de nuevas *N*-((1-nitro-2-naftil)metil)-2-cloroacetamidas. El método de preparación empleado utiliza 1-nitro-2-naftaldehído como reactivo de partida, el cual se sometió a una aminación reductiva con diversas aminas haloaromáticas y empleando NaBH<sub>4</sub> como reductor. En una etapa posterior, las aminas secundarias *N*-sustituidas se hicieron reaccionar con cloruro de cloroacetilo para obtener las correspondientes 2-cloroacetamidas. Se determinaron de manera inequívoca las estructuras mediante estudios de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, gCOSY y gHSQC. Además, se lograron obtener monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X. Las estructuras obtenidas para cinco derivados permiten determinar efectos de sustituyentes en las estructuras moleculares y del empaquetamiento cristalino. Complementamos los estudios estructurales mediante espectros vibracionales IR, Raman y cálculos computacionales, obteniendo así valiosa información estructural, detectando en algunos casos la presencia de atropoisomería. Finalmente, los compuestos fueron sometidos a un análisis de citotoxicidad frente a células de adenocarcinoma pulmonar humano A549 y células bronquiales pulmonares 15HBE14o- encontrándose que los compuestos sintetizados poseen actividad citotóxica con valores de IC<sub>50</sub> entre 5 y 50 µg/mL.



### Referencias:

[1] Padhariya, K. N.; Athavale, M.; Srivastava, S.; Kharkar, P. S. *Drug Dev. Res.*, **2020**, 81, 356–365.

[2] Yuan, J. W.; Wang S. F.; Luo Z. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 2324–2328.

## HACIA EL DESARROLLO DE COMPUESTOS BIOACTIVOS MEDIANTE REACCIONES MULTICOMPONENTE: OBTENCIÓN DE ISONITRILLOS MEDIANTE CONDICIONES “VERDES”

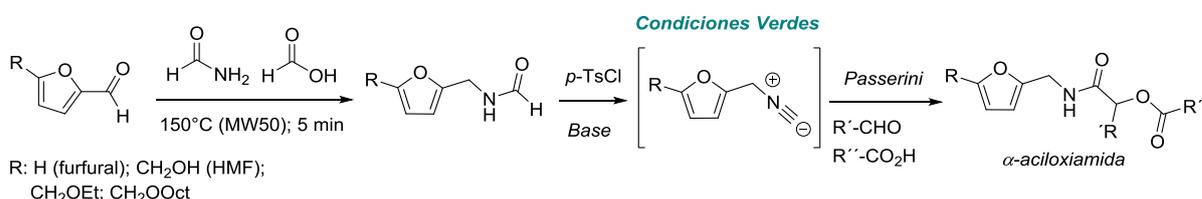
Alejandro Peixoto de Abreu Lima; Williams Porcal; Virginia López.

Laboratorio de Biología Vascular y Desarrollo de Fármacos, Instituto Pasteur de Montevideo, Montevideo, 11400, Uruguay  
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 11800, Uruguay  
apeixoto@pasteur.edu.uy

### Química Verde; Isonitrilo; Reacciones Multicomponente.

La Química Verde es la disciplina que se ocupa del desarrollo de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y la producción de materiales peligrosos. En particular, los isonitrilos presentan desafíos para ser producidos de manera sustentable y amigable con el ambiente.<sup>[1]</sup> Estos compuestos, aunque muy útiles como bloques de construcción molecular, se obtienen generalmente utilizando disolventes orgánicos y reactivos contaminantes y peligrosos como por ejemplo el oxicloruro de fósforo y fósgeno. Teniendo como objetivo diseñar y obtener isonitrilos a partir de “plataformas químicas” renovables para su uso en reacciones multicomponente (Passerini, Ugi, GBB) ensayamos distintas condiciones siguiendo los principios de la Química Verde.<sup>[2]</sup>

Como plataformas químicas renovables obtenidas a partir de biomasa decidimos usar furfural y 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) así como sus alquinoxiderivados, los cuales mediante una reacción de Leuckart-Wallach sobre la funcionalidad aldehído convertimos en sus respectivas formamidas (utilizando reactivos renovables). Si bien con 5-HMF los rendimientos fueron bajos (17%), con furfural y sus alquiloxi derivados obtuvimos de moderados a buenos rendimientos (40-80%) en tiempos cortos de reacción utilizando el reactor de síntesis Monowave 50.



Una vez generadas las formamidas, procedimos a utilizarlas para obtener los isonitrilos y llevar a cabo la reacción de Passerini *in situ*. Ensayamos distintas condiciones verdes (temperatura ambiente, disolventes verdes, sistema acuoso micelar) usando cloruro de *p*-toluensulfonilo como agente deshidratante menos peligroso. Se evidenció la formación de los isonitrilos buscados, así como la obtención del producto de Passerini en ciertas condiciones.

En este momento estamos optimizando las condiciones para la síntesis de isonitrilos con el objetivo de obtener los productos de las reacciones de Passerini y de Ugi. En estas reacciones también estamos utilizando reactivos obtenidos de manera sustentable.

### Referencias:

<sup>[1]</sup>Waibel, K. A.; Nickisch, R.; Möhl, N.; Seim, R.; Meier, M. A. R. *Green Chem.* **2020**, 22 (3), 933–941.

<sup>[2]</sup>Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112 (6), 3083–3135.

## SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS A DISTAMICINA Y ESTUDIO DE SU ACTIVIDAD ANTI-TRIPANOSOMA

Florencia Begino,<sup>1</sup> Gonzalo Scalese,<sup>2,3</sup> Andrea Medeiros,<sup>2,4</sup> Marcelo Comini<sup>2</sup> y Laura Scarone.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento Química Orgánica. Facultad de Química, UdelaR. Montevideo, Uruguay. <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup>Laboratorio de Química Inorgánica, Departamento Estrella Campo. Facultad de Química, UdelaR.

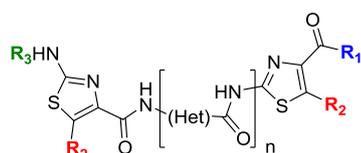
Montevideo, Uruguay. <sup>4</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

[laurito@fq.edu.uy](mailto:laurito@fq.edu.uy)

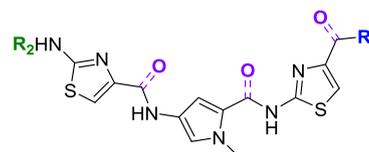
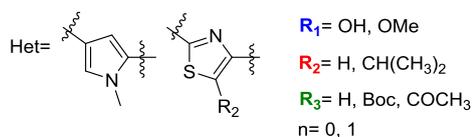
### Palabras claves: distamicina, péptidos, *Trypanosoma brucei*

Las enfermedades infecciosas tienen un alto impacto en la salud humana y animal, por lo que la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antiparasitaria es un campo de la Química Farmacéutica ampliamente justificado desde un punto de vista sanitario y económico. En nuestro laboratorio de Química Farmacéutica (UdelaR), hemos sintetizado análogos a Distamicina con estructuras del tipo 1 (ver figura). Varios de los análogos mostraron una sobresaliente potencia (EC<sub>50</sub>=7-12 nM) y selectividad (>5000) para inhibir la proliferación de la forma infectiva del tripanosoma africano, estudios realizados en el Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas (IP-Montevideo).<sup>[1]</sup>

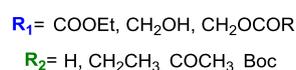
En la actualidad estamos trabajando en la obtención de nuevos análogos de distamicina con ésteres y amidas reducidas (tipo 2, figura), considerando que dichos grupos serían susceptibles a hidrólisis *in vivo*. Para ello realizamos reducciones selectivas de ésteres en presencia de amidas y viceversa, empleando en el primer caso NaBH<sub>4</sub>. Para la reducción selectiva de amidas en presencia de ésteres planteamos el uso de NaBH<sub>4</sub> y POCl<sub>3</sub>,<sup>[2]</sup> mientras que la reducción total se plantea realizar con LiAlH<sub>4</sub>. La actividad biológica de los nuevos compuestos fue evaluada contra la forma infectiva de *T. b. brucei* y macrófagos murinos. Los mismos mostraron valores de EC<sub>50</sub> entre 0.06 y 8 μM, siendo el compuesto más activo el más selectivo (IS > 1667).



Análogos a Distamicin tipo 1



Análogos a Distamicin tipo 2



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Franco, J.; Scarone, L.; Comini, M.A. *Eur. J. Med.Chem.* **2020**, *189*, 112043.

<sup>[2]</sup> Kuehne, M.E.; Shannon, P.J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (12), 2082-2087.

## IDENTIFICACIÓN DE DERIVADOS DE TIOSULFONATO COMO TCI DE CRUZIPAÍNA POTENTES, SEGUROS Y SELECTIVOS

Juan Pablo Cerutti<sup>(1,2,3)\*</sup>, Lucas A. Diniz<sup>(4)</sup>, Salomé C. Vilchez Larrea<sup>(5)</sup>, Guillermo D. Alonso<sup>(5)</sup>, Rafaela S. Ferreira<sup>(4)</sup>, Wim Dehaen<sup>(3)</sup>, Mario A. Quevedo<sup>(1,2)</sup>

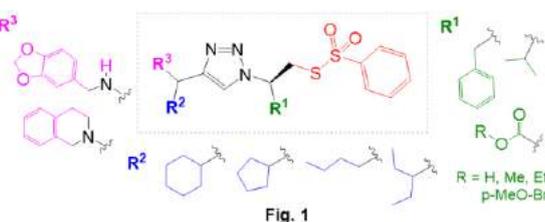
<sup>(1)</sup> Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET), Córdoba, Argentina; <sup>(2)</sup> MedChem Lab, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, FCQ-UNC, Córdoba, Argentina. <sup>(3)</sup> Laboratory of Organic Synthesis, Department of Chemistry, KU Leuven, Leuven, Bélgica. <sup>(4)</sup> Laboratório de Modelagem Molecular e Planejamento de Fármacos, Departamento de Bioquímica e Imunologia, UFMG, Belo Horizonte, Brasil. <sup>(5)</sup> Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI-CONICET), CABA, Argentina.

\*jpcerutti@unc.edu.ar

**Palabras claves:** enfermedad de Chagas, cribado virtual masivo, tiosulfonatos.

En las últimas décadas ha crecido el esfuerzo por el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra cruzipaina (CZP), la principal cisteín proteasa de *T. cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas. El desarrollo de inhibidores covalentes dirigidos (TCI) peptidomiméticos reviste especial interés, dada la potencia, la seguridad y las ventajas biofarmacéuticas que pueden alcanzarse mediante el adecuado balance entre su complementariedad con el sitio de unión y la reactividad del grupo reactivo (WH). En particular, la aplicación de metodologías de cribado virtual masivo (vHTS) ha conducido a numerosos casos de éxito. En este contexto, se propuso ejecutar una estrategia de diseño de fármacos basado en estructura para el cribado, síntesis y evaluación biológica de TCI de CZP derivados de 1,2,3-triazol, como núcleo químico bioisótero del enlace peptídico.

Se pudo identificar un novedoso set de candidatos *drug-like* triazólicos portando un grupo tiosulfonato (TSO) como WH mediante vHTS, quienes mostraron perfiles de interacción y energías de unión similares a las de inhibidores de CZP de referencia.<sup>[1]</sup> 14 de ellos fueron sintetizados aplicando métodos centrados en la CuAAC a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles (**Fig. 1**). El 64% de los derivados de TSO mostró actividad inhibitoria frente a CZP en el rango micromolar (IC<sub>50</sub>: 2.2-25 μM) y buena capacidad de reducir la infección con *T. cruzi* (1 - 25% de infección celular remanente a 10 μM). Asimismo, se observó un buen perfil de seguridad al mostrar alta selectividad por CZP frente a CatL y citotoxicidad despreciable. Un mecanismo inhibitorio tiempo-dependiente reversible fue identificado tanto experimentalmente como *in silico*; esto último gracias a la aplicación de QM/MM-MD, pudiendo describir una vía mecanística de dos etapas concertadas, con una barrera de energía global baja (4.1 kcal.mol<sup>-1</sup>) y pobre exergonicidad (-2.2 kcal.mol<sup>-1</sup>), características de inhibidores covalentes reversibles.



En conclusión, se pudo identificar una serie de inhibidores de CZP triazólicos derivados de TSO potentes, selectivos y seguros, gracias a una plataforma de vHTS que mostró alto poder predictivo; posicionándose como novedosos candidatos para satisfacer la necesidad de nuevos fármacos antichagásicos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Silva, J.R.A. et. al. *J. Chem. Inf. Model.*, **2020**, 60(3), 1666–1677.



## HIDRÓXIDO DOBLE LAMINAR INTERCALADO CON VALPROATO DE SODIO: ESTUDIOS CINÉTICOS DE LIBERACIÓN Y BIOCOMPATIBILIDAD

Nicolás López, **María Carla Crescitelli**, Carina Luengo, Marcelo Avena.

Departamento de Química (INQUISUR), Universidad Nacional del Sur, CONICET, Av. Alem 1253, Bahía Blanca, 8000, Argentina, nicolas.lopez@uns.edu.ar.

### Palabras claves: valproato - hidróxidos dobles laminares - biocompatibilidad

Los hidróxidos dobles laminares (HDL) son materiales biocompatibles que se consideran una de las matrices inorgánicas más prometedoras para la distribución de drogas farmacéuticas debido a su baja toxicidad, alta capacidad de reserva y mayor captación celular. La estructura laminar de los HDL les permite intercalar en sus espacios interlaminares compuestos farmacéuticos cargados negativamente posibilitando la liberación controlada de las biomoléculas incorporadas. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula:  $[M_{1-x}^{2+}M_x^{3+}(OH)_2]A_{x/n}^{n-} \cdot nH_2O$ , donde  $M^{2+}$  y  $M^{3+}$  son los iones divalentes y trivalentes respectivamente y  $A^{n-}$  es el anión Interlaminar [1]. Gracias a esa capacidad de intercambio aniónico, en este trabajo se sintetizó un HDL con valproato de sodio (VAL) como anión interlaminar (HDL-VAL), fármaco ampliamente utilizado en la terapéutica de enfermedades como epilepsia, trastornos bipolares, etc.

Para la síntesis, primeramente, se sintetizó un HDL por el método de coprecipitación con nitrato ( $NO_3^-$ ) como anión interlaminar, partiendo de una mezcla de sales de nitrato de magnesio y aluminio. Luego, se utilizó este HDL- $NO_3$  como precursor para sintetizar el HDL-VAL por intercambio iónico. En un frasco de reacción, se colocaron 100 ml de suspensión y una solución 0,4 M de valproato a temperatura ambiente, bajo agitación y atmósfera de nitrógeno por un tiempo de 120 horas. La muestra HDL-VAL resultante se sometió a una caracterización multitécnica integral utilizando mediciones de DRX, TG-DSC, TEM, SEM, EDS, FTIR, XPS y potencial zeta. También se realizaron estudios cinéticos de liberación del fármaco y de disolución de la estructura en un amplio rango de pH (3-9), en condiciones *in vitro* y junto con ensayos biológicos para probar la biocompatibilidad.

La caracterización demostró que todos los aniones de nitrato fueron reemplazados con éxito por VAL, que ingresó a la estructura en su forma ionizada. La cinética de disolución de la estructura de HDL y la cinética de liberación del fármaco, en soluciones de NaCl y en condiciones *in vitro* con buffers fisiológicos indican que el intercambio iónico es el proceso subyacente para la liberación del fármaco. Los modelos de Higuchi y parabólico se ajustan efectivamente a los datos de liberación, lo que sugiere que la cinética de la liberación está controlada por un proceso de difusión. Finalmente, los ensayos biológicos apuntan hacia una buena hemocompatibilidad de la muestra HDL-VAL estudiada. Los ensayos biológicos, incluida la actividad de lactato deshidrogenasa, la concentración de calcio sérico y el análisis histológico de muestras de sangre, confirmaron que el HDL-VAL preparado es un material biocompatible con un uso potencial como portador de nanofármacos.

### Referencias:

[1] Rives, V., Nova Science Publisher, 2001. ISBN 978-1-61209-289-8

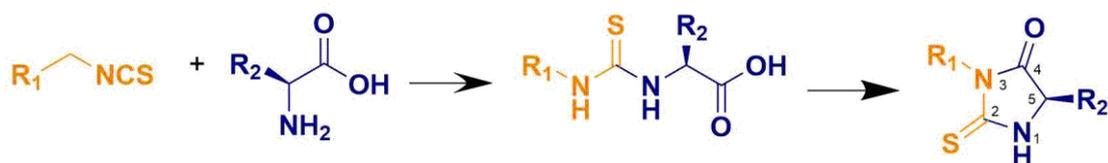
## SÍNTESIS DE TIOHIDANTOÍNAS FLUORADAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA

Julieta Wagner,<sup>a,b</sup> Guillermo Valdomir,<sup>a</sup> Lucía Cancilini,<sup>c</sup> Diego Alem,<sup>c</sup> Gonzalo Hernández.<sup>b</sup>

a. Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelAR, Montevideo, 11800, Uruguay. b. Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelAR, Montevideo, 11800, Uruguay. c. Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, 11600, Uruguay. E-mail: gonzalohd@fq.edu.uy.

### Tiohidantoína, antiproliferativa, flúor

Las tiohidantoínas son compuestos de amplio interés para la química medicinal y se ha determinado que algunas estructuras reportadas presentan interesantes actividades antimicrobianas, antiinflamatorias y también antiproliferativa en diferentes líneas tumorales humanas.<sup>[1,2]</sup> Como primer paso en la búsqueda de nuevos anticancerígenos, nos planteamos un screening de actividad antiproliferativa de tiohidantoínas en líneas de cáncer de vejiga RT4 y HT1197. La actividad antiproliferativa se evaluó en principio a tres concentraciones diferentes de cada compuesto (1, 10 y 100  $\mu\text{M}$ ) en 48 horas para ambas líneas celulares. En base a los estudios realizados se observa que algunos de los compuestos preparados presentan interesantes actividades antiproliferativas en ambas líneas tumorales. Nos planteamos entonces generar una mayor diversidad estructural realizando modificaciones en las posiciones N3 y C5. Se propone sintetizar una variedad de tiohidantoínas distintas, a partir de isotiocyanatos aromáticos fluorados y diferentes aminoácidos (naturales y no naturales). El uso de flúor en el diseño racional de fármacos se ha visto incrementada en gran medida en los últimos años.<sup>[3]</sup> Esto se debe a que el flúor presenta características interesantes de tamaño, hidrofobicidad y electrofilia que nos permiten modular propiedades fisicoquímicas como el pKa, la conformación, permeabilidad de membrana, vías metabólicas y otras propiedades farmacocinéticas. La síntesis se da a través de una reacción de adición entre el isotiocianato y el aminoácido en medio básico para formar una tiourea, que luego por condensación en medio ácido da lugar a la tiohidantoína correspondiente, en un sistema “one pot”.<sup>[4]</sup>



### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Khirallah, S. M., Ramadan, H. M. M., Shawky, A. M., Qahl, S. H., Baty, R. S., Alqadri, N., Alsuhaibani, A. M., Jaremko, M., Emwas, A., Saied, E. M. *Molecules*, **2022**, 27, 6271.
- <sup>[2]</sup> Cho, S., Kim, S., Shin, D. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 164, 517-545.
- <sup>[3]</sup> Gillis, E. P., Eastman, K. J., Hill, M. D., Donnelly, D. J., Meanwell, N. A., *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 8315–8359.
- <sup>[4]</sup> Iwata, T.; Mitoma, H.; Yamaguchi, M.; *Anal. Chim. Acta* 2000, 416, 69-75.

## SÍNTESIS ORGANOCATALÍTICA DE DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL

Leticia Lafuente, Lautaro Giaimo, Romina Fernández Varela, Elizabeth Lewkowicz.

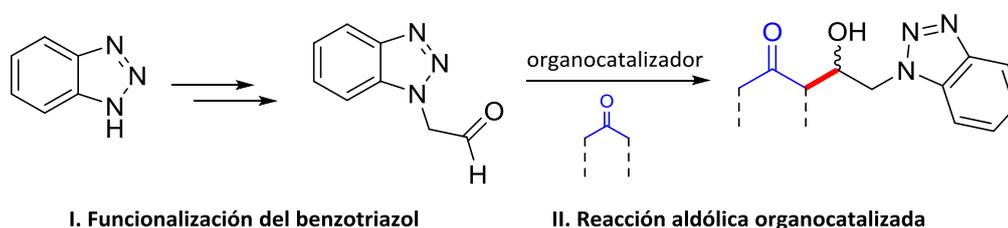
Laboratorio de Biotransformaciones y Química de Ácidos Nucleicos, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, B1876, Argentina. [leti.lafuente@gmail.com](mailto:leti.lafuente@gmail.com)

**Palabras claves:** Benzotriazol, Condensación aldólica, Organocatálisis

Los derivados del benzotriazol han emergido como componentes significativos en la industria farmacéutica debido a sus propiedades versátiles. En este sentido, el anillo de benceno fusionado al triazol hace que el núcleo de benzotriazol posea un sistema conjugado para formar interacciones  $\pi$ - $\pi$ , y los átomos de nitrógeno facilitan la formación de puentes de hidrógeno, por lo que pueden unirse con una amplia variedad de enzimas y receptores a través de diversas interacciones no covalentes. En particular, algunos derivados anticancerígenos del benzotriazol, como el *vorozol* y el *TBB*, han estado en uso o ensayo clínico.<sup>[1]</sup>

El objetivo principal de este trabajo es sintetizar nuevos derivados del benzotriazol empleando reacciones de condensación aldólica organocatalizadas. La aplicación de la organocatálisis no solo ofrece ventajas en términos de selectividad y rendimiento, sino que también puede reducir los residuos y mejorar la sostenibilidad de los procesos sintéticos.<sup>[2]</sup>

En la siguiente figura se muestra la ruta sintética empleada. Se evaluaron diferentes aminas disponibles comercialmente como organocatalizadores para la adición aldólica. Como aceptor se utilizó *N*-1 benzotriazolil acetaldehído, previamente sintetizado mediante *N*-alquilación de benzotriazol.<sup>[3]</sup> Como dadores se emplearon diferentes cetonas, tanto cíclicas como acíclicas.



De esta manera, se obtuvieron diversos derivados de benzotriazol, que fueron aislados, purificados y evaluados por métodos cromatográficos y espectroscópicos, candidatos a ser estudiados como potenciales drogas antivirales y anticancerígenas.<sup>[4]</sup>

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Ren, Y.; Zhang, L.; Zhou, C. H.; Geng, R. X. *Med. Chem.* **2014**, *4*, 640-662.

<sup>[2]</sup> List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730-1734.

<sup>[3]</sup> Lafuente, L.; Maidana, L.; Bisceglia, J.; Iribarren, A.; Lewkowicz, E. S. *Synthesis*, **2022**, *54*, 5471-5478.

<sup>[4]</sup> Briguglio, I.; Piras, S.; Corona, P.; Gavini, E.; Nieddu, M.; Boatto, G.; Carta, A. *EJMECH*, **2015**, *97*, 612-648.

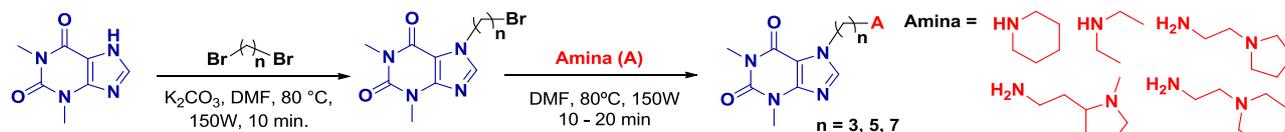
## SÍNTESIS, EVALUACIÓN BIOLÓGICA Y ESTUDIO IN SÍLICO DE NUEVOS DERIVADOS DE CAFEÍNA COMO POTENCIADORES DEL SISTEMA COLINÉRGICO

Juan Pablo Munafó<sup>1</sup>, Brunella Biscussi<sup>2</sup>, Santiago Gundin<sup>2</sup>, Diego Obiol<sup>3</sup>, Marcelo Costabel<sup>3</sup>, Cecilia Bouzat<sup>1</sup>, Ana Paula Murray<sup>2</sup> y Silvia Antollini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INIBIBB-CONICET-UNS, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca (8000), Argentina, [jpmunaf@inibibb-conicet.gob.ar](mailto:jpmunaf@inibibb-conicet.gob.ar). <sup>2</sup>INQUISUR-CONICET-UNS, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca (8000), Argentina, [brunella.biscussi@uns.edu.ar](mailto:brunella.biscussi@uns.edu.ar). <sup>3</sup>IFISUR-CONICET, Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca (8000), Argentina

**Palabras claves:** acetilcolinesterasa, receptor nicotínico de acetilcolina, cafeína.

El déficit colinérgico es un factor característico de varias patologías, como la miastenia gravis y la enfermedad de Alzheimer. Una estrategia prometedora en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de estas enfermedades es la obtención de moléculas híbridas combinando diferentes farmacóforos. En un trabajo previo<sup>[1]</sup>, con el objetivo de lograr una potenciación colinérgica y partiendo de la molécula de cafeína<sup>[2]</sup>, sintetizamos híbridos de cafeína-pirrolidina como inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) y potenciadores del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR). En esta oportunidad, presentamos una nueva serie de derivados de cafeína, reemplazando el fragmento de pirrolidina por diversos grupos amino. Estos análogos se sintetizaron utilizando el intermediario alquilbromado de la teofilina y distintas aminas secundarias y primarias (ver Esquema).



Todos los compuestos fueron inhibidores de la AChE, alcanzando en algunos casos una potencia semejante a la molécula de tacrina. Mediante electrofisiología y espectroscopía de fluorescencia, observamos que algunos de ellos también se comportaron como agonistas parciales del nAChR muscular, pero no todos estabilizaron el nAChR en un estado desensibilizado. Para comprender el mecanismo molecular subyacente a estos resultados, realizamos estudios de acoplamiento molecular tanto en la AChE como en el nAChR. Pudimos observar que la actividad agonista de los compuestos en el nAChR depende de su grupo accesorio, mientras que su capacidad para estabilizar el receptor en un estado desensibilizado se asocia con las interacciones de la cadena intermedia en el sitio de unión. Nuestros resultados permiten postular compuestos potenciadores de la señal colinérgica más potentes que la molécula líder cafeína, e identificar características farmacofóricas determinantes para la modulación de las dianas farmacológicas en estudio.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Fabiani, C.; Biscussi, B.; Munafó, J. P.; Murray, A. P.; Corradi, J. and Antollini, S. S. *Mol. Pharmacol.*, **2022**, 101, 154–167.

<sup>[2]</sup> Fabiani, C.; Murray, A. P.; Corradi, J. and Antollini, S. S. *Neuropharmacology*, **2018**, 135, 464-473.



## UN NITROALQUENO DERIVADO DEL SALICILATO PREVIENE LA OBESIDAD, PROMOVRIENDO LA TERMOGÉNESIS DEPENDIENTE DE CREATINA

**Karina Cal**<sup>\*1,9</sup>, Alejandro Leyva<sup>\*2,3</sup>, Jorge Rodríguez-Duarte<sup>1,2</sup>, Santiago Ruiz<sup>1</sup>, Leonardo Santos<sup>1</sup>, Lucía Colella<sup>2,23</sup>, Mariana Ingold<sup>2,23</sup>, Lucía Ziegler<sup>4</sup>, Mariana Bresque<sup>1</sup>, Rachel M Handy<sup>5</sup>, Rachel King<sup>6</sup>, Larissa Menezes dos Reis<sup>7</sup>, Andrés Lopez<sup>8</sup>, Williams Porcal<sup>2,23</sup>, Aldo Calliari<sup>1,9</sup>, José Manuel Verdes<sup>10</sup>, John M Hollander<sup>11,12</sup>, Rafael Radi<sup>13,14</sup>, Guillermo Moyna<sup>8</sup>, Celia Quijano<sup>13,14</sup>, Pedro Moraes-Vieira<sup>7</sup>, Graham P Holloway<sup>5</sup>, Roberta Leonardi<sup>6,11</sup>, Marcelo A Mori<sup>15</sup>, Juliana Camacho-Pereira<sup>16</sup>, Eric E. Kelley<sup>11,17,18</sup>, Rosario Duran<sup>3</sup>, Eduardo N. Chini<sup>19,20,21,22</sup>, Gloria V. Lopez<sup>\*2,23</sup>, Carlos Batthyány<sup>\*2</sup>, Carlos Escande<sup>1#</sup>

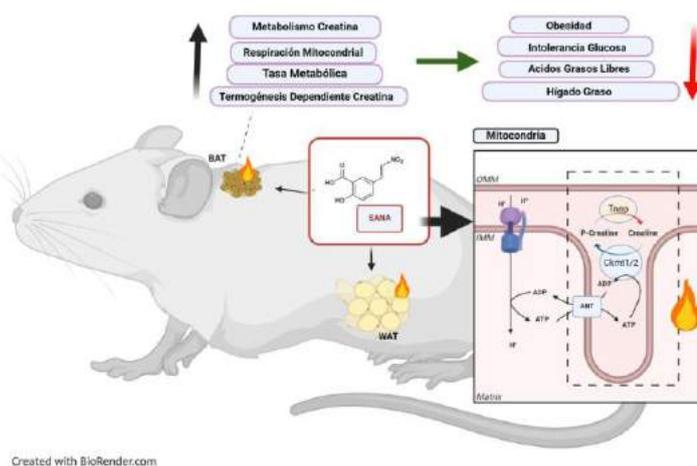
1- Lab. Patologías del Metabolismo y Envejecimiento, IPMon, Mdeo, CP11400, Uruguay; #escande@pasteur.edu.uy; 2- Lab. Biología Vascul y Desarrollo de Fármacos, IPMon, Mdeo, CP11400, Uruguay; 3- Unidad de Bioquímica y Proteómica Analíticas, IPMon-IIBCE, Mdeo, CP1400, Uruguay; 4- Depto. Ecología y Gestión Ambiental, CENUR, Udelar, Maldonado, CP20000, Uruguay; 5- Dept. Human Health and Nutritional Sciences, University of Guelph, Guelph, CP NHC, Canada; 6- Dept. Biochem. and Mol. Medicine, West Virginia University, Morgantown, CP26506, USA; 7- Lab. Immunometabolism, Institute of Biology, University of Campinas, SP, CP13000, Brazil; 8- Lab. Fisicoqca. Orgánica, CENUR, Udelar, Salto, Uruguay; 9- Unidad Biofísica, Fac. Veterinaria, Udelar, Mdeo, CP13000, Uruguay; 10- Unidad Patología, Fac. Veterinaria, Udelar, Mdeo, CP13000, Uruguay; 11- Mitochondria, Metabolism and Bioenergetics Working Group; School of Medicine & 12- Div. Exercise Physiology, West Virginia University, Morgantown, CP26506, USA; 13- Centro de Investigaciones Biomédicas & 14- Depto. Bioqca., Fac. Medicina, Udelar, Mdeo, CP11800, Uruguay; 15- Dept. Biochem. and Tissue Biology, Institute of Biology, University of Campinas, SP, CP13000, Brazil; 16- Lab. Bioenergetics and Mitochondrial Physiology, Institute of Medical Biochemistry Leopoldo de Meis, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, CP21941, Brazil; 17- Dept. Physiology and Pharmacology & 18- Center for Inhalation Toxicology, School of Medicine, West Virginia University, Morgantown, CP26506, USA.wvu.edu; 19- Mayo Clinic Robert and Arlene Kogod Center on Aging & 20- Dept. Anesthesiology & 21- Dept. Physiology and Biomedical Engineering; Mayo Clinic, Rochester, CP55905, USA & 22- Dept. Anesthesiology and Perioperative Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, CP32224, USA; 23- Depto. Química Orgánica, Facultad de Química, Udelar, Mdeo, CP11800, Uruguay. \*Igual contribución.

### Palabras claves: nitroalqueno, salicilato, obesidad.

La diabetes tipo II (DTII) relacionada con la obesidad ha aumentado drásticamente la morbimortalidad a nivel mundial. El antiguo fármaco salicilato ha mostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de enfermedades metabólicas en pacientes obesos y con DTII. <sup>[1]</sup> Por otra parte, los ácidos grasos nitrados insaturados han evidenciado una protección significativa contra las consecuencias metabólicas de la obesidad, debido a la reactividad de su grupo funcional nitroalquenilo. <sup>[2]</sup> Recientemente hemos demostrado que este grupo químico se puede reubicar de manera eficiente en diferentes andamios moleculares para conferir acciones biológicas emergentes. <sup>[3,4]</sup> Aprovechando este concepto, sintetizamos un novedoso nitroalqueno derivado del salicilato denominado SANA y evaluamos su efecto funcional y metabólico en un modelo de obesidad inducida por dieta.

Para ello, se alimentaron ratones adultos C57BL/6J con una dieta rica en grasas suplementada con SANA (o Salicilato) o sin suplementar (Control), durante 8 semanas. Finalizado el tratamiento, se midió peso, consumo de alimentos, glucosa, insulina, leptina, ácidos grasos libres y consumo/producción de O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>. También se realizaron análisis histopatológicos de hígado y tejido adiposo blanco subcutáneo (scWAT) así como análisis proteómicos, metabolómicos, de expresión de ARNm y respiración mitocondrial del scWAT.

Nuestros resultados muestran que SANA previene la obesidad revirtiendo sus consecuencias metabólicas como ser la hiperglicemia, resistencia a la insulina y la esteatosis hepática. Los análisis proteómicos, metabolómicos y de expresión de ARNm revelaron que SANA estimula el catabolismo, la respiración mitocondrial y la termogénesis del scWAT. De hecho, SANA estimula una vía termogénica dependiente de creatina recientemente descrita,<sup>[5]</sup> mientras que la depleción de creatina anula los efectos impulsados por SANA.



Created with BioRender.com

En conjunto, nuestros hallazgos revelan que SANA promueve la termogénesis dependiente de creatina y que dicha vía podría ser un blanco farmacológico adecuado para la prevención y el tratamiento de la obesidad.

### Referencias:

- [1] Salastekar N.; Desai, T.; Hauser, T.; Schaefer, E.J.; Fowler, K.; Joseph, S.; Shoelson, S.; Goldfine, A.B. *Diabetes Obes Metab*, **2017**, 19(10), 1458-1462.
- [2] Rom, O.; Xu, G.; Guo, Y.; Zhu, Y.; Wang, H.; Zhang, J.; Fan, Y.; Liang, W.; Lu, H.; Liu, Y.; Aviram, M.; Liu, Z.; Kim S.; Liu, W.; Wang, X.; Chen, Y.E.; Villacorta, L. *EBioMedicine*, **2019**, 41, 62-72.
- [3] Dapuetto, R.; Rodriguez-Duarte, J.; Galliussi, G.; Kamaid, A.; Bresque, M.; Batthyány, C.; López, G.V.; Escande, C. *Redox Biol*, **2021**, 39, 101833.
- [4] Rodriguez-Duarte, J.; Galliussi, G.; Dapuetto, R.; Rossello, J.; Malacrida, L.; Kamaid, A.; Schopfer, F.J.; Escande, E.; López, G.V.; Batthyány, C. *Br J Pharmacol*, **2019**, 176(6), 757-772.
- [5] Kazak, L.; Chouchani, E.T.; Jedrychowski, M.P.; Erickson, B.K.; Shinoda, K.; Cohen, P.; Vetrivelan, R.; Lu, G.Z.; Laznik-Bogoslavski, D.; Hasenfuss, S.C.; Kajimura, S.; Gygi, S.P.; Spiegelman, B.M. *Cell*, **2015**, 163(3), 643-655.



## SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD Y EVALUACIÓN FENOTÍPICA DE ACTIVIDAD ACARICIDA FRENTE A *RHIPICEPHALUS MICROPLUS*

Macarena Eugui<sup>1</sup>, Valeria Lucero<sup>1</sup>, Hugo do Carmo<sup>1</sup>, Gabriel Fernandez<sup>1</sup>, Jorge Gil<sup>2</sup>, Mauricio Cabrera<sup>2</sup> y Guillermo Moyna<sup>1</sup>.

1- Departamento de Química del Litoral, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000 Uruguay, [macarenaeugui@gmail.com](mailto:macarenaeugui@gmail.com).

2- Departamento de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000 Uruguay

### Palabras claves: síntesis orientada a la diversidad, ensayos fenotípicos, acaricidas

La estrategia de síntesis orientada a la diversidad (DOS) se enfoca en la creación de bibliotecas de moléculas pequeñas y polifuncionalizadas con potencial propiedad biológica. Este enfoque permite la obtención deliberada y eficiente de múltiples moléculas objetivo en pocos pasos de reacción, facilitando así la formación de quimiotecas con una amplia diversidad estructural. Esto, a su vez, posibilita la exploración simultánea de diversas regiones en el espacio químico.<sup>[1]</sup> En el marco de este estudio, nuestro enfoque se centra especialmente en la elaboración de bibliotecas de moléculas pequeñas, dado su potencial de inducir efectos significativos en los sistemas biológicos.

La estrategia de trabajo consiste en la generación de símiles de productos naturales (SPNs) mediante la estrategia DOS, seguida de una evaluación fenotípica preliminar para determinar su potencial actividad acaricida frente a la garrapata común del ganado *Rhipicephalus microplus*. En base a esta metodología, se ejecutaron reacciones de cicloadición [4 + 2] entre dienos tropolónicos y benzotropolónicos con diversos dienófilos, entre los que se incluyen *N*-metilmaleimida, acrilonitrilo y metilacrilato. Los productos obtenidos fueron sometidos a reacciones de fototransformación del tipo Norrish I con el fin de generar esqueletos carbonados con una mayor diversidad estructural, como biciclo[4.1.0]heptanos e hidroflorenonas.

La evaluación de la actividad acaricida<sup>[2]</sup> de los 15 compuestos obtenidos, se llevó a cabo mediante ensayos de inmersión de adultos y larvas utilizando la cepa de referencia "Mozo" de *Rhipicephalus microplus* proporcionada por la Dirección de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca de Uruguay. Simultáneamente, se evaluó la toxicidad inespecífica por medio de ensayos de citotoxicidad frente a líneas celulares humanas y con un modelo de espermatozoides bovinos. Se identificaron compuestos con moderada actividad acaricida y excelente índice de selectividad, sirviendo como punto de partida para el diseño de nuevos compuestos con potencial acaricida.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Spring, D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3867-3870. Schreiber, S. L. *Science*, **2000**, 287, 5460, 1964-1969

<sup>[2]</sup> Saporiti, T.; Cabrera, M.; Bentancur, J.; Ferrari, M.E.; Cabrera, N.; Pérez-Montfort, R.; Aguirre-Crespo, F.J.; Gil, J.; Cuore, U.; Matiadis, D.; Sagnou, M.; Alvarez, G. *Molecules*, **2022**, 27, 8863.

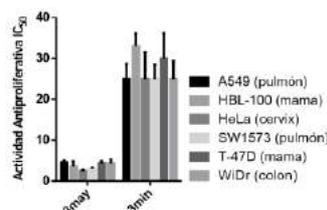
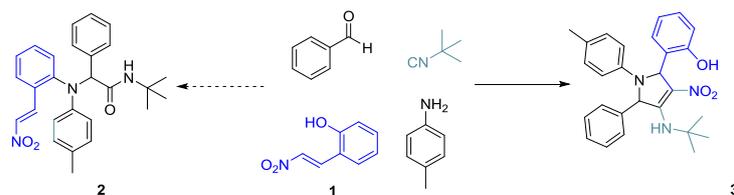
## ESTUDIO SINTÉTICO DE DERIVADOS PIRRÓLICOS MEDIANTE UNA INESPERADA REACCIÓN MULTICOMPONENTE: MOLÉCULAS ALTAMENTE FUNCIONALIZADAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Mariana Ingold,<sup>1</sup> Tiago Tassano,<sup>1,4</sup> Jean-Pierre Quishpe,<sup>1</sup> José M. Padrón,<sup>2</sup> Leopoldo Suescun,<sup>3</sup> Gloria. V. López,<sup>1,4</sup> **Williams Porcal**<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Vascular y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur Montevideo, Matajojo 2020, 11400, Montevideo Uruguay. <sup>2</sup>Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG), Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN), Universidad de La Laguna, La Laguna, España. <sup>3</sup>Laboratorio de Cristalografía, Química del Estado Sólido y Materiales/DETEMA, Facultad de Química, Udelar, Montevideo, Uruguay. <sup>4</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Av. General Flores 2124, 11800, Montevideo, Uruguay

**Palabras claves:** reacción multicomponente, química verde, actividad antiproliferativa

Las reacciones multicomponente (RMC) son aquellas donde se forman productos a partir de tres o más compuestos diferentes en un único paso de reacción y que en general incorporan todos los átomos de los reactivos (excelente economía atómica).<sup>1</sup> La RMC de Ugi-Smiles permite generar estructuras *N*-aril carboxamida a partir de cuatro componentes simples: isonitrilo, aldehído, fenol y amina.<sup>2</sup> Como parte de nuestra investigación, se ensayó la RMC de Ugi-Smiles utilizando 2-(2-nitroetenil)fenol **1** como componente. Sorprendentemente, en lugar de obtener la arilaminoamida **2** esperada, se obtuvo un 2,5-dihidro-1*H*-pirrol **3** altamente funcionalizado. Inspirados en este hallazgo, nos propusimos estudiar el mecanismo y reactividad, así como optimizar las condiciones de reacción siguiendo los principios de química verde. Desde la perspectiva de la química medicinal, el núcleo pirrol se encuentra en un gran número de compuestos naturales y sintéticos con importantes propiedades farmacológicas. En este sentido, evaluamos su actividad antiproliferativa en un panel de seis líneas celulares humanas procedentes de tumores sólidos. Hasta el momento, los resultados obtenidos indican que utilizar agua como disolvente (condiciones *on-water*) y llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente por 24h son las condiciones más eficientes para la obtención del derivado de pirrol **3**. Inicialmente, propusimos un mecanismo de reacción *vía* cicloadición [3+2] entre el intermedio nitrilo y la funcionalidad nitroalqueno activada. La estructura del pirrol **3** fue confirmada mediante estudios cristalográficos. La evaluación *in vitro* primaria reveló que **3**may (diasterómero mayoritario) presenta una actividad selectiva similar o superior a los fármacos de referencia utilizados en el ensayo. Actualmente, continuamos estudiando los requerimientos estructurales en cada componente involucrado en esta reacción, así como profundizando en el mecanismo de reacción mediante espectroscopia de RMN y cálculos computacionales.



### Referencias:

[1] Ingold, M.; López, GV.; Porcal, W. *ACS Sus Chem Eng.* **2014**, 2, 1093.

[2] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew Chem Int Ed*, **2005**, 44, 7961-7964.

## BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE NUEVOS COMPUESTOS BIOACTIVOS DERIVADOS DEL EUCALIPTOL CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA

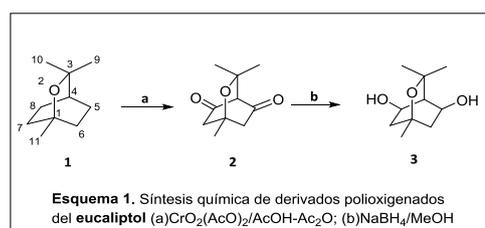
Carolina E. Galvez<sup>1,2</sup>, Krishnan Vignesh<sup>3</sup>, Subbiah Thamocharan<sup>3</sup>, Diego M. Gil<sup>1,2</sup>, María del H. Loandos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Química Orgánica, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel Tucumán. Argentina. <sup>2</sup> INBIOFAL (CONICET-UNT), Ayacucho 471, T4000INI, San Miguel de Tucumán, Argentina.

<sup>3</sup> Biomolecular Crystallography Laboratory, Department of Bioinformatics, School of Chemical and Biotechnology, SASTRA Deemed University, Thanjavur-613 401, India.  
carolina.galvez@fbqf.unt.edu.ar

**Palabras claves:** eucaliptol, *meso*-5,8-dihidroxi-eucaliptol, antineoplásico.

El eucaliptol o 1,8-cineol (**1**) es un éter monoterpénico bicíclico muy abundante en el reino vegetal. Diversos estudios han documentado que el eucaliptol presenta una amplia gama de propiedades farmacológicas, tales como antioxidante, hipolipemiante, bactericida y fungicida. Recientemente, se ha descrito su actividad antitumoral<sup>[1,2]</sup> convirtiéndolo en un potencial precursor para la obtención de derivados con propiedades medicinales. El objetivo de este trabajo fue la búsqueda sistemática de compuestos bioactivos derivados del eucaliptol que puedan ser utilizados como antineoplásico.



Se sintetizó y estudió el diol *meso*-5,8-dihidroxi-eucaliptol (**3**), el cual fue obtenido por reducción con  $\text{NaBH}_4$  de la *meso*-dicetona (**Esquema 1**). Su estructura se resolvió utilizando datos de difracción de rayos X (DRX) de monocristal. La fuerza y naturaleza de las interacciones no covalentes se estudiaron mediante cálculos DFT al nivel B3LYP-D3/def2-TZVP y numerosas herramientas

computacionales. El producto se caracterizó además por espectroscopia FTIR. Para evaluar la potencial actividad anticancerígena se realizó un análisis de acoplamiento molecular frente a diez targets proteicos relacionados con varios tipos de cáncer y se calcularon los parámetros ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad). Los resultados obtenidos del análisis de acoplamiento molecular (docking) mostró que el compuesto **3** se une a los sitios activos de los posibles targets farmacológicos (**Fig. 1**). El análisis ADMET demostró que el diol **3** presenta muy buenos parámetros farmacocinéticos y propiedades farmacológicas. Cabe destacar que no presentó hepatotoxicidad, inmunotoxicidad ni citotoxicidad.

El empleo del eucaliptol como patrón farmacofórico permitirá realizar el diseño y propuesta de nuevas estructuras para obtener una nueva generación de compuestos anticancerígenos con mejor actividad.

### Referencias:

[1] Galvez, C.; Piro, O.; Echeverría, G.; Robles, N.; Lezama, J.; Sankaran, V.; Thamocharan, S.; Villecco, M.; Loandos, M.; Gil, D. *New J Chem*, **2022**, 46, 5690-5704.

[2] Rodenak-Kladniew, B.; Castro, M.; Crespo, R.; Galle, M.; García de Bravo, M. *Heliyon*, **2020**, 6, 12.

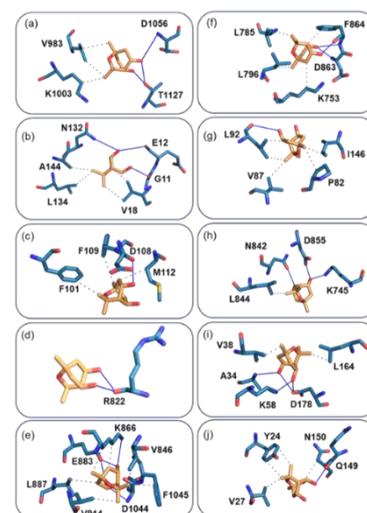


Figura 1. Enlace de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas entre **3** y residuos del sitio activo de los targets proteicos

## APROXIMACIONES A LA SÍNTESIS DE FAP-2286 Y DERIVADOS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS Y DE DIAGNÓSTICO.

Camila Irabuena<sup>1</sup>, Williams Porcal<sup>1</sup>, Juan Pablo Gambini<sup>2</sup>, Eduardo Savio<sup>2</sup>, Gloria Serra<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 11800, Uruguay, [camirabuena@fq.edu.uy](mailto:camirabuena@fq.edu.uy)

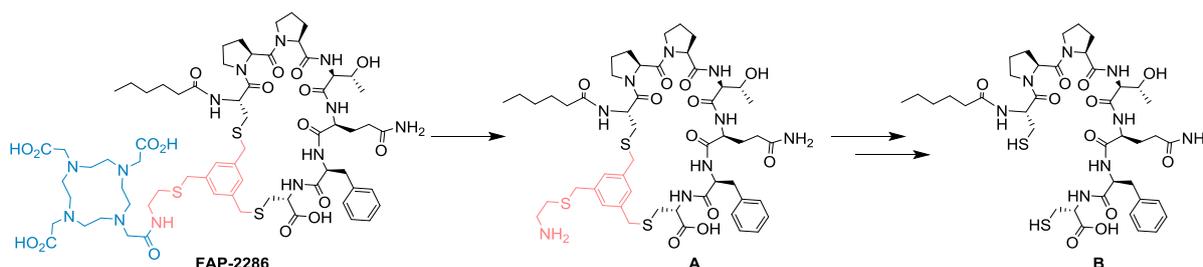
<sup>2</sup> Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), Montevideo, 11800, Uruguay.

**Palabras claves:** FAP-2286, ciclopéptido, radiofármaco.

CUDIM (Centro Uruguayo de Imagenología Molecular) es un centro especializado en tomografía de emisión de positrones (PET) para el diagnóstico e investigación en oncología y enfermedades neurológicas.<sup>[1]</sup>

FAP-2286 (Figura 1) es un péptido con unión a FAP (proteína de activación de fibroblastos) acoplado a un agente quelante de radionucleidos que ha sido investigado en pacientes oncológicos como agente terapéutico y de imagen.<sup>[2]</sup>

El trabajo presenta las aproximaciones a la síntesis del péptido FAP-2286 para su uso en radiosíntesis y sus aplicaciones como agente de imagen por parte del CUDIM. El péptido precursor **B** (Figura 1) se sintetiza a través de la metodología de síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS), el cual es derivatizado para dar lugar al ciclopéptido **A** (Figura 1). Para esta derivatización ha sido explorada la síntesis en solución así como también en fase sólida. El ciclopéptido puede ser subsecuentemente unido a un agente quelante de radionucleidos o bien, sondas de imagen ópticas.



### Referencias:

<sup>[1]</sup> CUDIM – Centro Uruguayo de Imagenología Molecular, <https://cudim.org>

<sup>[2]</sup> Zboralski, D., Hoehne, A., Bredenbeck, A. *et al.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **49**, 3651–3667 (2022).



## SÍNTESIS DE FURILNITROALQUENOS UTILIZANDO MATERIAS PRIMAS RENOVABLES COMO POTENCIALES AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

Tiago Tassano<sup>1</sup>, Mariana Ingold<sup>1,2</sup>, Laura Colman<sup>3</sup>, Federico Ortiz<sup>1,2</sup>, Victoria de la Sovera<sup>1,2</sup>, Carlos Batthyány<sup>1</sup>, Gloria V. López<sup>1,2</sup>, Carlos Escande<sup>3</sup>, Williams Porcal<sup>1,2</sup>

1) Laboratorio de Biología Vascul y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur Montevideo, Mataojo 2020, Montevideo 11400, Uruguay, tiagotassano@gmail.com 2) Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Av. General Flores 2124, Montevideo, 11800, Uruguay 3) Laboratorio de Patologías del Metabolismo y el Envejecimiento, Institut Pasteur Montevideo, Mataojo 2020, Montevideo 11400, Uruguay

### Palabras claves: nitroalquenos, anti-inflamatorios, condiciones verdes

Numerosos estudios han destacado la relevancia del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y del inflamasoma NLRP3 en el desarrollo de enfermedades de base inflamatoria como la artritis, la obesidad, la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, entre otras.<sup>[1]</sup> NF- $\kappa$ B es un factor de transcripción que controla la expresión de citoquinas como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-18. La liberación de las dos últimas requiere además la activación del inflamasoma NLRP3. La activación de NF- $\kappa$ B, mediada por receptores tipo Toll, conduce al aumento de la expresión de pro-IL's y componentes de NLRP3. La unión de ATP al receptor P2X7 induce el ensamblado del inflamasoma, y posterior liberación de las formas maduras de las citoquinas al medio extracelular.<sup>[1][2]</sup> Por lo tanto, la modulación de NF- $\kappa$ B y/o NLRP3 puede ser útil como abordaje terapéutico hacia una reducción de la respuesta inflamatoria mediante el desarrollo de agentes antiinflamatorios no convencionales.

Arlnitroalquenos y nitroalquenos derivados de ácidos grasos han mostrado inhibir la expresión de citoquinas dependientes de NF- $\kappa$ B y la activación del inflamasoma NLRP3.<sup>[3]</sup> En base a estos antecedentes, en este trabajo describimos la síntesis de furilnitroalquenos a partir de moléculas derivadas de la biomasa celulósica (furfural y 5-hidroximetilfurfural), en condiciones amigables con el ambiente y la evaluación biológica preliminar como potenciales agentes antiinflamatorios.

La actividad antiinflamatoria *in vitro* de los compuestos se estudió midiendo la expresión génica de una citoquina proinflamatoria (TNF- $\alpha$  mediante qPCR) en macrófagos de ratón RAW 264.7 y la activación del inflamasoma (IL-1 $\beta$  mediante ELISA) en macrófagos derivados de monocitos THP-1. Los resultados obtenidos indican que el (*E*)-2-nitrovinilfurano inhibe la expresión génica de TNF- $\alpha$  inducida por LPS y evita la activación del inflamasoma NLRP3. Sin embargo, no mostró inhibición de la liberación de TNF- $\alpha$  e IL-6 en un ensayo de inflamación aguda en ratones expuestos a LPS. Sobre la base de nuestros estudios preliminares, sintetizamos una serie de derivados a nivel de la funcionalidad nitroalqueno para estudiar la relación estructura-actividad. Ninguno de los derivados generados presentó mejor actividad que el compuesto original. En conclusión, este furilnitroalqueno podría ser útil para abordar patologías de inflamación aguda y crónica, principalmente debido a su capacidad inhibitoria de NF- $\kappa$ B/NLRP3. Se requieren estudios adicionales, tanto *in vitro* como *in vivo* para profundizar en esta perspectiva.

### Referencias

<sup>[1]</sup> Chen, Y., Ye, X., Escames, G. et al. *Cell Mol Biol Lett*, **2023**, 28, 51

<sup>[2]</sup> Liu, T., Zhang, L., Joo, D. et al. *Sig Transduct Target Ther*, **2017**, 2, 17023

<sup>[3]</sup> Villacorta, L., Gao, Z., Schopfer, F. J., Freeman B. A., Chen, Y. E. *Front. Biosci*, **2016**, 21(4), 873–889



## BÚSQUEDA DE COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTITUMORAL UTILIZANDO COMO ESTRATEGIA SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD

Hugo do Carmo<sup>1</sup>, Valeria Lucero<sup>1</sup>, Gabriel Fernandez<sup>1</sup>, Macarena Eugui<sup>1</sup>, Mauricio Cabrera<sup>2</sup> y Guillermo Moyna<sup>1</sup>.

- 1- Departamento de Química del Litoral, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000 Uruguay, hugojda@gmail.com.
- 2- Departamento de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000 Uruguay

### Palabras claves: síntesis orientada a la diversidad, ensayos fenotípicos.

La estrategia de síntesis orientada a la diversidad (DOS por su sigla en inglés) se centra en generar bibliotecas de moléculas pequeñas y versátiles con potencial actividad biológica. Esta metodología permite obtener de manera deliberada y eficiente múltiples moléculas diana en pocos pasos de reacción, facilitando la creación de quimiotecas con diversidad estructural que posibilita la exploración simultánea de múltiples áreas del espacio químico.<sup>[1]</sup>

El objetivo principal de este trabajo es la síntesis de símiles de productos naturales (SPNs) mediante la estrategia DOS, seguida de una evaluación fenotípica preliminar para determinar su potencial actividad como agentes antitumorales.<sup>[2]</sup> En este caso se llevaron a cabo reacciones de cicloadición entre dienos tropolónicos y benzotropolónicos con diversos dienófilos, incluyendo *N*-metilmaleimida, metilacrilato, acrilonitrilo y anhídrido maleico. Los aductos sintetizados se sometieron a reacciones de fototransformación para obtener esqueletos carbonados con mayor diversidad estructural, como biciclo[4.1.0]heptanos e hidroflorenonas.

La evaluación biológica de los compuestos obtenidos se llevó a cabo mediante ensayos de actividad citotóxica frente a líneas celulares tumorales humanas, utilizando la técnica colorimétrica de sulforrodamina B. Se seleccionó un panel representativo de líneas celulares tumorales, como MCF 7 (cáncer de mama), HT-29 (cáncer de colon) y NCI-H460 (cáncer de pulmón).<sup>[3]</sup> De los catorce compuestos evaluados, seis mostraron citotoxicidad en al menos una línea celular, con dos de ellos presentando valores de IC<sub>50</sub> entre 2 μM y 10 μM en las tres líneas celulares ensayadas. A partir de los compuestos que mostraron citotoxicidad, se plantearon reacciones de derivatización simples aprovechando la variedad de grupos funcionales que éstos presentan.

En suma, se logró obtener una pequeña biblioteca de compuestos que fueron evaluados frente a tres líneas celulares tumorales humanas con actividad prometedora a partir de los cuales se propusieron y sintetizaron doce nuevos derivados con el fin de seguir mejorando el perfil farmacológico.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Spring, D.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867-3870

<sup>[2]</sup> Eugui, M.; Lucero, V.; do Carmo, H.; Cabrera, M.; Moyna, G. *Archiv der Pharmazie.* **2023**, *356*(3), 2200305.

<sup>[3]</sup> Suggitt M.; Bibby MC.; *Clin. Cancer Res.*, **2005**, *11*: 971-981

## SÍNTESIS DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS A PARTIR DE 5-HIDROXIMETILFURFURAL VÍA REACCIÓN MULTICOMPONENTE DE PASSERINI

Jean-Pierre Quishpe, Williams Porcal, Mariana Ingold, Gloria V. López.

Institut Pasteur de Montevideo, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11400, Uruguay, jpierre@pasteur.edu.uy

**Palabras claves:** reacción de Passerini,  $\alpha$ -aciloxi carboxamida, química verde.

La química medicinal es una ciencia interdisciplinaria orientada al descubrimiento y desarrollo de fármacos, abarca muchos procesos que pueden tener un impacto ambiental significativo a causa del ciclo de vida de las sustancias químicas involucradas, por ende, afrontar este desafío es crucial para un futuro sostenible. En este contexto, el presente trabajo emplea la reacción multicomponente de Passerini (P-RMC) como parte de una estrategia valiosa para la síntesis orientada a la diversidad (DOS). Esta clase de reacción representa una metodología de síntesis verde, ya que presenta una excelente economía atómica, menor esfuerzo sintético y reducida generación de residuos, es decir, sus características inherentes muestran compatibilidad ambiental. Nuestro objetivo es explorar la reactividad del 5-hidroximetilfurfural (HMF), un recurso renovable derivado de la biomasa, como componente aldehído en la P-RMC para generar nuevas moléculas bioactivas en consonancia con los principios de la química verde. Inicialmente, estudiamos y optimizamos las condiciones de reacción en un modelo de reactividad utilizando HMF, ácido *p*-toluico y *tert*-butilisonitrilo. Luego, al variar el componente ácido y el isonitrilo, generamos una pequeña biblioteca de moléculas que será sometida a evaluación biológica *in vitro* como potenciales fármacos antiproliferativos. Según nuestros resultados preliminares, llevar a cabo la reacción libre de disolvente, a temperatura ambiente por 24 horas, y bajo una relación equimolar de reactivos favorece la formación del producto esperado, una  $\alpha$ -aciloxi carboxamida. Además, en menor proporción, se evidenció y caracterizó la formación de un producto de formilación sobre la cadena lateral hidroximetilo del sistema furano. La investigación en curso muestra la factibilidad de desarrollar un proceso de síntesis verde para la obtención de  $\alpha$ -aciloxi carboxamidas a partir del HMF.





## CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA OBTENIDAS POR SÍNTESIS BIOGÉNICA A PARTIR DE *ALOE MACULATA*

Mariana Beverina<sup>1</sup>, María Lucrecia Arias Cassará<sup>2</sup>, Patricio Orrillo<sup>1</sup>, Susana B. Ribotta<sup>1</sup>, Cecilia C. Dominguez<sup>1</sup>, María Eugenia Tuttolomondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> INQUINOA-CONICET, Instituto de Química Física, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, C.P. 4000 Tucumán, Argentina. <sup>2</sup> INBIOFAL-CONICET - Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, C.P. 4000 Tucumán, Argentina. mariana.beverina@fbqf.unt.edu.ar

**Palabras claves:** NPsAg-E, TEM, Aloe

La síntesis biológica, síntesis verde o síntesis biogénica, es una técnica alternativa de bioproducción de nanopartículas junto con material metálico (oro, plata, hierro y óxidos metálicos) y se basa en la reducción mediante especies naturales con poder antioxidante. En estudios previos de nuestro grupo de trabajo se caracterizó espectroscópicamente el gel de Aloe maculata del norte Argentino.[1] A partir de las mediciones por FTIR se pudo caracterizar la presencia de pectina en el gel, donde se midió el grado de esterificación de la misma en función del tiempo de estacionamiento de las muestras.

En este trabajo se realizó una síntesis biogénica de nanopartículas de plata usando el acibar de *A. maculata* como agente reductor, este se conoce como zumo o látex y se obtiene a partir del exudado de incisiones de hojas frescas de *A. maculata*. Se obtuvieron nanopartículas de plata (NPsAg-B) con una eficacia del 95%. Se caracterizaron las NPsAg-B por medidas de TEM, técnicas electroquímicas (voltamperometría cíclica) y Técnicas electroanalíticas: el ISE (electrodo selectivo de iones) y espectrofotométricas (UV, FTIR y Raman). Por Espectroscopia UV-Vis se puede observar el plasmón de resonancia superficial que se presenta alrededor de los 400 nm, además se observa el efecto que ejerce el tiempo de reacción en la síntesis de las nanopartículas ya que la intensidad de la absorción a 400 nm aumenta en función del tiempo, hasta alcanzar un valor estable después de aproximadamente 15 días. En el espectro Raman se identificó la señal de la interacción del -OH del acibar con la Ag a 225 cm<sup>-1</sup>. El tamaño medido por TEM de las nanopartículas fue un promedio entre 10-17 nm, se observa un tamaño homogéneo en la muestra de NPsAg-B. Al evaluar la evolución del valor del Potencial a Circuito Abierto (OCP) con el tiempo, se observa que en presencia de AgNPs, para las distintas condiciones, el OCP se desplaza hacia potenciales más positivos con respecto al blanco (sin AgNPs). Esto indica que la presencia de AgNPs modifica la interfaz entre el Pt y la solución.

### Referencias:

[1] Beverina, M., Sanchez-Cortes, S., Schabes, F. I.; Zapata J.; Arias Cassará M.L.; Tuttolomondo, M.E., *J.Vib.Spec.*, **2022**, 122, 103423-103432.

[2] Franceschinis G. , Beverina M. , Corleto M. ,Sosa A.M., Lillo C. , Arias Casará L., Alonso S., Maffia P. , Montanari J., Tuttolomondo M.E., *OpenNano*, **2023**, 12, 100148-100163.

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-BVDV DE TIOSEMICARBAZONAS

Gabriel Jasinski,<sup>1</sup> Matías Fabiani,<sup>2</sup> M. Florencia Martini,<sup>3</sup> Lucía Cavallaro,<sup>2</sup> Albertina Moglioni<sup>1</sup>

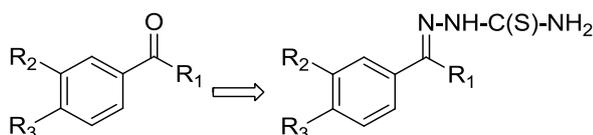
<sup>1</sup>Cátedra de Química Medicinal, Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1113, gabrieljasinski@gmail.com

<sup>2</sup>Cátedra de Virología, Instituto de Investigaciones en Bacteriología y Virología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1113, matias.efea@gmail.com

<sup>3</sup>Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina. flormartini1@gmail.com.

### Palabras claves: tiosemicarbazonas, BVDV, RdRp.

Compuestos conteniendo en su estructura el grupo tiosemicarbazona (TSC) han demostrado acción quimioterápica frente a distintos agentes infecciosos. Particularmente, es de destacar la acción antiviral frente al virus de la diarrea viral bovina (BVDV), modelo subrogante del virus de la hepatitis C (HCV), la cual parece estar mediada por la inhibición de la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp).[1] En este trabajo presentamos la evaluación de una familia de TSCs sintetizadas a partir de benzaldehído, acetofenona y propiofenona, con distintos patrones de sustitución en el anillo aromático, sobre BVDV wild type (cepa NADL) y algunas mutantes en la RdRp. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Como puede observarse los derivados de propiofenona resultan un orden de magnitud más potentes que los de benzaldehído, a igualdad de patrón de sustitución en el anillo aromático.



	R1	R2	R3	IC <sub>50</sub> [μM]
1	H	Cl	H	9.2
2	H	Br	H	7.8
3	H	Cl	Cl	10.5
4	Me	Cl	Cl	8.4
5	Me	Cl	H	3.8
6	Me	Me	H	10.3

	R1	R2	R3	IC <sub>50</sub> [μM]
7	Me	OMe	H	6.3
8	Me	H	NO <sub>2</sub>	17.6
9	Et	Cl	Cl	4.5
10	Et	Cl	H	<b>1.5</b>
11	Et	Br	H	<b>0.7</b>
12	Et	NO <sub>2</sub>	H	<b>0.1</b>

Tabla 1. TSCs sintetizadas y evaluadas en ensayos *in vitro* sobre células infectadas con BVDV.

En forma previa, hemos evaluado derivados de 1-indanonas sustituidas frente al mismo sistema biológico [2]. Dichos resultados, en forma conjunta con los resultados aquí presentados, permiten concluir que el aumento de libertad conformacional por apertura de anillo, en las TSCs derivadas de propiofenona respecto de las derivadas de 1-indanonas, da lugar a derivados con menor valor de IC<sub>50</sub> y mayor índice de selectividad, que aquellos previamente evaluados. A modo de ejemplo pueden señalarse las TSCs derivadas de 5-cloro y 5-bromo-1-indanona con valores de IC<sub>50</sub> de 8.80 y 1.81 μM, e índices de selectividad de 3.07 y 11.64, respectivamente, respecto de los derivados **10** y **11** aquí presentados con valores de IC<sub>50</sub> menores a 1 μM e índices de selectividad de 133 y 188, respectivamente.

### Referencias:

[1] Castro E., Fabian L., Caputto M., Gagey D., Finkielstein L., Moltrasio G., Moglioni A., Campos R., Cavallaro L. *J Virol.*, **2011**, 855436–5445.

[2] Finkielstein L., Castro E., Fabian L., Moltrasio G., Campos R., Cavallaro L., Moglioni A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1767-1773.

## SÍNTESIS DE SULFAMIDAS N,N'-DISUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA

Mateo Girardi<sup>1</sup>, Karen A. Terrazas<sup>1</sup>, Melisa E. Gantner<sup>1</sup>, Federico M. Garofalo<sup>1</sup>, Luciana Gavernet<sup>1</sup>, Claudiu T. Supuran<sup>2</sup>, Santiago M. Ruatta<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina, mateogirardi@gmail.com

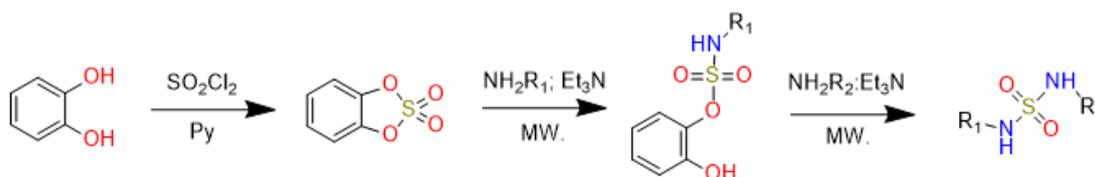
<sup>2</sup>Neurofarba Department, Sezione di Scienze Farmaceutiche e Nutraceutiche, Università degli Studi di Firenze, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italy, claudiu.supuran@unifi.it

### Palabras Clave: Anticonvulsivos, sulfamidas, anhidrasa carbónica

Uno de los blancos moleculares más prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivos es la isoforma VII de la anhidrasa carbónica (CAVII). Se ha reportado que el flujo continuo de iones  $\text{HCO}_3^-$  aportados por CAVII se traduce en una activación intensa de la sinapsis GABAérgica, promoviendo así la excitación neuronal. Dicha excitación se suprime por la acción de inhibidores de CA.<sup>[1]</sup>

Si bien el grupo sulfamida por sí mismo actúa como anclaje al átomo de zinc de las CA, la presencia de grupos polares y no polares aportados por la N,N'-disustitución, aumentan la potencia inhibitoria de estas estructuras mediante interacciones no covalentes con los aminoácidos del sitio activo. Las simulaciones a nivel molecular por *docking* permitieron dirigir la síntesis a estructuras derivadas de aminoésteres que cumplan las condiciones antes mencionadas. Del mismo modo se seleccionaron sustituyentes alquilo/arilo para completar la disustitución.

Se sintetizaron 13 sulfamidas mediante vías sintéticas optimizadas en nuestro grupo de trabajo (Figura 1), caracterizadas por el empleo de radiación por microondas (MW) como alternativa al calentamiento térmico.<sup>[2]</sup> Posteriormente, 11 compuestos fueron evaluados *in vitro* frente a la enzima, encontrando que todos fueron activos con una  $K_i$  en el rango de 10-28  $\mu\text{M}$ .



**Figura 1.** Reacción general de síntesis de sulfamidas N,N'-disustituidas.  $R_1$  representa un metil éster derivado de glicina,  $\beta$ -alanina o ácido  $\alpha$ -aminobutírico.  $R_2$  representa un sustituyente alifático o aromático.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Gantner, M.E.; Prada Gori, D.N.; Llanos, M.A.; Talevi, A.; Angeli, A.; Vullo, D.; Supuran, C.T.; Gavernet, L.; *J. Chem. Inf. Model.*, **2022**, 62, 4760-4770.

<sup>[2]</sup> Villalba, M.L.; Enrique, A.V.; Higgs, J.; Castaño, R.A.; Goicoechea, S.; Taborda, F.D.; Gavernet, L.; Lick, I.D.; Marder, M.; Bruno Blanch L.E.; *Eur J Pharmacol.* **2016**, 774, 55-63.

## SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BISTIAZOLIDINA A PARTIR DE INTERMEDIARIOS $\delta$ -TIOLACTONA, Y EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD INHIBITORIA FRENTE A METALO- $\beta$ -LACTAMASAS

Magdalena Rodríguez,<sup>1</sup> Verónica Martínez,<sup>1</sup> Graciela Mahler,<sup>1</sup> Gina Dotta,<sup>2</sup> Alejandro Vila.<sup>2</sup>

1-Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, C.P. 11800, Uruguay. 2- Instituto de Biología Celular y Molecular de Rosario, UNR-CONICET, Rosario, S2002LRK, Argentina. [mrod@fq.edu.uy](mailto:mrod@fq.edu.uy)

**Palabras claves:** inhibidores de MBLs, bistiazolidinas, tiolactonas.

En este trabajo se presenta una metodología para preparar derivados de bistiazolidina utilizando tiolactonas como intermediarios clave.

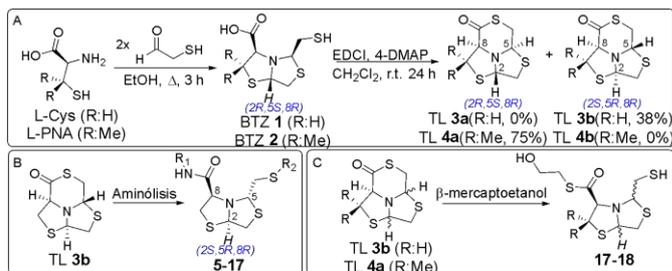
Las bistiazolidinas (BTZ) son compuestos bicíclicos diseñados como análogos a penicilinas, que inhiben un amplio rango de metalo-beta-lactamasas (MBLs) al coordinar con los  $Zn^{2+}$  del sitio activo.<sup>[1]</sup>

Por ciclación intramolecular de **BTZ 1** y **2** (Fig. A), es posible obtener  $\delta$ -tiolactonas de 6 miembros. Durante la formación del enlace tioéster, se pueden obtener diferentes diastereómeros, por isomerización en las posiciones 2 y 5, dada la reversibilidad de los enlaces N-C-S.<sup>[2]</sup>

Las tiolactonas pueden reaccionar con baja barrera energética, y su posibilidad de apertura por aminas o alcoholes, las convierte en intermediarios interesantes para la preparación de BTZ funcionalizadas.

La estructura de las  $\delta$ -tiolactonas **3** y **4** fue determinada por combinación de técnicas: rayos X, NOESY-RMN y cálculos DFT. La apertura fue ensayada con diferentes aminas alifáticas y ésteres de aminoácidos. Para evitar la oxidación del SH, se evaluó el efecto del agregado al medio de reacción de otro tiol *scavenger*, o de un aceptor de Michael.

Utilizando diferentes condiciones de acoplamiento se pudo modular la diastereoselectividad en la obtención de las TL **3** y **4**. Mediante apertura de **3b**, se obtuvieron derivados amida de BTZ **5-17**, con nuevas estereoquímicas (Fig. B). En presencia de exceso de  $\beta$ -ME se observó la tiólisis de **3b** y **4a**, para dar derivados tioéster (Fig. C). Aquellos derivados posibles de unirse adecuadamente al sitio activo de MBLs, fueron ensayados *in vitro* contra enzimas de relevancia clínica de la subclase B1.



### Referencias:

[1] Hinchliffe, P.; González, M.M.; Mojica, M.F.; González, J.M.; Castillo, V.; Saiz, C.; Kosmopoulou, M.; Tooke, C.L.; Llarull, L.I.; Mahler, G., et al. *PNAS*, **2016**, *113*, E3745-E3754.

[2] Martínez, V. Diseño y síntesis de inhibidores enzimáticos, **2020**, Tesis de doctorado, Universidad de la República, Uruguay.

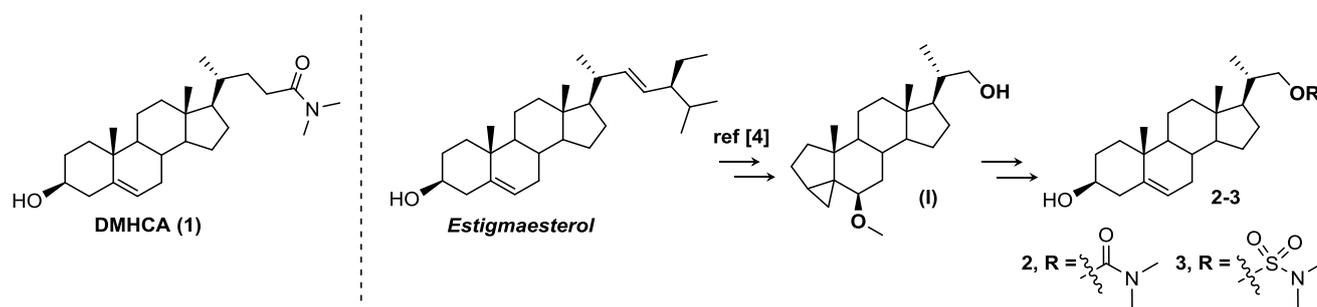
## DISEÑO, SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE BIOISÓSTEROS DE LA DMHCA

Malena Pegenaute<sup>1,2</sup>, Facundo M. Perez<sup>1,2</sup>, Micaela B. Pugliese<sup>1,2</sup>, Rosana I. Misico<sup>1,2</sup>, Gerardo Burton<sup>1,2</sup>,  
M. Virginia Dansey<sup>1,3</sup>, Lautaro D. Álvarez<sup>1,3</sup> y Mario D. Martínez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> UMYMFOR, CONICET-UBA. <sup>2</sup> DQO, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. <sup>3</sup> DQB, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. virgie.dansey@gmail.com

### Palabras claves: Receptor X de hígado, Receptor de estrógeno, bioisosterismo

El Receptor X de hígado (LXR) es un factor de transcripción activado por ligando, involucrado en el control del metabolismo de colesterol, triacilglicéridos e hidratos de carbono y respuesta inmune. Por esta razón, hoy se postula al LXR como blanco para combatir diversas patologías como aterosclerosis, Alzheimer, cáncer, diabetes y procesos inflamatorios.<sup>[1]</sup> La DMHCA (**1**) es un ligando sintético del receptor nuclear de LXR, donde el grupo *N,N*-dimetil amida juega un rol clave en la unión receptor ligando.<sup>[2]</sup> El bioisosterismo en química medicinal representa una herramienta útil y racional para mejorar fármacos que presentan una dada actividad biológica con limitaciones en sus propiedades ADME (administración, distribución, metabolismo y excreción).<sup>[3]</sup> Existen diferentes motivos estructurales para el remplazo de amidas; nuestro grupo de investigación tiene particular interés en el empleo de carbamatos y sulfamatos. Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados, en este trabajo presentaremos la síntesis del carbamato **2** y del sulfamato **3** a partir del intermediario en común (**I**) el cual puede ser obtenido a partir de Estigmaesterol (fitoesteroide abundante y comercial).<sup>[4]</sup> Estos nuevos ligandos mostraron ser excelentes candidatos tanto en ensayos de genes reporteros como por simulaciones de dinámica molecular frente al receptor de LXR y ER.



### Referencias:

- [1] Du, X.; Brown, A. J.; Yang, H. *Current Opinion in Cell Biology*. **2015**, *35*, 37-42.
- [2] Martínez, M. D.; Ghini, A. A.; Dansey, M. V.; Veleiro, A. S.; Pecci, A.; Alvarez, L. D.; Burton, G. *Bioorg Med Chem*. **2018**, *26(5)*, 1092-1101.
- [3] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 8, 2529–2591.
- [4] Seck, I.; Fall, A.; Lago, C.; Sène, M.; Gaye, M.; Seck, M.; Gómez, G.; Fal, I. Y. *Synthesis* **2015**, *47 (18)*, 2826 – 2830.

## DISEÑO Y SÍNTESIS DE BENZOBISHETEROCICLOS SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES DE NDM-1

Lucía Sadi<sup>1</sup>, Magdalena Rodríguez<sup>1</sup>, Graciela Mahler<sup>1\*</sup>, Gina Dotta<sup>2</sup>, Alejandro Vila<sup>2</sup>.

[1] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, gmahler@fq.edu.uy.

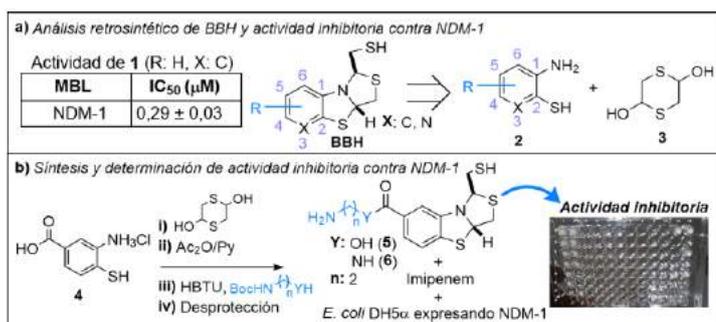
[2] Instituto de Biología Celular y Molecular de Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina.

**Palabras claves:** resistencia microbiana, inhibidores metalobetalactamasas, benzobisheterociclos.

La resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (AT $\beta$ ) es una problemática cada vez más preocupante. Dicha resistencia se debe principalmente a la presencia de enzimas que hidrolizan el enlace  $\beta$ -lactama de los AT $\beta$ , tanto serina como metalo- $\beta$ -lactamasas (M $\beta$ L). Estas últimas son capaces de hidrolizar incluso carbapenemos, AT $\beta$  de última generación. Hasta el momento no hay inhibidores comercialmente disponibles para el tratamiento de infecciones resistentes<sup>[1]</sup>.

El presente trabajo aborda el diseño y síntesis de inhibidores de M $\beta$ L, capaces de restaurar la actividad de AT $\beta$ . Los benzobisheterociclos (BBH) tienen una potente actividad inhibitoria frente a M $\beta$ L de gran relevancia clínica como NDM-1, IMP-1 y VIM-2, del orden  $\mu$ M (Fig 1a)<sup>[1]</sup>. El diseño de los nuevos análogos se basó en cálculos de dinámica molecular y la estructura cristalina de complejos del BBH **1** con distintas M $\beta$ L, en donde se observa una interacción del anillo aromático de éste con residuos hidrofóbicos del sitio activo<sup>[1]</sup>. Con el objetivo de la actividad antibacteriana se diseñaron BBH sustituidos en posición 5 del anillo aromático, con una cadena que posea una amina primaria terminal, con el fin de mejorar la penetración de la pared bacteriana<sup>[2]</sup>. Se prepararon diferentes derivados de BBH obtenidos por condensación de ácido 5-amino-4-mercaptobenzoico y 1,4-ditiano-2,5-diol, (Fig 1b). Para los BBH **5** y **6** se determinó la capacidad de restaurar la actividad de carbapenemos en ensayos de Concentración Inhibitoria Mínima frente a *E. coli* DH5 $\alpha$  expresando NDM-1. En el control de actividad, se observó que, en ausencia de antibiótico, los mismos eran capaces de inhibir el crecimiento bacteriano. Dada la actividad inesperada de estos compuestos, se continúa trabajando en el estudio de su modo de acción y en la síntesis de que contengan una amina terminal.

Figura 1



### Referencias:

[1] Villamil, V.; et al. *JMedChem*, **2024**, 67(5), 3795–3812.

[2] Richter, M.; Hergenrother, P. *AnnNYAcadSci*, **2019**, 1435(1), 18-38.

## NOVEDOSA CONJUGACIÓN BIOORTOGONAL: SALES DE TRIAZINIO

Agustina La-Venia,<sup>1</sup> Veronika Šlachťová,<sup>2</sup> Juraj Galeta,<sup>2</sup> Rastislav Dzijak<sup>2</sup> y Milan Vrábek<sup>2</sup>

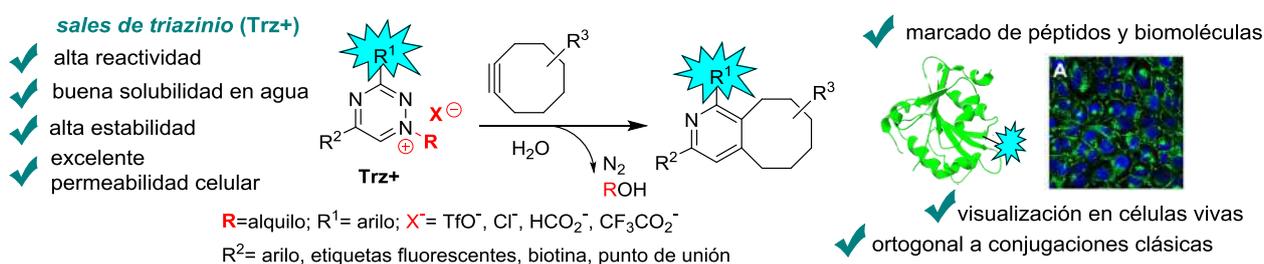
<sup>1</sup> Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Qca. Orgánica, Fac. de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, [lavenia@iquir-conicet.gov.ar](mailto:lavenia@iquir-conicet.gov.ar).

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry and Biochemistry (IOCB) of the Czech Academy of Sciences (CAS), Flemingovo nám. 2, 16000, Praga, República Checa, [milan.vrabel@uochb.cas.cz](mailto:milan.vrabel@uochb.cas.cz).

**Palabras claves:** química *click*, (poli)péptidos marcados, conjugaciones bioortogonales.

El desarrollo de reactivos capaces de reaccionar selectivamente en medios biológicos complejos es un desafío de gran importancia y relevancia actual dentro de la Química Medicinal.<sup>[1]</sup> En este sentido, en el presente trabajo se han obtenido, mediante la N1-alkilación de 1,2,4-triazinas, las correspondientes sales de triazinio (**Trz+**), las cuales mostraron una reactividad tres órdenes de magnitud mayor que las triazinas originales al participar de reacciones aza-hetero-Diels Alder de demanda electrónica inversa (iEDDA) frente a alquinos con tensión de anillo.<sup>[2]</sup> Esta reacción fue estudiada mecanísticamente, determinando sus alcances y limitaciones tanto respecto a versatilidad de sustratos - moléculas pequeñas y biomoléculas - como a compatibilidades con variados medios, incluyendo medio acuoso y medios biológicos de células vivas. Estas sales de N1-alkiltriazinio cargadas positivamente exhiben una permeabilidad celular favorable, lo que las hace superiores para aplicaciones de marcaje fluorescente intracelular en comparación con las 1,2,4,5-tetrazinas análogas.

### Conjugación bioortogonal con sales de triazinio: iEDDA



Así, esta poderosa conjugación bioortogonal ha permitido el eficiente marcaje de péptidos y proteínas así como también visualizaciones en células vivas. Debido a su alta reactividad, estabilidad, accesibilidad y solubilidad mejorada en agua, los nuevos heterodienos iónicos **Trz+** representan una valiosa contribución al repertorio de reactivos bioortogonales modernos existentes. Una ventaja extra que presenta este acoplamiento es su ortogonalidad con otras conjugaciones usualmente utilizadas, permitiendo doble marcaje en un mismo experimento.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Bird, R. E.; Lemmel, S. A.; Yu, X.; Zhou, Q. A. *Bioconjug. Chem.* **2021**, 32 (12), 2457-2479.

<sup>[2]</sup> Šlachťová, V.; Bellová, S.; La-Venia, A.; Galeta, J.; Dračínský, M.; Chalupský, K.; Dvořáková, A.; Mertlíková-Kaiserová, H.; Rukovanský, P.; Dzijak, R.; Vrábek, M. *Angewandte Chemie.*, **2023**, 62, e202306828, DOI: [10.1002/anie.202306828](https://doi.org/10.1002/anie.202306828).

## SISTEMAS HÍBRIDOS COMPLEJOS COMO INHIBIDORES DE $\alpha$ -GLUCOSIDASA: SÍNTESIS DE HÍBRIDOS ESPIROPIRROLIDINA-PENICILINA Y ESPIROOXINDOL-PENICILINA

Lina López<sup>1</sup>; Mario Salazar<sup>2</sup>; Ricardo Furlan<sup>2</sup>; Luciana Mendez<sup>1</sup>; Ernesto Mata<sup>1</sup>; Carina Delpiccolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química de Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina, \*email: [lopez@iquir-conicet.gov.ar](mailto:lopez@iquir-conicet.gov.ar)

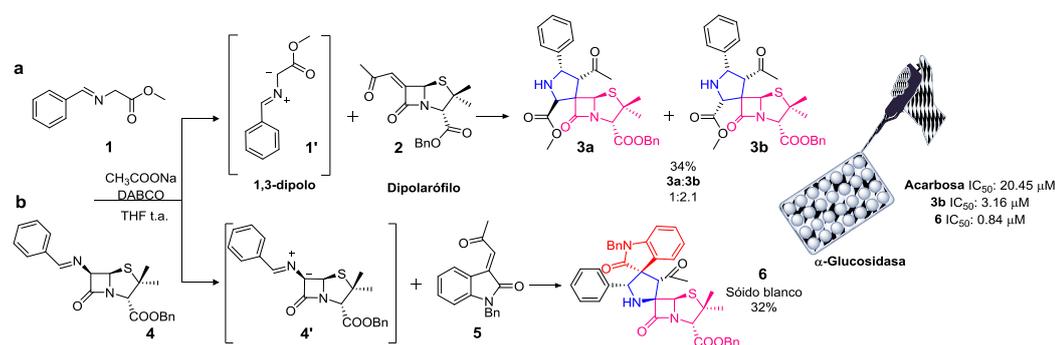
<sup>2</sup>Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina

**Palabras claves:** híbridos, cicloadición 1,3-dipolar, espiro.

La diabetes es una enfermedad que se caracteriza por la concentración elevada de glucosa en sangre, siendo altamente prevalente a nivel mundial. La  $\alpha$ -glucosidasa es una hidrolasa que libera glucosa a partir de oligosacáridos. Por esta razón, su inhibición resulta ser un objetivo terapéutico para la modulación de la concentración de glucosa en sangre.<sup>[1]</sup>

Los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno han llamado la atención debido a su bioactividad, particularmente, los derivados de isatina han resultado ser inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, así como los espirooxindoles.<sup>[2]</sup> Por otro lado, al ser conocidos todos los tipos de actividad que poseen las penicilinas,<sup>[3,4]</sup> resulta interesante determinar si la unión de dos estructuras privilegiadas podría tener un efecto positivo en la inhibición de esta enzima.

De este modo, se exploraron las condiciones adecuadas para la síntesis de sistemas espiropirrolidina-penicilina **3a**, **3b** y espirooxindol-penicilina **6** mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.



Los derivados **3a** y **3b** se obtuvieron con un 34% de rendimiento en una proporción 1:2.1 y el compuesto **6** se obtuvo con un rendimiento del 32% como un sólido blanco, la reacción catalizada por DABCO fue regioespecífica y diastereoselectiva. La evaluación enzimática frente a  $\alpha$ -glucosidasa demostró que los productos **3b** y **6** son mejores inhibidores que Acarbose (inhibidor de referencia), especialmente **6** resultó ser 24 veces más activo que la misma.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Duk, S. *Food. Chem.* **2013**, 136, 297-300

<sup>[2]</sup> a) Zhao, X. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 54, 128447-128452. b) Nath, R. et al. *J. Mol. Structure*, **2020**, 1222, 128900-128958.

<sup>[3]</sup> a) Burnett, D. A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1873-1887. b) Gao, Y. et al. *J. Cancer.* **2020**, 11, 5135-5149.

<sup>[4]</sup> a) Cornier, P. G. et al. *Med. Chem. Comm.* **2014**, 5, 214-218. b) Martiren, N. L. et al. *Future. Med. Chem.* **2021**, 13, 1127-1139.

## SÍNTESIS DIASSTEROSELECTIVA Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE $\alpha$ -GLUCOSIDASA DE DERIVADOS DE ESPIROOXINDOLES

Lina López<sup>1</sup>; Mario Salazar<sup>2</sup>; Ricardo Furlán<sup>2</sup>; Luciana Méndez<sup>1</sup>; Ernesto Mata<sup>1</sup>; Carina Delpiccolo<sup>1</sup>

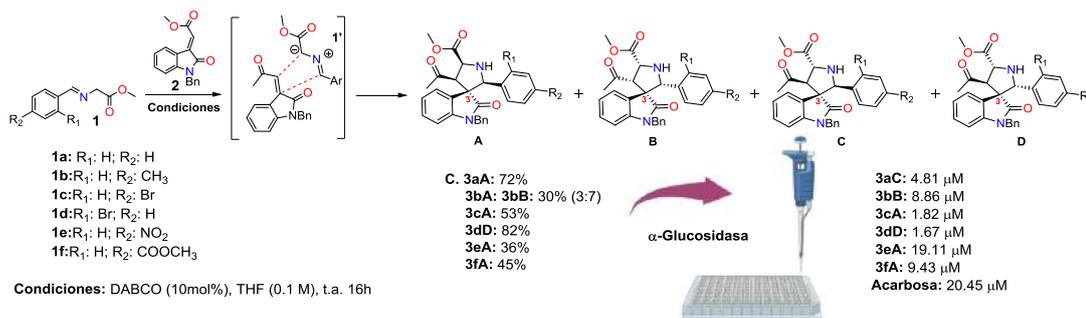
<sup>1</sup>Instituto de Química de Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina, \*email: [lopez@iquir-conicet.gov.ar](mailto:lopez@iquir-conicet.gov.ar)

<sup>2</sup>Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina

**Palabras claves:** Espirooxindol,  $\alpha$ -glucosidasa, cicloadición 1,3-dipolar

La diabetes es una enfermedad metabólica caracterizada por la deficiencia de producción de insulina que eleva la concentración de glucosa en sangre. La  $\alpha$ -glucosidasa es una enzima clave que interviene en la degradación de oligosacáridos a monosacáridos permitiendo el ingreso de estos al torrente sanguíneo. Por esta razón, su inhibición se convierte en un blanco importante en la búsqueda de tratamientos para esta enfermedad.

Los espirocompuestos se caracterizan por exhibir diferentes tipos de actividad, particularmente, cuando uno de los anillos del espiro presenta un indol.<sup>[1]</sup> Teniendo en cuenta que algunos compuestos que contienen este tipo de estructura poseen actividad inhibitoria frente a  $\alpha$ -glucosidasa y amilasa,<sup>[2]</sup> se exploró la síntesis de espirooxindoles a través de una cicloadición 1,3 dipolar, entre el alqueno derivado de isatina **2** y el iluro de azometino **1'** generado *in situ* a partir de la imina **1**.



Esquema 1

El uso de DABCO como catalizador conduce a la formación de un único producto **3aA** (72%) cuando no hay sustituyentes en el anillo aromático proveniente de la imina. Lo mismo sucede cuando los sustituyentes presentan grupos electroattractores como nitro o ésteres **3eA** (36%) y **3fA** (45%), así como halógenos **3cA** (53%) y **3dD** (82%). Sin embargo, cuando el sustituyente presenta un grupo electrodonador se observa la formación de dos diastereoisómeros **3bA** y **3bB** (30% 3:7). Con los productos de reacción obtenidos se realizó un ensayo de inhibición de  $\alpha$ -glucosidasa para estudiar el efecto de los grupos funcionales en la actividad y se encontró que la inhibición enzimática de todos los compuestos evaluados fue superior a Acarbosa (inhibidor de referencia). De ellos los más destacables son aquellos que presentan bromo como sustituyente (**3cA** y **3dD**), con una inhibición entre 11 y 12 veces mayor a la de Acarbosa.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Panda, S. et al. *Molecules*, **2023**, *28*, 618-650.

<sup>[1]</sup> Altowyan, M. et al. *Molecules*, **2019**, *24*, 2342-2362.

## DERIVADOS DE PENICILINA COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE $\alpha$ -GLUCOSIDASA

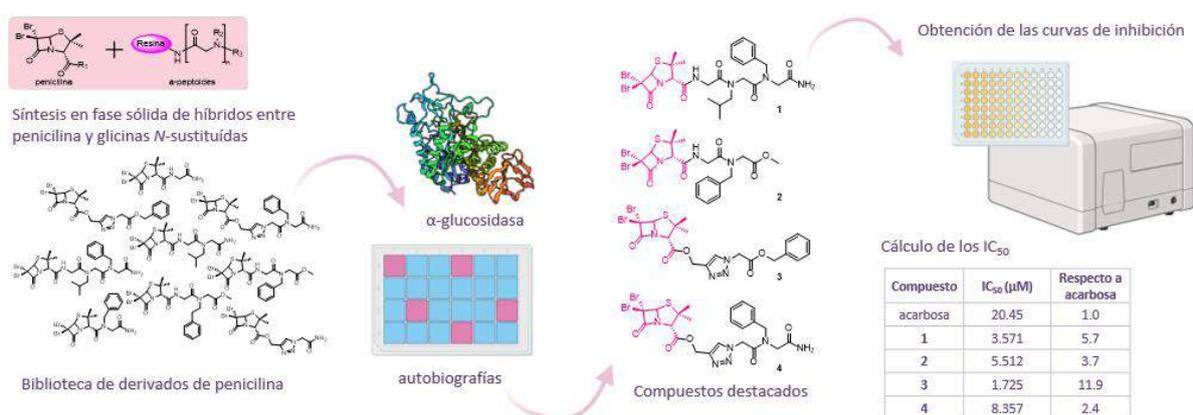
Nadia L. Martiren<sup>1</sup>; Mario Salazar<sup>2</sup>; Ricardo Furlán<sup>2</sup>; Luciana Mendez<sup>1</sup>; Carina M. L. Delpiccolo<sup>1</sup>; Ernesto G. Mata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química Rosario, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina. e-mail: martiren@iquir-conicet.gov.ar. <sup>2</sup>Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina.

**Palabras claves:** penicilina,  $\alpha$ -glucosidasa, inhibición.

Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa son fármacos antidiabéticos que se emplean en el tratamiento de la diabetes de tipo II, una afección que padecen más de 62 millones de personas en América, según la OMS, y que va en aumento principalmente en países de bajos ingresos. El tratamiento de pacientes con estos fármacos permite disminuir la absorción de carbohidratos complejos en el intestino delgado, reduciendo el aumento de las concentraciones de glucosa en sangre posprandial.<sup>[1]</sup> En este trabajo estudiamos la actividad inhibitoria de  $\alpha$ -glucosidasa de una biblioteca de compuestos con potencial actividad biológica.

Los compuestos seleccionados son híbridos moleculares que combinan una penicilina, estructura privilegiada dentro de la Química Medicinal, y  $\alpha$ -peptoides, los cuales son bioisómeros sintéticos de aminoácidos, conocidos por su mejorada estabilidad metabólica.<sup>[2]</sup> En una primera etapa, se evaluaron las propiedades inhibitorias de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa mediante CCD-autografía, destacándose la actividad de los compuestos **1-4**.<sup>[3]</sup> Las propiedades inhibitorias de los mismos fueron cuantificadas, observándose IC<sub>50</sub> menores a la del inhibidor de referencia (Acarbosa).



Los resultados mostraron que los cuatro compuestos evaluados presentan una potencia superior a la de Acarbosa, destacándose **3**, que mostró ser 12 veces más activo. Estos resultados alentadores abren un abanico de nuevas posibilidades para el estudio de estos híbridos con penicilinas como posibles antidiabéticos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Derosa, G; Maffioli, P. *Arch Med Sci.* **2012**, 8, 899-906.

<sup>[2]</sup> Martiren, N. L. et al. *Future. Med. Chem.* **2021**, 13, 1127-1139.

<sup>[3]</sup> Capozza, G.P., Salazar, M.O., Ramallo, I.A. et al. *JPC-J Planar Chromat.* **2024**, 36, 483-491.

## EVALUACIÓN DE PERMEABILIDAD CELULAR DE PÉPTIDOS MEDIANTE ENSAYO NANOCCLICK:

### INTRODUCCIÓN DE DITIOLANOS COMO MEJORADORES DE LA PERMEABILIDAD

Laura Posada, Josefa Kremeyer, Stefan Schmeing, Peter t'Hart

Chemical Genomics Center, Max Planck Institute for Molecular Physiology, Otto-Hahn-Strasse 11, 44227, Dortmund,  
Alemania  
lposada@fq.edu.uy

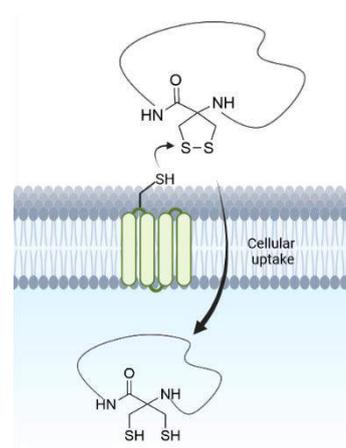
**Palabra clave:** Ciclopéptidos, permeabilidad celular, ditiolanos cíclicos.

Los ciclopéptidos son moléculas de gran interés en química medicinal por su potencial como inhibidores eficientes de targets previamente considerados “undrugable”, como interacciones proteína-proteína, factores de transcripción y otros. Sin embargo, su aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos frecuentemente se ve dificultada por su baja permeabilidad celular. El desarrollo de metodologías para mejorar la permeabilidad celular, así como para su evaluación son, por lo tanto, de gran importancia. En 2021 PROMEGA desarrollo el ensayo NanoClick,<sup>[1]</sup> el cual permite utilizar el aducto NanoLuc-HaloTag para evaluar permeabilidad celular mediante la detección de la señal de BRET.

Los objetivos de este trabajo son:

1. Establecer en nuestro laboratorio el ensayo NanoClick, que permite evaluar el acceso de ciclopéptidos al citosol independientemente de su mecanismo de permeación.
2. Explorar nuevas modificaciones sintéticas capaces de aumentar la permeabilidad celular de ciclopéptidos

Se presentará el desarrollo del ensayo “NanoClick” , que se estableció en el Chemical Genomics Center y su aplicación para demostrar la permeabilidad de péptidos grapa inhibidores de la interacción PTBP1-ARN desarrollados por nuestro grupo.<sup>[2]</sup> Por otra parte, reportes recientes muestran que los ditiolanos cíclicos poseen la capacidad de atravesar las membranas biológicas, emergiendo como posible estrategia para transportar moléculas al citosol.<sup>[3], [4]</sup> Se presentarán los avances en el desarrollo de metodologías sintéticas para incluir ácido asparagúsico (AspA) o 4-Amino-1,2-ditiolano-4-ácido carboxílico (Adt) en estructuras ciclopeptídicas para mejorar su permeabilidad celular. Se busca utilizar Adt en síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) para generar la macrociclación sobre resina mediante Native Chemical Ligation.



#### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Peier, A. *et al. ACS Chem. Biol.* **2021**, 16 (2), 293–309.
- <sup>[2]</sup> Schmeing, S., Amrahova, G., Bigler, K., Chang, J. Y., Openy, J., Pal, S., Posada, L, t'Hart, P.& Gasper, R. *Chem Sci*, **2023**, 14(31), 8269-8278.
- <sup>[3]</sup> Gasparini, G., Sargsyan, G., Bang, E.-K., Sakai, N. & Matile, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7328–7331.
- <sup>[4]</sup> Tirla, A. H., Moritz; Rivera-Fuentes, Pablo. *Synlett* **2018**, 29 (10), 1289–1292.

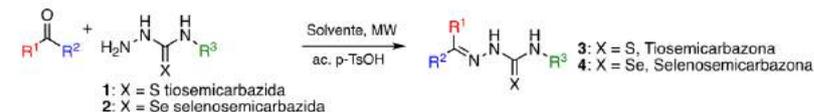
## SÍNTESIS DE SELENO Y TIOSEMICARBAZONAS Y SU EVALUACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA CISTEIN PROTEASA DE SARS-COV-2: 3CLpro

Alexia Clavijo<sup>1</sup>, Jonathan Bastidas<sup>3</sup>, Santiago Rostán<sup>2</sup>, Lucia Otero<sup>2</sup>, Andrea Medeiros<sup>3</sup>, Martín Flo<sup>3</sup>, Marcelo Comini<sup>3</sup>, Graciela Mahler<sup>1\*</sup>

- 1- Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República (Udelar), Montevideo, Uruguay. \*e-mail: [gmahler@fq.edu.uy](mailto:gmahler@fq.edu.uy)  
 2- Laboratorio de Química Inorgánica, Departamento Estrella Campos, Facultad de Química, Udelar  
 3- Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, selenosemicarbazona, tiosemicarbazonas

Con el comienzo de la pandemia que provocó el virus SARS-CoV-2 a fines del 2019, se validaron nuevos blancos farmacológicos como la cisteína-proteasa 3CLpro, una enzima esencial para la replicación viral. <sup>[1]</sup> En el marco de una campaña inter-institucional de búsqueda de inhibidores de esta proteasa, se descubrieron selenosemicarbazonas con capacidad de inhibir tanto CLpro como la replicación viral en concentraciones del orden sub- $\mu$ M.



1: X = S tiosemicarbazida  
 2: X = Se selenosemicarbazida

3: X = S, Tiosemicarbazona  
 4: X = Se, Selenosemicarbazona

Comp	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R (%)	Comp	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R (%)
3a	S	2-Acetilpirrolil	Me	H	7	4a	Se	5-Bromosalicil	H	H	44
3b	S	5-Clorosalicil	H	H	18	4b	Se	5-Clorosalicil	H	H	16
3c	S	5-Bromosalicil	H	H	18	4c	Se	2-Aminoacetil	H	H	6
3d	S	5-Bromosalicil	H	Me	56	4d	Se	3-Bromoacetofenil	Me	H	38
3e	S	5-Bromosalicil	H	Et	22	4e	Se	3-Bromobenziliden	H	H	51
3f	S	3-Bromoacetofenil	Me	H	48	-	-	-	-	-	-

El objetivo de este trabajo es el diseño y síntesis de nuevas tio y selenosemicarbazonas como posibles inhibidores de 3CLpro. Primero se prepararon los análogos azufrados **3a-f** mediante la condensación del carbonilo correspondiente y tiosemicarbazida **1** en un

reactor Monowave 50 Anton Paar. Se obtuvieron las tiosemicarbazonas **3a-f** con rendimientos de buenos a moderados (Tabla). Para la preparación de selenosemicarbazonas fue necesario sintetizar la selenosemicarbazida **2** de partida. Esto se hizo a partir de **1** mediante una S alquilación con MeI, seguida de la sustitución de SME por el selenuro formado *in situ* a partir de Se<sup>0</sup> y NaBH<sub>4</sub>, para dar **2** (69%). Las selenosemicarbazonas **4a-e**, se prepararon de manera análoga a las tiosemicarbazonas **3**. Todos los compuestos fueron evaluados a una concentración de 25  $\mu$ M frente a 3CLpro. Las tiosemicarbazonas presentaron menor actividad que sus correspondientes análogos selenosemicarbazonas. El compuesto **4a** fue el que presentó mayor actividad de la serie obteniéndose un 100% de inhibición a 25  $\mu$ M.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Dömling, A.; Gao, L. *Chem*, **2020**, 6, 1283-1295.

<sup>[2]</sup> Pizzo, C., et al. *MedChemComm*, **2012**, 3, 362-368.



## DERIVADOS DE TIOACETANILIDA: SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITIROSinASA

José O. G. Lezama<sup>1</sup>; Mariana E. Danilovich<sup>1</sup>; María R. Alberto<sup>1</sup>; Mario E. Arena<sup>1</sup>; Francisco M. Garibotto<sup>2</sup>; José A. Bombasaro<sup>2</sup>; Norma L. Robles<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Biotecnología Farmacéutica y Alimentaria (INBIOFAL) CONICET–UNT, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán; San Miguel de Tucumán, 4000, Argentina, inbiofal@tucuman-conicet.gov.ar

<sup>2</sup> Instituto Multidisciplinario de Investigaciones Biológicas de San Luis (IMIBIO-SL) CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis (UNSL), San Luis, 5700, Argentina

<sup>3</sup> Instituto de Química del Noroeste (INQUINOA) CONICET–UNT, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología, Universidad Nacional de Tucumán (UNT), San Miguel de Tucumán, 4000, Argentina

### Palabras claves: TiroSinasa, Tioacetanilida, Docking molecular

La tiroSinasa, también conocida como polifenol oxidasa, es una enzima implicada en la ruta de síntesis de melanina (pigmento responsable del color de la piel, los ojos y el cabello de los mamíferos y del oscurecimiento de frutas y verduras). Además, está asociada a la formación de algunos trastornos dermatológicos, como la hiperpigmentación, las pecas, el melasma y a enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. La obtención de nuevos compuestos inhibidores de tiroSinasa se ha vuelto de gran interés por sus aplicaciones industriales, farmacéuticas/cosméticas y medicinales. Uno de los inhibidores más conocido de la enzima es la feniltiourea (PTU), quien exhibe una gran similitud estructural con la tioacetanilida, por lo que presenta un potencial interesante como regulador de la actividad tiroSinasa <sup>[1]</sup>. El objetivo de este trabajo fue evaluar la capacidad de dos derivados sintéticos de tioacetanilida, *p*-fluorotioacetanilida y *p*-hidroxitioacetanilida <sup>[2]</sup>, de inhibir la actividad tiroSinasa. Los derivados de tioacetanilida se sintetizaron por reacción de tianación de las correspondientes acetanilidas, utilizando como agente tianante P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>/HMDO y diclorometano como solvente, y fue llevada a cabo en un horno reactor microondas. Se calculó la concentración de muestra capaz de inhibir el 50% de la actividad de la enzima (Cl<sub>50</sub>) a partir de las curvas dosis respuesta (porcentaje de inhibición vs diferentes concentraciones de muestra). Como control positivo de inhibición se utilizó PTU. Por otro lado, se realizaron estudios cinéticos variando las concentraciones de sustrato y de inhibidor a una concentración fija de enzima. A partir del diagrama de la doble recíproca de Lineweaver-Burk (1/V vs 1/S) se determinó el tipo de inhibición. También se calculó la constante de Michaelis-Menten (K<sub>m</sub>), la constante de inhibición del inhibidor con enzima libre (K<sub>i</sub>) y la constante de inhibición del inhibidor con el complejo enzima-sustrato (K<sub>iS</sub>). Para poder predecir los modos de unión enzima-sustrato, se llevaron a cabo simulaciones de docking con el programa Autodock Vina utilizando la estructura de la tiroSinasa de hongos (ID PDB: 2Y9X). La síntesis de los derivados de tioacetanilida se llevó a cabo de manera rápida y con muy buenos rendimientos por tianación de acetanilidas. Los compuestos mostraron una potente inhibición de la enzima tiroSinasa, Cl<sub>50</sub> = 13 μM para *p*-fluorotioacetanilida y Cl<sub>50</sub> = 0,77 μM para *p*-hidroxitioacetanilida frente a Cl<sub>50</sub> = 0,72 μM para PTU. Los valores de K<sub>i</sub> y K<sub>iS</sub> fueron de 0,4 μM para *p*-fluorotioacetanilida y de 0,2 y 0,22 μM para *p*-hidroxitioacetanilida, indicando una inhibición del tipo no competitiva y mixta, respectivamente. Los estudios de docking predicen que el grupo carbotioamida es el que interactúa con el centro catalítico de la enzima.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> J. Choi; S.J. Park; J.G. Jee. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 106, 157–166.

<sup>[2]</sup> J.O.G. Lezama; M.E. Arena; N.L. Robles. *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1295, 136652.

## SÍNTESIS DE GLICOSIL PIRAZOLES COMO POTENCIALES AGENTES ANTITUMORALES

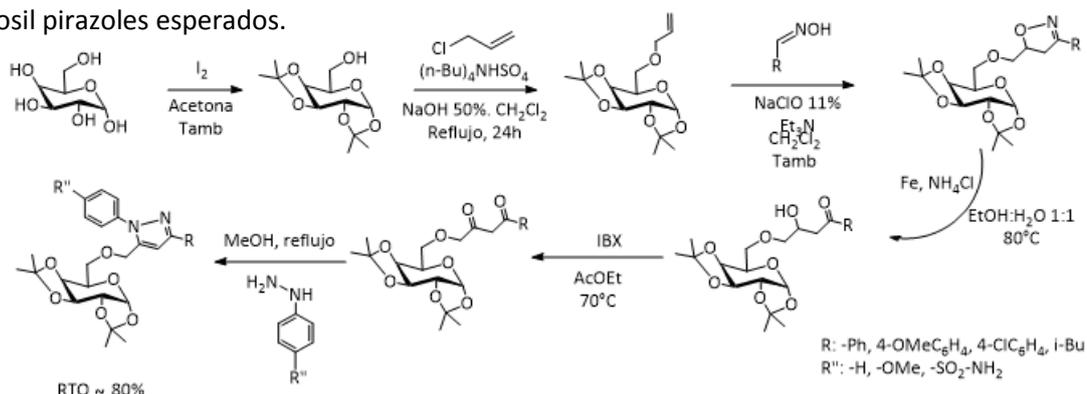
Ivan Alejandro Barri; Pedro Alfonso Colinas

GICAR, CEDECOR, (UNLP-CICBA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115 (1900), La Plata, Buenos Aires, Argentina, pcolinas@quimica.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** carbohidratos, heterociclos, cáncer

El núcleo de pirazoles representa una familia de compuestos de gran versatilidad en la industria farmacológica, con una amplia gama de aplicaciones biológicas reportadas, incluyendo su uso como antimicrobianos, antifúngicos, antiinflamatorios, antitumorales, entre otros.<sup>[1]</sup> El objetivo de este trabajo es la obtención de *O*-glicosil pirazoles a fin de evaluar su actividad biológica como inhibidores de las isozimas de anhidrasa carbónica en células tumorales.

Sólo existe una secuencia sintética desarrollada para este tipo de compuestos a partir de *O*-glicosil imidatos que proporciona los anómeros  $\alpha$ .<sup>[2]</sup> En nuestro caso, la obtención de los glicosil pirazoles parte de la protección de D-glucosa o D-galactosa con acetona para formar isopropiliden glicósidos que luego reaccionaron con cloruro de alilo en medio básico formando alil glicósidos. Estos últimos forman isoxazolininas con oximas derivadas de aldehídos aromáticos o alifáticos, las cuales se redujeron a 1,3-hidroxicetonas con hierro y cloruro de amonio. Las hidroxicetonas fueron oxidadas con ácido iodoxibenzoico (IBX) para formar las correspondientes 1,3-dicetonas. La reacción de estas dicetonas con derivados de fenilhidrazina en metanol a reflujo dieron por resultado los glicosil pirazoles esperados.



Cada una de las etapas de la metodología sintética mostraron rendimientos mayores al 70%, siendo mayor al 80% en el caso de glicosil pirazoles. Todos los productos fueron aislados y purificados de manera satisfactoria. Se realizaron estudios de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para todos los glicósidos sintetizados, lo cual permitió caracterizarlos de manera adecuada. Los productos finales se encuentran siendo evaluados por su actividad frente a las isozimas de anhidrasa carbónica.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Naim M. J.; Alam O.; Nawaz F.; Alam M. J.; Alam P. J.; *Pharm. Bioall. Sci.*, **2016**; 8(2), 17.

<sup>[2]</sup> Hoffmann, M. G.; Schmidt, R. R.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 1985 (12), 2403-2419.

## EN LA BATALLA CONTRA EL CHIKUNGUNYA: AVANZANDO EN LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE UN POTENCIAL AGENTE ANTIVIRAL

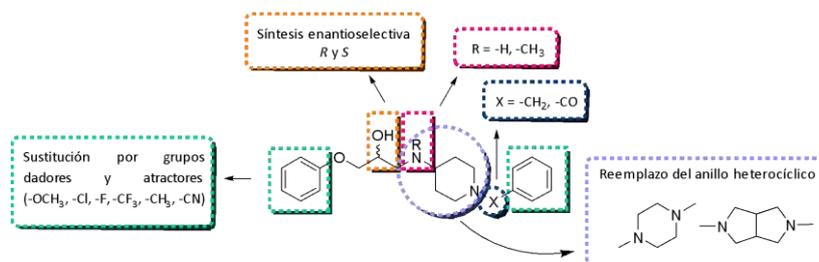
Tamara J. B. Vázquez,<sup>1</sup> Daniel V. Laura,<sup>1</sup> Daniela M. Fidalgo,<sup>1</sup> Agostina Mazzeo,<sup>1</sup> Eliana Castro,<sup>2</sup> Leandro Battini,<sup>1,2</sup> Diego E. Álvarez,<sup>2</sup> Mariela Bollini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones en Bionanociencias, CIBION-CONICET, CABA, C.P 1425, Argentina, jimenebeleen@gmail.com.

<sup>2</sup> Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (IIB), UNSAM-CONICET, San Martín, Buenos Aires, C.P. 1650., Argentina.

**Palabras claves:** chikungunya, antiviral, glicoproteína

El chikungunya es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes* infectados que afecta a todos los grupos de edad y a ambos géneros. La entrada de chikungunya a las células susceptibles está mediada por dos glicoproteínas virales, las proteínas de envoltura E1 y E2, que se asocian formando un complejo, razón por la cual representa un blanco atractivo para el diseño racional de agentes antivirales inhibidores de la infección de chikungunya. En un trabajo anterior, mediante un proceso de *screening* virtual y refinamiento molecular, se identificó la molécula prometedora **LB-16**, que ha demostrado actividad antiviral y seguridad en ensayos *in vitro*.<sup>[1]</sup> A partir de esta molécula se propuso llevar a cabo el diseño y síntesis de 33 derivados con el propósito de potenciar la actividad antiviral (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema resumen de los derivados de LB-16 sintetizados.

Por otro lado, este compuesto presenta un centro quiral, dando lugar a dos enantiómeros que podrían presentar distintos perfiles farmacodinámicos, farmacocinéticos y de toxicidad. Por estas razones, se planteó efectuar la síntesis y estudio biológico de cada uno de ellos, estableciendo la relación enantiomérica mediante <sup>1</sup>H-RMN, empleando un agente de solvatación quiral.<sup>[2]</sup> A partir de esta metodología se estimó un 90 % de pureza enantiomérica. También, durante el escalado del proceso de síntesis de **LB-16**, se buscó aislar las impurezas generadas, caracterizarlas y poner a punto el método de determinación de pureza del producto final.

Finalmente, la mayoría de los derivados sintetizados mantuvieron una actividad similar a **LB-16**. Sin embargo, se observó una merma en la actividad en aquellos compuestos en el que el N perteneciente al grupo β-amino alcohol se encuentra sustituido, y en aquel en el cual el grupo X se reemplaza por un grupo carbonilo. Estos resultados sugieren que estos grupos resultan esenciales en la interacción con la glicoproteína viral.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Battini, L.; Fidalgo, D. M.; Álvarez, D. E.; Bollini, M. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 1503–1518.

<sup>[2]</sup> Pazos, Y.; Leiro, V.; Seco, J.; Quiñoá, E.; Riguera. *Tetrahedron-asymmetry* **2004**, *15*, 1825–1829.

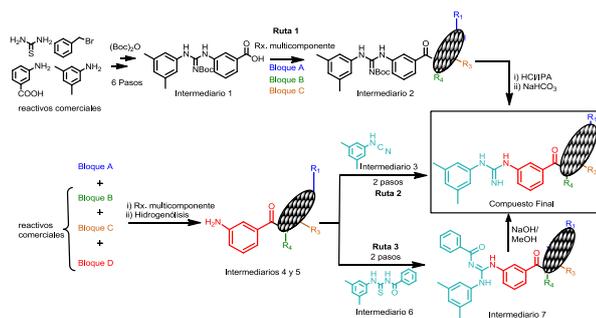
## AVANCES EN LA SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MOLÉCULAS PROMETEDORAS PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS HEPÁTICAS

Daniela B. Vera<sup>1</sup>, Ana Bellomo<sup>1,3</sup>, Malena Manzi<sup>2,3</sup>, Lucía Gandolfi Donadío<sup>1,3</sup>, María J. Comin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Dto. Ingredientes Activos y Biorrefinerías, INTI, San Martín, 1650, Argentina, <sup>2</sup> Dto. Desarrollo Analítico y Control de Procesos-SOlyS-GODTeI-INTI, Buenos Aires, 1650, Argentina, <sup>3</sup> CONICET. dvera@inti.gov.ar

**Palabras claves:** Cáncer, Rac1, Reacción multicomponente

El hepatocarcinoma es la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo.<sup>[1]</sup> Las opciones terapéuticas disponibles hasta el momento son muy limitadas, lo que evidencia la necesidad de buscar nuevos tratamientos. La proteína Rac1 es un blanco molecular validado para el tratamiento del cáncer y otras patologías. En la búsqueda de candidatos a fármacos que posean actividad sobre dicha proteína, nuestro equipo de trabajo desarrolló los compuestos **1A-116** y **1D-142**.<sup>[2,3]</sup> Posteriormente, se sintetizó una biblioteca de 16 moléculas derivadas, que fue evaluada en ensayos de proliferación celular en líneas tumorales humanas. Se detectaron 6 compuestos con actividad biológica dependiente de la dosis, e incluso más potentes que los inhibidores conocidos y previamente desarrollados, y se seleccionaron los 4 más promisorios para avanzar con estudios preclínicos y desarrollar rutas de síntesis escalables.<sup>[4]</sup> Para la síntesis a escala laboratorio, se ensayaron tres rutas basadas en una reacción multicomponente.



La **Ruta 3** se ha identificado como la más propicia para el escalado, y se está llevando a cabo un proceso de optimización de las reacciones involucradas en ella incluyendo el uso de la herramienta HTS (*High Throughput Screening*) entre otras estrategias, para la obtención de un proceso más robusto y compatible con escala industrial.<sup>[5]</sup>

Este camino sintético se está utilizando para producir lotes a escala 5-10 g, y avanzar en los estudios preclínicos: evaluación de actividad biológica *in vivo* e *in vitro*, solubilidad, estabilidad, etc.

En este trabajo se presentarán los avances logrados en la optimización y el escalado del proceso, así como la caracterización analítica de los intermediarios y compuestos finales.

### Referencias:

- [1] <https://gco.iarc.fr/>
- [2] Cardama, G. et al. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2014**, 14, 840-851.
- [3] Ciarlantini, M.S. et al. *Chem. Med. Chem.*, **2021**, 16 (6), 1011-1021.
- [4] Vera D. et al. *XXXV Jornadas Multidisciplinarias de Oncología Instituto Roffo*, **2022**, Póster 0134.
- [5] Shevlin, M. et al. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2017**, 8, 6, 601-607

## DISEÑO Y EVALUACION DE FENANTRIDIN-6(5H)-ONAS COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

Micaela A. Cuellar,<sup>a</sup> José M. Padrón,<sup>b</sup> Silvia M. Barolo<sup>a</sup> y María E. Budén<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, XHUA5000, Córdoba, Argentina. [micaela.cuellar.651@unc.edu.ar](mailto:micaela.cuellar.651@unc.edu.ar) <sup>b</sup>BioLab, Instituto Universitario de Bio-Organica Antonio González" (IUBO-AG), Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN), Universidad de La Laguna. C/ Astrofísico Francisco Sánchez 2, La Laguna Islas Canarias, España.

### Palabras claves: Heterociclos, antiproliferativos, síntesis

Las fenantridin-6(5H)-onas (**1**) son heterociclos que se encuentran en varios productos naturales y compuestos biológicamente activos que presentan importantes propiedades farmacológicas como anticancerígenos, tratamientos antibacterianos, entre otros.<sup>[1]</sup> En la Figura 1 se encuentran dos derivados bioactivos de fenantridinonas: oxinitidina (**2**) y ARC-111 (**3**), los cuales se encuentran reportados como agentes antitumorales frente a las líneas celulares MDA MB 435 (mama)<sup>[2]</sup> y HCT-8 (colon),<sup>[3]</sup> respectivamente.

Debido a la relevancia farmacológica de estos heterociclos nitrogenados, es necesario el desarrollo de protocolos sintéticos que eviten el uso de temperaturas elevadas, metales de transición y solventes o ligandos tóxicos. Por lo tanto, hemos desarrollado de una nueva metodología para la síntesis de fenantridinonas a través de una reacción de fotociclización intramolecular mediante una funcionalización C-H.<sup>[4]</sup> Finalmente, se evaluó la actividad antiproliferativa *in vitro* de los compuestos sintetizados frente a las líneas celulares de tumores sólidos humanos: A549 (pulmón), HBL-100 (mama), HeLa (cuello uterino), SW1573 (pulmón), T-47D (mama) y WiDr (colon), empleando el protocolo del Instituto Nacional de Cáncer. Resultados preliminares han permitido identificar cuatro fenantridinonas con actividad moderada o baja, mostrando valores de IC<sub>50</sub> entre 26 y 83 μM en

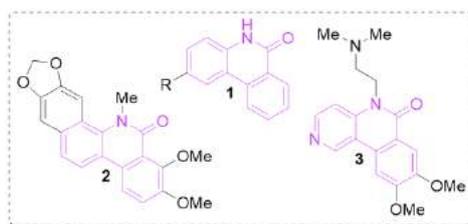


Figura 1: Derivados bioactivos de fenantridin-6(5H)-onas

Tabla 1: Actividad antiproliferativa (IC<sub>50</sub> en μM)

Comp.	R	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
<b>1a</b>	H	47 ± 6.8	58 ± 12	49 ± 7.9	54 ± 10	53 ± 9.8	48 ± 13
<b>1b</b>	OMe	27 ± 4.8	34 ± 8.5	26 ± 3.3	28 ± 9.7	31 ± 8.4	31 ± 7.9
<b>1c</b>	Me	37 ± 7.5	44 ± 9.8	39 ± 8.0	47 ± 18	35 ± 16	32 ± 12
<b>1d</b>	F	73 ± 34	77 ± 34	76 ± 36	>100	83 ± 35	>100

algunas líneas celulares (Tabla 1).

A partir de los resultados obtenidos hasta el momento, se plantea la posibilidad de realizar modificaciones químicas, en la estructura de las diferentes fenantridinonas sintetizadas, que permitan incrementar los valores de actividad antiproliferativa encontrados.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Aleti, R. R.; Festa, A. A.; Voskressensky, L. G.; Van der Eycken, E. V.; *Molecules*, **2021**, 26, 5560 - 5581.

<sup>[2]</sup> Ruchelman, A. L.; Kerrigan J. E.; Li, T.-K.; Zhou, N.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 3731 - 3742

<sup>[3]</sup> Li, T. K.; Houghton, P. J.; Desai, S. D.; Daroui, P.; Liu, A. A.; Hars, E. S.; Liu, L. F.; *Cancer research*, **2023**, 63, 8400 - 8407.

<sup>[4]</sup> Cuellar, M. A.; Heredia, M. D.; Brarda, G.; Barolo, S. M.; D. Vázquez, E. D.; Uberman P. M.; Martín, S. E.; Budén, M. E.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2023**, 26, e202300361.

## SULFONAMIDAS COMO POSIBLES AGENTES ANTIVIRALES PARA COMBATIR EL DENGUE

Eibber J. García Manzano,<sup>a</sup> María E. Budén,<sup>a</sup> Mariela Bollini,<sup>b</sup> Daniela Fidalgo,<sup>b</sup> Sandra E. Martín,<sup>a</sup> y Silvia M. Barolo.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, XUA5000. Argentina. e-mail: eibbergarcia@mi.unc.edu.ar.

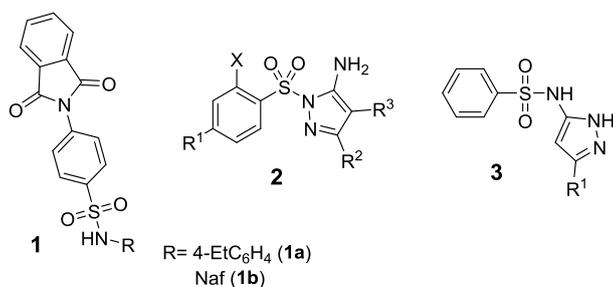
<sup>b</sup> Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION)-CONICET, Laboratorio de Química Medicinal, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

**Palabras claves:** Dengue, antiviral, proteasa.

El dengue, enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, afecta a millones de personas en regiones tropicales y subtropicales. La falta de un tratamiento efectivo, junto con la creciente resistencia viral a los medicamentos, destaca la necesidad de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos.

Las sulfonamidas, con su amplio espectro de actividades biológicas,<sup>1</sup> representan una esperanza innovadora en la lucha contra el dengue y otras enfermedades virósicas. Kumar y colaboradores, evaluaron la actividad antiviral *in vitro* de ciertos derivados de sulfonamidas (estructuras **1a** y **1b**, esquema 1), demostrando su eficacia contra el virus del dengue.<sup>2</sup>

En este trabajo hemos logrado sintetizar exitosamente más de 20 novedosas sulfonamidas derivadas de 5-aminopirazoles (estructuras **2** y **3**, esquema 1), con el fin de identificar moléculas pequeñas que presenten actividad viral contra el virus del dengue. Estos derivados fueron utilizados para analizar su actividad antiviral *in vitro* frente a la proteasa principal del virus del dengue (Dv2Pro). Se llevó a cabo un análisis de inhibición para determinar el % de actividad relativa de la proteasa en presencia de 20 diferentes derivados de sulfonamidas. Aunque no se observó una actividad antiviral significativa frente a la proteasa Dv2Pro en la mayoría de los compuestos (70.1 - 124  $\mu$ M), es notable la actividad de los productos **3a**, **2a** y **2b** (tabla 1). Estos resultados sugieren la posibilidad de realizar modificaciones estructurales en dichos compuestos con el objetivo de potenciar su actividad antiviral.



Esquema 1

Tabla 1

<b>1b</b>				<b>iv. proteasa</b>
				0.1 $\pm$ 2.2
				6.4 $\pm$ 4.3
<b>2b</b>		6H <sub>4</sub>		9.2 $\pm$ 7.3

### Referencias:

[1] Khan, F. A.; Mushtaq, S.; Naz, S.; Farooq, U.; Zaidi, A.; Bukhari, S. M.; Rauf, A.; Mubarak, M. S. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 818-830.

[2] Timiri, A. K.; Subasri, S.; Keshewani, M.; Vishwanathan, V.; Sinha, B. N.; Velmurugan, D.; Jayaprakash, V. *Bioorg. Chem.* **2015**, *62*, 74-82.

## SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DEL INDOL COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA I

Juliana Esteche,<sup>a</sup> Natividad Bejarano,<sup>a</sup> Martina Pico Terrero,<sup>a</sup> Leticia Lafuente,<sup>b</sup> Elizabeth Lewkowicz,<sup>b</sup>  
Agustín Ponzinibbio,<sup>a</sup> Alejandra V. Quiroga.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> CEDECOR (UNLP, CICPBA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina.

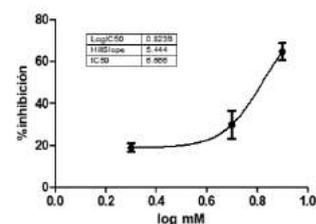
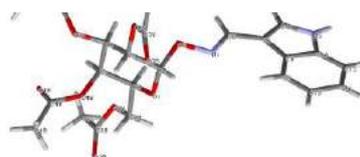
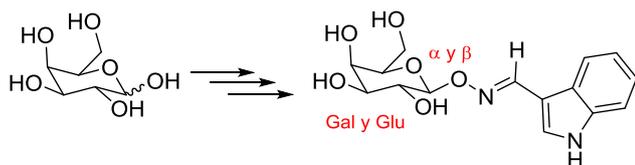
<sup>b</sup> LByQAN, Departamento de Ciencia y Tecnología, UNQ, Bernal, 1876 Argentina

<sup>c</sup> CIDCA (UNLP, CONICET), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina.

julianaesteche@gmail.com

**Palabras claves: O-N-Glicósidos, Angiotensina, Antihipertensivo**

Los compuestos bioactivos que actúan como inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I (ECA I) han permitido grandes avances en las terapias de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca.<sup>[1]</sup> En los últimos años numerosas investigaciones han surgido con el objetivo de ampliar la diversidad molecular de compuestos con potencial actividad inhibitoria, incluyendo varios derivados del indol.<sup>[2]</sup> En el presente trabajo, se planteó la síntesis de nuevos glicósidos, que presentan en su aglicona un indol. Se logró obtener una familia de cuatro moléculas derivadas tanto de la D-Glucosa como de la D-Galactosa, utilizando el indol-3-carboxialdehído como aglicona heterocíclica. Una vez obtenidos estos compuestos, se realizaron diversos estudios estructurales de las moléculas, incluyendo RMN y difracción de rayos X así como también estudios de actividad inhibitoria de la ECA I. En primer lugar, se llevó a cabo una ruta sintética para obtener regioselectivamente los aminoglicósidos ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Luego, se realizó la reacción de condensación entre la amino-4-O-acetil-D-glucosa (o D-galactosa) y el indol-3-carboxialdehído obteniendo éteres de oxima diastereoselectivamente (E) para luego desproteger los mismos obteniendo los O-N-glicósidos a estudiar. Todos los compuestos purificados y caracterizados fueron estudiados como inhibidores de ECA I. De la familia de compuestos sintetizada, se encontró que dos de las moléculas, el derivado  $\alpha$  de la D-glucosa y  $\beta$  de la D-galactosa, mostraron actividad inhibitoria moderada: IC<sub>50</sub>= 6,66 mM y 6,94 mM respectivamente.



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Izzo, J. L.; Weir, M. R. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, **2011**, 13, 667–675.

<sup>[2]</sup> Danilenko, A. V.; Volov, A. N.; Volov, N. A.; Platonova, Y. B.; Savilov, S. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2023**, 90, 129349.

## SÍNTESIS DE 4(3H)-QUINAZOLINONAS PROMOVIDA POR POLIFOSFATO DE TRIMETILSILILO (PPSE)

Nadia Gruber, **Mariana L. Cambiaso**, Natalia B. Kilimciler, Emiliano E. Burin, Liliana R. Orelli, Jimena E. Díaz

Cátedra de Química Orgánica II, Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1113, Argentina, [mariancambiaso@gmail.com](mailto:mariancambiaso@gmail.com)

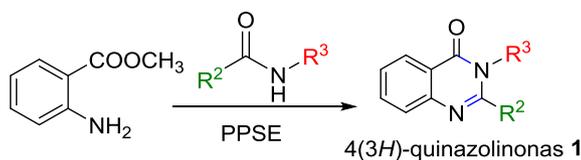
### Palabras claves: Quinazolinonas, PPSE

El núcleo 4(3H)-quinazolinona constituye un heterocíclico presente en un gran número de compuestos con actividades biológicas diversas. Se ha reportado su actividad antihipertensiva, antimicrobiana, antihiperlipidémica, antiinflamatoria y anticonvulsivante, entre muchas otras.<sup>[1]</sup> Si bien existe un gran número de métodos de síntesis desarrollados para estos heterociclos, muchos de estos procedimientos presentan limitaciones significativas: involucran múltiples pasos de síntesis, requieren reactivos o catalizadores costosos o tóxicos, condiciones drásticas, tiempos largos de reacción o precursores de difícil obtención.<sup>[2]</sup> Debido a la importancia terapéutica de este núcleo, resulta interesante el desarrollo de una ruta sintética que supere estas limitaciones y permita obtener los compuestos con una gran variabilidad estructural que permita farmacomodular el núcleo de la quinazolinona.

En vistas de la enorme relevancia biológica de las quinazolinonas y siguiendo con nuestra investigación sobre síntesis de heterociclos nitrogenados empleando ésteres del ácido polifosfórico,<sup>[3]</sup> se puso a punto una estrategia de preparación de 4(3H)-quinazolinonas **1** empleando amidas secundarias, antranilato de metilo y polifosfato de trimetilsililo (PPSE) en ausencia de solvente. Se llevó a cabo una exhaustiva optimización de las condiciones de reacción variando precursores, ácido de Lewis empleado, temperatura, tiempos de reacción y concentración de los reactantes. Las condiciones de reacción elegidas permiten obtener los compuestos con rendimientos en muchos casos cuantitativos y admiten la síntesis de heterociclos con sustituyentes con distintas características estéricas y electrónicas. Además se llevaron a cabo algunos experimentos preliminares para poner

a punto una síntesis *one-pot* de los compuestos a partir de una amina primaria, un ácido carboxílico y antranilato de metilo. En este caso, la amida secundaria se formaría *in situ* y se reducirían los pasos de la ruta sintética aumentando la eficiencia de la misma. En conclusión, se desarrolló un

método de síntesis versátil y eficiente de 4(3H)-quinazolinonas que permite obtener dichos heterociclos en condiciones sencillas, con gran variedad estructural y a partir de precursores fácilmente asequibles.



### Referencias:

<sup>1</sup> Borah, B.; Swain, S.; Patat, M.; Chowhan, L. R. *Front. Chem.*, **2022**, 10.

<sup>2</sup> Phakhodee, W.; Wangngae, S.; Pattarawarapan, M. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 8058–8066.

<sup>3</sup> Kilimciler, N. B.; Palavecino, N. M.; Gruber, N.; Vega, D. R.; Orelli, L. R.; Díaz, J. E. *J. Org. Chem.*, **2023**, DOI: 10.1021/acs.joc.2c02558.

## QUIMICA DEL JENGIBRE. SINTESIS DE ANALOGOS DE ZINGERONA Y DEHIDROZINGERONA COMO POTENCIALES ANTIMICROBIANOS

Gabriel Sagrera<sup>1,2</sup>, Sebastián Alvarez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química

<sup>2</sup>Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias

Universidad de la República, Montevideo, C.P. 11400, Uruguay.

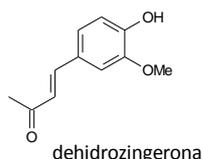
gjsagrera@gmail.com

### Palabras claves: jengibre, dehidrozingerona, síntesis.

El jengibre (*Zingiber officinale*) contiene gran variedad de compuestos (gingeroles, shogaoles, zingerona, dehidrozingerona) que poseen diversas actividades biológicas.<sup>[1]</sup>

En particular, la dehidrozingerona, 4-(4-hidroxí-3-metoxifenil)-3-buten-2-ona, posee diversas actividades biológicas (antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas). Recientemente se ha reportado la síntesis de análogos de la dehidrozingerona, encontrando que la actividad antimicrobiana contra bacterias y hongos depende de la presencia del grupo 4-OH libre y disminuye en el orden H > Me, Et > Pr, Bu, Bn (estos últimos inactivos).<sup>[2]</sup>

A los efectos de determinar la importancia de los grupos fenólicos libres, en este trabajo se describe la síntesis de una serie de análogos de dehidrozingerona de estructura general  $H_3C-CO-CH=CH-Ar$ , donde el grupo arilo se encuentra sustituido con grupos fenólicos en diferentes posiciones. Los compuestos fueron preparados por condensación aldólica entre acetona y los correspondientes benzaldehídos sustituidos. Algunos de estos benzaldehídos no estaban disponibles en el laboratorio, por lo que fueron sintetizados. Por otra parte, se realizó la síntesis de los correspondientes análogos de zingerona, de estructura general  $H_3C-CO-CH_2-CH_2-Ar$ , por hidrogenación de los anteriores, con el objeto de determinar la importancia del doble enlace. Todos los compuestos fueron obtenidos con buenos rendimientos y estado de pureza. Fueron purificados por recristalización o cromatografía en columna y caracterizados espectroscópicamente por RMN (resonancia magnética nuclear) y EM (espectrometría de masas).



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Semwal, R. B.; Semwal, D. K.; Combrinck, S.; Viljoen, A. M. *Phytochemistry* **2015**, 117, 554-568.

<sup>[2]</sup> Muskinja, J.; Ratkovic, Z.; Rankovic, B.; Kosanic, M. *Kragujevac J. Sci.* **2016**, 38, 97-106.



## SINTESIS DE CARBOXICALCONAS COMO POTENCIALES AGENTES ANTIBACTERIANOS

Gabriel Sagrera<sup>1,2</sup>, Nicolás Caballero<sup>1</sup>, Matías Amaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química

<sup>2</sup>Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias  
Universidad de la República, Montevideo, C.P. 11400, Uruguay.

gjsagrera@gmail.com

### Palabras claves: antimicrobianos, chalconas, síntesis.

El desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos contra diferentes microorganismos patógenos es importante pues las enfermedades infecciosas son todavía una causa importante de muerte. Aun cuando en las últimas décadas las industrias farmacéuticas han producido un número importante de antibióticos “nuevos”, estos son simplemente modificaciones de estructuras ya existentes. No se ha introducido en el mercado ninguna estructura nueva de antibióticos en casi 40 años desde la aparición del ácido nalidíxico en 1962 hasta el linezolid en el 2000. Además, la resistencia de las bacterias hacia estas drogas ha aumentado, y han aparecido cepas multiresistentes. Como consecuencia, es imperativo el descubrimiento de nuevas clases de antibióticos.<sup>1</sup>

Las chalconas son una familia de flavonoides que poseen una estructura general del tipo PhA-CO-CH=CH-PhB, donde PhA y PhB son anillos aromáticos. Poseen una gran variedad de actividades biológicas entre ellas antifúngicas, y antibacterianas. La baja solubilidad de las chalconas ha sido uno de los mayores obstáculos en el desarrollo de este tipo de compuestos como drogas utilizables. Se ha reportado que la presencia de grupos OH o COOH en este tipo de moléculas aumentan la solubilidad. La licochalcona A, ha demostrado una buena actividad contra bacterias Gram-positivas. En este compuesto, el grupo 4'-OH junto con el sustituyente lipofílico en el anillo B son fundamentales para lograr este efecto. Además, se ha reportado que diversas chalconas sustituidas con grupos COOH libres poseen actividades antimicrobianas.

La síntesis se realizó por condensación aldólica entre los correspondientes precursores (acetofenonas y benzaldehídos adecuadamente sustituidos). Todos los compuestos fueron obtenidos buenos con rendimientos y estado de pureza. Fueron purificados por recristalización o cromatografía en columna y caracterizados espectroscópicamente por RMN (resonancia magnética nuclear) y EM (espectrometría de masas).

Se evaluó la actividad antimicrobiana de las chalconas frente a 4 microorganismos : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus Níger*. Ensayo de difusión en agar: Catorce de los compuestos evaluados presentaron inhibición del crecimiento de la bacteria *S. aureus*. No se observó inhibición del crecimiento de los demás microorganismos evaluados. Determinación de concentración inhibitoria mínima : Se determinó CIM de los catorce compuestos que presentaron halo de inhibición en el método de difusión en agar, obteniéndose valores de hasta 31 µg/ml.

### Referencias:

[1] Coates, A.; Hu, Y.; Bax, R.; Page, C. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 895-910.

## SÍNTESIS DE *O*-GLICOSIL ISOXAZOLES COMO POTENCIALES INHIBIDORES SELECTIVOS DE ANHIDRASA CARBÓNICA

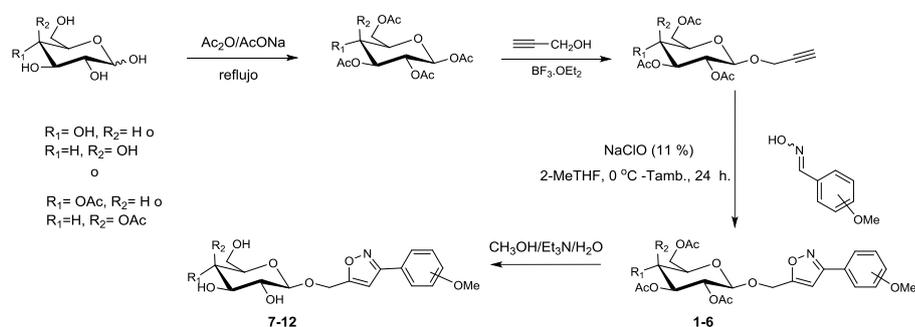
Macarena S. Le Pors, Leonardo Riafrecha, Pedro A. Colinas

CEDECOR, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, CP: 1900, pcolinas@quimica.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** cáncer, isoxazoles, glicósidos

Las células cancerosas poseen tasas elevadas de captación de glucosa y secreción de ácido láctico, incluso en presencia de  $O_2$ .<sup>[1]</sup> Debido a estas características metabólicas únicas, los tumores muestran un pH intracelular más elevado y un pH extracelular más ácido en comparación con las células normales. En base a esto se comenzó a diseñar terapias dirigidas contra el cáncer, centrándose en el pH extracelular ácido. Este es regulado por varios mecanismos como el intercambiador  $Na^+/H^+$  (NHE-1), el transportador de monocarboxilato ligado a protones, los intercambiadores  $Cl^-/HCO_3^-$  y las anhidrasas carbónicas IX y XII, sobreexpresadas en muchos tumores.

En este trabajo se describe la síntesis de una serie de *O*-glicosilmetil isoxazoles, diseñados para inhibir selectivamente las isoformas de la anhidrasa carbónica humana (*hAC*) presentes en tumores. Los *O*-glucósidos se prepararon mediante la cicloadición de óxidos de nitrilo a glucósidos de *O*-propargilo empleando una metodología “verde”, como se muestra en el esquema 1.<sup>[2]</sup> Los compuestos fueron evaluados como inhibidores de las isozimas fisiológicamente dominantes *hAC* I y II y las isozimas asociadas a tumores, *hAC* IX y XII. En este estudio se han identificado varios glucósidos como inhibidores selectivos de las *hAC* IX y XII. Por su conformación, los *O*-glucósidos también podrían ser incorporados por las células cancerosas debido a la sobreexpresión del transportador GLUT-1. Los compuestos más activos se evaluaron como agentes antiproliferativos frente a células de osteosarcoma, que sobreexpresan *hAC* IX y GLUT-1. Los resultados muestran que los glicosil isoxazoles se constituyen en compuestos líderes para una terapia dirigida contra el cáncer.<sup>[3]</sup>



Esquema 1

### Referencias:

[1] Schwartz, L. & Supuran, C. *AntiCancer Agents Med. Chem.*, **2017**, 17(2), 164-170.

[2] Le Pors M.; Barri I. *ChemistrySelect*, **2022**, 7, e202104379.

[3] Le Pors M. *ChemistrySelect*, **2022**, 8, e202300039.

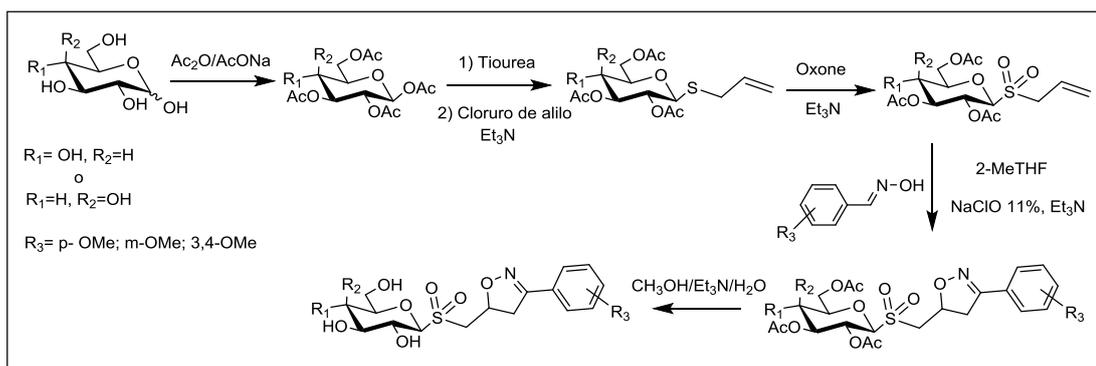
## DESARROLLO DE S-GLICOSIL ISOXAZOLINAS COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA IX Y XII

Josué M. Torres Castaño, Macarena S. Le Pors, Darío Vargas, Leonardo E. Riafrecha, Pedro A. Colinas

GICAR, CEDECOR (UNLP-CICBA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata (1900), Buenos Aires, Argentina, pcolinas@quimica.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** S-glicósidos, antitumorales, anhidrasa carbónica

En los últimos años, se ha desarrollado una estrategia para tratar el cáncer mediante la búsqueda de nuevos glicomiméticos que se dirijan selectivamente a la inhibición de las isoformas IX y XII de la anhidrasa carbónica (AC), las cuales están sobreexpresadas en células tumorales.<sup>[1]</sup> Durante varios años, nuestro grupo ha centrado sus esfuerzos en sintetizar glicomiméticos como inhibidores selectivos de estas isoformas. Con el fin de evitar que las glicosidasas hidrolicen el enlace O-glicósido del carbohidrato, se propone reemplazar el oxígeno anomérico por azufre, manteniendo así una alta estabilidad en esta analogía con una actividad biológica prácticamente inalterada. Por lo cual, se llevó a cabo la síntesis de una serie de S-glicosil isoxazolininas, donde el anillo de isoxazolina actúa como un espaciador entre el carbohidrato y el grupo metoxifenilo, farmacóforo conocido como inhibidor de la AC.



La síntesis de estos compuestos comenzó con el azúcar reductor correspondiente, que luego de la acetilación, se convirtió en tioglicósido con buenos rendimientos (80-85%). Posteriormente, se llevó a cabo una reacción con cloruro de alilo "in situ", utilizando trietilamina como catalizador. A continuación, se oxidó el azufre utilizando como agente oxidante Oxone® (65% Rend) y se realizó la cicloadición de óxidos de nitrilo a los S-alil glicósidos en un medio bifásico de bajo impacto ambiental para obtener los productos deseados (50-60% Rend).<sup>[2]</sup> Los productos obtenidos fueron desprotegidos utilizando una mezcla ternaria de MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O (80% Rend).

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Riafrecha, L. E.; Rodríguez, O. M.; Vullo, D.; Supuran, C.; Colinas, P. A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 5308-5314.

<sup>[2]</sup> Le Pors, M. S.; Barri, I. A.; Riafrecha, L. E.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Colinas, P. A. *Chemistry Select*, **2022**, *7*(4): e202104379.

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE ABIETANOS ANÁLOGOS DE PRODUCTOS NATURALES BIOACTIVOS

Luis Eduardo Rivas Rojas,<sup>1,2</sup> Alejandro Dana,<sup>1</sup> Fernando Duran,<sup>1</sup> Virginia Dansey<sup>1,2</sup>

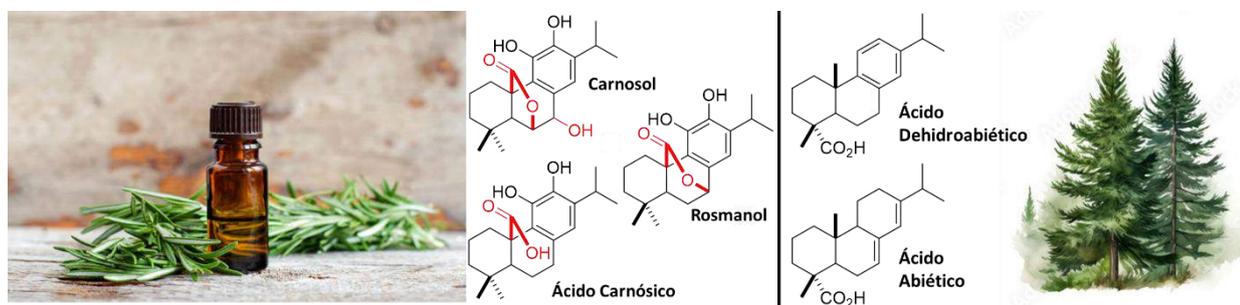
<sup>1</sup>Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. <sup>2</sup>Dpto. de Química Biológica, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria.

[luiserivas@qo.fcen.uba.ar](mailto:luiserivas@qo.fcen.uba.ar)

**Palabras claves: Productos naturales, abietanos, antitumoral.**

Los productos naturales son fuente de estructuras químicas para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.<sup>1</sup> La familia de diterpenos conocida como abietanos ha despertado interés en la investigación en Química Medicinal debido a su peculiar estructura y su abundancia en la naturaleza. Dentro de los mismos encontramos las estructuras de los ácidos abiético y carnósico, que exhiben diferentes actividades biológicas debido a la variedad de grupos funcionales y su estructura 3D característica. Por ejemplo, el ácido carnósico, extraído de especies como *Salvia Rosmarinus* y *Salvia Officinalis*, junto con el Rosmanol y el Carnosol, los cuales han demostrado una actividad citotóxica significativa contra diversas líneas celulares cancerígenas.<sup>2</sup> Sin embargo, a pesar de los avances en su investigación, sigue siendo un desafío crucial optimizar su eficacia terapéutica. Otros compuestos de origen natural son el ácido abiético y dehidroabiético provenientes de plantas coníferas (pinos), los cuales son de fácil acceso, por lo tanto considerados atractivos por los costos y bajo impacto ambiental.

En este contexto, el objetivo de este estudio es sintetizar nuevos farmacóforos antitumorales a partir de productos naturales como los abietanos ácido abiético y ácido carnósico, con el fin de explorar y potenciar su actividad citotóxica selectiva contra células tumorales.<sup>3,4</sup> Para ello, se sintetizó una quimioteca de nuevos abietanos que se ensayó en células MCF-7, MDA-MB-231 y HEK-293. A partir de estos resultados, se analizó la relación estructura-actividad para su posterior optimización.



### Referencias:

- [1] Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 770-803;
- [2] Allegra, A.; Tonacci, A.; Pioggia, G.; Musolino, C. *Nutrients*, **2020**, 12(6), 1739-1762.
- [3] Dana, Alejandro, Tesis Doctoral UBA (**2022**) [http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis\\_n7222\\_Dana](http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n7222_Dana)
- [4] Zhang, Y. ; Smuts, J. P.; Dodbiba, E.; Rangarajan, R.; Lang, J. C.; Armstrong, D. W. *Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 9305-9314.

## SÍNTESIS DE POTENCIALES HIPOGLUCEMIANTES Y ANTITUMORALES A PARTIR DE COMPONENTES DE LA BIOMASA

Aznar Ignacio, Macarena S. Le Pors, Martín J. Lavecchia, Pedro A. Colinas

GICAR, CEDECOR (UNLP-CICBA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115 (1900), La Plata, Buenos Aires, Argentina, pcolinas@quimica.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** Carbohidratos, diabetes, cáncer.

En el presente trabajo se describe la síntesis de nuevos glicosilisoxazoles y glicosiltriazaoles, utilizando métodos sintéticos accesibles y de bajo impacto ambiental a partir de carbohidratos, componentes mayoritarios de la biomasa, de fácil acceso, bajo costo, y que se caracterizan por su variada esteoquímica, biodegradabilidad y baja toxicidad. Se han aprobado más de 170 principios activos farmacéuticos (API) comerciales basados en carbohidratos en el mundo. Dentro estos se destacan la acarbosa y la sotaglifozina, empleadas para el tratamiento de la diabetes.<sup>[1]</sup>

El diseño de estos glicósidos se orienta a la búsqueda de nuevos inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa y de la anhidrasa carbónica, con el fin de obtener nuevos agentes hipoglucemiantes y/o antitumorales respectivamente. Los glicosilisoxazoles fueron obtenidos con buenos rendimientos empleando la cicloadición de óxidos de nitrilo a propargil glicósidos.<sup>[2]</sup> Los triazoles fueron sintetizados con muy buenos rendimientos utilizando el método de Huisgen.<sup>[3]</sup> El diseño de estos glicósidos se orienta a la búsqueda de nuevos inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa y de la anhidrasa carbónica, con el fin de obtener nuevos agentes hipoglucemiantes y/o antitumorales respectivamente.<sup>[4]</sup>

Posterior a su síntesis, se estudió el perfil inhibitorio de los glicósidos frente a la  $\alpha$ -glucosidasa y a las isozimas IX y XII de la anhidrasa carbónica, las cuales son sobreexpresadas por tejidos tumorales. Se realizaron estudios computacionales con el propósito de explicar los resultados obtenidos en los ensayos biológicos con la  $\alpha$ -glucosidasa, además de la recopilación de datos para ayudar en la búsqueda de nuevos potenciales hipoglucemiantes.

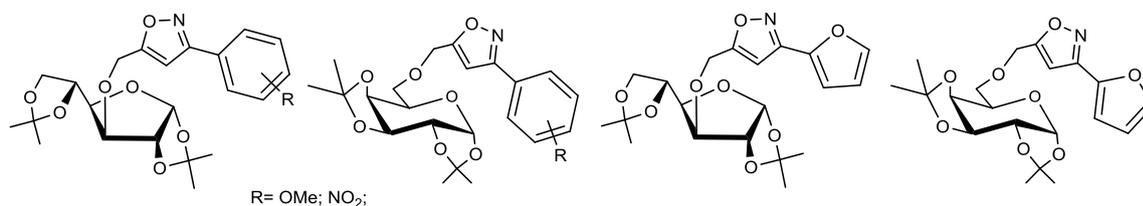


Figura 1. Glicosidos sintetizados

### Referencias:

- [1] Pan, L.; Cai, L.; Liu, C.; Liu, D.; Li, G.; Linhardt, R. J.; Yu, G. *Curr. Op. Biotechnol.*, **2021**, 69, 191–198.
- [2] Le Pors, M. S.; Barri, I. A.; Riafrecha, L. E.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Colinas, P. A. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202104379.
- [3] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.*, **2002**, 41, 2596–2599.
- [4] Ferreira, S.; Soderó, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6, 2364-2375.

## CICLOISOMERIZACIÓN EFICIENTE PARA LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE *cis*-THC

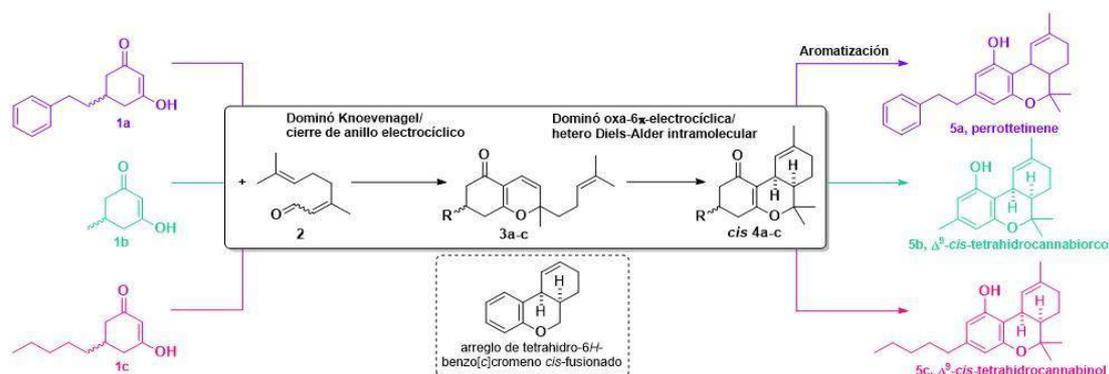
Lucía Gurgone, Tonino G. Adessi y Martín J. Riveira

Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario-CONICET, Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, Argentina. gurgone@iquir-conicet.gov.ar

**Palabras claves:** cicloisomerización, reacción dominó, *cis*-THC.

El arreglo estructural de tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromeno *cis*-fusionado se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, asociándose con una variedad de actividades biológicas en múltiples compuestos.<sup>[1]</sup> Entre ellos, el (-)-*cis*-perrottetinene ((-)-*cis*-**5a**), y su diastereoisómero no natural (-)-*trans*, han demostrado la capacidad de inhibición dependiente del receptor CB<sub>1</sub> de la biosíntesis de prostaglandinas, sugiriendo un posible uso terapéutico. Por otro lado, el Δ<sup>9</sup>-*cis*-tetrahidrocannabinol (**5b**) ha mostrado una significativa actividad citotóxica frente a las células HL60 (leucemia promielocítica humana). Para el Δ<sup>9</sup>-*cis*-THC (**5c**), componente minoritario de la planta *Cannabis sativa* L., si bien sus posibles acciones farmacológicas han sido poco exploradas, se ha determinado que es menos potente que el *trans*-THC en la activación del receptor CB<sub>1</sub>, sugiriendo la posibilidad de mantener efectos terapéuticos deseables con efectos secundarios menos pronunciados.

La reacción dominó oxa-6π-electrocíclica/hetero Diels-Alder intramolecular es una alternativa interesante para la obtención de octahidro-6*H*-benzo[*c*]cromenos, favoreciendo el estereoisómero *cis* (**4**), a partir de la isomerización de 2-isoprenil-2*H*-piranos (**3**).<sup>[2]</sup> Con el objetivo de establecer una metodología sintética sencilla hacia estos sistemas con potencial medicinal, nuestros estudios demostraron que el FeCl<sub>3</sub> actúa como un catalizador eficiente y en un solo paso para la conversión de **1** a **4**, empleando acetato de etilo como solvente.



Actualmente nos encontramos estudiando en profundidad la etapa final de aromatización que nos permitiría acceder al sistema heterocíclico de interés. Además, comenzamos un estudio sobre targets biológicos relevantes para las moléculas sintetizadas, mediante la técnica de mapeo reverso de farmacóforos.

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> (a) Gurgone, L.; La-Venia, A.; Caprioglio, D.; Riveira, M. J. *Front. Nat. Prod.*, **2023**, 2, 1225627. (b) Schafroth, M. A. et al. *J. Nat. Prod.*, **2021**, 84, 2502-2510.  
<sup>[2]</sup> Riveira, M. J.; La-Venia, A.; Mischne, M. P. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 7977-7983.

## DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE UN NUEVO COMPUESTO BORADO BASADO EN BODIPY PARA BNCT EN CÉLULAS DE MELANOMA

Oriana N. Beraldi\*<sup>1</sup>, Cristian Cascardo<sup>2,3</sup>, Verónica Mestre Ahumada<sup>3</sup>, Marina Perona<sup>3</sup>, María Silvana Olivera<sup>4</sup>, Irene Ibañez<sup>2,3</sup>, Hebe Durán<sup>2,3,5</sup> y Luciana Giordano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>CIBION-CONICET, CABA, 1425, Argentina. <sup>2</sup>INN, CNEA-CONICET, Nodo Constituyentes, Buenos Aires, 1650, Argentina.

<sup>3</sup>Gerencia de Investigación y Aplicaciones, CAC, CNEA, Buenos Aires, 1650, Argentina. <sup>4</sup>Departamento Coordinación BNCT, CAC, CNEA, Buenos Aires, 1650, Argentina. <sup>5</sup>Escuela de Ciencia y Tecnología, UNSAM, Buenos Aires, 1650, Argentina.

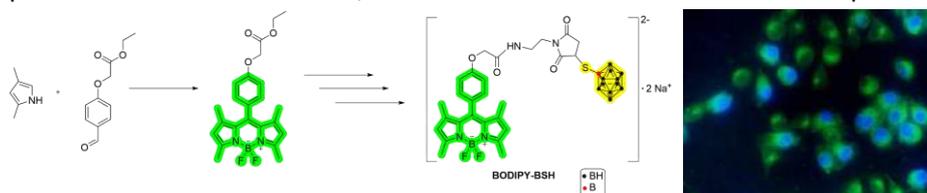
\*E-mail: [orianaberaldi@cibion.conicet.gov.ar](mailto:orianaberaldi@cibion.conicet.gov.ar)

### Palabras claves: BODIPY, BNCT, Cáncer.

La Terapia por Captura Neutrónica de Boro (BNCT)<sup>[1]</sup> es una terapia binaria que combina la acumulación selectiva de carriers de <sup>10</sup>B en células tumorales, y la posterior irradiación con neutrones para que se produzca la captura por <sup>10</sup>B, lo que genera dos partículas: <sup>7</sup>Li y  $\alpha$ . Las mismas producen efecto radiobiológico selectivamente en las células que incorporaron el <sup>10</sup>B, sin dañar el tejido normal. Aquí presentamos un nuevo agente borado para BNCT y su evaluación en células humanas de melanoma (A375). Este nuevo compuesto fue sintetizado por conjugación de un clúster de boros, sodio borocaptato (BSH), a un borodipirrometendifluoruro (BODIPY), obteniendo BODIPY-BSH en un total de 5 pasos de reacción. Los BODIPYs son fluoróforos ampliamente utilizados debido a sus propiedades fotofísicas y, además, presentan una dualidad intrínseca de fluorescencia/BNCT.

BODIPY-BSH presenta una alta solubilidad en agua, de al menos 0,05 mg/ $\mu$ L. La citotoxicidad se determinó por ensayo de MTT luego de incubar las células A375 con diferentes concentraciones del compuesto por 24 hs. No se halló citotoxicidad hasta concentraciones de 100  $\mu$ M. Las células fueron incubadas con 100  $\mu$ M de BODIPY-BSH a distintos tiempos (0-20 hs), se detectó cualitativamente la incorporación del compuesto por microscopía de epifluorescencia y se cuantificó la concentración de boro intracelular por ICP-AES. Los valores obtenidos fueron similares a los hallados en literatura para BSH y compuestos relacionados, con un máximo de incorporación de  $(3,01 \pm 1,23) \times 10^9$  átomos de <sup>10</sup>B/célula a las 2 hs de incubación. Se ensayó BNCT en células A375 luego de incubar con 100  $\mu$ M de BODIPY-BSH por 2 hs e irradiar con neutrones. Se evaluó la supervivencia mediante ensayo clonogénico, para distintas dosis de irradiación. Para dosis de 1 Gy se observó un mayor efecto para BNCT que para las células irradiadas sin tratamiento con el compuesto. Se espera optimizar el efecto de BNCT al utilizar el mismo compuesto enriquecido en <sup>10</sup>B.

Concluimos que este nuevo compuesto es un agente prometedor para BNCT, debido a su baja toxicidad y su adecuada incorporación de <sup>10</sup>B en las células, al menos en concentraciones hasta 100  $\mu$ M.



### Referencias:

[1] Barth, R.F., Codere, J.A., Vicente, M.G., Blue, T.E.; *Clin Cancer Res*, **2005**, 11, 3987-4002.

## DISEÑO Y SÍNTESIS DE DIFLUOROMETIL DIARILÉTERES CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSA EVALUADA CON MICOBACTERIÓFAGOS REPORTEROS

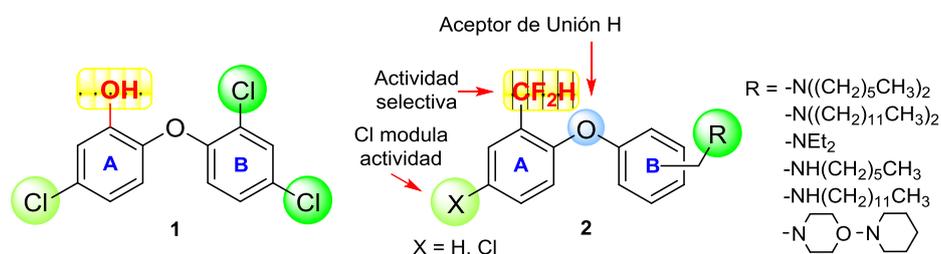
Lisandro M. Ronconi, Camila Vella, Mariana Piuri y Fernando J. Durán

Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina, ronconi.lisandro@gmail.com

**Palabras clave:** difluorometilo, compuestos antituberculosos, diariléteres.

La búsqueda de nuevas entidades químicas (**NEQ**) para hacer frente a la resistencia del patógeno *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) es un tema actualmente trascendental en materia de salud pública.<sup>(1)</sup> La síntesis de **NEQ** y el testeo de su acción biológica, para evaluar su aptitud y efectuar la optimización de moléculas líderes en tiempos cortos, son necesarios para esta problemática. Para ello, las rutas sintéticas de pocas etapas acopladas a métodos de detección de la actividad antimicobacteriana con micobacteriófagos reporteros resulta práctico, sensible, rápido y de bajo costo.<sup>(2)</sup>

Por resultados previos en el grupo de investigación, se constató que los *o*-difluorometil diariléteres análogos al Triclosán (**1**) poseen actividad antimicobacteriana. Sin embargo, estos compuestos presentan baja solubilidad comprometiendo su biodisponibilidad, siendo imprescindible una mejoría en este aspecto.<sup>(3)</sup> Partiendo de esto, en el presente trabajo se sintetizaron compuestos con grupos polares en el anillo B comenzando por una reacción de sustitución nucleofílica aromática clásica entre el fluorobenzaldehído y 3/4-hidroximetil-fenol. Los compuestos se evaluaron contra *Mtb* mc<sup>2</sup> 6230 KAN<sup>R</sup> utilizando el micobacteriófago reportero NanoLuc, pudiéndose obtener resultados en 96 h. Esto permitió encaminar rápidamente la síntesis a compuestos de determinada estructura que presentaron actividades parciales de 40-60% de inhibición al crecimiento bacteriano.



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Chan, M. WHO/OMS-Health Policy Series, **2016**, 45.

<sup>[2]</sup> Urdániz, E.; Rondón, L.; Martí, M.A.; Hatfull, G.F.; Piuri, M. Antimicrob. Agents Chemother., **2016**, 60, 3253–3256.

<sup>[3]</sup> Lapuh, M. I. Tesis doctoral, DQO-FCEN-UBA, **2019**.

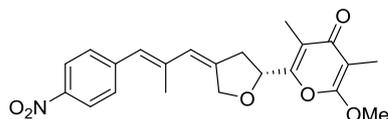
## DERIVADOS DE 4-NITRO-ESTIRENO SUSTITUIDOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICHAGÁSICA

Miguel R. Villarreal-Parra, Guillermo R. Labadie

Instituto de Química Rosario, IQUIR-CONICET-UNR, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, e-mail: villarrealparra@iquir-conicet.gov.ar

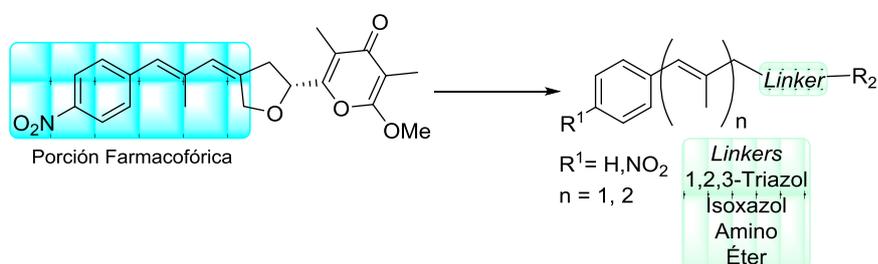
**Palabras claves:** Aureotina, Síntesis, Fármacos antichagásicos

Los tripanosomátidos son un grupo de parásitos protozoarios responsables de enfermedades como la Tripanosomiasis y la Leishmaniasis en humanos. En la búsqueda de desarrollar tratamientos efectivos, se han evaluado diferentes compuestos sintéticos y naturales. La Aureotina (Figura 1) es un policétido aislado hace más de 50 años del *Streptomyces thioluteus* catalogado como antibiótico, dicho metabolito demostró poseer actividad antiparasitaria frente al *Trypanosoma brucei*<sup>1</sup> agente etiológico de la Tripanosomiasis Africana Humana (HAT).



Aureotina

Basándonos en este antecedente, nos propusimos llevar a cabo la síntesis de diversos análogos en busca de mimetizar y potenciar la actividad biológica como agente antiparasitario frente a otros tripanosomátidos como *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania*.



A partir del 4-nitrobenzaldehído y benzaldehído se desarrollaron sintones útiles para lograr obtener un total de 24 análogos de Aureotina, dentro de los cuales: 12 corresponden a análogos de tipo 1,2,3-triazol-1,4 disustituidos preparados bajo condiciones de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I), y los 12 restantes a aminas secundarias obtenidas bajo condiciones de aminación reductiva. Las colecciones de derivados serán evaluadas frente a *T. brucei*, *T. cruzi* y *Leishmania spp.*

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Otoguro, K.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Nishihara, A.; Furusawa, T.; Masuma, R.; Shiomi, K.; Takahashi, Y.; Yamada, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2008**; 61, 6, 372-8.

## EXPANDIENDO EL ESPACIO QUÍMICO DE 1,2,3-TRIAZOLES ISOPRENILADOS

Gabriel E. Di Gresia, Guillermo R. Labadie

Instituto de Química Rosario, IQUIR-CONICET-UNR, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Email: digresia@iquir-conicet.gov.ar.

**Palabras claves:** *Trypanosmátidos*, 1,2,3-triazol, isoprenenos.

La tripanosomiasis americana, también conocida como enfermedad de Chagas, es una infección sistémica provocada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, que afecta entre 6 y 7 millones de personas en todo el mundo.<sup>1</sup> A pesar de haber sido identificada hace más de un siglo, el tratamiento quimioterapéutico sigue dependiendo de dos medicamentos descubiertos hace 40 años: nifurtimox y benznidazol.

Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la síntesis y evaluación biológica frente a *T. cruzi* y *L. donovani* de una colección de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos que incluían cadenas isoprenílicas en su estructura.<sup>2</sup> Se identificaron candidatos con valores de IC<sub>50</sub> menores a 20 μM en *T. cruzi*. (**Figura 1**)

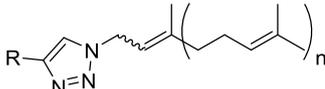
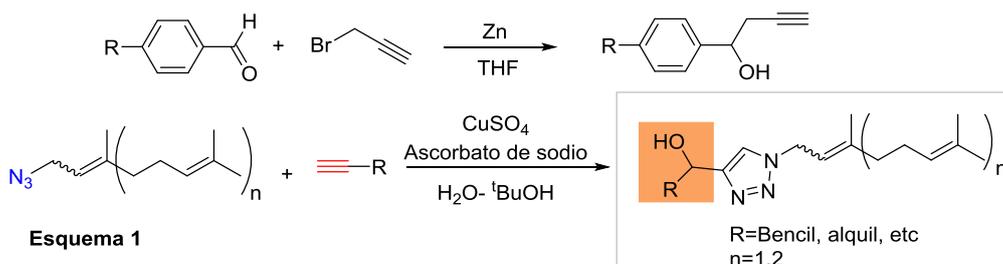
	<i>T. cruzi</i>	<i>L. donovani</i>
	epimastigotes IC <sub>50</sub> μM	promastigotes IC <sub>50</sub> μM
$n=2$ E,E R=COOMe	9.0	31
$n=2$ Z,E R=COOMe	15	11
$n=2$ Z,E R=C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	18	11

Figura 1

Con el fin de profundizar el estudio estructura actividad, nos propusimos preparar una nueva colección de derivados incorporando grupo polares como sustituyentes de C4. (**Esquema 1**). A tal fin se utilizaron las azidas isoprenílicas y una serie de alquinos alcoholes. Para aumentar la diversidad estructural de los alquinos se recurrió a compuestos disponibles comercialmente y además se prepararon nuevos alquinos terminales obtenidos mediante la reacción de Barbier entre benzaldehídos sustituidos y bromuro de propargilo. Los 1,2,3-triazoles se obtuvieron usando catálisis de Cu(I) dando lugar a mezclas de regioisómeros que pudieron ser separados cromatográficamente. Los productos preparados serán ensayados contra *T. cruzi* y *Leishmania spp.*



### Referencias:

[1] WHO 2024. Chagas disease (American tripanosomiasis)

[2] Porta, E. O. J.; Jager, S. N.; Nocito, I.; Lepesheva, G. I.; Serra, E. C.; Tekwani, B. L.; Labadie, G. R.; *Med. Chem. Commun.*, **2017**, 8, 1015



## DIFERENTES ABORDAJES PARA LA BÚSQUEDA DE ESTRATEGIAS TRIPANOCIDAS

**Verónica De Pino**, Vanesa Puente, María Daniela Ruiz, Luciana Larocca, Carolina Carrillo, Laura Fraccaroli

ICT Milstein - CONICET (1440) Buenos Aires, Argentina | vdepino@gmail.com

### **Palabras claves: Enfermedad de Chagas, reposicionamiento, productos naturales**

La enfermedad de Chagas es una parasitosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Dado que las terapias actuales (benznidazol y nifurtimox) poseen una eficacia limitada y múltiples efectos adversos, existe una necesidad de identificar nuevas estrategias tripanocidas que sean más específicas y efectivas.

En este sentido, existen varias maneras de encontrar potenciales compuestos tripanocidas; el presente trabajo se centra en dos estrategias: 1- reposicionamiento de blancos y 2- uso de la literatura y la medicina tradicional para encontrar nuevos usos a drogas aprobadas o compuestos naturales.

La estrategia 1 compara blancos de *T. cruzi* con sus homólogos en otros organismos (que están caracterizados y se conoce su interacción con fármacos). En esta línea, estudiamos las antraciclinas (DXR - doxorubicina y DNR - daunorrubicina) por ser drogas usadas en humanos e incorporadas a las células a través del transportador hOCT1 (un transportador de poliaminas de baja afinidad) y que potencialmente afectarían al transportador de poliaminas de *T. cruzi*, TcPAT12. Nuestros resultados mostraron que DXR y DNR inhibieron específicamente el transporte de putrescina en epimastigotes (55% para DNR 50  $\mu$ M y 40% para DXR 50  $\mu$ M). Además, ambas antraciclinas afectaron la supervivencia de los epimastigotes y su proliferación (EC<sub>50</sub>/72h de 0,28 (0,26-0,36)  $\mu$ M para DNR y 2,5 (1,5-4,2)  $\mu$ M para DXR. Estos efectos pueden estar relacionados tanto con la disminución de la captación de poliaminas por las antraciclinas, como con sus efectos tóxicos a nivel celular, tal como observamos en la disminución significativa de los tioles libres en presencia de ambas drogas.

La estrategia 2 se centró en el efecto antiparasitario de ciertos fármacos o compuestos naturales reportados en la literatura. Uno de nuestros estudios en curso es el extracto de *Melia azedarach* (MA), obtenido de frutos maduros del árbol, que presenta propiedades antifúngicas y antihelmínticas. Los extractos se obtuvieron mediante diferentes métodos de extracción utilizando disolventes acuosos y orgánicos. Aquellos extractos obtenidos con DMSO o etanol mostraron un efecto antiproliferativo en los epimastigotes de *T. cruzi* con valores de EC<sub>50</sub> inferiores a 1 mg/ml. El análisis preliminar por HPLC mostró que las fracciones individuales del extracto de MA no tuvieron un efecto en la proliferación de los epimastigotes, lo que indica la presencia de varios compuestos bioactivos que interactúan para ser citotóxicos. Se requieren estudios adicionales para identificar y caracterizar estos compuestos en el extracto de MA.

Los resultados presentados en este trabajo pretenden ilustrar algunas de las estrategias utilizadas por nuestro grupo de investigación para encontrar y caracterizar posibles fármacos tripanocidas. Nuestra estrategia de análisis comienza con la evaluación de los fármacos o extractos en cultivos de epimastigotes de *T. cruzi* y luego continúa en otras etapas del ciclo de vida para evaluar la infectividad y replicación intracelular. Se necesitan estudios adicionales en modelos animales de enfermedad de Chagas aguda y crónica para tener una comprensión global de cómo un fármaco puede postularse como un buen candidato para su uso en la clínica.



## BÚSQUEDA Y DISEÑO DE NUEVOS INHIBIDORES DE ESFINGOSINA QUINASA 1.

Marcela Vettorazzi, Oscar Parravicini, **Adriana Garro**, Daniel Enriz.

Departamento de Farmacognosia, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina, [adrianagarros@gmail.com](mailto:adrianagarros@gmail.com)

**Palabras claves:** Esfingosina Quinasa 1, cribado virtual, inhibidores.

La esfingosina quinasa 1 (SphK1), es la enzima que produce un metabolito bioactivo, la esfingosina-1-fosfato y se ha convertido en un blanco molecular prometedor para la intervención terapéutica en el cáncer y sobre todo en enfermedades inflamatorias. Dada su importancia, en un primer trabajo <sup>[1]</sup> realizamos un estudio empleando diferentes pasos: cribado virtual, síntesis, bioensayos y estudios de modelado molecular que nos permitió identificar dos nuevos andamios estructurales (tres nuevos compuestos) que podrían usarse como estructuras de partida para el diseño y luego el desarrollo de nuevos inhibidores de SphK1. En un segundo estudio empleamos una estrategia de diseño diferente (diseño sobre una base estructural) seleccionando los inhibidores conocidos SKI-II y PF543 como estructuras de partida. Obtuvimos nuevos inhibidores con actividad significativa pero moderada. Utilizando esta estrategia, informamos el diseño, síntesis y evaluación biológica de una nueva serie de compuestos con actividad inhibidora contra SphK1 y SphK2. <sup>[2]</sup> Estos nuevos inhibidores se obtuvieron incorporando nuevas cadenas conectoras entre sus cabezas polares y sus colas hidrofóbicas. Este año hemos reportado el diseño, la síntesis y la actividad de ocho nuevos inhibidores de SphK1. <sup>[3]</sup> Para este estudio utilizamos una red convolucional gráfica (GCN) previamente entrenada combinada con cálculos de docking. Este análisis exploratorio propuso nueve compuestos de los cuales ocho mostraron un efecto inhibidor significativo contra la esfingosina quinasa 1 (SphK1), lo que demuestra un alto nivel de eficacia para este modelo. Cuatro de estos compuestos también mostraron actividad anticancerígena contra diferentes líneas celulares tumorales, y tres de ellos han mostrado una amplia acción inhibidora contra muchas de las líneas celulares cancerosas probadas, con GI<sub>50</sub> por debajo de 5 μM. Nuestros resultados sugieren que los tres compuestos más prometedores reportados aquí son los híbridos de pirimidina-quinolona unidos por fragmentos de p-aminofenilsulfanilo y o-aminofenol respectivamente, y compuestos sin dicho conector arilo. También realizamos un estudio exhaustivo sobre las interacciones moleculares que estabilizan los diferentes ligandos en el sitio de unión de SphK1. Este análisis se llevó a cabo utilizando técnicas combinadas: cálculos de docking, simulaciones MD y análisis QTAIM. Estos resultados proporcionan información útil para el diseño de nuevos inhibidores de SphK1 que posean estos andamios estructurales.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Vettorazzi, M.; Angelina, E.; Lima, S.; Gonec, T.; Otevrel, J.; Marvanova, P.; Padrtova, T.; Mokry, P.; Bobal, P.; Acosta, L.; Palma, A.; Cobo, J.; Bobalova, J.; Csollei, J.; Malik, I.; Alvarez, S.; Spiegel, S.; Jampilek, J.; Enriz, R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 139, 461 – 481.

<sup>[2]</sup> Vettorazzi, M.; Insuasty, D.; Lima, S.; Gutiérrez, L.; Noguerras, M.; Marchal, A.; Abonia, R.; Andújar, S.; Spiegel, S.; Cobo, J.; Enriz, R. *Bioorg. Chem.*, **2020**, 94.

<sup>[3]</sup> Vettorazzi, M.; Díaz, I.; Angelina, E.; Salido, S.; Gutierrez, L.; Alvarez, S.; Cobo, J.; Enriz, R.; *Bioorg. Chem.*, **2024**, 144.



## DESCUBRIMIENTO, SÍNTESIS Y ENSAYO DE MOLÉCULAS CANDIDATAS PARA INHIBIR LA ACCIÓN DE LA TOXINA SHIGA TIPO 2, UN CAMINO HACIA LA PREVENCIÓN DEL SÍNDROME UREMICO HEMOLÍTICO

**Daiana Gioia<sup>1,2</sup>**, Juan Jose Casal<sup>1,2</sup>, Kelly Bortolotto<sup>1,2</sup>, Maria Cruz Mollo<sup>3</sup>, Natalia Beltramone<sup>1,2</sup>, Mariela Bollini<sup>3</sup>, y Roxana Toriano<sup>1,2</sup>

1. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Dpto. de Fisiología y Biofísica. Laboratorio de Biomembranas. Buenos Aires. Argentina. 2. CONICET- Universidad de Buenos Aires. Instituto de Fisiología y Biofísica "Bernardo Houssay" (IFIBIO Houssay). Buenos Aires. Argentina. 3. Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION) CONICET. Argentina.  
e-mail: dgioia@fmed.uba.ar

**Palabras claves:** Síndrome Urémico Hemolítico, diseño racional de drogas, dinámica molecular.

La principal causa del Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), una enfermedad endémica en Argentina, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión renal aguda, es la infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC). El SUH está principalmente asociado con Stx2, la cual inhibe la síntesis de proteínas desencadenando mecanismos proapoptóticos y causando la enfermedad. No existe en la actualidad un tratamiento específico para prevenir la progresión del SUH.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: i) obtener moléculas con actividad anti-Stx2 que puedan ser transformadas en fármacos y ii) probar la capacidad de estas moléculas para disminuir la citotoxicidad de Stx2 en células HK2 y VERO. Partimos de la estructura cristalizada de Stx2 (id:1R4P, PDB) y utilizamos una metodología rápida y económica, el diseño de fármacos basado en la estructura (SBD), para seleccionar moléculas de diferentes bases de datos. A partir del puntaje obtenido del acoplamiento molecular y el posterior refinamiento llevado a cabo por dinámica molecular de los complejos Stx2-droga, se analizaron 20105 moléculas que se clasificaron en tres grupos: A (moléculas "in house"), B (drogas aprobadas por la FDA) y C (moléculas de la base de datos Maybridge). Elegimos las mejores moléculas candidatas, en términos de energía libre de unión ( $\Delta G_u$ ) calculada con el método PBSA, de las cuales sintetizamos cuatro del Grupo A y adquirimos tres del Grupo B. Para las moléculas seleccionadas, los valores de  $\Delta G_u$  (kcal/mol) fueron A1: -14.62; A3: -12.60; A16: -16.67; A24: -19.45; B3: -7.96 y B18: -18.13. Posteriormente realizamos ensayos *in vitro* de inhibición de la citotoxicidad de Stx2 por estas drogas sobre monocapas celulares cultivadas en soporte impermeable. Los resultados obtenidos con algunas de las moléculas ensayadas mostraron diferencias significativas entre la viabilidad de las células tratadas solo con Stx2 (IC<sub>50</sub>= 1.0 - 2.5 ng/ml para células HK2 y VERO) vs Stx2 en presencia de las drogas, con el siguiente detalle: i) con A3:  $10^{-2}$   $\mu$ M en HK2,  $p < 0.05$ ,  $n = 8$ , y ii) con B18:  $10^{-3}$   $\mu$ M en HK2,  $p < 0.05$ ,  $n = 6$ , y  $10^{-1}$   $\mu$ M en VERO,  $p < 0.0001$ ,  $n = 8$ . En base a los resultados sobre la citotoxicidad de Stx2 obtenidos con A3 (una molécula con un núcleo de 2,4-difenilquinoxalina) y con el objetivo de mejorar la solubilidad de la molécula en medio acuoso, diseñamos ocho compuestos a partir del mismo núcleo, factibles de ser sintetizados en nuestro laboratorio con reactivos disponibles. Los resultados de acoplamiento con Stx2 para estas moléculas fueron: score  $\Delta G_u$  (kcal/mol)  $-9.4 \pm 0.5$  y  $-9.3$  para media  $\pm$  SD y mediana, respectivamente. Nuestros resultados demuestran que al menos dos de las drogas seleccionadas mediante SBD tienen actividad anti-toxina shiga de tipo 2.



## NÚCLEO INTERDISCIPLINARIO PARA EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CON EL ENFOQUE “UNA SALUD”

**Andrea Medeiros<sup>1,2</sup>**, Beatriz Munguia<sup>3</sup>, Gloria, V. López<sup>4,5</sup>.

<sup>1,3</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay

<sup>2</sup> Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

<sup>3</sup> Área de Farmacología, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay

<sup>4</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay

<sup>5</sup> Laboratorio de bBiología Vascul ar y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

E-mail: [amedeiros@pasteur.edu.uy](mailto:amedeiros@pasteur.edu.uy) [amedeiro@fmed.edu.uy](mailto:amedeiro@fmed.edu.uy)

### **Palabras claves: red, investigación y educación, Química Medicinal**

Un eficaz tratamiento para las enfermedades constituye uno de los desafíos más prominentes de la medicina actual. Con este fin, es necesaria la investigación y el descubrimiento de nuevas terapias, donde la academia desempeña un papel fundamental. El proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso desafiante, muy largo, complejo y costoso en el cual convergen diversas áreas del conocimiento. Las principales contribuciones desde la academia se dan en la etapa de descubrimiento y en las etapas iniciales de los estudios preclínicos. El descubrimiento de fármacos está integrado en programas multi- e interdisciplinarios que engloban diferentes aspectos de la química orgánica e inorgánica, farmacología, biología molecular, biología estructural, bioquímica, bioinformática, química computacional, química combinatoria, biofísica, genómica, proteómica y metabolómica, biología y fisiología celular, tisular y sistémica, incluyendo el análisis comportamental y clínico, entre otros. En este contexto, se formó este grupo interdisciplinario, conformado por 80 investigadoras e investigadores, para establecer una red interactiva de científicos de distintas áreas del conocimiento relacionadas al descubrimiento de fármacos adoptando el enfoque “una salud”, conduciendo a la idea de que la salud de las personas está relacionada con la salud de los animales y el ambiente que compartimos. En este sentido, en el marco de este grupo se han realizado cursos específicos del área de Química Medicinal (2 cursos de posgrado en 2022), establecido reuniones (organización de 2 encuentros del Grupo interdisciplinario para el descubrimiento de nuevas terapias en el contexto de “una salud”, en 2021 y 2023), eventos (organización de Mesa de Química Medicinal en el III Congreso Nacional de Biociencias, en 2022) y propuestas académicas específicas para el descubrimiento de fármacos (ej. contra SARS-CoV2). Estas actividades han permitido intercambiar conocimientos y experiencia relacionados con programas de descubrimiento de fármacos, tecnologías, etc, donde ha predominado la interacción entre jóvenes investigadores, así como ha proporcionado espacios de formación de recursos humanos en áreas relacionadas con la temática.



## EXTRACTOS VEGETALES CON INHIBICION DE $\alpha$ -GLUCOSIDASA COMO OPCION TERAPEUTICA PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Valentina Diez, **Brunella Biscussi**, Valeria Cavallaro y Ana Paula Murray

INQUISUR-CONICET-UNS, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina.  
valeria.cavallaro@uns.edu.ar

**Palabras claves:**  $\alpha$ -glucosidasa, Enfermedad de Alzheimer, extractos vegetales.

Los compuestos inhibidores de la actividad de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa ( $\alpha$ G) son clínicamente utilizados en el tratamiento de la diabetes y obesidad debido a que permiten disminuir la absorción de glucosa y, por lo tanto, el nivel de azúcar en el organismo luego de la ingesta de alimentos.<sup>[1]</sup> Investigaciones recientes han determinado que existen características moleculares y celulares comunes entre la resistencia a la insulina y los déficits de memoria y deterioro cognitivo en personas mayores.<sup>[2]</sup> En este trabajo se propone la inhibición de  $\alpha$ G como una opción terapéutica novedosa que podría permitir obtener compuestos multifunción para enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA).

Se obtuvieron extractos etanólicos de las especies vegetales *Flaveria bidentis* (L.) Kuntze, *Gamochaeta filaginea* (DC.) Cabrera, *Grindelia chilensis* (Cornel.) Cabrera y *Hyalis argentea* D. Don ex Hook. & Arn. var. *argentea*. Estas especies se seleccionaron debido a que habían demostrado importante actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa, blanco de interés para la EA, en ensayos previos realizados en el grupo de investigación. A los extractos se les determino la actividad inhibitoria de  $\alpha$ G *in vitro* siguiendo el procedimiento descrito por Asgari y col. con modificaciones, usando acarbossa como control positivo.<sup>[3]</sup>

Todos los extractos resultaron activos frente a  $\alpha$ G, siendo el extracto de *G. chilensis* uno de los más activos con un porcentaje de inhibición de 69% a 0,5 mg/ml. Posteriormente, y con el fin de aislar los metabolitos activos de esta especie, se realizaron extracciones con solventes de diversa polaridad que dieron lugar a los subextractos de diclorometano (EC), *n*-butanol (EB) y agua (EA). El bioensayo sobre estos subextractos demostró que la mayor actividad se concentraba en el EB (PI: 97% a 0,5 mg/ml) el cual fue sometido a purificaciones por cromatografía en columna de silicagel. Se lograron aislar diterpenos de tipo labdano, compuestos reportados en otras especies del mismo género.<sup>[4]</sup> Se presentará la identificación de los compuestos aislados y la actividad de los mismos.

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Cele, N.; Awolade, P.; Sebolestwe, P.; Olofinisan, K.; Islan, S.; Singh, P. *Pharmaceuticals*, **2022**, 15,1035.
- <sup>[2]</sup> Leoni De Sousa, R.A.; Harmer, A.R.; Almeida Freitas, D.; Amaral Mendonca, V.; Rodriguez Lacerda, A.C.; Ribeiro Leite, H. *Molec Biol Rep*, **2020**, 47, 6347-6356.
- <sup>[3]</sup> Asgari, M.S.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Kiani, M.; Ranjbar, P.R.; Zabihi, E.; Pourbagher, R.; Rahimi, R.; Faramarzi, M.A.; Biglar, M.; Larijani, B.; Mahdavi, M.; Hamedifar, H.; Hajimiri, M.H. *Bioorg Chem*, **2019**, 92, 103206.
- <sup>[4]</sup> AAhmed, A.A.; Mahmoud, A.A.; Ahmed, U.M.; El-Bassuony, A.A.; El-Razk, M.H.A.; Pare, P.W.; Karchesy, J. *J Nat Prod*, **2001**, 64, 1365-1367.

## OPTIMIZACIÓN Y USO DE UN MODELO *IN VITRO* DE EVALUACIÓN DE CITOTOXICIDAD CON ESPERMATOZOIDES DE RUMIANTES

Mauricio Cabrera<sup>1</sup>, Macarena Eugui<sup>2</sup>, Florencia Puigvert<sup>2</sup> y Jorge Gil<sup>1</sup>.

1-Departamento de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000 Uruguay,  
[mcabrera@litoralnorte.udelar.edu.uy](mailto:mcabrera@litoralnorte.udelar.edu.uy)

2-Departamento de Química del Litoral, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000 Uruguay.

### Palabras claves: modelo de citotoxicidad, espermatozoides

En la búsqueda de alternativas éticas que disminuyan el uso de animales en estudios preclínicos de toxicidad para el desarrollo de fármacos se ha avanzado en el empleo de cultivos de células y tejidos de mamíferos *in vitro*. Estos modelos, aunque efectivos, presentan desafíos como costos significativos y requisitos específicos. En la exploración de otros modelos, surge el uso de espermatozoides de mamíferos como una estrategia interesante debido a su capacidad de movimiento progresivo, alto metabolismo mitocondrial, fácil obtención en grandes cantidades sin necesidad de métodos invasivos y por el bajo costo asociado a su manipulación por no requerir condiciones de asepsia para su mantención y manejo.[1] En este trabajo se presenta la optimización de un ensayo de citotoxicidad *in vitro* utilizando espermatozoides bovinos y un sistema computarizado de análisis de semen (CASA). Los resultados se comparan con modelos *in vitro* de citotoxicidad en líneas celulares tumorales, como MCF-7, HT-29, NCI-H460 y C6.

Para cada evaluación se tomaron 4 secuencias (60 campos/s) y se determinó el porcentaje de motilidad progresiva (%PROG) y velocidad promedio de la trayectoria espermática (VAP  $\mu\text{m/s}$ ). Se ensayaron agroquímicos, como el fipronil, y más de 50 compuestos en desarrollo preclínico y se evidenció que este modelo es capaz de predecir resultados similares obtenidos con los métodos colorimétricos clásicos (MTT y SRB) utilizando líneas celulares en cultivo en menor tiempo y a menor costo.



### Referencias:

- [1] Vicente-Carrillo, A. *et al.*; *BCPT*. 2018, (1), 3–7.
- [2] Ferraro, F. *et al.*; *PLoS Negl Trop Dis*. 2016,10(7):e0004834.
- [3] Artía, Z. *et al.*; *Exp Parasitol*. 2023, 255:108628.
- [4] Eugui, M. *et al.*; *Arch Pharm*. 2023, 356(3):e2200305.



## Terapia combinada: Estudio de la Actividad Antibacteriana de norfloxacino-sulfadiazina en *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

Rosalía Ayala Gómez<sup>1</sup>, Carla Ariela Catalán<sup>1</sup>, María Cecilia Becerra<sup>2</sup>, Graciela Pinto Vitorino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Depto. Farmacia, CRIDECIT, FCNyCS, UNPSJB, Km. 4, (9000), Comodoro Rivadavia, Chubut.; rosaliaag90@gmail.com.

<sup>2</sup>Depto. de Ciencias Farmacéuticas, FCQ, UNC. UNITEFA-CONICET. (5000) Córdoba.

**Palabras claves: sinergismo, terapia fotodinámica.**

Una de las estrategias utilizadas para combatir la resistencia a los antimicrobianos es su empleo en combinaciones que generen sinergismo. El uso de antibióticos en combinación es una estrategia eficaz para combatir numerosas enfermedades infecciosas en entornos clínicos y veterinarios. Existen, además, enfoques más recientes donde se combina la terapia fotodinámica antimicrobiana con antibióticos o antifúngicos para atacar bacterias y hongos *in vitro*. En estudios previos, hemos determinado la actividad sinérgica de la combinación norfloxacino (NOR) y sulfadiazina (SDZ) frente a *Escherichia coli* ATCC 25922 y a una cepa clínica de *E. coli* con resistencia intermedia a quinolonas. Por otro lado, se observó un efecto parcialmente sinérgico (PS) de la misma combinación frente a una cepa de *E. coli* con  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), donde se evidenció una ligera mejora de la actividad con la irradiación con luz LED blanca. Además, hemos demostrado que esta combinación contribuye al aumento de especies reactivas de oxígeno favoreciendo al daño y muerte celular. En esta oportunidad se exploraron los efectos antibacterianos de la combinación NOR - SDZ contra *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, con y sin exposición a la irradiación con luz LED blanca. La concentración inhibitoria mínima (CIM) de NOR y SDZ, y el efecto antibacteriano de la combinación NOR-SDZ se evaluaron mediante el método del damero, utilizando la técnica de microdilución en una placa de 96 pocillos.<sup>[1]</sup> La irradiación se efectuó con luz LED blanca durante una hora (potencia lumínica: 3564 lúmenes, a 3 cm de altura).<sup>[2]</sup> La lectura se realizó con el agregado de resazurina. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado.

El efecto cooperativo de la combinación NOR-SDZ contribuyó a un aumento general en la actividad antibacteriana con respecto a las drogas individuales, resultando en un efecto parcialmente sinérgico. En este caso, la irradiación no generó una mejora significativa en la actividad antibacteriana de las combinaciones en comparación con los dameros no irradiados. Tampoco se evidenciaron cambios en la CIM de cada componente individual por la irradiación. El efecto parcialmente sinérgico observado podría atribuirse a que NOR y SDZ actúan a distintos niveles de la síntesis de ADN. La primera interfiriendo con la función de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV y la SDZ inhibiendo a la enzima dihidropteroatosintasa, ejerciendo un efecto cooperativo que se evidencia como sinergismo parcial. Los resultados obtenidos sugieren que estas combinaciones podrían constituir un tratamiento alternativo para algunas cepas clínicas. Se prevé ampliar el estudio en otras cepas y completarlo con ensayos de estrés oxidativo para una mayor comprensión de los mecanismos implicados en los efectos observados.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Pinto Vitorino, G.; Becerra, M. C.; Barrera, G. D.; Caira, M.; Mazzieri, M. R. *Biol. Pharm. Bull.*, **2017**, *40*, 758-764.

<sup>[2]</sup> Pérez-Laguna, V.; García-Luque, I.; Ballesta, S.; Rezusta, A.; Gilaberte, Y. *Pharm.* **2021**, *14*, 603.



## BIOENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA *IN VITRO* FISIOLÓGIA-GUIADOS UTILIZANDO DIFERENTES ESTADIOS DE *HAEMONCHUS CONTORTUS*

Magdalena Nieves<sup>1</sup>, Elisa Melian<sup>1</sup>, Gerardo Duarte<sup>1</sup>, Maximiliano Colobbio<sup>2</sup>, Martín Luzardo<sup>3</sup>, Juan Carlos Ramos<sup>2</sup>, Eduardo Manta<sup>2,3</sup>, Williams Porcal<sup>2,4</sup>, Virginia López<sup>2,4</sup>, Victoria de la Sovera<sup>2,4</sup>, Beatriz Munguía<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Área de Farmacología, CIENFAR, Facultad de Química, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, Uruguay; <sup>2</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay; <sup>3</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Laboratorio de Química Farmacéutica, UdelaR, Montevideo, Uruguay; <sup>4</sup> Laboratorio de Biología Vasculare y Desarrollo de fármacos, Institut Pasteur, Montevideo, Uruguay.

[maganieves@fq.edu.uy](mailto:maganieves@fq.edu.uy)

### ***Haemonchus contortus*, screening, antihelmínticos**

Las helmintiasis y la resistencia a los compuestos antihelmínticos comerciales son causa de importantes pérdidas económicas para el sector ganadero, por lo que existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos medicamentos y, para ello, es importante contar con ensayos *in vitro* que permitan detectar nuevos compuestos potencialmente activos de forma confiable. En este sentido, se ha validado y puesto a punto una plataforma de ensayos que utilizan diferentes estadios del nematodo de interés productivo *Haemonchus contortus*. El objetivo de este trabajo es presentar la potencialidad de los ensayos instalados para la detección de moléculas activas en familias de compuestos de síntesis de gran diversidad estructural.

A partir de una infección artificial de ovinos con *H. contortus* cepa Kirby, farmacológicamente susceptible, se obtiene el material parasitario a utilizar en los ensayos de actividad antihelmíntica *in vitro*, que incluyen: evaluación de la afectación de la motilidad en los estadios adulto y L3 desenvainado (xL3), y el estudio de la afectación del desarrollo del estadio xL3 al L4<sup>[1]</sup>. El ensayo de motilidad en xL3 se realiza de forma automatizada permitiendo un *screening* de alta capacidad (HTS) mediante el uso del equipo Wmicrotracker One, mientras que el ensayo de motilidad sobre el estadio adulto (de mayor impacto clínico), involucra la necropsia del ovino por lo que se reserva para *screening* secundario. Por otro lado, el ensayo donde se evalúa el desarrollo de xL3 a L4 amplía el espectro de fenotipos a estudiar, facilitando la detección de compuestos con mecanismos de acción más lentos. Los tres ensayos se validaron con antihelmínticos comerciales de diferentes mecanismos de acción.

Estos ensayos han facilitado el cribado de moléculas con una amplia diversidad estructural como ser: nuevos derivados de benzimidazoles, derivados aminoacídicos de fenbendazol, derivados oxazólicos de híbridos lactama-fenbendazol, imidazoheterociclos, híbridos derivados de aminoacetónitrilos, benzoisotiazoles y chalconas, entre otras, logrando detectar compuestos activos en todas las familias de nuevos productos de síntesis estudiados hasta el momento e identificar potenciales *hits* con propiedades antihelmínticas contra distintos estadios de *H. contortus*. Esto ha permitido continuar hacia etapas de farmacomodulación de los *hits* e incluso a desarrollar etapas de formulación de aquellos compuestos más prometedores para su evaluación en modelos *in vivo*.

### **Referencias:**

<sup>[1]</sup> Munguía, B.; Saldaña, J.; Nieves, M.; Melian, E.; Ferrer, M.; Teixeira, R.; Porcal, W.; Manta, W.; Domínguez, L. *Parasit Vectors*, **2022**, 15, 1-11.



## ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LA LACTONA SESQUITERPÉNICA DEHIDROCOSTUS LACTONA REPORTADA EN *HELIANTHUS ANNUUS* (ASTERACEAE)

Aldana Corlatti<sup>1,2</sup>, Rachel Nápoles Rodríguez<sup>2</sup>, Gonzalo Scalese<sup>3</sup>, Natalia Oddone<sup>3</sup>, Paola Barroso<sup>4</sup>, Valeria Sülsen<sup>1,2</sup>, Marcelo Comini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina. [aldanamalencorlatti@gmail.com](mailto:aldanamalencorlatti@gmail.com)

<sup>2</sup>Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) (UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Laboratorio de Biología Redox de Trypanosomas, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

<sup>4</sup>Unidad de Biotecnología y Protozoarios, Instituto de Patología Experimental "Dr. Miguel Ángel Basombrio", CONICET/Universidad Nacional de Salta (UNSa), A4408FVY, Salta, Argentina.

**Palabras claves:** Dehidrocoston lactona, *Helianthus annuus*, *Trypanosoma brucei*.

La tripanosomiasis africana es una enfermedad endémica en 36 países del África subsahariana, causada por el parásito protozoario *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*) y transmitida por la mosca tsetse. Los fármacos disponibles para el tratamiento poseen diversas limitaciones, como frecuentes efectos adversos y altos costos. Los productos naturales cumplen un papel importante en el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>[1]</sup> *Helianthus annuus*, (Asteraceae), es una especie conocida popularmente como girasol que se utiliza principalmente para obtener el aceite a partir de sus semillas. En *H. annuus* se ha reportado la presencia de lactonas sesquiterpénicas, entre ellas, dehidrocoston lactona. Este grupo fitoquímico posee antecedentes de actividad antiprotozoaria tanto *in vitro* como *in vivo*.

El objetivo de este trabajo de investigación fue evaluar la actividad de dehidrocoston lactona (Dv .v .. v... .. L) frente a *T. brucei* y el efecto sobre el metabolismo redox del parásito. La actividad de dehidrocoston lactona se evaluó *in vitro* frente a tripomastigotes sanguíneos de *T. brucei brucei* (cepa monomórfica 427), que expresa una luciferasa de desplazamiento al rojo. Esta línea celular transgénica permite estimar el número de parásitos relativos y su viabilidad en función de la señal de luminiscencia.<sup>[2]</sup> Los efectos de DL sobre la homeostasis redox intracelular de tioles de bajo peso molecular, se evaluaron en una línea de *T. b. brucei* que expresa una proteína fluorescente redox sensible. Esta línea reportera permite detectar las fluctuaciones intracelulares en los niveles de glutatión y tripanotona oxidados y reducidos mediante un procedimiento no invasivo.<sup>[3]</sup>

Dehidrocoston lactona redujo la viabilidad de los tripomastigotes sanguíneos de *T. b. brucei* en un 100 % a una concentración de 10  $\mu\text{M}$ . El valor de concentración inhibitoria 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) para este compuesto fue de  $6.9 \pm 1.9 \mu\text{M}$ . El porcentaje de oxidación del biosensor obtenido luego de tratar a los parásitos con 3  $\mu\text{M}$  y 1  $\mu\text{M}$  del DL durante solo 1h fue del 99.11 % y 96.92 %, respectivamente. Dehidrocoston lactona demostró actividad contra tripomastigotes sanguíneos de *T. b. brucei* y exhibió una marcada capacidad oxidante. La alteración de la homeostasis redox de tioles de bajo peso molecular podría estar vinculada a los mecanismos de muerte inducidos por la exposición a DL. Estos resultados establecen la base para una investigación más profunda a futuro sobre los posibles blancos moleculares de dicha lactona.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Newman, D. J. & Cragg, G. M. *J Nat Prod*, **2020**, 83,770-803.

<sup>[2]</sup> Dibello, E.; Comini, M.A.; Benítez, D. *Methods Mol Biol*, **2022**,2524,:149-162.

<sup>[3]</sup> Ballesteros-Casallas, A.; Quiroga, C.; Ortiz, C.; et al. *Eur J Med Chem*, **2023**, 246, 114926.



## BÚSQUEDA DE NUEVOS ANTICONVULSIVOS CON SABOR DULCE O UMAMI MEDIANTE CRIBADO VIRTUAL

Martina Wecera<sup>1</sup>, Alan Talevi<sup>1</sup>, Cristian Rojas<sup>2</sup>, Lucas N. Alberca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata (1900), Argentina. [martinawecera@biol.unlp.edu.ar](mailto:martinawecera@biol.unlp.edu.ar)

<sup>2</sup>Grupo de Investigación en Quimiometría y QSAR, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del Azuay, Cuenca 010107, Ecuador.

### Palabras claves: cribado virtual, anticonvulsivos, receptores metabotrópicos de glutamato

En el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, uno de los trastornos neurológicos más comunes. Se estima que tres cuartas partes no reciben el tratamiento adecuado, lo que impulsa la búsqueda de nuevos fármacos. Varios edulcorantes artificiales han demostrado actividad anticonvulsiva en modelos murinos de crisis epiléptica aguda, lo que condujo al hallazgo de la relación estructural entre los receptores de la sensación gustativa dulce y un blanco farmacológico anticonvulsivo, los receptores metabotrópicos de glutamato.

En este trabajo se han utilizado aproximaciones quimioinformáticas y bioinformáticas para identificar compuestos químicos con sabor dulce o umami que sean moduladores alostéricos positivos (PAM) para el grupo I de receptores metabotrópicos de glutamato regulados hacia arriba en pacientes con epilepsia.

En principio se buscaron secuencias homólogas a la del receptor del gusto T1R3 mediante el alineamiento de secuencias con BLAST, revelando una similitud significativa con los receptores metabotrópicos de glutamato, específicamente el subtipo mGlu1. Posteriormente, se desarrollaron 1000 modelos clasificadores lineales para discernir moléculas con actividad PAM sobre los receptores mGlu1. Este proceso involucró la recopilación y curado de datos con actividad PAM reportada, la caracterización mediante descriptores moleculares, la generación de modelos clasificadores y la combinación de los mejores modelos. Estos fueron evaluados internamente mediante aleatorización de Fisher y validación cruzada Leave-Group-Out (LGO), y luego validados en campañas retrospectivas de cribado virtual mediante dos conjuntos de validación externos.

El mejor modelo individual clasificó correctamente el 82.73% de las moléculas del conjunto de entrenamiento y la media de las buenas clasificaciones luego de 500 rondas de LGO fue de 80.52%. La mejor combinación de modelos (MIN-4) obtuvo un AUROC, BEDROC y  $EF_{0.01}$  de 1, 1 y 52.56 respectivamente en el primer conjunto de validación y 0.997, 0.973 y 50.19 en el segundo conjunto. La misma fue aplicada al cribado virtual de la base de datos ChemTastesDB, donde se identificaron 87 compuestos potenciales, de los cuales solo siete fueron predichos con alta confianza reportando propiedades gustativas dulces y amargas. Esto sugiere desafíos relacionados con la variabilidad estructural y el dominio de aplicabilidad.

En conclusión, este trabajo de combinación de técnicas de cribado virtual, modelado y validación ha demostrado la posibilidad de implementar estrategias *in silico* centradas en el ligando, con excelente desempeño en experimentos de validación retrospectiva, para la identificación de moduladores de receptores metabotrópicos de glutamato de una base de datos de compuestos con gusto.

## IDENTIFICACIÓN DE INHIBIDORES DE PROTEASA DE DENGUE (DV2PRO) DE LA BIBLIOTECA “MMV GLOBAL HEALTH PRIORITY BOX”

Abril Fernández Luna<sup>1,2</sup>, María Cruz Mollo<sup>1</sup> y Mariela Bollini<sup>1</sup>

1 Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION), CABA, 1425, Argentina

2 Meton AI, Inc, Wilmington, DE 19801, USA.

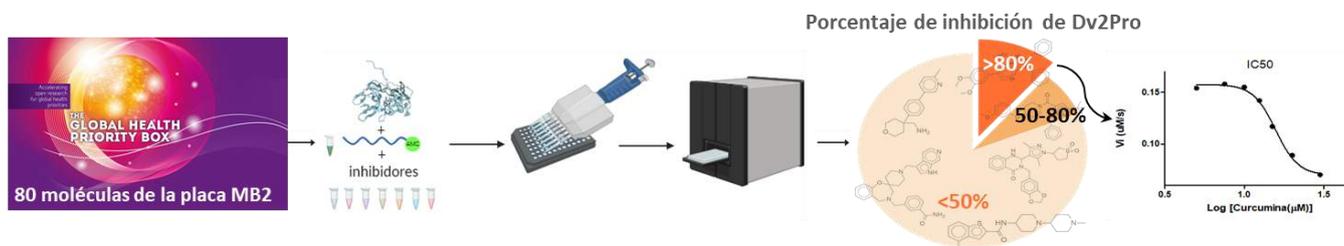
abrilfluna@gmail.com

### Palabras claves: Dengue, *Screening*, desarrollo de fármacos.

En 2020, Argentina registró un récord histórico de casos de dengue, mientras que en los últimos meses de 2023 se observó un aumento significativo en Brasil, Perú, Bolivia y Paraguay. <sup>[1]</sup> Actualmente, la vacuna contra el dengue tiene baja eficacia en individuos no expuestos previamente al virus, lo que puede aumentar el riesgo de dengue grave. Es entonces de suma importancia el descubrimiento de pequeñas moléculas como alternativa terapéutica.

El complejo proteasa de serina NS2B/NS3 es fundamental para la replicación viral, el cual constituye un blanco terapéutico atractivo para campañas de descubrimiento de fármacos. El presente trabajo tiene como objetivo la identificación de nuevas moléculas con actividad contra la proteasa de dengue Dv2Pro por medio del cribado de 80 compuestos (Placa MB2) pertenecientes a la *MMV Global Health Priority Box* donados por la organización *Medicines for Malaria Venture* (MMV). <sup>[2]</sup> Dentro de esta placa, se encuentran series de moléculas con núcleos imidazolpiridina, pirazolpirimidina, pirrolpiridina, entre otros. Inicialmente se realiza un *screening* de inhibición enzimática mediante un ensayo de fluorescencia a una concentración de 50  $\mu$ M final de compuesto, utilizando curcumina como control positivo. Luego se determinó el IC<sub>50</sub> de las 9 moléculas que presentaron una inhibición de Dv2Pro mayor al 80%.

Las perspectivas a futuro a partir de las moléculas halladas son seleccionar moléculas *Hit* para su optimización sintética, determinar su perfil farmacocinético y realizar ensayos celulares de toxicidad.



### Referencias:

<sup>[1]</sup> WHO report, *Vaccine*, **2019**, 37, 4848–4849

<sup>[2]</sup> <https://www.mmv.org/mmvm-open/global-health-priority-box/about-global-health-priority-box>



## ESPERANZA EN LA BÚSQUEDA DEL TRATAMIENTO PARA LA LEISHMANIASIS VISCERAL

Rachel Ramos Granja<sup>1,2</sup>, Diego Benitez<sup>3</sup>, Marcelo Comini<sup>3</sup>, Guzmán Álvarez<sup>2</sup>, Elena Aguilera<sup>1</sup>

1-Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, 11400, Uruguay, [eaguilera@fcien.edu.uy](mailto:eaguilera@fcien.edu.uy)

2-Laboratorio de Moléculas Bioactivas, Centro Universitario Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000. Uruguay

3-Biología redox de tripanosomátidos, Institut Pasteur, Montevideo, 11400, Uruguay

**Palabras claves:** Leishmaniasis Visceral, reposicionamiento, sinergismo.

**INTRODUCCIÓN:** La Leishmaniasis Visceral (LV) es una enfermedad tropical parasitaria desatendida causada por 2 especies de protozoos del género *Leishmania*, *infantum* (LI) y *donovani*, la cual, si es sintomática y no es tratada a tiempo puede causar la muerte. El tratamiento no es efectivo, causando severos efectos secundarios. La estrategia en el que se enfocó este trabajo fue el reposicionamiento de fármacos y la polifarmacología en búsqueda de sinergismo<sup>[1],[2]</sup>.

**OBJETIVOS:** Reposicionamiento de fármacos frecuentemente usados en países subdesarrollados y combinaciones binarias de los más activos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Para los ensayos *in vitro* se usó la cepa MHOM/MA/67/ITMAP263 de LI en los estadios promastigota, extracelular (cultivada de forma axénica, que habita en el insecto vector) y luego el amastigota, intracelular (infectando macrófagos derivados de monocitos THP-1<sup>[3],[4]</sup>). Se realiza un “screening” primario *versus* la forma promastigota y ensayos de citotoxicidad *versus* células humanas de adenocarcinoma colorrectal ileocecal (HRT-18). Luego un ensayo secundario *versus* macrófagos infectados derivados de monocitos THP-1.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** Se analizaron 115 fármacos para diferentes patologías disponibles en Uruguay sobre la forma promastigota de LI, resultaron con actividad leishmanicida 13 de ellos. Posteriormente se realizaron combinaciones de dos medicamentos con sus respectivos isoblogramas encontrando 6 combinaciones con efectos sinérgicos. Tanto sea para las combinaciones como para los fármacos más activos se han encontrado índice de selectividades superiores al fármaco de referencia (Miltefosina). Los 13 “hits”, se ensayaron *versus* macrófagos infectados encontrando que uno de los fármacos muestra actividad en el orden micromolar, nunca descrita hasta el momento.

### REFERENCIAS:

<sup>[1]</sup> Andrade-Neto V.V.; Cunha-Junior E.F.; Dos Santos Faioes V.; Pereira T.M.; Silva R.L.; Leon L.L.; Torres-Santos E.C. *Front Biosci (Landmark Ed)*, **2018**, 23,967-996.

<sup>[2]</sup> Aguilera, E.; Alvarez, G.; Cerecetto, H.; González, M. *Curr. Med. Chem.*, **2019**, 26, 4476-4489.

<sup>[3]</sup> Benítez D.; Medeiros A.; Quiroga C.; Comini M.A. *Methods Mol. Biol.*, **2022**, 2524, 127-147.

<sup>[4]</sup> Álvarez G.; Perdomo C.; Coronel C.; Aguilera E.; Varela J.; Aparicio G.; Zolessi F.R.; Cabrera N.; Vega C.; Rolón M.; Rojas de Arias A.; Pérez-Montfort R.; Cerecetto H.; González M. *Molecules*, **2017**, 22, 709



## POLIFARMACOLOGÍA COMO ESTRATEGIA FRENTE A LA LEISHMANIASIS VISCERAL Y LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Pilar Terra<sup>1</sup>, Claudia Veira<sup>1</sup>, Rachel Ramos Granja<sup>1,3</sup>, Hugo Cerecetto<sup>1,2</sup>, Guzmán Álvarez<sup>3</sup>, Elena Aguilera<sup>1</sup>

1-Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, 11400, Uruguay, pipi.terr03@gmail.com

2- Área de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares; Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, 11400, Uruguay

3-Laboratorio de Moléculas Bioactivas, Centro Universitario Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000, Uruguay.

**Palabras claves: sinergismo, *in vitro*, enfermedades desatendidas.**

La Leishmania Visceral (LV) y la enfermedad de Chagas (EC) son enfermedades causadas por los protozoarios *Leishmania infantum* y *donovani*, y *Trypanosoma cruzi* respectivamente. A pesar de la existencia de fármacos contra dichos parásitos, en su mayoría provocan efectos adversos altamente tóxicos haciendo el uso de estos fármacos limitados y de alto riesgo.

Este trabajo consiste en la evaluación de la acción de fármacos y moléculas sintéticas combinados frente a los parásitos en busca de sinergismo o aditividad. Las moléculas y una gran parte de los fármacos evaluados fueron reportadas por nuestro grupo de investigación con acción relevante en ambos parásitos en monodosis, y con selectividad tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>[1]</sup>

El objetivo es estudiar la combinación binaria de las moléculas sintéticas con los fármacos de acción anti-protozoarios, estudiando la citotoxicidad de las combinaciones de moléculas más relevantes con efecto sinérgico.

Los compuestos se incuban *in vitro* en una placa de 24 pocillos con la forma epimastigote de *T. cruzi* (cepa Tulahuen 2) y promastigota de *L. infantum* (cepa MHOM/MA/67/ITMAP263). Se evalúan a una concentración de su  $CI_{50}$  (concentración del compuesto capaz de provocar un 50 % de inhibición de crecimiento) y se realizan las diluciones correspondientes para agregar a cada pocillo concentraciones decrecientes:  $CI_{50}$ ,  $\frac{3}{4} CI_{50}$ ,  $\frac{1}{2} CI_{50}$  y  $\frac{1}{4} CI_{50}$ . Los valores son expresados gráficamente en isobogramas, donde se deduce si el efecto fue sinérgico, aditivo o antagónico. Por otro lado, para evaluar la citotoxicidad de los compuestos activos y calcular el índice de selectividad (IS), se emplearon macrófagos murinos J774.1.

Se analizaron múltiples combinaciones con los compuestos que resultaron activos frente a los parásitos, resultando con actividad sinérgica en *L. infantum* 2 combinaciones de ellas. Con respecto al índice de selectividad, se demostró un aumento en más del doble la selectividad respecto a cada uno de los compuestos en combinación con respecto al valor descrito en monodosis. Por otro lado, en *T. cruzi* ninguna combinación resultó sinérgica hasta el momento.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> 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.I.; Yaluff G.; Zolessi F.R.; Ceilas L.F.; Cerecetto H.; Alvarez G. *Pharmaceuticals (Basel)*, **2022**, 16, 20.



## COMBINACIÓN DE TÉCNICAS IN SILICO PARA LA BÚSQUEDA DE POTENCIALES INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA EN *T. cruzi*

Denis N. Prada Gori<sup>1</sup>, María B. Piñero<sup>2</sup>, Lucas N. Alberca<sup>1</sup>, Matías I. Marchetto<sup>2</sup>, Manuel A. Llanos<sup>1</sup>, Agustina Rodríguez<sup>2</sup>, María L. Sbaraglini<sup>1</sup>, Simone Giovannuzzi<sup>2</sup>, Fabrizio Carta<sup>3</sup>, Claudiu Supuran<sup>3</sup>, Catalina Alba Soto<sup>2</sup>, Luciana Gavernet<sup>1</sup> & Alan Talevi<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas - UNLP, La Plata, Argentina.

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM), CONICET, CABA, Argentina. <sup>3</sup>Neurofarba Department, Sezione di Scienze Farmaceutiche e Nutraceutiche, Università degli Studi di Firenze, Florence, Italy.

**Palabras claves:** Cribado virtual, Anhidrasa carbónica, *Trypanosoma cruzi*.

La enfermedad de Chagas es una afección parasitaria causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Los medicamentos actuales, Benznidazol y Nifurtimox, presentan importantes limitaciones en términos de seguridad y eficacia, por lo que es fundamental el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas con blancos farmacológicos novedosos. La Anhidrasa Carbónica del parásito (TcCA) constituye un potencial nuevo blanco para el desarrollo de compuestos tripanocidas. El objetivo de este trabajo es emplear una combinación de estrategias *in silico*, basada en la integración de métodos directos e indirectos, para la búsqueda de nuevos inhibidores de TcCA.

Para la generación de los modelos basados en el ligando, se recopiló a partir de literatura 166 compuestos previamente evaluados frente a la TcCA, de las cuales 132 se etiquetaron como inhibidores ( $K_i < 9 \mu\text{M}$ ) y 34 como no inhibidores ( $K_i > 12 \mu\text{M}$ ). Estas moléculas se dividieron en un conjunto de entrenamiento, para entrenar los modelos, y dos conjuntos de validación (Val1 y Val2), para evaluar los mismos, recurriendo a una estrategia de clustering no jerárquico. Los conjuntos de validación se complementaron con señuelos para compensar la baja cantidad de inactivos reportados.

Se implementó una estrategia de modelado basada en subespacios aleatorios, filtros de correlación y una estrategia forward stepwise. Los modelos se validaron sobre Val1 y los de mejor desempeño, según los valores de área bajo la curva ROC (AUROC), se combinaron con diferentes meta-clasificadores. La mejor combinación de modelos fue el MIN-21 (que considera el score mínimo de los 21 mejores modelos, según Val1, como score final), con un AUROC de 0.927 en Val2, obteniendo una buena capacidad predictiva en un conjunto independiente, no empleado en la generación de los modelos. Este ensamble de modelos se utilizó para el cribado virtual de más de 160.000 moléculas de diferentes bases de datos, seleccionando 98 como potenciales inhibidores de la TcCA.

Las moléculas seleccionadas por el cribado basado en el ligando se sometieron a docking molecular con un modelo de TcCA reportado por nuestro grupo. Se analizaron las poses de los 100 complejos que presentaron las funciones de score más bajas y se seleccionaron aquellos candidatos capaces de interactuar con el átomo de Zn del sitio catalítico de la enzima con grupos funcionales novedosos. Se adquirieron 8 compuestos para ensayos *in vitro* sobre CA y 6 de los mismos mostraron  $K_i$  en el rango 92-6000 nM, confirmando las predicciones de los modelos. Tres de estos compuestos exhibieron actividad tripanocida contra tripomastigotes de *T. cruzi* (cepa K98) con bajos  $IC_{50}$ s. Los resultados demuestran la efectividad de nuestra estrategia híbrida de cribado virtual, aportando además inhibidores con novedosos scaffolds de TcCA.



## BÚSQUEDA IN SILICO DE INHIBIDORES DE LA BETA-LACTAMASA TEM-1 DE *E. coli*

Denis N. Prada Gori<sup>1</sup>, Lucas Nicolás Alberca<sup>1</sup>, Piercosimo Tripaldi<sup>2</sup>, Miriann Mora<sup>2</sup>, Karen Torres<sup>2</sup>, Anabel Piña<sup>2</sup>, Alan Talevi<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina. <sup>2</sup> Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad de Azuay, Cuenca, 010107, Ecuador.

mail: lalberca@biol.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** Cribado virtual, beta-lactamasa TEM-1, *Escherichia coli*

La resistencia bacteriana a los antibióticos está en constante aumento. Entre las bacterias de mayor interés por su creciente resistencia se destaca *Escherichia coli*, una bacteria Gram negativa que vive en el intestino y puede causar gastroenteritis, infecciones del tracto urinario e intraabdominales y bacteriemia. Entre los principales mecanismos de resistencia a antibióticos de *E. coli* se encuentra la producción de beta-lactamasas TEM, enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico de penicilinas, cefalosporinas y antibióticos relacionados. El objetivo de este trabajo es la obtención de modelos clasificadores basados en los ligandos conocidos de TEM-1 y su utilización en campañas de cribado virtual para la búsqueda de nuevos inhibidores de TEM-1.

Se realizó una búsqueda en ChEMBL de ligandos evaluados frente a la TEM-1. Se conformó una base de datos de 150 moléculas, 93 fueron consideradas inhibidores de TEM-1 ( $IC_{50} < 500$  nM) y 57 no-inhibidores ( $IC_{50} > 1000$  nM). Las moléculas fueron divididas representativamente mediante clustering en un conjunto de entrenamiento, para entrenar los modelos, y dos conjuntos de validación, los cuales fueron complementados con señuelos o presuntos inactivos para realizar la validación retrospectiva de los modelos. Se calcularon 1613 descriptores moleculares y se aplicó una estrategia de subespacios aleatorios seguida por reducción de variables mediante filtros de correlación y forward stepwise. Se generaron 1000 modelos clasificadores lineales que fueron validados a través de los conjuntos de validación determinando diferentes métricas de enriquecimiento. Los mejores modelos según AUROC fueron ensamblados en diferentes meta-clasificadores. El mejor ensamblado de modelos se aplicó al cribado virtual de las bases de datos DrugBank, The Drug Repurposing Hub y FooDB.

El conjunto de entrenamiento quedó conformado por 40 inhibidores y 40 no inhibidores de TEM-1, mientras que la primera base de validación (Val 1) quedó conformada por 26 inhibidores y 1286 señuelos, y la segunda base de validación (Val 2) por 27 inhibidores y 1346 señuelos. 43 de los 1000 modelos generados obtuvieron AUROC por encima de 0.80 en Val 1. El mejor modelo individual (según el AUROC en Val 1) obtuvo un AUROC de 0.896. Se analizaron las diferentes combinaciones de modelos y se encontró que la combinación MIN-10 (que considera el mínimo score de los 10 mejores modelos como score final) produce los mejores resultados, con un AUROC de 0.988, un BEDROC de 0.759 y un EF0.01 de 41.35 en Val 1. La capacidad de predicción de este ensamblado se estimó independientemente en Val 2 obteniendo valores de 0.975, 0.774 y 40.57 para el AUROC, BEDROC y EF0.01 respectivamente. El ensamblado MIN-10 se utilizó para cribar más de 640 mil moléculas, de las cuáles 108 fueron seleccionadas como posibles inhibidores de la TEM-1 de *E. coli*.

Es importante destacar la potencia de las estrategias *in silico* ya que en un tiempo relativamente corto se lograron recuperar posibles inhibidores de la TEM-1 de *E. coli* inmersos entre miles de moléculas. Como paso a seguir se propone la evaluación *in vitro* de algunos de los candidatos sobre la enzima.



## BÚSQUEDA DE AGENTES ANTI-*T. CRUZI* UTILIZANDO ESTRATEGIAS DE REPOSICIONAMIENTO Y POLIFARMACOLOGÍA

Claudia Veira<sup>1</sup>, Elena Aguilera<sup>1</sup>, Hugo Cerecetto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica; <sup>2</sup>Área de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares; Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, 11400, Uruguay, hcerecetto@cin.edu.uy

### Palabras claves: Enfermedad de Chagas; Reposicionamiento; Isoblograma

La enfermedad de Chagas (EC), cuyo agente etiológico es el protozoario *Trypanosoma cruzi*, sigue siendo una enfermedad desatendida luego de 100 años de su primer descripción. Las herramientas terapéuticas, que son limitadas, se basan en pequeños fármacos de considerables efectos secundarios y cuestionada efectividad y sin vacunas preventivas hasta el momento. Herramientas como el reposicionamiento de fármacos o el uso de la polifarmacología en la EC han sido poco exploradas o exploradas de forma particular. Por ejemplo, en el reposicionamiento se ha trabajado con números limitados de fármacos y especialmente orientado a un cribado genotípico.<sup>[1],[2]</sup> Por otro lado, la polifarmacología es aún una incipiente herramienta en la búsqueda de soluciones terapéuticas para la EC.<sup>[3]-[5]</sup> Teniendo en cuenta lo anterior, los objetivos de este trabajo han sido: i) identificar principios activos de medicamentos disponibles en nuestro país con potencial uso como agentes antichagásicos; ii) estudiar combinaciones de estos principios activos buscando sinergismo o aditividad en su acción anti-*T. cruzi*. Se estudiaron, en un cribado fenotípico *in vitro* sobre la forma epimastigote de la cepa Tulahuen 2 de *T. cruzi*, 102 medicamentos de venta libre en Uruguay. Se utilizaron como agentes de referencia benznidazol (bnz), ketoconazol y terbinafina. Con los medicamentos que mostraron actividades destacables anti-*T. cruzi* se realizaron estudios isoblográficos de combinaciones binarias (CB). Como forma de conocer la selectividad se estudiaron las citotoxicidades, en macrófagos murinos J774.1, de los medicamentos independientes o de las CB más prometedoras. Se encontró que un 10 % de los medicamentos fueron activos en el ensayo *in vitro*, siendo cerca de un 3 % más activos y cerca de un 6 % de similares actividades que los agentes de referencia. El medicamento más activo (MMA) fue 7 veces más efectivo que bnz. Se encontraron veinte CB antagónicas, 3 CB sinérgicas y 6 CB aditivas, 3 de ellas participando el MMA. Frente a macrófagos el MMA resultó ser el menos citotóxico, presentando un índice de selectividad 3 veces superior al de bnz. Adicionalmente, una de las CB aditiva, donde participa el MMA, no mostró efecto aditivo de la citotoxicidad frente a macrófagos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Juárez-Saldivar, A.; Gómez-Escobedo, R.; Corral-Ruiz, G.; Chacón-Vargas, K.F.; Horta-Montaño, V.; Sanchez-Torres, L.; Vazquez-Jimenez, L.K.; Noguera-Torres, B.; Rivera, G. *Arch. Med. Res.*, **2024**, 55, 102958.

<sup>[2]</sup> Spósito, P.Á.; Mazzeti, A.L.; de Castro, K.C.M.P.; Mendes, P.F.; Urbina, J.A.; Bahia, M.T.; Mosqueira, V.C.F. *Exp. Parasitol.*, **2021**, 228, 108142.

<sup>[3]</sup> 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.I.; Yaluff, G.; Zolessi, F.R.; Ceilas, L.F.; Cerecetto, H.; Alvarez, G. *Pharmaceuticals*, **2022**, 16, 20.

<sup>[4]</sup> Aguilera, E.; Alvarez, G.; Cerecetto, H.; González, M. *Curr. Med. Chem.*, **2019**, 26, 4476-4489.

<sup>[5]</sup> Aguilera, E.; Varela, J.; Serna, E.; Torres, S.; Yaluff, G.; Bilbao, N.V.; Cerecetto, H.; Alvarez, G.; González, M. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, **2018**, 113, 153-160.

## EVALUACIÓN DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA DE *T. CRUZI* COMO BLANCO DE DIAMINAS N,N'-DISUSTITUIDAS

Renzo Carlucci,<sup>1</sup> Simone Giovannuzzi,<sup>2</sup> Fabrizio Carta,<sup>2</sup> Claudiu T. Supuran,<sup>2</sup> Alejandro Recio-Balsells<sup>2</sup> y Guillermo R. Labadie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química Rosario, IQUIR-CONICET-UNR, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, e-mail: [carlucci@iquir-conicet.gov.ar](mailto:carlucci@iquir-conicet.gov.ar)

<sup>2</sup>Departamento de Neurofarba, Sección de Ciencias Farmacéuticas y Nutracéuticas, Universidad de Florencia, Via Ugo Schiff 6, 50019, Sesto Fiorentino, Florencia, Italia.

### Palabras claves: Diaminas, Target fishing, anhidrasa carbónica

La enfermedad de Chagas es transmitida por el parásito *Trypanosoma cruzi*, el cual posee un ciclo de vida complejo, alternando entre un huésped invertebrado y uno vertebrado. En la búsqueda de identificar nuevas entidades químicas con potencial actividad antiparasitaria, nuestro grupo ha propuesto las diaminas alifáticas N,N'-sustituidas (**N,N'di**) como una estructura prometedora.

Se preparó una colección de más de 70 derivados, que fueron evaluados tanto en kinetoplastidos (*T. cruzi*, *T. brucei* y *Leishmania spp.*) como en apicomplejos (*P. falciparum* y *T. gondii*) que presentaron análogos con actividades submicromolares o menores.<sup>1,2</sup>

En la actualidad, existen numerosos métodos computacionales que permiten inferir el mecanismo de acción de compuestos bioactivos. TDR targets<sup>3</sup> es una plataforma web que facilita la búsqueda de blancos de acción en diferentes organismos mediante similitud estructural, basándose en los ligandos. Esta base de datos incluye 2 millones de compuestos, 7,2 millones de bioactividades y blancos y genes de 20 agentes etiológicos, como tripanosomátidos, apicomplejos y micobacterias, entre otros.

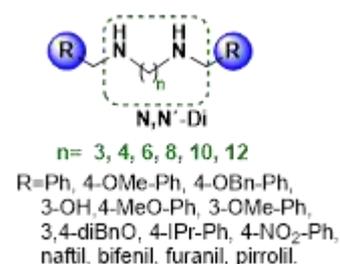
Dado que la actividad de las **N,N'di** fue identificada mediante ensayos fenotípicos, se llevó a cabo un estudio *in silico* utilizando la técnica de "Target Fishing" para identificar posibles blancos de acción en *T. cruzi*. Este análisis reveló que 8 de los 36 compuestos seleccionados tenían a la anhidrasa carbónica como posible blanco. Posteriormente, se realizó un ensayo *in vitro* en la enzima de *T. cruzi*. Desafortunadamente, los datos de actividad *in vitro* indicaron que la enzima parasitaria no sería el principal blanco responsable de la actividad antiparasitaria observada en los compuestos evaluados. En el futuro se continuará buscando validar otros posibles blancos identificados en el estudio *in silico*.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Caminos, A.P.; Panozzo-Zenere, E.A.; Wilkinson, S.R.; Tekwani, B.L.; Labadie, G.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1712–5.

<sup>[2]</sup> Panozzo-Zénere, E.A.; Porta, E.O.J.; Arrizabalaga, G.; Fagnoli, L.; Khan, S.I.; Tekwani, B.L.; Labadie, G.R. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 866–880.

<sup>[3]</sup> Urán Landaburu, L.; Berenstein, A.J.; Videla, S. Maru, P.; Shanmugam, D.; Chernomoretz, A.; Agüero, F. *Nucleic Acids Res.* **2020**, 48, D992–D1005.





## ANTOCIANIDINAS COMO TEMPLATES EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS. COMPARACIÓN DE AGLICONAS HIDROXILADAS CON METOXILADAS FRENTE A LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y ANTIMUTAGÉNICA

Nicolas A. Szewczuk<sup>1</sup>, Pablo R. Duchowicz<sup>1</sup>, Alicia B. Pomilio<sup>2</sup> y Rosana M. Lobayan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, B1900, Argentina. [nicoszewczuk@gmail.com](mailto:nicoszewczuk@gmail.com) <sup>2</sup>Laboratorio de Química y Bioquímica Estructural, Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1120, Argentina. <sup>3</sup>Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, 3400, Argentina.

### Antocianidina, Actividad Antioxidante, Actividad Antimutagénica

Las antocianidinas, pigmentos naturales que confieren colores vibrantes a numerosas plantas, se han convertido en una familia de compuestos de gran interés en nuestros laboratorios en la búsqueda de moléculas bioactivas con potencial terapéutico.<sup>[1-4]</sup> La atención se ha centrado particularmente en las agliconas hidroxiladas y metoxiladas de estas moléculas, siendo pelargonidina, cianidina, delfinidina, peonidina, petunidina y malvidina las más abundantes en la naturaleza. La relación entre la estructura molecular y la actividad biológica permite comprender cómo estas antocianidinas pueden servir como templates en el diseño de nuevos fármacos con aplicaciones terapéuticas.<sup>[5]</sup> Este estudio proporciona una visión detallada del espacio conformacional de las antocianidinas peonidina, petunidina y malvidina, con un enfoque particular en la comparación entre agliconas hidroxiladas y metoxiladas. Se realizaron cálculos de estructura electrónica basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) implementados en el programa Gaussian09. Se utilizó el funcional híbrido B3LYP y la base 6-311++g(d,p) para evaluar el espacio conformacional en condiciones de vacío. Posteriormente, se aplicó el modelo continuo polarizable (PCM) para simular el comportamiento conformacional en diferentes solventes, como agua, metanol y ácido acético. Se determinó el peso estadístico relativo de cada conformero al espacio conformacional global de las antocianidinas estudiadas por medio de promedios Boltzmann. La relación entre la estructura conformacional y las propiedades físicas se exploró en detalle. El momento dipolar y la polarizabilidad se correlacionaron con la distribución de carga en las moléculas, proporcionando información clave sobre las interacciones moleculares. Los orbitales HOMO y LUMO, y sus diferencias de energía se analizaron en relación con las actividades biológicas de estas antocianidinas, estableciendo vínculos entre la estructura molecular y las propiedades funcionales. En conclusión, la aplicación de cálculos DFT y la consideración de diferentes solventes revelaron patrones conformacionales y propiedades físicas cruciales para comprender su comportamiento en entornos biológicos. La correlación de estos resultados con actividades biológicas, como la actividad antioxidante y antimutagénica, abre la puerta a futuras investigaciones orientadas al diseño racional de compuestos con propiedades específicas para aplicaciones terapéuticas.

### Referencias:

- [1] Duchowicz, P.R.; Szewczuk, N.A.; Pomilio, A.B. *J. Food Sci. Technol.* **2019**, *56*, 5518.
- [2] Szewczuk, N.A.; Duchowicz, P.R.; Pomilio, A.B. *Int. J. Quant. Struct. Relationships.* **2020**, *5*, 69-82.
- [3] Pomilio, A.B.; Szewczuk, N.A.; Duchowicz, P.R. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2022**, *23*, 1.
- [4] Szewczuk, N.A.; Lobayan, R.M.; Duchowicz, P.R.; Pomilio, A.B. *An. Asoc. Quím. Argent.* **2022**, *109*, 102.
- [5] Szewczuk, N.A.; Duchowicz, P.R.; Pomilio, A.B.; Lobayan, R.M. *J Mol Model*, **2023**, *29*, 2.



## MODELADO QUIMIOINFORMÁTICO DE LOS TIEMPOS DE RETENCIÓN DE ANTIBIÓTICOS MEDIDOS EN CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA

Cristian Rojas,<sup>a</sup> Nicole Sarmiento,<sup>a</sup> Emilia Ayora,<sup>a</sup> **Reinaldo Pis Diez<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Quimiometría y QSAR, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del Azuay, Cuenca 010107, Ecuador. \* Correspondencia: [crojasvilla@gmail.com](mailto:crojasvilla@gmail.com)

<sup>b</sup> CEQUINOR, Centro de Química Inorgánica (CONICET, UNLP), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata 1900, Argentina. \* Correspondencia: [pis\\_diez@quimica.unlp.edu.ar](mailto:pis_diez@quimica.unlp.edu.ar)

### Palabras claves: antibióticos, tiempo de retención, quimioinformática

Los antibióticos son compuestos químicos que se emplean con el propósito de eliminar o frenar el crecimiento de bacterias patógenas vinculadas a enfermedades. La identificación de estos compuestos se realiza mediante tiempos de retención ( $t_R$ ) medidos en cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). En este estudio, se aplicó la estrategia quimioinformática de las relaciones cuantitativas estructura-propiedad (QSPR) para predecir los  $t_R$  de 122 antibióticos veterinarios.<sup>[1]</sup> Los tiempos de retención se cuantificaron mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución (UHPLC) en la fase estacionaria Hypersil Gold. Los antibióticos fueron representados mediante descriptores moleculares calculados con el programa alvaDesc.<sup>[2]</sup> Para el desarrollo del modelo computacional se aplicó el método de reemplazo (RM) para la búsqueda de los descriptores que brinden el modelo de regresión lineal múltiple óptimo.<sup>[3]</sup> Se obtuvo un modelo con tres descriptores moleculares: solubilidad estimada (*ESOL*), coeficiente de partición octanol-agua de Moriguchi cuadrático (*MLOGP2*) y la presencia de potenciales puntos farmacóforos negativos y lipófilos separados por 7 enlaces (*CATS2D\_07\_NL*). Para analizar el desempeño del modelo de mínimos cuadrados ordinarios (OLS) se utilizó el coeficiente de determinación y el error cuadrático medio. El modelo presenta buena calidad en calibración ( $R^2 = 0.902$  y  $RMSEC = 0.871$ ) y buena capacidad predictiva ( $R^2 = 0.854$  y  $RMSEP = 1.064$ ). Adicionalmente, se han aplicado técnicas de validación cruzada de dejar-uno-fuera, dejar-varios-fuera y la aleatorización-Y para garantizar la ausencia de sobre ajuste y correlación casual. Se ha analizado el mecanismo mediante el cual los descriptores afectan la predicción del  $t_R$ . Finalmente, se estableció el dominio de aplicabilidad del modelo, estableciendo el espacio químico teórico para nuevas predicciones. Este modelo quimioinformático podría ser empleado para detectar diversos antibióticos, nuevos o existentes, mediante LC-MS. El modelo fue desarrollado según los cinco principios establecidos por la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Wang, J. et al., *J. Agric. Food Chem.*, **2015**, 63, 9175-9187.

<sup>[2]</sup> Mauri, A.; Bertola, M., *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23, 12882.

<sup>[3]</sup> Duchowicz, P.R.; Castro, E.A.; Fernández, F.M., *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, **2006**, 55, 179-192.



## EXPLORACIÓN *IN SILICO* DE NUEVOS ANÁLOGOS DE CAFEÍNA: FARMACOCINÉTICA, PREDICCIONES DE BIOACTIVIDAD Y ENFOQUE FARMACOLÓGICO

Diego Obiol<sup>1</sup>, Juan Pablo Munafó<sup>2</sup>, Agustín Vietri<sup>1</sup>, Marcelo Costabel<sup>1</sup>, Silvia S. Antollini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Biofísica, Instituto de Física del Sur, Departamento de Física, Universidad Nacional del Sur y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Camino La Carrindanga km 7, 8000 Bahía Blanca, Argentina. e-mail: orioninstructor@gmail.com

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB-CONICET), Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca (8000), Argentina.

### Palabras claves: análogos de cafeína, modulación colinérgica, neuroprotección

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por presentar un gran déficit colinérgico<sup>[1]</sup>. Previamente, en nuestro laboratorio identificamos a la cafeína como una molécula bifuncional potenciadora de la señal colinérgica: inhibidora de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y activadora del receptor de acetilcolina nicotínico neuronal ( $\alpha 7$ -nAChR) y muscular (nAChR)<sup>[2][3]</sup>. Posteriormente, sintetizamos y evaluamos *in vitro* una serie de derivados de la cafeína. A partir de los derivados que mostraron mayor potencialidad diseñamos *in silico* cuarenta y un análogos de cafeína evaluando mediante acoplamiento molecular su interacción con la enzima acetilcolinesterasa (AChE, PDBid: 4EY7), el receptor nicotínico de acetilcolina neuronal (nAChR) ( $\alpha 7$ -nAChR, PDBid: 7EKI) y muscular (PDBid: 7QL5), y el receptor de adenosina humano (hA2AR, PDBid: 3RFM), un receptor acoplado a proteínas G, clase A, y directamente asociado a neuroprotección. Para cada compuesto se analizó *in silico* su potencialidad de absorción, distribución, metabolización y eliminación, como así también pasaje por barrera hematoencefálica y toxicidad. Para predecir los parámetros farmacocinéticos, utilizamos pkCSM y SwissADME, mientras que AutoDock Vina se empleó para los procedimientos de acoplamiento molecular. En todos los casos comparamos estos resultados con compuestos conocidos. Con la información obtenida realizamos un análisis comparativo, con valoración y normalización de cada una de las características estudiadas. Obtuvimos dos estructuras prometedoras (T-31 y T-49), a las cuales introdujimos grupos químicos para mejorar su liposolubilidad o bioactividad, o ambas, lo que resultó en un total de 29 nuevos análogos. Con los mejores candidatos se estudió además la potencialidad de interacción con otros tres blancos moleculares: Caspasa-3 (PDBid: 4QUJ), Caspasa-8 (PDBid: 6AGW) y Caspasa-9 (PDBid: 5IAB). En el caso de caspasa-8 fue necesario identificar posibles sitios activos mediante la Aplicación de *Pocket-Cavity Search Application* (POCASA) y la presencia de sitios alostéricos utilizando *Protein Allosteric and Regulatory Sites* (PARS).

Del estudio cualitativo de las relaciones estructura-actividad realizado fue posible reconocer un grupo de moléculas capaces de aumentar la neurotransmisión colinérgica y ofrecer neuroprotección. Esfuerzos posteriores implicarán la realización de simulaciones de dinámica molecular, y síntesis y análisis *in vitro* para validar el impacto de estos análogos en los blancos moleculares de interés.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Nasb, M.; Tao, W.; Chen, N. Aging Dis. **2024**, 15, 43.

<sup>[2]</sup> Munafó, JP; Biscussi, B; Obiol, D; Costabel, M; Bouzat, C; Murray, AP; Antollini, SS. Acschemneuro. **2024**, 15 (5), 994-1009

<sup>[3]</sup> Fabiani, C.; Biscussi, B.; Munafó, J. P.; Murray, A. P.; Corradi, J. and Antollini, S. S. Mol Pharmacol. **2022**, 101, 154–167.



## ESTUDIO QSAR DE LA ACTIVIDAD FUMIGANTE DE ACEITES ESENCIALES SOBRE EL *PEDICULUS HUMANUS CAPITIS*

Daniel Bennardi<sup>a</sup>, Daniel Bacelo<sup>b</sup>, Silvina Fioressi<sup>b</sup>, Pablo Duchowicz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, C.C. 16, Sucursal 4, 1900 La Plata, Argentina. Correo: [prduchowicz@gmail.com](mailto:prduchowicz@gmail.com)

<sup>b</sup>CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Belgrano, Villanueva 1324 CP 1426, Buenos Aires, Argentina

**Palabras claves:** *Pediculus humanus capitis*, QSAR, aceites esenciales

Los piojos de la cabeza, *Pediculus humanus capitis* De Geer (Phthiraptera: Pediculidae) son ectoparásitos obligados de humanos. La infestación con piojos produce irritación de la piel, prurito y riesgo de infecciones secundarias como consecuencia del rascado. Esta plaga ha sido combatida mediante el uso de insecticidas clorados, organofosforados, carbamatos, piretrinas naturales y piretroides. Actualmente el uso de estos químicos está limitado por el desarrollo de poblaciones de piojos resistentes. Una alternativa es el empleo de aceites esenciales (AE) de plantas aromáticas. Estos son mezclas de compuestos químicos, principalmente monoterpenos y sesquiterpenos, que presentan bioactividades como repelentes e insecticidas. En este trabajo se realiza un estudio de Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad (QSAR) con el fin de predecir la actividad fumigante de aceites esenciales en el *Pediculus humanus capitis*.

Se extrajeron de la literatura la composición y los datos de actividad fumigante experimentales de 35 AE. Por medio del programa gratuito ChemSketch se dibujaron las estructuras moleculares de los componentes de los AE (en formato MDL mol V2000). Los descriptores moleculares no conformacionales correspondientes a cada componente se calcularon mediante los programas gratuitos PaDEL, Mold2, Fragmentor y LOVIs. Tras la eliminación de aquellos descriptores linealmente dependientes, con un solo valor no constante y los que poseían por lo menos un valor faltante, se procedió al cálculo de los descriptores de mezcla. Estos fueron calculados como combinaciones lineales de los descriptores moleculares de los componentes de los AE. Los datos experimentales fueron divididos en dos grupos: calibración y validación. Se llevaron a cabo regresiones lineales QSAR de 1-5 descriptores de mezcla, mediante un algoritmo matemático, el Método de Reemplazo.<sup>[1]</sup> Se encontró un modelo de regresión lineal de 4 descriptores de mezcla que poseía los mejores resultados de validación.

El modelo predictivo encontrado permitió establecer una guía QSAR con el fin de predecir AE con alta actividad fumigante. A pesar de la imposibilidad de interpretación química para algunos de los descriptores de mezcla involucrados en el modelo, este constituye una herramienta valiosa para la búsqueda de AE con actividad fumigante. Por consiguiente se espera que este trabajo aporte al campo de investigación poco explorado sobre la predicción computacional de la actividad biológica de los AE y que pueda aplicarse en la búsqueda de alternativas para el control de las infestaciones de *Pediculus humanus capitis*.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Duchowicz, P., Castro, E., Fernández, F., *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, **2006**, 55, 179-192

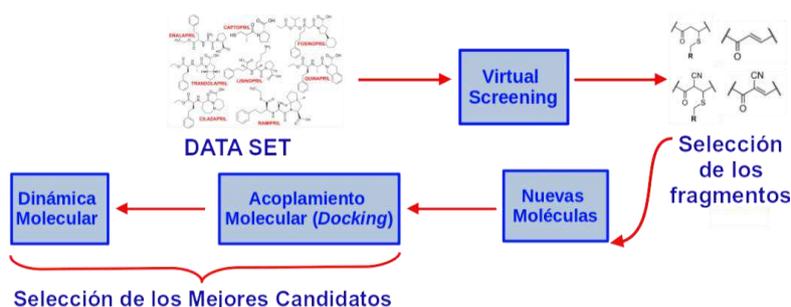
## DISEÑO DE FÁRMACOS MULTIDIANAS BASADO EN FRAGMENTOS COMO POSIBLES AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS: UN ENFOQUE COMPUTACIONAL

Karel Mena-Ulecia y Constanza N. Aguiló Paredes

Departamento de Ciencias Biológicas y Químicas, Facultad de Recursos Naturales, Universidad Católica de Temuco, Temuco, 4780000, Región de la Araucanía, Chile. E-mail: kmena@uct.cl

**Palabras claves:** Docking. Dinámica Molecular, Diseño de Fármacos.

La hipertensión arterial es una de las principales causas del aumento de enfermedades cardiovasculares en el mundo. Según la última encuesta de salud en Chile, el 26,9% de la población padece esta condición y una de cada tres muertes al año se debe a enfermedades cardiovasculares. Uno de los mecanismos más importantes en la regulación de la hipertensión arterial en humanos es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que desempeña un papel fundamental en la modulación de la función cardíaca y el tono vascular. En este sistema, la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y la endopeptidasa neutra (NEP), son enzimas claves en la regulación de la hipertensión arterial en el riñón. En este trabajo utilizamos la metodología de diseño de fármacos basado en fragmentos para identificar nuevos compuestos multidianos capaces de inhibir ambas enzimas (NEP y ACE). En nuestro caso, se sometieron 151 moléculas a un protocolo computacional para obtener fragmentos con interacciones dentro del centro activo de la ACE y la NEP. A partir de estos fragmentos se diseñaron 37 moléculas nuevas como posibles inhibidores de ACE y NEP, las cuales fueron evaluadas mediante herramientas de la Mecánica Molecular. Los resultados del acoplamiento molecular mostraron que de las 37 moléculas diseñadas, sólo 4 tenían más energías de unión más negativas que los antihipertensivos comerciales (NM6, NM12, NM13 y NM16). Estas moléculas se sometieron a simulaciones de dinámica molecular mostraron que todos los sistemas se comportaron estables en el tiempo, con valores RMSD por debajo de los 1.8 Å, indicando que estas 4 moléculas se mantienen estables en el centro activo de ambas proteínas. Los resultados de las interacciones por puente de hidrógeno, RMSF y Radio de giro conforman estos resultados, indicando que las moléculas NM6, NM12, NM13 y NM16 podrían ser buenos candidatos para agentes antihipertensivos.



**Figura 1:** Protocolo computacional para el diseño de nuevos inhibidores de ACE y NEP.



## NUEVOS INHIBIDORES DE LA GERMINACIÓN DE ESPORAS DE *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE* IDENTIFICADOS MEDIANTE ESTRATEGIAS QUIMIOINFORMÁTICAS

Franco Caram<sup>1,2</sup>, Fernando M. Trejo<sup>1,3</sup>, Pablo F. Pérez<sup>1,3</sup>, Alan Talevi<sup>1,2</sup>, Carolina Bellera<sup>1,2</sup>

1: Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, 1900, Argentina, [lided@biol.unlp.edu.ar](mailto:lided@biol.unlp.edu.ar)

2: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), La Plata, 1900, Argentina.

3: Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecnología de Alimentos (CIDCA), La Plata, 1900, [cidca@conicet.gov.ar](mailto:cidca@conicet.gov.ar)

**Palabras claves:** *Clostridioides difficile*, Germinación, Quimioinformática.

Las infecciones de *Clostridioides difficile* (CD) son las principales causas de diarreas asociadas al uso de antibióticos en entornos hospitalarios, causados por el bacilo anaerobio Gram-positivo capaz de esporular. Las tasas de morbilidad y mortalidad han aumentado a nivel mundial, reportando cambios en las poblaciones de riesgo. Este trabajo se enfoca en el desarrollo de modelos predictivos utilizando herramientas de Machine Learning para identificar nuevos inhibidores de la germinación de esporas de CD.

Se recopilaron 116 moléculas inhibitoras y no inhibitoras. Se dividieron en 3 grupos, uno de entrenamiento con 26 compuestos inhibitoras y 26 señuelos obtenidos con la herramienta *LUDe*<sup>[1]</sup>, dos grupos de validación, ambos, con 10 inhibitoras, 35 no inhibitoras y enriquecidos con señuelos. Cada molécula fue representada en base a descriptores 2D calculados con *Mordred*. Se generaron 10000 modelos clasificatorios basados en el ligando utilizando *feature bagging* y *forward stepwise*. Posteriormente cada modelo se combinó mediante metaclasificadores: Mínimo, Promedio, Voto y Ranking; que fueron evaluados en campañas de cribado retrospectivo utilizando las bases de validación. El mejor modelo se utilizó para cribar la base de datos *DrugBank* 5.1.10, estimando el valor predictivo positivo (PPV) para cada compuesto<sup>[2]</sup>.

El ensamble de los 4 mejores modelos individuales mediante el metaclasificador mínimo fue el que mejor performance tuvo durante la etapa de cribado retrospectivo. Se seleccionó un valor de corte de 0.85 para el PPV 0.31 asociado a una especificidad de 0.98, para un radio de activos hipotético del 1%. De los 11556 compuestos cribados, solo 100 superaron el valor de corte establecido, y solo 32 están actualmente aprobados con alguna prescripción.

Actualmente se están realizando las validaciones in vitro de los hits seleccionados. A posterior se espera evaluar estas drogas como posibles tratamientos para infecciones recurrentes de CD en modelos murinos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup>Gori, D. N. P.; et al. *Artif. Intell. Life Sci.* **2022**, 2, 100 - 110.

<sup>[2]</sup>Bélgamo, J. A. et al. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2020**, 34 (12), 1275 - 1288.



## CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE LA ACTIVIDAD ANTICOLINESTERÁSICA DE DIFERENTES ALCALOIDES EN BASE A TÉCNICAS DE MODELADO MOLECULAR. ESTUDIO DE RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD

**Adarvez-Feresin, Camila W.** - Parravicini O. - Garro, A.D - Enriz, RD.

Departamento de Farmacia, FQBF, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina.  
IMIBIO-SL CONICET, FQBF, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina.

### **Palabras claves: Acetilcolinesterasa, Alcaloides, Modelado Molecular.**

La enfermedad de Alzheimer (EA) tiene un gran impacto físico, psicológico, social y económico, no sólo en los pacientes, sino también en sus cuidadores, sus familias y la sociedad en general<sup>[1]</sup>. La inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) ha sido la base para el desarrollo de los primeros fármacos utilizados en el tratamiento sintomático de esta enfermedad. Entre estos primeros compuestos, se incluye al alcaloide galantamina, el cual se utiliza en la actualidad y a partir del cual se puso de manifiesto la importancia de los alcaloides como posibles compuestos con capacidad de inhibir a la enzima AChE, compensando el déficit colinérgico observado en pacientes que sufren la EA.

Los métodos computacionales desempeñan un papel fundamental en la química medicinal y ofrecen herramientas valiosas para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Siendo los modelos predictivos y el cribado virtual dos métodos de esta disciplina que permiten analizar datos químicos y biológicos, predecir interacciones moleculares y acelerar la identificación de posibles fármacos candidatos<sup>[2]</sup>. Permitiendo de esta manera acortar el periodo de desarrollo de una nueva droga efectiva. Nuestro grupo es pionero en el desarrollo de metodologías computacionales de modelado molecular para evaluar interacciones moleculares sobre diferentes *targets*<sup>[3]</sup>.

El objetivo de este trabajo fue generar un modelo predictivo de relación estructura-actividad inhibitoria de la enzima AChE estableciendo una correlación entre datos computacionales teóricos (*in silico*) y la actividad inhibitoria (*in vitro*). Para ello se realizó un estudio exhaustivo de diferentes series de alcaloides con gran variabilidad estructural mediante el uso de técnicas combinadas de modelado molecular: Docking, Dinámica Molecular y cálculos QTAIM (Quantum Theory Atoms in Molecules).

A partir de los resultados obtenidos fue posible establecer un modelo predictivo preliminar de correlación entre los datos experimentales (IC<sub>50</sub> relativa<sup>[4]</sup>) y los valores teóricos ( $\Sigma\rho(r)$ ) con  $R^2 > 0,85$ . La metodología empleada permitió obtener información precisa sobre las interacciones moleculares que se establecen entre los diferentes ligandos y la enzima.

Los datos analizados contribuirán al diseño de nuevos inhibidores con mejorada actividad inhibitoria.

### **Referencias:**

<sup>[1]</sup>World Health Organization (WHO). Dementia, **2021**.

<sup>[2]</sup>Berang K. RRJ Med. Orgni chem. **2023**; 10,4-6.

<sup>[3]</sup>Rojas, Sebastián, et al. European Journal of Medicinal Chemistry, **2020**, 208, 1-16.

<sup>[4]</sup>Berkov, S., Atanasova, M., Georgiev, B. et al. Phytochem, **2022**, 21, 1415–1443.

## DESCUBRIMIENTO DE ISOPRENIL CUMARINAS NATURALES COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINO OXIDASA B UTILIZANDO UNA NUEVA HERRAMIENTA DE PREDICCIÓN DE BLANCOS MOLECULARES BASADA EN DOCKING E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

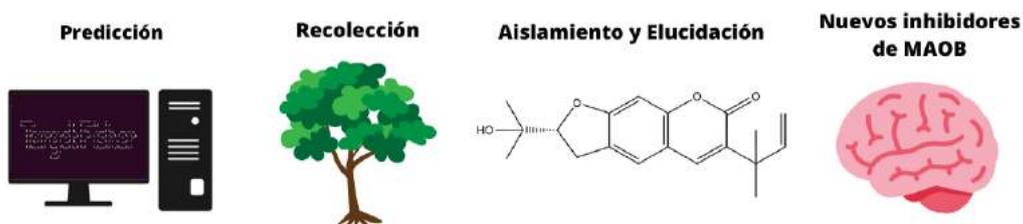
Julián F. Fernandez<sup>1,2</sup>, Daniel Esses<sup>1,2</sup>, Fernando P. Caracciolo<sup>1,2</sup>, Concepción Perez<sup>4</sup>, Gastón Siless<sup>1,2</sup>, María Isabel Rodríguez-Franco<sup>4</sup>, Jorge A. Palermo<sup>1,2</sup>, Martín J. Lavecchia<sup>3</sup> y Lucía R. Fernandez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, <sup>2</sup>UMYMFOR, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, <sup>3</sup>CEQUINOR (CONICET-CCT) La Plata, Fac. de Cs. Exactas – UNLP, <sup>4</sup>Instituto de Química Médica, CSIC, c/ Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid, España  
jffernandez@qo.fcen.uba.ar

**Palabras claves:** cumarinas, docking, enfermedades neurodegenerativas.

A lo largo de los años, el aislamiento y elucidación de metabolitos secundarios ha generado el reporte de una gran cantidad de compuestos de muy alta diversidad química. En muchos casos, el estudio de la actividad biológica asociada a estos productos naturales ha derivado en su aplicación directa como medicamentos o como punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos, ya sea mediante su aplicación directa o mediante el uso de derivados obtenidos por síntesis química. No obstante, a pesar de que se presume que la mayoría de los metabolitos secundarios hallados en la naturaleza desempeñan funciones biológicas específicas, muchas de estas aún son desconocidas debido, en mayor parte, a la considerable inversión de recursos y tiempo que conlleva identificar un blanco molecular *in vitro*. Por este motivo, la predicción de blancos moleculares por metodologías computacionales resulta de gran interés en este campo de investigación, ya que permite proponer un *target* molecular para una dada molécula de una forma rápida y económica, permitiendo orientar tanto la síntesis de los derivados como las pruebas de actividad biológica del compuesto en estudio.

En el presente trabajo se presenta la aplicación *in vitro* de una nueva metodología de *in silico* de predicción de blancos moleculares, llamada Target Fisher,<sup>[1]</sup> que combina *docking* molecular e inteligencia artificial. La misma fue utilizada para el *screening* de una pequeña biblioteca de productos naturales sobre blancos moleculares de relevancia en enfermedades neurodegenerativas, resultando en la identificación de tres cumarinas (chalepina, uliscomoncadina A y rutacultina) como nuevos inhibidores selectivos de monoamino oxidasa b.



### Referencias:

[1] <https://gqc.quimica.unlp.edu.ar/targetfisher/>; <https://gitlab.com/gqc/target-fisher>



## DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA PLATAFORMA *IN SILICO* PARA EL DISEÑO RACIONAL DE NUEVOS FÁRMACOS ANTICHAGÁSICOS INHIBIDORES DE CRUZIPAÍNA

Cerutti, Juan Pablo<sup>(1,2,3)\*</sup>; Dehaen, Wim<sup>(3)</sup>; Quevedo, Mario A.<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET), Córdoba, Argentina; <sup>(2)</sup> MedChem Lab, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, FCQ-UNC, Córdoba, Argentina. <sup>(3)</sup> Laboratory of Organic Synthesis, Department of Chemistry, KU Leuven, Leuven, Bélgica. \*jpcerutti@unc.edu.ar

**Palabras claves:** Cruzipaína, diseño racional basado en estructuras, plataforma de cribado *in silico*.

Cruzipaína (CZP) es la principal cisteína proteasa de *T. cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas. Su relevancia en el ciclo vital y la infectividad parasitaria la han posicionado como un blanco terapéutico de interés para el diseño racional basado en estructuras (SBDD) de nuevos fármacos antichagásicos, con numerosos ejemplos de inhibidores tanto covalentes como no covalentes reportados en literatura. Dentro del primer grupo destaca un set de 20 derivados de tetrafluorofenoximetil cetona (4FPMK) como grupo reactivo o “warhead” (WH) y centrados en el grupo 1,2,3-triazol como bioisómero del enlace peptídico.<sup>[1]</sup> A pesar del escaso espacio químico explorado y el amplio rango de potencias reportadas (IC<sub>50</sub>: 0.003 a 23 μM), no existen reportes de estudios *in silico* que fundamenten el SAR de estos inhibidores. Asimismo, escasa relevancia se le ha dado a los estados de ionización y a la configuración espacial de los ligandos como factores que puedan afectar el reconocimiento de CZP. En este contexto, se plantea el desarrollo y la puesta a punto de un *workflow in silico* destinado al SBDD de nuevos inhibidores de CZP empleando los 4FPMK reportados como set de entrenamiento.

A tal fin, se diseñó un *workflow* de cinco etapas principales, iniciando por la generación y parametrización de los ligandos a evaluar, que se extendió de 20 a 74 análogos al considerar tanto sus formas neutra y catiónica como ambos diastereómeros evaluados experimentalmente como consecuencia de epimerización alfa. Los estudios de docking molecular empleando AutoDock-GPU y aplicando filtros basados en energía, tamaño de clúster y satisfacción de contactos farmacofóricos permitieron discriminar entre inhibidores de mayor (IC<sub>50</sub> < 1 μM) y menor potencia (IC<sub>50</sub> > 1 μM) frente a CZP, detectar cierta respuesta estereoselectiva y preferencia por ligandos catiónicos, e identificar poses de unión alternativas que fundamentan el SAR respecto a R<sup>1</sup>/S1 y R<sup>3</sup>/S3. Por su parte, los resultados de dinámica molecular clásica complementados con estudios de energía libre de unión (MMPBSA) mostraron muy buena correlación entre las potencias reportadas y las energías de los complejos de encuentro, señalando la importancia de la complementariedad ligando:blanco mediada por contactos no covalentes incluso para inhibidores covalentes. Finalmente, estudios de dinámica molecular híbrida clásica-cuántica (QM/MM-MD) permitieron no solo postular la vía mecanística de la inactivación de CZP por parte de 4FPMK, sino también reforzar la hipótesis de la estereoselectividad de esta enzima. En conclusión, se diseñó y validó una plataforma destinada al SBDD de nuevos fármacos antichagásicos empleando un set de inhibidores de CZP previamente reportado, alcanzando una excelente correlación entre resultados *in silico* y experimentales; capaz de ser aplicada tanto para el análisis de complejos de unión covalente como no covalente y con buena potencialidad para la exploración de librerías masivas de nuevos candidatos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Neitz, R.J.; Bryant, C.; Chen, S.; Gut, J.; et al. *Bioorg Med Chem Lett*, **2015**, 25:4834–4837.



## BÚSQUEDA DE AGENTES MODULADORES DEL CANAL DE PROTONES hHv1 MEDIANTE CRIBADO VIRTUAL

María V. Chaulet<sup>1,2</sup>, Melisa E. Gantner<sup>1</sup>, Manuel A. Llanos<sup>1</sup>, Clara Ventura<sup>2</sup>, Verónica Milesi<sup>1</sup>, Luciana Gavernet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos - LIDeB (UNLP), Departamento de Cs. Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina, [virginiachaulet@biol.unlp.edu.ar](mailto:virginiachaulet@biol.unlp.edu.ar).

<sup>2</sup>Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos - IIFP (CONICET-UNLP-CIC), Departamento de Cs. Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina.

### Palabras claves: canal de protones hHv1, cribado virtual, sitio de unión al ATP.

El canal de protones activado por voltaje humano (hHv1) es un canal de iones altamente selectivo codificado por el gen HVCN1. Esta proteína juega un papel fundamental en varios procesos fisiológicos como la inmunidad innata y adaptativa, la secreción de insulina y la capacitación espermática. Adicionalmente, este canal está implicado en procesos patológicos, como el cáncer<sup>[1]</sup> y diversas enfermedades neurológicas.<sup>[2]</sup>

El objetivo de este trabajo es la búsqueda de posibles moduladores del canal mediante cribado virtual basado en la estructura. Para ello, se abordó el sitio de unión al ATP previamente reportado por nuestro grupo.<sup>[3]</sup> En primer lugar, se realizó un muestreo del sitio de unión mediante un análisis sobre las dinámicas moleculares realizadas sobre el modelo por homología del canal en ausencia y en presencia del ATP. Esto permitió reflejar el efecto de induced fit en la proteína generado por la presencia del ligando. El análisis se realizó utilizando el software de predicción de pockets Protein Plus -DogSiteScorer, y se consideraron el volumen del sitio y su score de drogabilidad como parámetros a optimizar.

Por otro lado, se construyó una base de datos denominada ATP-like realizando una búsqueda por scaffold del ATP utilizando distintos motores de búsqueda como PubMed, Taylor Francis Online y Google Scholar. Los resultados fueron curados por estructura química utilizando el software DECIMER, y posteriormente curados manualmente considerando eliminar prodrogas, anticuerpos monoclonales y reactivos de síntesis así como también por tamaño molecular. Otra metodología implementada para la construcción de la base de datos fue la búsqueda por similaridad, identificando compuestos que presenten un 70% de similaridad con el ATP o el ADP. Los resultados obtenidos fueron curados seleccionando moléculas que presenten 3 o 2 fosfatos sin ninguna modificación estructural en sus respectivos grupos R.

A partir de esta base de datos y de las distintas conformaciones del canal obtenidas, procedimos a realizar un cribado virtual por docking molecular basado en el algoritmo AutoDock4 GPU. Considerando el score del ATP y del ADP como referencia y luego de un exhaustivo análisis de los resultados, se obtuvieron 7 hits que se procederán a evaluar experimentalmente por la técnica de patch-clamp.

### Referencias

<sup>[1]</sup> Alvear-Arias, JJ.; Pena-Pichicoi, A.; Carrillo, C.; Fernandez, M.; Gonzalez, T.; Garate, JA. Gonzalez, C. *Front. Pharmacol*, **2023**, *14*, 1175702.

<sup>[2]</sup> Shen, Y.; Luo, Y.; Liao, P.; Zuo, Y.; Jiang, R. *Neurosci. Bull*, **2023**, *39*, 1157-1172.

<sup>[3]</sup> Llanos, MA.; Ventura, C.; Martin, P.; Enrique, N.; Felice, JI.; Gavernet, L.; Milesi, V. J. *Chem Inf. Model*, **2022**, *62*, 3200-12.

## DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS DE CHALCONA COMO PROMISORIOS AGENTES ANTIHELMÍNTICOS

Agustin L. Gonçalves, Cintia A. Menéndez, Darío C. Gerbino y María J. Castro

INQUISUR (CONICET-UNS), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina.  
Email: julia.castro@uns.edu.ar

**Palabras claves:** Híbridos de chalcona, docking molecular, antihelmínticos.

Muchos de los agentes quimioterápicos sintéticos utilizados para el tratamiento de las parasitosis por nematodos actúan sobre canales iónicos activados por ligandos pentaméricos presentes en la membrana de las células musculares de nematodos.<sup>[1]</sup> El potencial terapéutico de estos fármacos antihelmínticos, tales como el levamisol, radica en que al actuar como agonistas potentes interfieren en la transmisión neuromuscular produciendo la parálisis y la muerte de los parásitos. El control de nematodos parásitos en humanos y animales requiere el uso regular de fármacos antihelmínticos y es por ello esperable la generación de resistencia a medida que el uso de estos agentes sea más extenso.

Teniendo en cuenta la potente acción antihelmíntica ampliamente documentada para chalconas (**1**) de origen natural y sintético,<sup>[2]</sup> y del andamiaje imidazo[2,1-*b*]tiazol (**2**),<sup>[3]</sup> el cual constituye la unidad central del reconocido fármaco antihelmíntico levamisol, se llevó a cabo el diseño y síntesis dirigida del objetivo sintético propuesto (**3**) con el propósito de generar nuevos y más eficientes agentes antiparasitarios.



Para tal fin, en primer lugar, se construyó una biblioteca virtual conteniendo derivados de la estructura “imidazotiazol-chalcona” candidata empleando modelos generativos de moléculas pequeñas. El análisis de componentes principales reveló que estos híbridos poseen patrones estructurales únicos, alojándose en regiones del espacio químico aún no abarcadas por compuestos conocidos. Esta observación resalta la originalidad de las moléculas generadas, lo que puede tener implicaciones positivas para la búsqueda y desarrollo de novedosos agentes antihelmínticos. Luego, se realizó un cribado virtual mediante docking molecular empleando la proteína AChBP como modelo del receptor L-AChR con el fin de identificar aquellos híbridos que podrían mostrar actividad biológica contra el blanco estudiado. Guiados por los resultados provenientes del modelado molecular, se llevó a cabo por primera vez la síntesis de dos imidazotiazol-chalconas mediante cuatro etapas consecutivas con rendimientos globales aceptables.

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Martin, R. J.; Valkanov, M. A.; Dale, V. M.; Robertson, A. P.; Murray, I. *Parasitol*, **1996**, 113, S137-156.  
<sup>[2]</sup> Pal, R.; Teli, G.; Akhtar, M. J.; Matada, G. S. P. *Eur J Med Chem*, **2023**, 258, 115609-115633.  
<sup>[3]</sup> Fascio, M. L.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B. *Eur J Med Chem*, **2015**, 90, 666-683.

## CLASIFICACIÓN DE MODOS DE UNIÓN LIGANDO-BLANCO BASADO EN TRAYECTORIAS DE DINÁMICA MOLECULAR Y ENERGÍAS MM/GBSA

Patricia A. Quispe,<sup>1</sup> Leandro Martínez H.,<sup>1</sup> Ignacio E. León,<sup>1</sup> Martín J. Lavecchia<sup>1</sup>

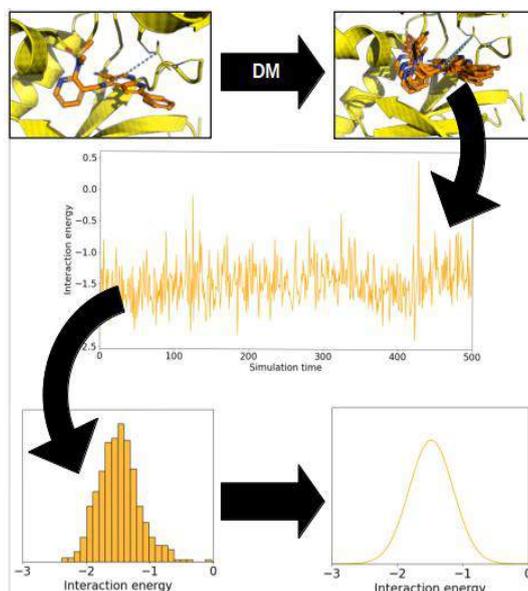
<sup>1</sup>Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR, CONICET-UNLP), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Bv 120 1465, 1900 La Plata, Argentina, quispepatricia@quimica.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** Inhibidores de FAK, Similitud, Coeficiente de Sørensen–Dice

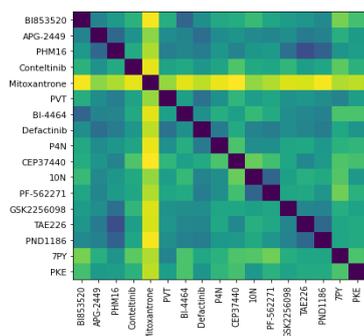
Este estudio propone un nuevo enfoque orientado a evaluar la similitud entre los modos de unión de ligandos en el sitio activo de una proteína empleando el coeficiente Sørensen-Dice (SDC), el cual es utilizado comúnmente en el campo de procesamiento de señales<sup>[1]</sup>. El método utiliza las energías entre pares ligando-residuo estimadas con el método MM/GBSA, y con ellas permite comparar cuantitativamente el grado de similitud en el modo de unión de dos o más moléculas a un mismo blanco molecular.

Cada interacción se representa mediante una función gaussiana con una media y desviación estándar correspondientes a las de las energías MM/GBSA observadas durante una trayectoria de dinámica molecular. La selección de esta aproximación radica en la similitud entre la distribución gaussiana y la distribución de energías “reales” para una interacción ligando-residuo durante una trayectoria de DM, tal cómo muestra su superposición en la Fig. 1.

La similitud entre dos interacciones aumentará a medida que las distribuciones de energía correspondientes se superpongan. Finalmente, la similitud global de las interacciones entre ambos ligandos y la proteína se calcula como el promedio de estas similitudes individuales. Un valor cercano a 1 sugerirá un modo de unión similar, mientras que un valor cercano a 0 indica mayor diferencia.



**Figura 1.** Enfoque de trabajo



**Figura 2.** Valores del SDC para inhibidores de FAK

El método fue probado sobre un conjunto de inhibidores clínicos de FAK, una proteína implicada en la adhesión celular, supervivencia, angiogénesis, invasión y metástasis. Se utilizó el índice para identificar modos de unión comunes entre inhibidores de FAK mediante el cálculo cruzado de similitud (Fig. 2) y la agrupación de los mismos en función del índice usando técnicas de reducción de dimensionalidad. Los resultados indicaron que este método es una forma efectiva de comparar y clasificar modos de unión.

<sup>[1]</sup> Dice, L. *Ecology*, **1945**, 3, 297-302.



## ESTUDIO ELECTRÓNICO Y ESTRUCTURAL DEL FLUCONAZOL Y SUS ESPECIES ÁCIDO-BASE

Fernando Gabriel Olivares<sup>1</sup>, Marcelo Omar Castillo<sup>2</sup>, María Gloria Barúa<sup>1</sup>, Juan Pablo Escalada<sup>1</sup>, Graciela Pinto Vitorino<sup>3</sup>

<sup>1</sup>QUIMED, ITA, UARG, UNPA, Río Gallegos (9400), Santa Cruz, Argentina, folivares@uarg.unpa.edu.ar.

<sup>2</sup>Depto. Química, <sup>3</sup>Depto. Farmacia, CRIDECIT, FCNyCS, UNPSJB, Km. 4, Comodoro Rivadavia (9000), Chubut, Argentina.

[folivares@uarg.unpa.edu.ar](mailto:folivares@uarg.unpa.edu.ar)

**Palabras claves:** Fluconazol, HOMO-LUMO, descriptores moleculares.

Fluconazol es un fármaco antifúngico cuya estructura química se caracteriza por la presencia de dos grupos triazólicos. Ha sido estudiada por métodos teóricos y experimentales, sin embargo, no se ha descrito un análisis electrónico y estructural de las diversas especies ácido-base que presenta en medios biológicos.<sup>[1]</sup> Se utilizó el software Gaussian 09 para llevar a cabo los cálculos químico-cuánticos y GaussView 5.0 como visualizador. La optimización de la geometría se realizó al nivel de cálculo DFT/B3LYP/6-31+G(d) y se confirmó la ausencia de autovalores negativos de la matriz hessiana mediante un análisis vibracional. Con esta estructura se realizaron cálculos de energía para la molécula en forma neutra, deprotonada, monoprotónada y diprotónada, y cargas del análisis de población natural (NPA) para determinar los centros nucleofílicos, electrofílicos y radicalarios, obteniendo posteriormente las funciones de Fukui correspondientes.<sup>[2]</sup> A partir del cálculo TD-DFT se obtuvieron los orbitales de frontera HOMO y LUMO y se calculó el GAP y los descriptores moleculares globales. Se analizaron los mapas de potencial electrostático y las cargas atómicas de Mulliken de todas las especies.

La especie de FNZ más reactiva es la deprotonada, a pesar de tener la menor energía potencial. La reactividad disminuye a medida que aumenta la protonación de FNZ, sin embargo, la especie neutra es la más estable de todas. El potencial químico de la especie deprotonada es positivo, lo que indica mayor reactividad. Este parámetro disminuye a medida que FNZ se protona. La electronegatividad de la especie deprotonada es negativa, lo que indica una tendencia nula a atraer electrones. Todas las demás especies tienen tendencia a atraer electrones. Respecto a las superficies de energía potencial de los orbitales moleculares HOMO y LUMO de la molécula neutra, ambas se concentran en el anillo fenílico dihalogenado, concediéndole la menor reactividad de todas las especies de FNZ. Por lo tanto, el mismo grupo de átomos se constituye en donador y aceptor de electrones. Los descriptores de reactividad local de Fukui muestran que los valores más altos de  $f^+$  corresponden a C1, C5, C6, C10, N17 y C23, lo que significa que estos átomos son los más susceptibles a ataques nucleofílicos; mientras que los mayores registros de  $f^-$  y  $f^{-2}$  los tienen C1, C4, C10, N17, N22 y O31, siendo éstos los implicados en las reacciones con moléculas electrofílicas. En cuanto a la susceptibilidad de ataque por un radical,  $f^\bullet$ , el mismo se puede dar en C1, C6, C10 y N17. Las superficies de energía potencial de las transiciones HOMO-LUMO y las cargas atómicas de Mulliken concuerdan con los valores de reactividad local de Fukui.

Se deduce, entonces, que el comportamiento ácido-base de FNZ está íntimamente relacionado con las características electrónicas y estructurales de las especies intervinientes en el equilibrio.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Chandrasekaran, K.; Thilak Kumar, R. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, **2015**, 150, 974-991.

<sup>[2]</sup> Ruiz, R.; Calvo, L.; Incháustegui, J.; Pumachagua, R. *Rev Soc Quím Perú.*, **2013**, 79 (2), 107-115.



## CRIBADO VIRTUAL HÍBRIDO APLICADO A LA BÚSQUEDA DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA N-MIRISTOIL TRANSFERASA UN BLANCO PROMISORIO PARA LA TOXOPLASMOSIS HUMANA

**Maximiliano Fallico<sup>1</sup>**, Lucas Alberca<sup>1</sup>, M. Esperanza Ruiz<sup>1</sup>, Agustina Ganuza<sup>2,3</sup>, Laura Vanagas<sup>2</sup>, M. Martha Corvi<sup>3</sup>, Carolina Bellera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina

<sup>2</sup>Laboratorio de Parasitología Molecular, Instituto Tecnológico de Chascomús, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Chascomús, 7130, Argentina

<sup>3</sup>Laboratorio de Bioquímica y Biología Celular de Parásitos, Instituto Tecnológico de Chascomús, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Chascomús, 7130, Argentina

[maximilianofallico@gmail.com](mailto:maximilianofallico@gmail.com)

**Palabras claves:** N-miristoil transferasa, *Toxoplasma gondii*, Cribado Virtual

*Toxoplasma gondii* es uno de los patógenos oportunistas más importantes en humanos y es el agente causal de la toxoplasmosis. Actualmente no existen vacunas efectivas y los fármacos aprobados presentan diversos efectos adversos. Por tales razones, existe la necesidad de contar con nuevos fármacos contra la toxoplasmosis activa y/o crónica. La N-miristoil transferasa de *T. gondii* (TgNMT) se posiciona como un nuevo posible blanco de intervención.

En este trabajo presentamos una estrategia híbrida de cribado virtual (CV), combinando modelos de machine learning y docking molecular. Inicialmente se compiló una base de datos de compuestos evaluados *in vitro* frente a TbNMT, considerando que la NMT de *T. gondii* comparte alta homología con NMT de *Trypanosoma brucei*, realizamos un curado y categorizamos el set de datos, luego dicho set se particionó en 3 conjuntos diferentes (empleando rutinas *in-house* en Python), a partir del set de entrenamiento se generaron 1000 modelos clasificadores lineales. Los mejores modelos fueron combinados para obtener meta-clasificadores con mayor capacidad predictiva y validados mediante cribado virtual retrospectivo calculando diversos parámetros de enriquecimiento. El mejor meta-clasificador obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,99 en su validación. Mediante el análisis de las superficies PPV, se eligió un valor de corte, asociado a una Se de 89,6% y una Sp de 99.2% y un valor de PPV de 0,53 para un rendimiento hipotético de activos del 1%. Finalmente realizamos el cribado prospectivo sobre diferentes bibliotecas digitales de compuestos seleccionando 196 hits. Posteriormente debido a que la estructura de TgNMT no se encuentra elucidada experimentalmente se generó un modelo de TgNMT realizado *in-house* con AlphaFold2, luego de optimizado se realizaron experimentos de re-docking con LmNMT (NMT de *Leishmania major*) y cross-docking con la estructura de TbNMT y el modelo de TgNMT a fin de seleccionar los mejores modelos en términos de predicción de pose. Luego mediante el set de datos inicialmente compilado se evaluó la capacidad predictiva del modelo en términos de scoring y su aplicación al CV. Finalmente, los 196 hits seleccionados en el modelo de machine learning fueron dockeados en el modelo de la proteína con Autodock4-GPU. Los potenciales inhibidores seleccionados por ambos modelos *in silico* serán evaluados en ensayos *in vitro* frente a TgNMT.

## INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA: UNA REVISIÓN DE SUS MODOS DE ACCIÓN

Emiliano Barrionuevo<sup>1,2,\*</sup>, Gabriel Jasinski<sup>1,2</sup>, Albertina G. Moglioni<sup>1,2</sup>, M. Florencia Martini<sup>3,\*\*</sup>

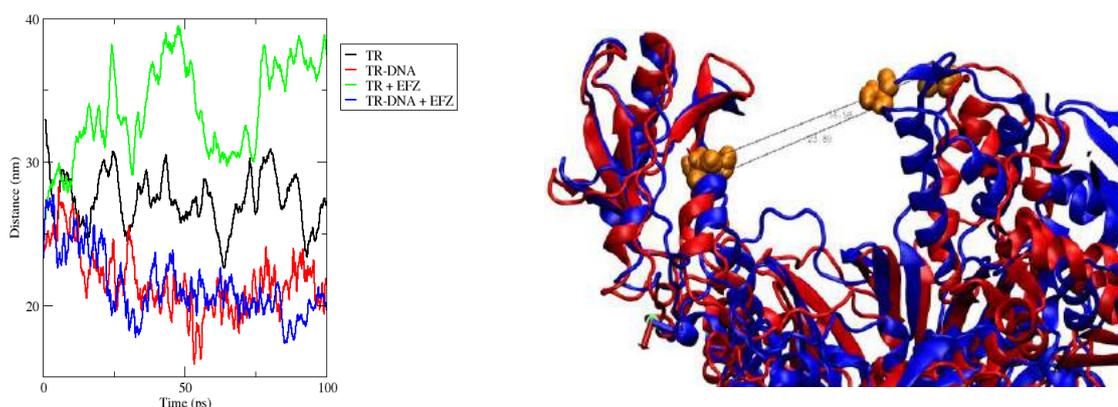
<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Química Medicinal, CABA, Argentina.

<sup>2</sup>CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de la Química y el Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), CABA, Argentina.

<sup>3</sup>Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), CABA, Argentina. Contactos: \*emb2904@gmail.com, \*\*mmartini@itba.edu.ar

**Palabras claves:** dinámica molecular, inhibidores no nucleosídicos, transcriptasa reversa.

La transcriptasa reversa (TR) es un blanco validado para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos dirigidos al tratamiento del HIV.<sup>[1]</sup> Dentro de los inhibidores estudiados contra este blanco se encuentran los denominados inhibidores no nucleosídicos de la TR (INNTR). Estos compuestos presentan una gran variabilidad química y la forma de acción de los mismos sigue siendo motivo de estudio. En el presente trabajo se estudia la interacción del efavirenz (EFZ) sobre la enzima a través del empleo de dinámicas moleculares atomísticas en presencia y ausencia de su sustrato (ADN). En los estudios realizados pudo observarse una mayor distancia entre los dominios conocidos como *thumb* y *fingers* de la TR, en su forma *apo* y en presencia de EFZ, respecto de los sistemas en presencia de ADN. Si bien esta mayor distancia ya había sido reportada<sup>[2]</sup>, los datos vinculaban esta apertura a la presencia del inhibidor en un sitio en el que algunos de estos han sido encontrados en cristalografías. Nuestros estudios muestran la dinámica de apertura de estos dominios en presencia de 10 moléculas de inhibidor, ubicadas inicialmente de forma aleatoria en el solvente, que al punto final de las dinámicas no se encuentran posicionadas en el sitio de inhibidores no-nucleosídicos clásico. Esto que sugiere que la modulación de estos dominios no está directamente vinculada al ingreso del EFZ al sitio previamente reportado.



**Figura 1.** A la izquierda se muestran las distancias entre los aminoácidos Asp76 y Thr292, correspondientes a los dominios del *thumb* y los *fingers* respectivamente, a lo largo de la trayectoria de los cuatro sistemas estudiados. A la derecha se muestran estructuras representativas dos de estas trayectorias (Azul: TR-DNA; Rojo: TR + EFZ).

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Zhuang C.; Pannecouque C.; De Clerq E.; Chen F. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2020**, 10, 961-978.

<sup>[2]</sup> Schmidt T.; Tian L.; Clore G. M. *Biochemistry*, **2018**, 57, 489-493.



## Cribado virtual de productos naturales para debilitar la red de interacciones subyacente a la enfermedad de Chagas

J. Leonardo Gómez Chávez, Germán A. Conti, Emilio L. Angelina, Nélide M. Peruchena

Lab. Estructura Molecular y Propiedades (IQUIBA-NEA), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, 3400, Argentina, gomezleonardo721@gmail.com

**Palabras claves:** *Cymbopogon citratus*, expresión diferencial, Bioinformática

La enfermedad de Chagas (ECh) es una enfermedad parasitaria endémica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Desafortunadamente, el tratamiento actualmente disponible para la ECh se limita a dos compuestos, benznidazol y nifurtimox, que pueden presentar numerosos efectos adversos significativos. En base a los beneficios observados de los extractos de *Cymbopogon citratus* (CC) en la reducción de los síntomas de ECh<sup>[1,2]</sup>, este estudio se ha enfocado en investigar los mecanismos moleculares subyacentes y identificar posibles blancos terapéuticos en el huésped afectado por esta enfermedad.

Se recopiló información sobre los compuestos de CC a través de una revisión bibliográfica. El dataset GSE41089 (disponible en NCBI-GEO) de datos de expresión génica de ratones infectados con *T. cruzi* se utilizó para estudiar la expresión diferencial, ontología génica y vías biológicas de ECh. A partir de esta información se construyó una red de interacciones proteína-proteína (PPI). La interacción entre los compuestos de CC y las proteínas más importantes de la PPI se estudiaron mediante estudios de docking conformacional con Quick-Vina y dinámicas moleculares con AMBER16.

Mediante el análisis del conjunto de datos GSE41089 se identificaron las proteínas mayormente implicadas en ECh. A partir de las mismas se construyó una PPI para priorizar las proteínas claves. A través del docking inverso, se determinaron los posibles blancos moleculares de los compuestos de CC, con la mayoría de los ligandos pertenecientes a la familia de los terpenos. Se llevaron a cabo dinámicas moleculares para validar los resultados. Se destacaron Ptg2, Hck, Il6 y Csf1r como blancos prometedores debido a que compuestos de CC han logrado energías libres de unión similares que inhibidores específicos de los mismos.

Se analizaron los mecanismos moleculares detrás de la acción antiinflamatoria de extractos de CC. A través de un análisis bioinformático se logró identificar los blancos clave en un huésped de ECh. Estos resultados son prometedores y podrían conducir al desarrollo de tratamientos específicos y efectivos contra esta enfermedad.

### Referencias:

- [1] Rojas, J., Ronceros, S., Palacios, O., & Sevilla, C. (2012). Efecto anti-Trypanosoma cruzi del aceite esencial de *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf (hierba luisa) en ratones Balb/c. *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(1), 7-12.
- [2] Nadjib Boukhatem, M., Kameli, Abdelkrim (2014) Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) essential oil as a potent anti-inflammatory and antifungal drugs, *Libyan Journal of Medicine*, 9:1, DOI: 10.3402/ljm.v9.25431



## ESTUDIO PRELIMINAR DE LA APLICACIÓN DE REDES NEURONALES A LA PREDICCIÓN DE PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

Marcelo Omar Castillo<sup>1</sup>, Graciela Pinto Vitorino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Depto. Química, <sup>2</sup>Depto. Farmacia, CRIDECIT, FCNyCS, UNPSJB, Km. 4, Comodoro Rivadavia (9000), Chubut, Argentina.  
[moc\\_comodoro@yahoo.com.ar](mailto:moc_comodoro@yahoo.com.ar)

**Palabras claves:** redes neuronales, propiedades fisicoquímicas.

Una red neuronal es un sistema computacional compuesto por elementos simples, los cuales procesan información por medio de su estado dinámico como respuesta a entradas externas.<sup>1</sup> El objetivo de este trabajo fue analizar el potencial y rendimiento de las redes neuronales en la predicción de propiedades fisicoquímicas de sulfonamidas antibacterianas, contrastando los resultados obtenidos con los resultantes de la aplicación de modelos de regresión lineal por cuadrados mínimos. Se desarrollaron modelos de redes neuronales artificiales como solución alternativa a la simulación de un modelo de predicción de masa molecular (MM), punto de fusión (PF) y constante de acidez (pKa) en función de los valores de índices topológicos 0, 1 y 2 individuales y las respectivas combinaciones, para un grupo de N=7 y otro de N=11 sulfonamidas antibacterianas. Para ambos casos se entrenó la red con la totalidad de las sulfonamidas en estudio debido al valor pequeño de N y empleando los softwares TensorFlow®, Keras® y Python®. Los modelos empleados fueron los siguientes: una red neuronal compuesta por dos neuronas interconectadas (red 1), otra red conformada por una neurona de entrada, dos capas internas y una de salida (red 2) y cuadrados mínimos para determinar los parámetros masa molecular y punto de fusión. Mientras que para determinar el valor de pKa se modificó la red a dos perceptrones de entrada para realizar el análisis multivariado con la misma arquitectura. Posteriormente se realizó un análisis de comparación de poblaciones a fin de contrastar los modelos y verificar la robustez utilizando el *test de student* para dos muestras no pareadas. Para la MM el mejor modelo se obtuvo con el del índice topológico de orden cero. Los errores porcentuales promedios para el modelo predicho por la red 1, la red 2 y cuadrados mínimos fueron 5,32%, 5,56% y 5,56 % respectivamente. Para el PF el mejor modelo obtenido fue el de la red 2 con un valor de error porcentual promedio de 17,22% frente a la red 1 y cuadrados mínimos cuyos valores fueron de 20,56% y 16,99% respectivamente. Para pKa el mejor modelo se obtuvo con la combinación entre los índices topológicos de orden 0 y 1 aplicando regresión multivariada y su equivalente red neuronal con dos perceptrones de entrada. Aquí los mejores resultados se obtuvieron por cuadrados mínimos siendo el error promedio 15,69% frente a los errores de la red 1 y la red 2 de 15,74% y 15,79% respectivamente para un N=11. El error de predicción promedio para el modelo de dos neuronas fue de 0,423 mientras que para los modelos de regresión y la red con dos capas ocultas 0,427. Se concluye que las redes neuronales aplicadas en este trabajo dan un modelo más preciso que cuadrados mínimos para regresión lineal simple, no así para regresión multivariada, constituyendo una herramienta accesible para la predicción de propiedades fisicoquímicas.

### Referencias:

[<sup>1</sup>] Gutiérrez Labrador, J. C., Pérez Ones, O., & Zumalacárregui de Cárdenas, L. (2021). *Revista Universidad y Sociedad*, 2021, 13(6), 514-525.



## NUEVOS HORIZONTES EN TDR TARGETS: MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA REPOSICIONAMIENTO DE DROGAS

Mercedes Didier Garnham<sup>1,2</sup>, Sebastian Jinich<sup>1,2</sup>, Luz Sommariva<sup>1,2</sup>, Lionel Urán Landaburu<sup>1,2</sup>, Emir Salas Sarduy<sup>1,2</sup>, Fernán Agüero<sup>1,2</sup>

1 Escuela de Bio y Nanotecnologías, Universidad de San Martín (UNSAM), San Martín, Buenos Aires Argentina

2 Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), San Martín, Buenos Aires Argentina. Contacto: mdidierngarnham@iib.unsam.edu.ar

### Palabras claves: Reposicionamiento de drogas, Enfermedades desatendidas, Aprendizaje automático

La cantidad de datos biológicos, químicos y funcionales depositados en bases de datos de dominio público está creciendo rápidamente. Sin embargo, aún hay un gran desbalance entre la cantidad de datos de organismos modelos en relación a patógenos causantes de enfermedades desatendidas. Nuestro laboratorio ha desarrollado la base de datos TDR Targets ([tdrtargets.org](http://tdrtargets.org)) que integra más de 2 millones de compuestos bioactivos, 20 genomas de patógenos y 30 genomas completos de organismos modelo. Con estos datos, hemos desarrollado redes que integran y permiten navegarlos <sup>[1]</sup>. Estos modelos conectan millones de compuestos químicos bioactivos entre sí (mediante cálculos masivos de similitud química entre moléculas), con cientos de miles de blancos proteicos entre sí (mediante bioactividades anotadas en las bases de datos) <sup>[2]</sup>.

En este trabajo, usamos los datos obtenidos por la red para construir un pipeline que permita priorizar compuestos para reposicionar en enfermedades desatendidas. El pipeline es de acceso libre, mediante un Google Colab usando Python como lenguaje de programación. Para priorizar datos, se diseñaron una serie de filtros para compuestos y para targets. En cuanto a targets, se pueden seleccionar en base a su puntaje predicho por la red de drogabilidad, un dominio PFAM, GO Terms o rutas metabólicas. Para los compuestos se puede filtrar según sus características de drug-likeness (Lipinski), PAINS, alertas ADME, novedad, disponibilidad comercial y sus grupos funcionales. Con el pipeline se analizaron los 7.288.598 datos de asociaciones predichas por la red de TDR Targets para *Trypanosoma cruzi* filtrando genes que tuvieran un puntaje predicho por la red de drogabilidad alto. Como resultado se obtuvo 186 genes asociados a 806.297 compuestos.

Los 186 genes se curaron manualmente y se eligieron los mejores 5 candidatos. Para cada gen, se entrenó cuatro algoritmos de *Machine Learning*: RF, XGBoost, SVM y DEEPScreen usando los compuestos predichos. Luego se seleccionó el modelo con mejor desempeño para cada caso y se usó para predecir la actividad de la lista de moléculas disponibles comercialmente en MolPort. Los resultados obtenidos proporcionaron listas de compuestos para adquirir y validar *in vitro* para avanzar en el desarrollo de fármacos contra la enfermedad de Chagas. Además, se puede reutilizar esta estrategia para otras enfermedades desatendidas.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Berenstein AJ, Magariños MP, Chernomoretz A, Agüero F; PLoS Negl Trop Dis, **2016**, 10(1): e0004300

<sup>[2]</sup> Urán Landaburu L, Berenstein AJ, Videla S, Maru P, Shanmugam D, Chernomoretz A, Agüero F; Nucleic Acids Res, **2020**, 48(D1):D992-D1005

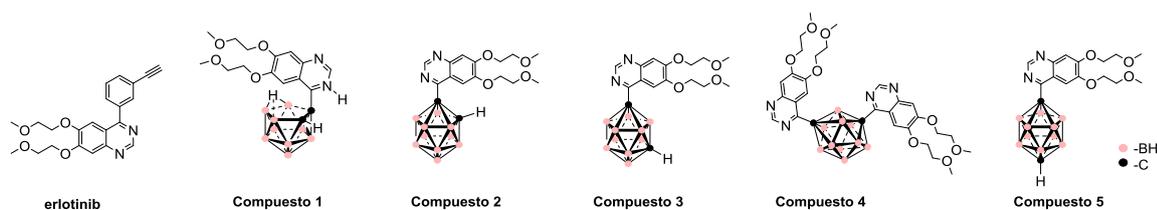
## DETERMINACIÓN DE LA LIPOFILIA DE CARBATORANILQUINAZOLINAS Y SU RELACIÓN CON LAS BIOACTIVIDADES

Martina Silvarrey<sup>1</sup>, Andrés Benítez<sup>1</sup>, Belén Dávila<sup>1</sup>, Fernanda García<sup>2</sup>, Marcos Couto<sup>1</sup>, **Hugo Cerecetto**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica; <sup>2</sup>Área de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares; Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, 11400, Uruguay, hcerecetto@cin.edu.uy

**Palabras claves:** Lipofilia; Carbaboranilo; EGFR

En la búsqueda de estrategias terapéuticas para patologías complejas como los gliomas, nuestro grupo de investigación ha elegido a los receptores de tirosinquinasa (RTK), como diana para dirigir agentes que interactúen con ellos, y a la *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT), como responsable de la toxicidad del agente. En ese sentido, el farmacóforo quinazolina, presente por ejemplo en el inhibidor de EGFR erlotinib (Figura), se combinó químicamente con fragmentos estructurales de alto contenido en boro, carbaboranilos, de utilidad en BNCT generando diferentes familias de compuestos.<sup>[1]-[5]</sup> Algunos de los integrantes de éstas resultaron ser agentes híbridos por presentar un mecanismo de acción dual, citotoxicidad *per se* vía inhibición de RTK y citotoxicidad mediada por partículas alfa, generadas tras la reacción resultante de la captura neutrónica del <sup>10</sup>B. Una de las más recientes familias desarrolladas (ejemplificada por los Compuestos 1-5, Figura) mostró una relevante actividad frente a células de glioma y una interesante actividad frente a EGFR.



Figura

Se investigaron diferentes propiedades fisicoquímicas para establecer las exigencias estructurales para una óptima actividad biológica en esta familia de compuestos. Aquí se presenta el análisis de la lipofilia a través de diversas técnicas, incluyendo cromatografía, reparto y valores fragmentarios, determinando los descriptores de lipofilia  $R_M^0$ , LogD y LogP. Se exploraron correlaciones con la actividad citotóxica *in vitro* y la inhibición de EGFR. Los resultados resaltan la relevancia significativa de esta propiedad en las bioactividades exploradas.

### Referencias:

- [<sup>1</sup>] Alamón, C.; Dávila, B.; García, M.F.; Nievas, S.; Dagrosa, M.A.; Thorp, S.; Kovacs, M.; Trias, E.; Faccio, R.; Gabay, M.; Zeineh, N.; Weizman, A.; Teixidor, F.; Viñas, C.; Gavish, M.; Cerecetto, H.; Couto, M. *Mol. Pharm.*, **2023**, *20*, 2702-2713.
- [<sup>2</sup>] Alamón, C.; Dávila, B.; García, M.F.; Sánchez, C.; Kovacs, M.; Trias, E.; Barbeito, L.; Gabay, M.; Zeineh, N.; Gavish, M.; Teixidor, F.; Viñas, C.; Couto, M.; Cerecetto, H. *Cancers*, **2020**, *12*, 3423.
- [<sup>3</sup>] Couto, M.; Alamón, C.; Nievas, S.; Perona, M.; Dagrosa, M.A.; Teixidor, F.; Cabral, P.; Viñas, C.; Cerecetto, H. *Chemistry*, **2020**, *26*, 14335-14340.
- [<sup>4</sup>] Couto, M.; Alamón, C.; García, M.F.; Kovacs, M.; Trias, E.; Nievas, S.; Pozzi, E.; Curotto, P.; Thorp, S.; Dagrosa, M.A.; Teixidor, F.; Viñas, C.; Cerecetto, H. *Cells*, **2020**, *9*, 1408.
- [<sup>5</sup>] Couto, M.; Mastandrea, I.; Cabrera, M.; Cabral, P.; Teixidor, F.; Cerecetto, H.; Viñas, C. *Chemistry*, **2017**, *23*, 9233-9238.

## IMPREGNACIÓN DE MATRICES VEGETALES CON ANTIOXIDANTES NATURALES DERIVADOS DE BIOMASAS RESIDUALES

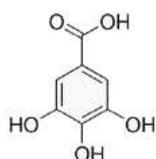
Camila Goyenette Brienzo<sup>1,2</sup>, Mariana Belén Laborde<sup>1</sup>, Ana María Pagano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNICEN), Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Química y Tecnología de Alimentos, Núcleo de Investigación TECSE, Olavarría (7400), Argentina.

<sup>2</sup>Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), La Plata (1900), Argentina. E-mail: camilagoyenetteb@gmail.com.

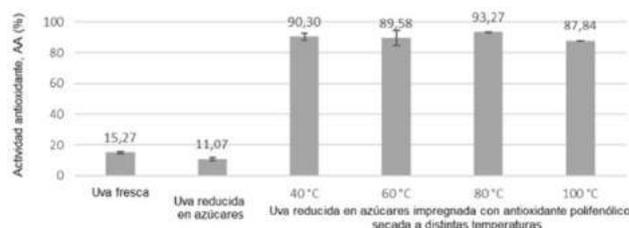
**Palabras claves:** antioxidantes polifenólicos residuales, fortificación de matriz vegetal, alimentos funcionales.

Los compuestos fenólicos bioactivos naturales presentes en biomasas residuales,<sup>[1]</sup> tales como el bagazo de la industria cervecera, constituyen una fuente de sustancias fitoquímicas de alto valor biológico que contribuyen a la salud reduciendo el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades.<sup>[2-4]</sup> Atento a ello, en este trabajo se planteó como objetivo de enriquecer frutas (uvas rosadas) destinadas a la obtención de pasas reducidas en azúcares, mediante impregnación en solución osmótica con antioxidantes polifenólicos (compuesto mayoritario ácido gálico, GAE, Fig. 1) extraídos del bagazo cervecero residual. El proceso consistió en una primera



fase de inmersión de las uvas en agua destilada con aplicación de ultrasonido para reducir sus azúcares calóricos optimizada en estudios previos,<sup>[5-6]</sup> seguida de una segunda fase en solución osmótica sin asistencia de ultrasonido aplicada a las uvas reducidas en azúcares, cuyo estudio se basó en un diseño de Box-Behnken considerando los siguientes factores: concentración de antioxidante polifenólico (C: 155, 310 y 465 mg GAE/100 mL solución), relación másica fruta:solvente (r: 1:2; 1:6 y 1:10% p/p) y tiempo de inmersión (t: 30, 60 y 90 min). Las variables independientes evaluadas fueron el contenido de polifenoles totales (PFT) en la matriz vegetal y su actividad antioxidante (AA). Mediante análisis de optimización se determinaron los valores óptimos de los factores independientes (t=80 min; r=1:2 p/p; C=465 mg/100 mL de solución) para lograr  $PFT_{m\acute{a}x}=0,7290$  mg GAE/g de fruta y  $AA_{m\acute{a}x}=80,61\%$  en las uvas impregnadas.

El proceso de deshidratación se completó con secado convectivo a 40, 60, 80 y 100 °C. Las pasas conservaron la AA alcanzada en la impregnación (Fig. 2), obteniéndose un producto funcional fortificado estable con alto potencial antioxidante que aporta beneficios a la salud. Esta



investigación podría extenderse a otras matrices vegetales.

### Referencias:

- [1] Aguirre-García, M.; Cortés-Zavaleta, O.; Hernández-Carranza, P.; Ruiz-Espinosa, H.; Ochoa-Velasco, C.; Ruiz-López, I. *J Food Engng*, **2023**, 357, 111585, 1-12.
- [2] Martínez-Navarrete, N.; Vidal, M.; Lahuerta, J. *Act Diet*, **2008**, 12(2), 64-68.
- [3] Silva, R.; Pogačnik, L. *Antioxidants*, **2020**, 9(1), 61, 1-13.
- [4] Rakotondrabe, T.; Fan, M.; Muema, F.; Guo, M. *Pharmaceutics*, **2023**, 15(2), 699, 1-31.
- [5] Laborde, M.; Barreto, G.; Pagano, A. *Av Cs e Ing*, **2015**, 6(1), 17-30.
- [6] Laborde, M.; Barreto, G.; Pagano, A. *Am J Food Sci Technol*, **2018**, 6(5), 209-214.

## ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE CYNAROPICRIN Y ÉSTERES SINTETIZADOS MEDIANTE CATÁLISIS ENZIMÁTICA

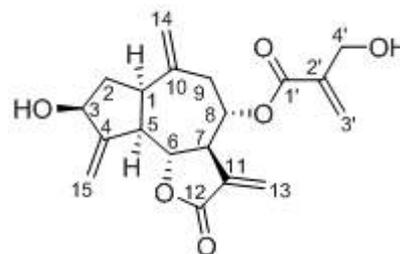
Orlando G. Elso<sup>1,2\*</sup>, M. Fernanda D'Jonsiles<sup>1</sup>, Valeria P. Sülsen<sup>2</sup>, Guadalupe E. García Liñares<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Química Orgánica y UMYMFOR, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires-CONICET, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, piso 3, C1428EGA Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Cátedra de Farmacognosia e IQIMEFA, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires-CONICET, Junín 954, C1113AAD, Buenos Aires, Argentina. orlando.else@gmail.com

**Palabras clave:** Lactonas sesquiterpénicas, *Fusarium solani*, Catálisis enzimática

Cynaropicrin (CYN) (Fig. 1) es una lactona sesquiterpénica que se aísla con buen rendimiento a partir de las hojas del alcaucil (*Cynara scolymus*), un desecho agroindustrial.<sup>[1]</sup> A partir de CYN se sintetizaron ésteres mediante catálisis enzimática, una metodología que permite llevar a cabo reacciones químicas en condiciones suaves y evitando el uso de reactivos nocivos. Tanto CYN como sus ésteres se evaluaron contra *Fusarium solani*, un hongo filamentoso que no solo es responsable de considerables pérdidas económicas a nivel agronómico, sino que también causa infecciones de gravedad en pacientes inmunocomprometidos.<sup>[2]</sup>



CYN se obtuvo a partir de hojas desecadas de alcaucil mediante extracción con diclorometano a temperatura ambiente y cromatografía en columna de silicagel. Se evaluaron diferentes solventes para la esterificación de CYN con ácido octanoico utilizando la lipasa Lipozyme® de *Thermomyces lanuginosus* (TLIM) como catalizador (CYN:ácido octanoico 1:1, lipasa:CYN 5:1, 200 rpm, 60° C). Luego de 24 h las reacciones se analizaron mediante cromatografía en capa delgada y densitometría. Dado que con ciclohexano se obtuvo un porcentaje de conversión (%C) del 95%, también se seleccionó este solvente para realizar la esterificación con ácido valérico y ácido acético. Finalmente, se determinó la mínima concentración inhibitoria (MIC) de CYN y sus ésteres mediante microdilución en placa de 96 wells.

Con ácido octanoico se obtuvieron los productos 4'-monoacilado y 3,4'-diacilado, con %C de 48 y 47% y valores de MIC de 6.25 y 100 µg/ml respectivamente, mientras que con ácido valérico y ácido acético se obtuvieron únicamente los productos 4'-monoacilados, con %C de 54 y 27% y valores de MIC de 12.5 y 25 µg/ml respectivamente. CYN presentó baja actividad contra *F. solani*, con una MIC de 100 µg/ml.

La esterificación de CYN en posición 4' potenció la actividad antifúngica, observándose un mayor efecto a mayor longitud del grupo acilo. La esterificación del oxhidrilo en posición 3 redujo notablemente el efecto antifúngico del éster octanoico, evidenciando que podría ser necesario para la actividad.

### Referencias:

<sup>[1]</sup>Eljounaidi, K. et al., *Plant Science*, **2015**, 239, 128-136.

<sup>[2]</sup>Zhang, N. et al., *J Clin Microbiol*, **2006**, 44(6), 2186-90.



## COMPLEJIDAD A DIVERSIDAD: EXPLORACIÓN DEL ESPACIO QUÍMICO A PARTIR DE PRODUCTOS NATURALES MEDIANTE DIVERSAS ESTRATEGIAS SEMISINTÉTICAS

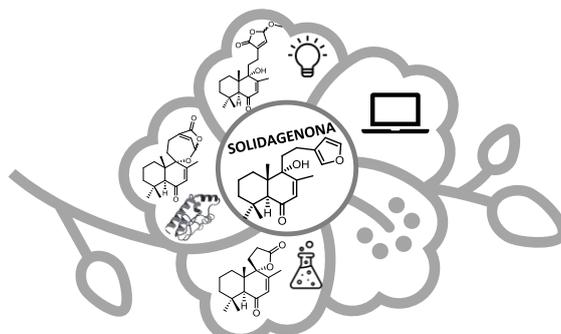
**Maria Luz Tibaldi Bollati**, Fabricio Bisogno, Gabriela Oksdath-Mansilla, Viviana Nicotra, Manuela García.

<sup>1</sup> Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV), CONICET, <sup>2</sup> Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. luztibaldi@unc.edu.ar

**Palabras claves:** Estrategias de diversificación, Productos Naturales, solidagenona.

Actualmente, se observa un renovado interés en el desarrollo de metodologías que puedan modificar de manera eficiente la estructura química de productos naturales (PNs). Una estrategia destacada es la denominada Complejidad a Diversidad (*CtD*),<sup>[1]</sup> que se centra en la obtención de derivados altamente distorsionados en pocos pasos de reacción, con el fin de identificar farmacóforos con actividad biológica mejorada. Las reacciones de distorsión del anillo pueden llevarse a cabo mediante métodos quimioselectivos convencionales usando reactivos comunes, versátiles y accesibles. Otras metodologías amigables con el medio ambiente se basan ya sea en el uso de enzimas para realizar reacciones quimio y estereoselectivas<sup>[2]</sup> o en la aplicación de fotoquímica<sup>[3]</sup> para la obtención de estructuras más complejas, a menudo difíciles de sintetizar mediante métodos tradicionales.

Este estudio se basa en el uso complementario de estas metodologías para la obtención de derivados a partir del diterpeno bioactivo solidagenona, aislado de *Solidago chilensis* Meyen, mediante el enfoque *CtD*. Las modificaciones se basaron fundamentalmente en reordenamientos oxidativos a través de reacciones químicas convencionales, quimioenzimáticas y fotoquímicas. Para evaluar la diversidad estructural de los compuestos obtenidos, se analizaron quimioinformáticamente sus propiedades fisicoquímicas, similitud estructural y la ocupación del espacio químico. Los resultados indican que las metodologías empleadas son herramientas sumamente valiosas para llevar a cabo distorsiones anulares permitiendo la obtención de derivados del PN con una amplia complejidad estructural en un solo paso de reacción. Finalmente, las herramientas bioinformáticas proporcionan información cualitativa y cuantitativa sobre las propiedades químicas de los derivados, resultando útil para priorizar los compuestos a la hora de medir su actividad biológica.



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Huigens, R.; et al. *Nature Chem*, **2013**, 5, 195-202

<sup>[2]</sup> Roddan, R.; et al. *Nat Prod Rep*, **2022**, 39, 1371-1374.

<sup>[3]</sup> Ignatenko, V. A.; Tochtrop, G. P. *J Org Chem*, **2013**, 78, 3821-3831.

## FRACCIÓN D DE MAITAKE: UNA PROMETEDORA ESTRATEGIA INMUNOTERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.

Diego Máximo Aguilera Braico<sup>1</sup> y Gabriela Andrea Balogh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmacia Aguilera, Cipolletti, Pcia. Rio Negro, Argentina. <sup>2</sup> HB Genetics Laboratory, Therapy Space KOP, King of Prussia, PA, USA. [aguilerabraico@hotmail.com](mailto:aguilerabraico@hotmail.com)

**Palabras claves:** Maitake Pro4X, tumor mamario, sistema inmune

El cáncer de mama es una enfermedad grave y común en mujeres, con tratamientos actuales como la quimioterapia que pueden ser agresivos debido a su toxicidad generalizada. Para abordar este problema, estamos explorando compuestos naturales, como los 1, 3  $\beta$ -glucanos derivados de la Fracción D de Maitake (ver imagen adjunta), que muestran propiedades prometedoras en la lucha contra el cáncer y tienen la capacidad de estimular respuestas específicas del sistema inmunológico.



Nuestros estudios recientes han revelado que estos compuestos pueden inducir la muerte por apoptosis de células cancerosas mamarias en cultivos celulares, mientras protegen la viabilidad de las células normales. (1) Además, se ha observado que estos 1,3  $\beta$ -glucanos tienen una biodisponibilidad favorable, lo que significa que pueden ser absorbidos y utilizados eficazmente por el cuerpo. Nuestros estudios en animales también han arrojado resultados alentadores. Hemos demostrado que la Fracción D de Maitake puede prevenir significativamente el desarrollo de tumores mamarios en ratones BALBc hembras, reducir la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores (angiogénesis) y aumentar la supervivencia general de los animales.

(2) Lo más destacado es que estos efectos se lograron con una toxicidad mínima, incluso a dosis mucho más altas que las utilizadas en terapia clínica. Además, hemos estudiado cómo estos compuestos afectan el sistema inmunológico en modelos de ratones BALBc con inmunosupresión, revelando su capacidad para restaurar poblaciones específicas de Linfocitos T y promoviendo su maduración celular. (3) En comparación con el tratamiento quimioterápico, la Fracción D de Maitake parece ofrecer una mejor supervivencia total y una reducción en la agresividad de los tumores mamarios. (4) Estos hallazgos sugieren que la Fracción D de Maitake podría tener un gran potencial clínico como agente preventivo en el cáncer de mama, no solo inhibiendo el crecimiento tumoral sino también mejorando la respuesta inmunológica del cuerpo.

### Referencias:

- (1) Soares R, Meireles M, Rocha A, Pirraco A, Obiol D, Alonso E, Joos G, and Balogh GA. J. of Med. Food, 2011, 20(2): 1-10.
- (2) Aguilera Braico DM and Balogh GA. Intechopen Book, 2017, Chapter 22, 1-20.
- (3) Aguilera-Braico DM and Balogh GA. BMC-Res. Notes, 2022, 15 (1), 307-312.
- (4) Aguilera Braico DM, Roldán Deamicis A, Brie B and Balogh GA. Biol. and Med., 2017, 9 (3), 1-8.



## ENSAYO DE TOXICIDAD DE UN COMPUESTO DE COORDINACION DE Zn-LAPACHOL EN UN MODELO MURINO.

**M. Luciana Britos**, Ramón A. Farfán, Julio C. Villena, M. Carina Audisio.

Dpto. de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta - INIQUI –CONICET.  
Av. Bolivia 5.150, Salta, CP 4408FVY, Argentina. [maria.britos@exa.unsa.edu.ar](mailto:maria.britos@exa.unsa.edu.ar)

**Palabras claves:** toxicidad, complejos de lapachol, cinc.

La demanda constante de agentes terapéuticos nuevos y eficaces ha dado lugar a una intensa investigación en el campo de los antimicrobianos de origen natural. Los compuestos organometálicos pueden ser considerados como una potencial solución al problema creciente de resistencia a los antibióticos convencionales por parte de bacterias patógenas. En el grupo de trabajo se sintetizaron varios compuestos de coordinación empleando metales de transición y como ligando principal lapachol (LP) un compuesto aislado y purificado de la corteza del árbol de lapacho de fórmula química: 2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona. El objetivo de este trabajo fue evaluar la toxicidad del complejo Zn-lapachol (CLP-Zn), preseleccionado por su capacidad para inhibir diferentes cepas de *S. aureus*. Se estudió la toxicidad del complejo en concentraciones iguales a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y al doble de ese valor (2CIM): CLP-Zn: 30 y 60  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente; del lapachol (sin coordinar) en el porcentaje que se encuentra en el complejo en el valor de CIM (LP: 23  $\mu\text{g/mL}$ ) y del solvente utilizado dimetilformamida (DMF: 0,15% v/v). Se utilizaron ratones BALB/c machos de 5 semanas de edad. Los animales fueron alojados en jaulas de plástico en atmósfera controlada ( $22 \pm 2$  °C temperatura,  $55 \pm 2$  % humedad) con ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. Los grupos tratados y los ratones control sin tratar (CB) recibieron una dieta balanceada convencional *ad libitum*. Los compuestos fueron administrados por vía oral durante 7 días consecutivos. La dosis administrada fue de 200  $\mu\text{L}$ /ratón/día usando una micropipeta. A lo largo del experimento se registró diariamente en los ratones el peso corporal, su estado general, así como su comportamiento, evaluándose la aparición de signos visibles de enfermedad/malestar. También se realizó la determinación sérica de enzimas GOT - GPT - LDH para evaluar la toxicidad general de los compuestos. El examen de los ratones durante el experimento reveló la ausencia de efectos adversos en todos los grupos al considerar el comportamiento, presencia de fiebre, deshidratación y/o abducción. Tampoco se observó mortandad ni diferencias en el consumo de alimentos y agua por parte de los animales. Así mismo, las diferencias de pesos de los ratones entre los diferentes tratamientos y el control no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) manteniendo un rango de peso corporal entre 18 -19 g aproximadamente. Finalmente, luego de 7 días de tratamiento, las actividades de la enzima LHD en suero y en el fluido intestinal de los ratones tratados con LP fueron similares a las del control CB, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ( $p \geq 0,68$  y  $p > 0,99$ ) y con valores dentro del siguiente intervalo: 1540-1580 UI/L y 870-880 UI/L, respectivamente. Para la enzima GOT se observó un leve aumento para el tratamiento con LP; sin embargo, esta diferencia no fue significativa con respecto al control CB ( $p = 0,6795$ ). Por otro lado, la actividad de la enzima GPT para LP (58,80 UI/L) aumentó y presentó diferencias significativas con respecto al control CB (48,30 UI/L) ( $p < 0,05$ ). La determinación de las enzimas LHD, GOT y GPT no mostró valores elevados con los tratamientos con CLP-Zn. Estos resultados indicarían que el complejo no causaría efecto hepatotóxico en los ratones si se administra en concentraciones entre 30 y 60  $\mu\text{g/mL}$ .



## EXTRACTOS NATURALES PARA REDUCCIÓN DE ESTRÉS - PDE 38-2023

Cesia del Aguila Zelada, Santiago Forte, Sofia Muruchi, Gabriela Gauna, LieselGende, Miriam Martins Alho, **Valeria Pozzoli**

Facultad de Cs. Exactas y Naturales de Mdp, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ingeniería, Departamento de Química, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C 1063, Argentina, [valeripozzoli@gmail.com](mailto:valeripozzoli@gmail.com)

**Palabras claves: extractos vegetales, compuestos orgánicos, polifenoles.**

El estrés constituye en la actualidad un grave problema de salud pública y llega a ser el causante de un gran número de patologías, incluso, agrava otras preexistentes generando en muchos casos la necesidad de tratamiento de dichas afecciones. Los géneros *Passiflora* y *Valeriana* son utilizados ampliamente en el área medicinal principalmente para el tratamiento de ansiedad.<sup>[1]</sup> En tal sentido, extractos obtenidos a partir de vegetales con efecto ansiolítico, representan una solución natural para minimizar trastornos psicossomáticos y psíquicos asociados al estrés. El objetivo del presente trabajo es estudiar extractos vegetales para las especies *Valeriana Officinalis* de Polonia y *Passiflora Incarnata* de origen nacional, con el fin de transferir a la población los conocimientos sobre el mejor uso de estas especies vegetales en la medicina popular. A continuación se describen los materiales y métodos utilizados:

**Preparación de los extractos:** Para la preparación de los extractos se emplearon hojas y tallos de *Passiflora* spp., de la *Valeriana* spp. se utilizó la raíz. Ambas se realizaron por extracción sólido-líquido por el método Soxhlet utilizando etanol al 90% v/v.

**Determinación de Peso seco de las muestras (MS)** diluciones en etanol/agua: 90:10, 70:30 y 50:50.

**Caracterización fitoquímica:** Los ensayos se analizaron cualitativamente a partir de los ensayos de Benedict, Molisch, Fehling y ácido sulfúrico.

**Determinación de polifenoles totales:** Se están realizando los ensayos de determinación de polifenoles totales para las dos especies en las proporciones 70:30.

**Análisis de actividad antimicrobiana:** La actividad antimicrobiana de los extractos se evaluará mediante el método de difusión en agar frente a microorganismos gram (+) y gram(-). Después de 24 horas de incubación se observará presencia (+) o ausencia de halo de inhibición (-), en los casos (+) y se medirá la zona de inhibición en mm.

Los resultados obtenidos para *Passiflora* spp. para la proporción 90:10 fue de un valor de 15.19% en peso seco, mientras que para *Valeriana* spp. para la misma proporción de extracto hidroalcohólico fue de 13.20%. En los extractos de *Passiflora* como los de *Valeriana* los ensayos para determinación de azúcares reductores, determinación de carbohidratos y presencia de aminoácidos evidenciaron reacciones colorimétricas positivas. Los resultados de los ensayos cuantitativos de los compuestos polifenólicos y los de actividad antimicrobiana se encuentran en curso.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Lin, S.; Shen, Y-H.; Li, H-L.; Yang, X-W.; Chen, T.; Lu, L-H.; Huang, Z-S.; Liu, R-H.; Xu, X-K.; Zhang, W-D.; Wang, H. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 11, 2575.



## PREVENCIÓN DE DAÑOS FOTOINDUCIDOS POR VANILLINA

Heryerli Fernandez, Carolina Lorente

Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Dep. de Química, Fac. de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, CP 1900, Argentina, [heryerli@inifta.unlp.edu.ar](mailto:heryerli@inifta.unlp.edu.ar)

### Palabras claves: antioxidante, fotosensibilización, fotoquímica.

La exposición a la radiación electromagnética, principalmente la radiación UV, genera daño oxidativo modificando la estructura química de ciertas macromoléculas y metabolitos presentes en células y tejidos. En particular, los daños ocasionados por radiación UV en la piel pueden evitarse por el uso de protectores solares, que reducen la formación de radicales en un 55% como máximo. El agregado de antioxidantes puede brindar una mayor protección ayudando a neutralizar los radicales formados.<sup>[1]</sup> Existen dos vías por las cuales la radiación electromagnética puede modificar o dañar al ADN, las proteínas y sus componentes: (i) directa, que se inicia con la absorción de fotones por los cromóforos de las biomoléculas, o (ii) indirecta, en donde un segundo compuesto denominado fotosensibilizador (FS) absorbe la radiación y se vuelve reactivo.<sup>[2]</sup> En la naturaleza se encuentran numerosos compuestos que pueden actuar como FSs, como flavinas, ftalocianinas, pterinas, entre otros.

Los polifenoles son compuestos aromáticos que están presentes en la mayoría de las plantas y tienen diversas propiedades, como antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas, entre otras. Por ello, son ampliamente utilizados en alimentos, en medicina y en otros campos de gran importancia.<sup>[3]</sup> Vanillina (4-hidroxí-3-metoxibenzaldehído, VAN) es un polifenol natural presente en las vainas maduras de la orquídea *Vanilla planifolia*, y se ha reportado que posee propiedades antioxidantes.<sup>[4]</sup>

En el presente trabajo se busca determinar la capacidad VAN para prevenir el daño de biomoléculas (B) fotosensibilizado por pterina (Ptr). Se evaluó la degradación de B, en presencia de Ptr en soluciones acuosas expuestas a radiación UV-A ( $\lambda_{exc}=365$  nm, pH 5.5, temperatura ambiente), en ausencia y presencia de VAN. Previamente se ha demostrado que Ptr produce daño fotosensibilizado en diversas biomoléculas mediante reacciones de transferencia de electrones en las que se forma el radical catión de B ( $B^{*\cdot}$ ), y  $B^{*\cdot}$  posteriormente se oxida.<sup>[5]</sup> Se utilizaron técnicas de espectroscopía UV-Vis, HPLC, LFP, y espectroscopía de fluorescencia. Los resultados obtenidos indican que el daño fotoinducido de B es menor debido a la presencia de VAN, evidenciando su acción antioxidante. Además, los análisis del mecanismo de reacción sugieren que, en las condiciones experimentales empleadas y a pesar de que VAN es capaz de desactivar el estado excitado de Ptr, la protección brindada es a través de reacciones de transferencia de electrones en las cuales se recupera la biomolécula.

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Ravanat, J. L. et. al., *J. Photochem. Photobiol. B.* **2001**, 63, 88.
- <sup>[2]</sup> Chen, L. et al, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2012**, 67(5), 1013.
- <sup>[3]</sup> Li, Y. ; He,D.; Li, B. Lund, M.N. et. al., *Chen. Trends Food Sci. Technol.* **2021**, 470–482.
- <sup>[4]</sup> Arya, S.S., et al., *Adv. Tradit. Med.* **2021**, 21, 1-17.
- <sup>[5]</sup> Lorente, C.; Serrano, M.; Vignoni, M.; Dántola, M.; Thomas, A. *J. Photochem. Photobiol.* **2021**, 7, 100045.



## NANOFORMULACIONES CON ACEITE ESENCIAL DE *SCHINUS AREIRA*, COMO UNA ALTERNATIVA EN EL CONTROL DE MOSQUITOS VECTORES DE ENFERMEDADES

Damián M. Russo<sup>1,2</sup>, Emiliano N. Jesser<sup>1,2</sup>, Silvana A. Rodriguez<sup>1</sup>, Ana P. Murray<sup>1</sup> y Jorge O. Werdin<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>INQUISUR-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Pcia. Bs. As.,8000 Argentina, damianrusso76@gmail.com

<sup>2</sup> INBIOSUR-CONICET, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur Bahía Blanca, Pcia. Bs. As.,8000, Argentina.

### Palabras claves: actividad insecticida, aceite esencial, nanoemulsión.

Los mosquitos son conocidos como vectores de enfermedades causadas por agentes patógenos. El cambio climático y la resistencia a los insecticidas sintéticos han llevado a la búsqueda de nuevos agentes capaces de controlar las poblaciones de mosquitos.

En este contexto, la nanotecnología ha sido utilizada en el desarrollo de estrategias basadas en nanoemulsiones (NEs) a partir de aceites esenciales (AE) como agentes repelentes y larvicidas, especialmente contra el mosquito *Culex pipiens pipiens*, transmisor de arbovirus.

Para abordar esta problemática, se elaboraron NEs con el AE de *Schinus areira* (Sapindales, Anacardiaceae), utilizando Tween 80 como surfactante para el manejo de *Cx p. pipiens*. Los AE se obtuvieron por hidrodestilación y se identificaron 32 compuestos utilizando un cromatógrafo gaseoso acoplado a un espectrómetro de masa (CG-EM).

Se optimizó la elaboración de las NEs mediante ultrasonido para reducir el surfactante y aumentar la eficacia del AE. En el bioensayo, se observó que la NE logró una mayor mortalidad en larvas de mosquito en comparación con el AE puro. El AE de *S. areira* tuvo un porcentaje de mortalidad del 40% a 25 ppm y de 84% a 50 ppm, mientras que la NE fue de 89% y 100% respectivamente. Estos valores demuestran que la NE potenció el efecto del AE unas 2 veces a 25 ppm. Esta potenciación de la actividad podría deberse a que las NEs presentan un menor tamaño de gota lo que permite que el AE atraviese la cutícula del insecto de manera más fácil alcanzando los órganos blancos, logrando una mayor mortalidad en larvas de mosquito en comparación con el AE puro.

Estos resultados sugieren que las NEs a base de AE de *S. areira* podrían ser una alternativa efectiva para el control de *Cx p. pipiens*, ofreciendo ventajas sobre los insecticidas convencionales al ser de origen vegetal.

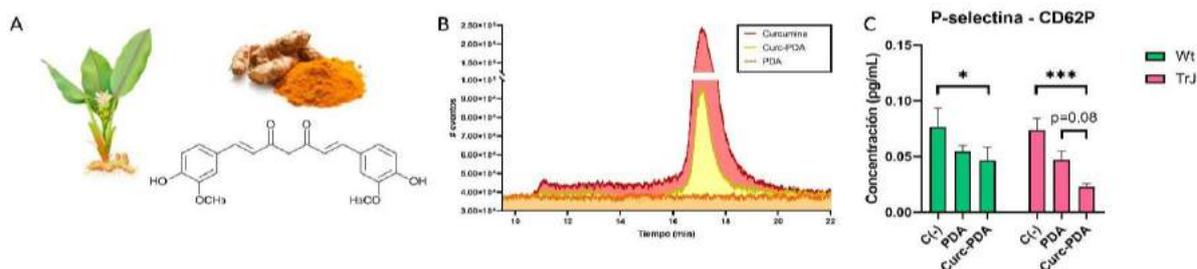
## NANOPARTÍCULAS DE CURCUMINA-PDA: SÍNTESIS E IMPACTO BIOLÓGICO EN CULTIVOS CELULARES PRIMARIOS

Lucia Vázquez Alberdi;<sup>1</sup> Marcela Martínez-Busi;<sup>2</sup> Carolina Echeverry;<sup>3</sup> Calero, Miguel;<sup>3</sup> Alejandra Kun<sup>1,5</sup>

1. Lab. de Biología Celular del Sistema Nervioso Periférico, IIBCE, MEC, Montevideo, 11600, Uruguay, [lvazquez@iibce.edu.uy](mailto:lvazquez@iibce.edu.uy)
2. Plataforma Química Analítica, IIBCE, MEC, 11600, Uruguay, [mmartinez@iibce.edu.uy](mailto:mmartinez@iibce.edu.uy)
3. Departamento de Neurobiología y Neuropatología, IIBCE, MEC, Montevideo, 11600, Uruguay, [cecheverry@iibce.edu.uy](mailto:cecheverry@iibce.edu.uy)
4. Unidad de Encefalopatías Espongiformes, UFIEC, CIBERNED, ISCIII, Madrid, 28029, España, [mcalero@isciii.es](mailto:mcalero@isciii.es)
5. Sección Bioquímica, Facultad de Ciencias, UdelaR, Montevideo, 11400, Uruguay, [akun@fcien.edu.uy](mailto:akun@fcien.edu.uy)

**Palabras claves: Curcumina, Nanopartículas, Neuroprotección.**

La curcumina (Curc) es un polifenol extraído de *Cúrcuma longa* (Fig.1 A), con diversas aplicaciones: a bajas dosis tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, cardio y neuroprotectores<sup>[1]</sup>; mientras que altas dosis son utilizadas por su acción antitumoral<sup>[2]</sup>. Debido a su carácter hidrofóbico, la curcumina se solubiliza en compuestos orgánicos, principalmente etanol y DMSO. Recientemente hemos informado de los efectos de ambos vehículos sobre la viabilidad de cultivos primarios de células de Schwann (CS, glía periférica) de ratones sanos (Wt) y Trembler-J (TrJ), portadores de la neuropatía periférica Charcot-Marie-Tooth de tipo 1E<sup>[3]</sup>. En este escenario, el uso de nanopartículas como vehículos parece ser una alternativa prometedora<sup>[4]</sup>. Las nanopartículas de Polidopamina (PDA) han sido señaladas por su capacidad para vehicular compuestos, entre otras funciones<sup>[4]</sup>. Para explorar la capacidad neuroprotectora y antiinflamatoria de la curcumina, cargamos este compuesto en PDA (Curc-PDA), para luego aplicarla a bajas dosis (0,05 $\mu$ M de curcumina) a cultivos de CS en ratones Wt y TrJ durante 5 días. La carga de curcumina en Curc-PDA fue medida por UHPLC-MS, siendo de 0,65 $\pm$ 0,04 mg de Curc por mg de Curc-PDA (Fig. 1B). Para determinar el efecto de la Curc-PDA sobre los cultivos, se utilizó el Sistema xMAP Luminex, para evaluar cuali y cuantitativamente la expresión de diferentes analitos del inflamósoma, en lisados celulares. Pudimos identificar 6 de 10 analitos en los lisados, encontrando diferencias significativas para la P-selectina (Fig 1C). Estos resultados confirman los efectos de la curcumina con este modelo de administración, ampliando así su ventana terapéutica gracias a la mayor biodisponibilidad proporcionada por nuestro enfoque biológico.



### Referencias:

- [1] Perrone, L.; Squillaro, T.; Napolitano, F.; Terracciano, C.; Sampaolo, S.; Melone, M. A. B. *Nutrients*, **2019**, *11*, 1-18.
- [2] Pricci, M.; Girardi, B.; Giorgio, F.; Losurdo, G.; Ierardi, E.; Di Leo, A. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, 1-13.
- [3] Vázquez Alberdi, L.; Rosso, G.; Velóz, L.; Romeo, C.; Farias, J.; Di Tomaso, M. V.; Calero, M.; Kun, A. *Biomolecules*, **2022**, *12*, 1-19.
- [4] Alfieri, M. L.; Weil, T.; Ng, D. Y. W.; Ball, V. *Adv Colloid Interface Sci*, **2022**, *305*, 1-14.

## EFFECTO DE LA CURCUMINA EN EL FENOTIPO NEURODEGENERATIVO TR

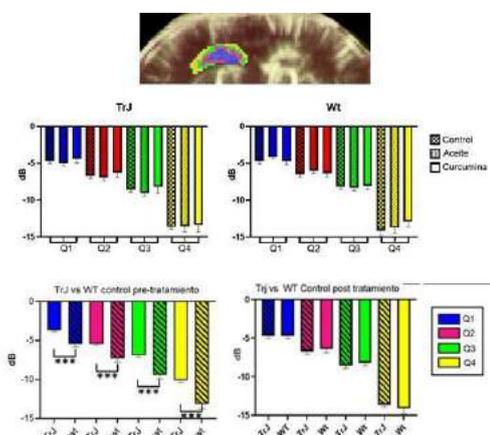
Mariana Martínez Barreiro<sup>1</sup>, Lucía Vázquez Alberdi<sup>1,2</sup>, Juan Pablo Damián<sup>3</sup>, Jérôme Baranger<sup>4</sup>, Mickael Tanter<sup>4</sup>, Carlos Negreira<sup>2</sup>, Javier Brum<sup>2</sup>, Alejandra Kun<sup>1,5</sup>, et al.

1. Lab. de Biología Celular del Sistema Nervioso Periférico, IIBCE, MEC, Montevideo, 11600, Uruguay, mmartinezb@iibce.edu.uy. Lab. de Acústica Ultrasonora, Instituto de Física, Facultad de Ciencias, UdelaR, Montevideo 11400, Uruguay;
2. Dep de Biociencias Veterinarias, Facultad de Veterinaria, UdelaR, Montevideo 13000, Uruguay;
3. Dep de Biociencias Veterinarias, Facultad de Veterinaria, UdelaR, Montevideo 13000, Uruguay;
4. Physics for Medicine Paris, Inserm U1273, ESPCI Paris, PSL University, CNRS UMR 8063, Paris 75012, France;
5. Sección Bioquímica, Facultad de Ciencias, UdelaR, Montevideo, 11400, Uruguay.

### Palabras claves: Curcumina, Neurodegeneración.

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), es la más frecuente neuropatía periférica hereditaria humana (incidencia 1/3300), afectando a las células de Schwann (CS) (CMT-1) o a las neuronas (CMT-2). CMT1E, es causada por mutaciones puntuales en *pmp22*. Una de ellas, descrita en 1992 por Valentijn<sup>[1]</sup> en un linaje humano, es reproducida fielmente en una mutación espontánea en los ratones TrJ. Recientemente, nuestro grupo ha descrito afecciones a nivel central en ratones Trj, asociadas al hipocampo<sup>[2,3]</sup>. Para mitigar el efecto de enfermedades hereditarias neurodegenerativas como CMT es habitual el uso de terapias preventivas/paliativas, como la disminución de la energía disponible causada por restricción calórica (RC), actuando como reductora del estrés oxidativo y genotóxico, lo cual parece tener, un efecto vasoprotector y angiogénico. La acción de la curcumina, polifenol natural extraído de las raíces de la planta *Curcuma longa*, emula la restricción calórica al impactar sobre las principales vías del “cleaning” celular<sup>[4]</sup>.

Se realizó un tratamiento suministrando durante 5 meses 2mg/Kg de curcumina disuelta en aceite de oliva en 3g de pellets de ración diaria para cada ratón (Trj y Wt). Se instrumentó también un grupo control de vehículo (aceite) y un control sin vehículo ni curcumina (n= 4 ratones por grupo, edad= 100 días). Al inicio y al final del tratamiento se realizó el registro hemodinámico de la red vascular cerebral in vivo mediante Doppler Ultrarrápido (DUF). Para analizar los datos se realizó una segmentación en cuartiles correspondientes a distintas estructuras vasculares y se compararon teniendo en cuenta el genotipo y el tratamiento.



Evaluando las imágenes DUF al finalizar el tratamiento, no se encontraron diferencias significativas al comparar los distintos grupos. Tomando en cuenta los datos del grupo control, se puede observar que al inicio del tratamiento los ratones TrJ presentan mayor flujo sanguíneo, diferencias que se pierden al finalizar el tratamiento. Estos resultados forman parte de un trabajo más amplio, actualmente en curso por lo tanto es posible que se verifiquen efectos de la curcumina en ambos genotipos, en un futuro. Adicionalmente otros estudios comportamentales y estructurales de la red vascular cerebral, completan el abordaje multidisciplinario para la evaluación de los efectos biológicos de la curcumina como neuroprotector, antioxidante y angiogénico.

### Referencias:

- [1] Valentijn LJ, Baas F, Wolterman RA. Nat Genet. 1992;2(4):288-291.
- [2] Damián JP, Vázquez L, Canclini L, Rosso G, Bravo SO, Martínez M. Biomolecules. 2021 ;11(4):601.
- [3] Martínez M., Vázquez, L De León, L., Avellanal, G., Duarte, A., Anzibar Fialho, M. 2023. *Biology*, 12(10), 1324.
- [4] Martin, B.; Golden, E.; Egan, . IBS J. Sci. 2007, 2, 35–39.

## ALTERNATIVAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE 23-METIL-6-O-DESMETILAUROCEPIRONA

Félix Condat <sup>1</sup>, Carina Casero <sup>1</sup>, Verónica Baroni <sup>2</sup>

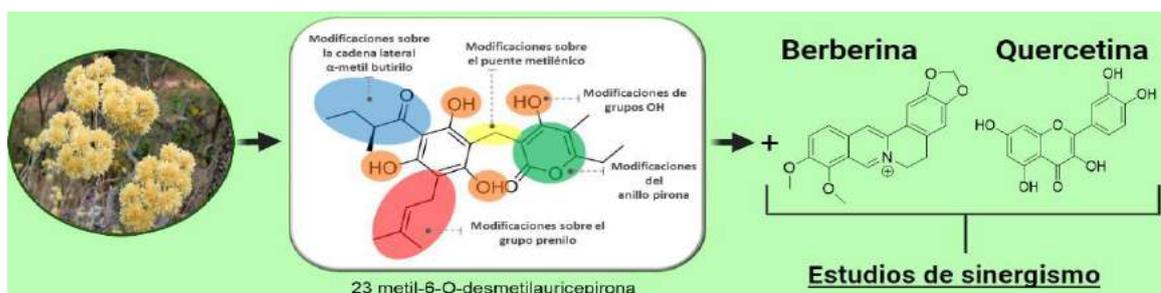
<sup>1</sup> Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV) (CONICET, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina, felix.condat@unc.edu.ar)

<sup>2</sup> Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos Córdoba (ICYTAC-CONICET) - Facultad de Ciencias Químicas, ISIDSA, SECyT, UNC, Juan Filloy s/n - Ciudad Universitaria, Ciudad de Córdoba.

**Palabras claves:** floroglucinol  $\alpha$ -pirona, *Achyrocline satureioides*, actividad antibacteriana.

Uno de los problemas de salud pública más críticos de las últimas décadas es la aparición y rápida dispersión de patógenos resistentes a múltiples fármacos. Esto implica graves problemas sanitarios, económicos y sociales a nivel mundial. <sup>(1)</sup> En consecuencia, esta situación ha promovido la revalorización de los productos naturales (PN) como plataformas invaluable para la identificación y desarrollo de compuestos biológicamente activos, en particular entidades químicas con promisorio actividad antimicrobiana. Los compuestos con estructura tipo floroglucinol  $\alpha$ -pirona, aislados de especies de asteráceas, son bien conocidos en la medicina popular por sus propiedades antimicrobianas. Un ejemplo representativo de este tipo de núcleo estructural lo constituye el metabolito 23 metil-6-O-desmetilauricepirona (23-DMA), con reportada actividad antibacteriana frente a cepas bacterianas de importancia clínica. <sup>(2)</sup>

En este contexto, se llevó a cabo el aislamiento de este metabolito a partir de *A. satureioides* y su posterior modificación estructural, implementando estrategias de derivatización clásicas. Esto permitió evaluar la reactividad de dicho compuesto, identificar grupos funcionales esenciales para su bioactividad y generar derivados estructurales con actividad antibacteriana mejorada sobre cepas de *S. aureus* (disminución de 2 veces la CIM). Además, se evaluó la interacción con distintos compuestos de origen natural, evidenciando efectos sinérgicos (FIC menor a 0,5). En paralelo, se implementaron herramientas bioinformáticas (SwissADME, MOE) para el cálculo de descriptores fisicoquímicos y mapeo del espacio químico de los derivados semisintéticos obtenidos, que reflejaron la actividad obtenida *in vitro*.



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Zhen, X., Lundborg, C.S., Sun, X., Hu, X., Dong, H. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, **2019**, 8, 1-23.

<sup>[2]</sup> Casero, C.; Machín, F.; Méndez-Alvarez, S.; Demo, M.; Ravelo, Á.; Pérez-Hernández, N.; Joseph-Nathan, P.; Estevez-Braun, A. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 93-102.



## BÚSQUEDA DE ALCALOIDES ANTIBACTERIANOS PROVENIENTES DE ESPECIES VEGETALES DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA

Mateo Delfino,<sup>1,2</sup> Adriana Pacciaroni,<sup>1,2</sup> Franco Chiarini,<sup>1</sup> Viviana Nicotra,<sup>1,2</sup> Carina Casero,<sup>1,2</sup> Manuela García.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV), CONICET,<sup>2</sup> Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. [mateodelfino@mi.unc.edu.ar](mailto:mateodelfino@mi.unc.edu.ar)

**Palabras claves:** alcaloides, antimicrobianos, *Vallesia glabra*.

Desde la antigüedad, el uso de extractos de especies vegetales con propiedades antimicrobianas, ha sido de gran importancia en la medicina popular. Actualmente, numerosos extractos de plantas y/o sus metabolitos son antimicrobianos eficaces frente a bacterias resistentes a antibióticos comerciales.

Dentro de los metabolitos con marcada bioactividad, se destacan los alcaloides, compuestos nitrogenados de importante distribución en el reino vegetal, muchos de los cuales han manifestado notoria actividad antimicrobiana. Por ello, en el presente trabajo, se propuso la búsqueda de compuestos con actividad antibacteriana a partir de especies vegetales provenientes de la flora cordobesa con contenido alcaloidal reportado y de fácil acceso.

Así, se llevó a cabo el procesamiento de aproximadamente 20 especies vegetales pertenecientes a diferentes Familias. Luego de la extracción alcaloidal de las especies propuestas mediante particiones ácido-base, se llevó a cabo la evaluación de la actividad antibacteriana de los mismos frente a *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) y *Escherichia coli* (Gram-negativa). Los resultados obtenidos permitieron seleccionar a la especie *Vallesia glabra* (Cav.) Link (Fam. Apocynaceae),<sup>[1]</sup> para realizar el aislamiento del o los metabolitos potencialmente responsables de la bioactividad (CIM = 0,25 mg/mL para ambas cepas). El extracto se sometió a un fraccionamiento mediante cromatografía al vacío (con gradientes de polaridad creciente de AcOEt-MeOH), obteniéndose 7 fracciones.

Luego de analizar el contenido de las fracciones más promisorias mediante Resonancia Magnética Nuclear en 1 y 2 dimensiones, se identificaron los alcaloides rhazinilam y deacetil-aspidospermina como metabolitos mayoritarios,<sup>[2]</sup> junto a mezclas de compuestos estructuralmente relacionados. Estos compuestos poseen numerosos antecedentes de bioactividad, destacándose la actividad antitumoral y antimalárica, respectivamente.

Actualmente, se está evaluando la actividad antimicrobiana de las fracciones obtenidas, para determinar qué compuestos y/o fracciones son los responsables de la misma. Además, se continúa con el escalado de la extracción del material vegetal, a fin de obtener masa suficiente de estos metabolitos y posterior derivatización estructural de los mismos, con el objetivo de modular su bioactividad.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Gavidia-Valencia, J. G. *et al. Ethnobot. Res. Appl.Chem*, **2022**, 24, 1-15.

<sup>[2]</sup> Sirindil, F.; Weibel, J.; Pale, P.; Blanc, A. *Nat Prod Rep*, **2022**, 39, 1574–1590.

## XANTANÓLIDOS COMO PUNTO DE PARTIDA PARA EL DESARROLLO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS

**Alejandro I. Recio-Balsells**, Eugenia Rodríguez Ristau, Adriana Pacciaroni, Viviana Nicotra, Carina Casero y Manuela García

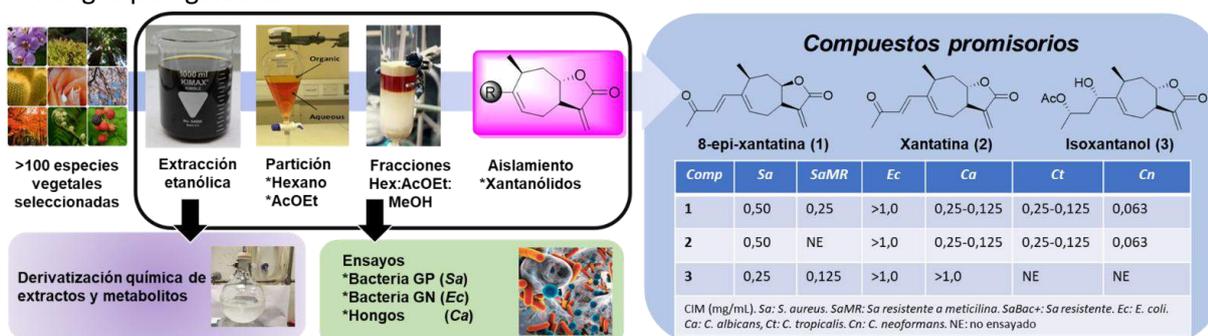
Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal- CONICET. Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina, [alejandro.recio@unc.edu.ar](mailto:alejandro.recio@unc.edu.ar).

**Palabras claves:** Xantanólidos, Antimicrobianos, Estudios bioguiados.

Los productos naturales son una amplia fuente de diversidad para el desarrollo de fármacos, particularmente de enfermedades infecciosas.<sup>[1]</sup> Una de las metodologías más empleadas para la búsqueda de compuestos bioactivos actualmente son los estudios bioguiados.<sup>[2]</sup>

Como parte de un estudio integral sobre productos naturales con potencial antimicrobiano, se llevó a cabo el cribado masivo de más de 100 especies vegetales, obteniéndose extractos etanólicos (EtOH) junto a particiones de hexano (Hex) y acetato de etilo (AcOEt) por cada especie vegetal. Mediante estudios bioguiados por actividad antibacteriana y antifúngica se observó el potencial de las fracciones de AcOEt de *Xanthium spinosum* y *X. cavanillesii*. Las muestras obtenidas en subsecuentes fraccionamientos demostraron actividad en las cepas representativas evaluadas; *Staphylococcus aureus* (*Sa*-Gram Positiva) y en *Candida albicans* (*Ca*-hongo), no observándose actividad en *Escherichia coli* (*Ec*-Gram Negativa).

A partir del extracto de AcOEt de *X. cavanillesii* se aisló 8-epi-xantatina (**1**), como compuesto mayoritario (47% de masa). En cambio, el extracto de AcOEt de *X. spinosum* demostró mayor complejidad obteniendo xantatina (**2**), y los xantanólidos hidroxilados isoxantanol (**3**) e ivalbina (**4**). Los derivados no hidroxilados **1** y **2** demostraron actividad en *Sa* (CIM= 0,50 mg/mL) y en *Ca* (CIM= 0,25-0,125 mg/mL). Respecto al derivado hidroxilado **3**, solo se observó actividad frente a *Sa* (CIM= 0,25 mg/ml). Adicionalmente se realizaron derivatizaciones de extractos mediante reacciones de adición de Michael y oxidaciones, con el objetivo de hallar los motivos estructurales responsables de la actividad biológica. Conjuntamente, se ampliaron los estudios microbiológicos de los *hits* obtenidos sobre la actividad bactericida, fungicida, cepas resistentes bacterianas y otros hongos patógenos.



### Referencias:

[1] Nourbakhsh *et al. Phytother. Res.*, **2022**, 36, 33-52.

[2] Hochheim *et al. Front. Microbiol.*, **2020**, 11, 558.



## COMPUESTO AISLADO DE *UROLEPIS HECATANTHA* (ASTERACEAE) CON EFECTO INHIBIDOR *IN VITRO* SOBRE INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Alejandra Vanina Catalano<sup>1,2</sup>, Orlando Elso<sup>1</sup>, Micaela Pallero<sup>3,4</sup>, María Clavin<sup>1,2</sup>, Adriana Ouviaña<sup>1,2</sup>, Andrea Carolina Entrocassi<sup>3,4</sup>, Marcelo Rodríguez Fermepin<sup>3,4</sup>, Paula Gladys López<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Farmacognosia, Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, CP 1113, Argentina, [alejandracatalano@gmail.com](mailto:alejandracatalano@gmail.com)

<sup>2</sup>Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CP 1113, Argentina

<sup>3</sup>Cátedra de Microbiología Clínica, Departamento de Microbiología Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CP 113, Argentina

<sup>4</sup>Instituto de Investigación en Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CP 113, Argentina

**Palabras claves:** *Urolepis hecatantha*, compuestos de origen natural, *Chlamydia trachomatis*.

*Chlamydia trachomatis* causa la infección bacteriana sexualmente transmisible de mayor prevalencia mundial. Se han reportado fallas en los tratamientos por lo que la búsqueda de nuevos agentes anticlamidiales es continua, a partir de derivados sintéticos o productos naturales. Las partes aéreas de *Urolepis hecatantha* (DC.) R. King y H. Robins (Asteraceae) (sin. *Eupatorium hecatanthum* (DC) Baker) se utilizan en etnomedicina local como antitusivo, mientras que la infusión o decocción se usa en forma tópica para el tratamiento de heridas en la piel<sup>(1)</sup>. Se han reportado flavonoides, terpenoides y derivados de benzofurano en *U. hecatantha*. Compuestos de estos grupos fitoquímicos presentan actividad anticlamidial<sup>(2)</sup>. El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad *in vitro* sobre *C. trachomatis* de compuestos aislados de *U. hecatantha* contra *C. trachomatis*.

Del extracto diclorometano de las partes aéreas de *U. hecatantha* se aislaron los compuestos euparina, jaceidina, santemoidina C y ecucanabinolido identificados mediante <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN, HSQC, HMBC y COSY y espectrometría EI-MS<sup>(3)</sup>. Los compuestos fueron evaluados como se describió por nuestro grupo de trabajo<sup>(4)</sup> utilizando una concentración no citotóxica (50 µg/mL) sobre la línea celular LLC-MK2 con la cepa ATCC L2/434/BU.

Solo euparina mostró una alta actividad inhibidora (99% en la condición B, 90% en la condición C y 84% en la condición D) durante las etapas del ensayo que involucran la inoculación con *Chlamydia*. Se están investigando las vías implicadas en el ingreso de euparina a *Chlamydia*.

### Referencias:

[1] Martínez, G.J.; Barboza, G.E. *JEthnopharmacol*, **2010**, 44, 86-100.

[2] Potroz, M.G.; Cho, J.N. *Molecules*, **2015**, 20(3), 4180-4203.

[3] Elso, O.; Clavin, M.; Hernandez, N.; Sgarlata, T.; Bach, H.; Catalan, C.; Aguilera, E.; Alvarez, G.; Sülsen, V. *JEvidBasedComplementaryAlternMe*, **2021**, ID 6622894.

[4] Entrocassi, A.C.; Catalano, A.V.; Ouviaña, A.G.; Wilson, E.G.; López, P.G.; Rodríguez Fermepin. *Heliyon*, **2021**, 7, e06947.

## NUEVAS SUSTANCIAS QUÍMICAS CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA OBTENIDAS A PARTIR DE LA GENERACIÓN DE DIVERSIDAD ESTRUCTURAL DE 12-METOXI-N-METILVOACHALOTINA.

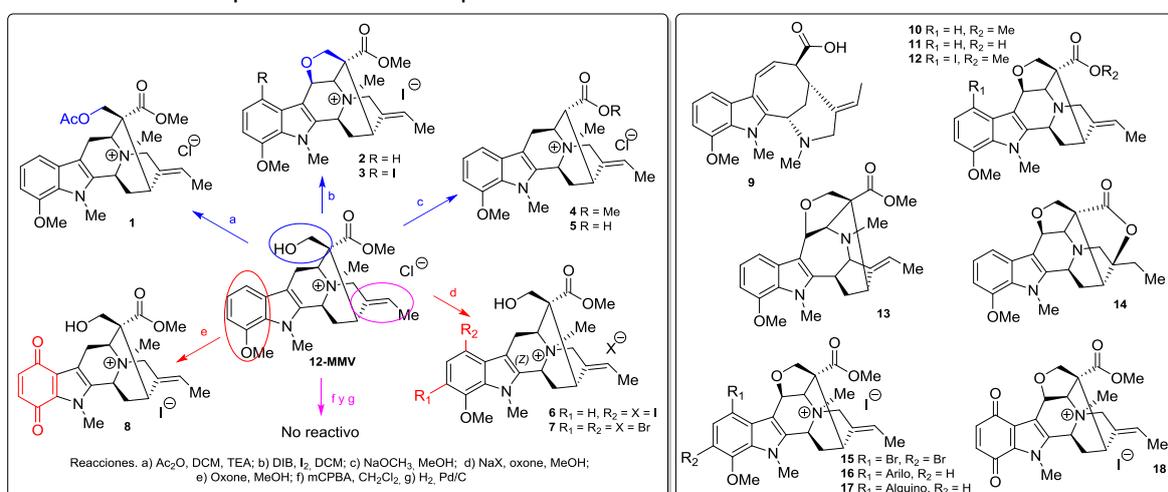
Mayra G. Rengifo C., Guido Macri, Julian Fernandez, Maria Fernanda D'Jonsiles, Jorge Palermo, Fernando J. Duran.

Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
e-mail: mayrarenigfo1986@gmail.com

**Palabras claves:** alcaloides indólicos, 12-metoxi-N-metilvoachalotina, complejidad a la diversidad.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro laboratorio el alcaloide 12-metoxi-N-metilvoachalotina (**12-MMV**) es el componente mayoritario en la corteza de *Tabernaemontana catharinensis*. Las especies del género *Tabernaemontana* (Apocynaceae) son ricas en alcaloides indólicos<sup>(1)</sup>, los cuales presentan buena actividad biológica<sup>(2-3)</sup>. Para este compuesto no hay reportado en la literatura trabajos de síntesis o semisíntesis de análogos. Considerando los diferentes grupos funcionales presentes y los trabajos previos de nuestros grupos de investigación se planteó el diseño de vías sintéticas para estudiar la reactividad y regioselectividad de la molécula.

Para la generación de diversidad estructural se utilizó la aproximación Top-down de complejidad a la diversidad. Para ello, sobre el nitrógeno cuaternario se realizaron reacciones de eliminación de Hofmann en **12-MMV**, obteniéndose el compuesto **9**. Los intentos de N-demetilación de los sustratos **2** y **3** dieron como resultados los compuestos **10** a **14**. En el estudio de las reacciones de ciclación por vía fotoquímica de los sustratos 12-MMV, **7** y **8**, se obtuvieron los compuestos **2**, **3**, **15** y **18**. El sustrato **3** fue utilizado para la realización de reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por complejos de Pd, sintetizando las familias de productos **16** y **17**. La quimioteca de compuestos obtenida fue evaluada en su actividad antifúngica, presentando varios de los compuestos una actividad potenciada con respecto a la actividad inicial de 12-MMV.



### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Naidoo, C. M. et al. *Plants*. **2021**, 10, 313-339.  
<sup>[2]</sup> Batina, M. de F. et al. *Planta Med.* **2000**, 66(5), 424-428.  
<sup>[3]</sup> Medeiros, M. R. et al. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, 6(2), 193-196.



## LIBERACIÓN *IN VITRO* DE PRINCIPIOS ACTIVOS DERIVADOS DE *CANNABIS SATIVA* L. DESDE MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO

Agustina Fernández<sup>1,2</sup>; Luciano Protti Cosenza<sup>2</sup>; María Luisa Franchi<sup>1,2</sup>; Alexander Águila Wharton<sup>2</sup>; Luciana Mentasti<sup>1,2</sup>; Gastón Barreto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires, CIFICEN, Sede Olavarría (UNCPBA-CONICET-CICPBA). Av. Del Valle 5737, 7400, Olavarría. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA), Facultad de Ingeniería, INMAT, Av. Del Valle 5737, 7400, Olavarría, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: [agustinaf.alzuri@gmail.com](mailto:agustinaf.alzuri@gmail.com)

**Palabras claves:** *Cannabis sativa*, biopolímeros, sistemas de liberación controlada.

La utilización de derivados cannábicos en tratamientos para el abordaje de patologías con diversa sintomatología se ha difundido ampliamente en los últimos años, impactando en el desarrollo de diversos campos vinculados a la Ciencia, la Salud y la Industria. La baja biodisponibilidad oral de los fitocannabinoides constituye una problemática que impulsa la necesidad de desarrollar estrategias que permitan superar esta dificultad y así mejorar su administración y eficacia, siendo los sistemas materiales basados en biopolímeros una valiosa herramienta para proteger estos principios activos y evitar así su degradación<sup>[1]</sup>. El objetivo de este trabajo fue sintetizar micropartículas poliméricas utilizando alginato como matriz portadora de los principios activos de *Cannabis sativa*, derivados de una resina de quimiotipo II (49,70 % CBD y 35,5 % THC). Asimismo, se buscó estudiar la cinética de liberación *in vitro* de los cannabinoides simulando un medio intestinal. Las micropartículas se sintetizaron por el método de extrusión y gelificación iónica sobre una solución de cloruro de calcio. Se utilizó una formulación previamente optimizada y caracterizada<sup>[2]</sup>, de 1 % m/v de alginato, con una relación de 35 % m/m resina: polímero, y se gelificó sobre una solución de cloruro de calcio, (0,1 M). A partir de inflorescencias de cannabis se obtuvo la resina a través de una extracción etanólica rápida (1 minuto) y en frío asistida con ultrasonido. Se evaluó la carga (CBD y THC) del sistema obtenido mediante UHPLC-UV, logrando valores de 73,21 y 45,5 mg de CBD y THC, respectivamente por gramo de micropartículas. Para el ensayo de liberación se partió de micropartículas liofilizadas y se simuló un medio intestinal empleando buffer fosfato (pH 7,4, 0,1 M) durante 4 h con agitación a 37 °C. Se tomaron muestras cada 30 minutos para proceder al análisis de cannabinoides. Se observó una liberación rápida dentro de la primera media hora de la simulación, manteniéndose luego los valores de THC y CBD constantes hasta finalizar la misma. Se logró una liberación del 57,1% de CBD y del 78,2% de THC.

La técnica de encapsulación tiene la finalidad de mantener las propiedades funcionales de los principios activos encapsulados evitando su degradación. En este trabajo, se demostró la capacidad del alginato como matriz polimérica portadora para liberar de forma rápida y eficiente los cannabinoides derivados de una resina de cannabis. Estos resultados sugieren una potencial aplicación terapéutica promisoriosa de estos sistemas, permitiendo la liberación de los principios activos en la etapa intestinal, donde los mismos son absorbidos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup>Uziel, A., Gelfand, A., Amsalem, K., Berman, P., Lewitus, G. M., Meiri, D., & Lewitus, D. Y. (). *ACS App. Mat. & Int.*, **2020**. 12(21), 23707-23716.

<sup>[2]</sup>Protti Cosenza, L; Fernández, A; Franchi, L; Águila, A; Mentasti, L; Barreto, G. *XV Simposio Argentino de Polímeros. I Congreso Argentino de Materiales Compuestos*, **2023**.



## **EFECTO LETAL DE EXTRACTOS DE *CANNABIS SATIVA* FRENTE A *HAEMATOBIA IRRITANS***

Martin Dadé<sup>1,2</sup>, Belén Buglione<sup>1</sup>, Naomi Simon Difiori<sup>1</sup>, Sergio Rodriguez<sup>5</sup>, **Martin Daniele**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Río Negro, Sede Alto Valle y Valle Medio, Escuela de Veterinaria y Producción Agroindustrial, Choele Choel, Argentina

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (UCES), Carrera de Veterinaria, Cañuelas, Argentina

<sup>3</sup>Asociación Civil Cultivar Ciencia Argentina, La Plata, Argentina

### **Palabras Claves: Díptero, Bioinsecticida, Control**

Haematobia irritans, es un díptero de la familia Muscidae, se encuentra distribuida en todo el continente americano. Se considera uno de los ectoparásitos de los bovinos más importantes y económicamente dañinos que afecta la actividad pecuaria. En Argentina el control de Haematobia irritans, se realiza mediante la aplicación de insecticidas sintéticos pertenecientes a la familia de los piretroides y organofosforados. Su uso irracional ha provocado el desarrollo de resistencia de las moscas a los insecticidas, disminuyendo la eficacia en el control. En la actualidad existe una tendencia para el reemplazo de insecticidas de síntesis por bioinsecticidas, siendo los activos de origen vegetal los de mayor atención para ser usados frente a los insectos de importancia pecuaria. Con base en estos antecedentes, el objetivo de este ensayo fue determinar el efecto letal in vitro de extractos etanólicos y acetónicos de Cannabis sativa variedad juanita sobre Haematobia irritans. Los extractos utilizados para el ensayo se obtuvieron mediante la utilización de material vegetal y dos solventes, acetona y etanol. Se sonicaron 0.7 gramos de flores molidas con 10 mL de los diferentes solventes y finalmente se centrifugaron. A partir de este extracto se prepararon las soluciones de trabajo en concentraciones de 6.2, 12.5, 25, 50, 100 mg/mL. Los bioensayos se realizaron según la metodología del papel de filtro impregnado. Se utilizaron discos de 9 cm de diámetro los cuales se impregnaron con 1 mL de las diferentes diluciones de trabajo de los extractos acetónico y etanólico. Después de secar el papel de filtro a temperatura ambiente, se colocaron en cajas de Petri y se les adiciono 30 ejemplares de dípteros por placa. Los dípteros utilizados en el ensayo se capturaron mediante la utilización de una red entomológica de bovinos infectados naturalmente que no habían recibido tratamiento insecticida en los últimos 6 meses. Alrededor de 90 moscas fueron distribuidas en tres placas de Petri para desafiar con cada concentración del activo. La mortalidad se evaluó inmediatamente después de cargar las placas de Petri, para comprobar si había mortalidad temprana causada por la manipulación de moscas, y después de 2 h de exposición al tratamiento. Las moscas que no podían caminar se consideraban muertas. Los datos de mortalidad se corrigieron mediante la fórmula de Abbott y se analizaron mediante POLO-PC (LeOra, 1987). Ambos extractos evaluados mostraron eficacia in vitro contra Haematobia irritans. La mayor mortalidad de H. irritans la determinó el extracto acetónico 100%, a 50 mg/mL, a diferencia del etanólico que a la misma concentración tuvo una eficacia del 40 %. Los datos obtenidos nos brindan una posible nueva herramienta de la actividad insecticidas de los extractos de Cannabis sativa variedad juanita, para ser utilizado como bioinsecticida.

## ESTRATEGIAS DE DERIVATIZACIÓN DE LACTONAS SESQUITERPENICAS EN LA BÚSQUEDA DE BIBLIOTECAS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

Tonino G. Adessi, Viviana E. Nicotra y Manuela E. García.

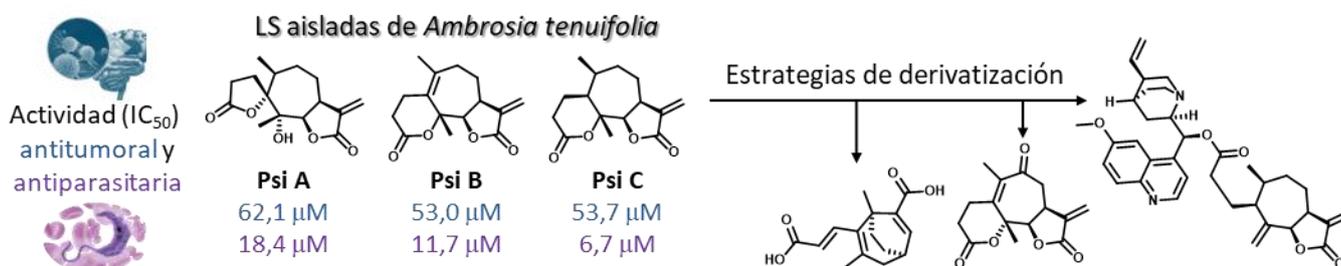
Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, 5000, Argentina, [adessicofre@iquir-conicet.gov.ar](mailto:adessicofre@iquir-conicet.gov.ar).

**Palabras claves:** Lactonas sesquiterpénicas, antitumoral, tripanocida.

El acceso a bibliotecas de moléculas capaces de representar y poblar el espacio químico biológicamente relevante es fundamental en el proceso de descubrimiento de fármacos. Los productos naturales (PN) han sido ampliamente reconocidos como puntos de partida validados para el desarrollo de estas quimiotecas,<sup>[1]</sup> gracias a un largo proceso de evolución. Dentro de este contexto, las Lactonas sesquiterpénicas (LS) destacan como un grupo con una amplia gama de actividad biológica,<sup>[2]</sup> incluyendo propiedades anticancerígenas y antiparasitarias.

Hasta la fecha, se han logrado avances significativos en las modificaciones químicas de estos PN, lo que ha permitido modular con éxito sus propiedades terapéuticas.<sup>[3]</sup> En este trabajo, se propone aplicar tanto metodologías sintéticas clásicas, que incluyeron oxidaciones y adiciones de Michael, como enfoques más novedosos, como la formación de híbridos moleculares y distorsión anular, para obtener derivados de LS con estructuras novedosas.

De esta manera, se logró disponer de una biblioteca de compuestos para la evaluación de sus actividades biológicas. Además de las valiosas relaciones estructura-actividad descubiertas para síntesis futuras, es importante destacar que las oxidaciones e híbridos moleculares se revelaron como metodologías eficaces para la búsqueda de compuestos tripanocidas contra el parásito *Trypanosoma cruzi*. Asimismo, la distorsión anular permitió obtener compuestos antitumorales contra glioblastoma. Adicionalmente, estudios quimioinformáticos indicaron que los enfoques sintéticos más novedosos lograron una mayor diversidad estructural en estas



quimiotecas.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> DeCorte, B.L.; *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 9295-9304.

<sup>[2]</sup> Sülsen, V. P., & Martino, V. S.; Sesquiterpene lactones. *Switzerland: Springer International Publishing AG*. **2018**.

<sup>[3]</sup> Moujir, L.; *Appl. Sci.*, **2020**, 10, 3001.

## SINTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE ANÁLOGOS SEMISINTÉTICOS DEL ÁCIDO COPÁLICO Y DEL ÁCIDO 3-ACETOXI-COPÁLICO

Vanessa G. Medeiros<sup>1,3</sup>, Paloma E. Carvalho<sup>2</sup>, Bolivar R. Amaro<sup>2</sup>, Sandra B.R. Castro<sup>1</sup>, Karen L. Lang<sup>1</sup> y Fernando J. Durán<sup>3</sup>

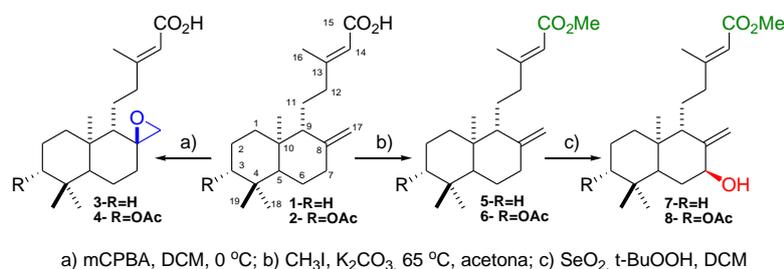
<sup>1</sup>Programa Multicêntrico de Pós Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, 35032-200, Brasil, karenluise@gmail.com

<sup>2</sup>Departamento de Farmácia, Faculdade Pitágoras, Governador Valadares, 35010-177, Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1428EGA, Argentina.

**Palabras claves:** ácido copálico, derivados semisintéticos, actividad citotóxica.

El desarrollo nuevos fármacos antineoplásicos es de gran importancia clínica dada la gravedad y prevalencia del cáncer.<sup>[1]</sup> En este sentido, los productos naturales son reconocidos como fuente de nuevas entidades químicas con actividad biológica prometedora.<sup>[2]</sup> Por consiguiente, el presente trabajo se planteó como objetivo el estudio y evaluación de la actividad citotóxica del (-) - ácido copálico (**1**), del ácido 3-acetoxi-copálico (**2**) y sus análogos semisintéticos. Los diterpenos **1** y **2** se aislaron del oleorresina de *Copaifera langsdorffii* por métodos cromatográficos, para luego ser utilizados en reacciones de epoxidación (C-17), esterificación (C-15) y oxidación alílica del doble enlace exocíclico (C-7) permitiendo obtener los análogos **3** a **8** (Esquema 1). Se evaluó la viabilidad celular en la línea A549 (adenocarcinoma de pulmón humano) de los compuestos **1-8** (25 a 100  $\mu$ M) por el método MTT. El compuesto semisintético **7** fue el más activo, con una reducción de la viabilidad celular alrededor de 45 % (50  $\mu$ M) y 90 % (100  $\mu$ M). El aumento significativo en la actividad citotóxica observado para **7** indica que la inserción del hidroxilo en C-7 tiene un rol importante en la modulación de su acción biológica. Este resultado, abre el camino para el estudio de nuevas modificaciones sintéticas en la búsqueda de moléculas más potentes.



**Esquema 1:** (-)-ácido copálico (**1**), ácido 3-acetoxi-copálico (**2**) y derivados semisintéticos (**3** a **8**).

### Referencias:

[1] Piña-Sánchez, P. et al. *Cancer control*. **2021**, 28,1-21.

[2] Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 770-803.

## DESARROLLO Y COMPARACIÓN DE MICELAS POLIMÉRICAS CARGADAS CON PRINCIPIOS ACTIVOS DERIVADOS DE *CANNABIS SATIVA* L. QUIMIOTIPO II y III

Luciano Protti Cosenza<sup>1</sup>; Luisa Franchi<sup>1</sup>; **Agustina Fernández<sup>1</sup>**; Alexander Aguila Wharton<sup>1</sup>; Luciana Mentasti<sup>1</sup>; Romina Glisoni<sup>2</sup>; Gastón Barreto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Física e Ingeniería del Centro de la Provincia de Buenos Aires, CIFICEN, Sede Olavarría (UNCPBA-CONICET-CICPBA). Av. Del Valle 5737, 7400, Olavarría. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Instituto NANOBIOTEC UBA-CONICET. Depto. De Tecnología Farmacéutica, FFyB, UBA. Buenos Aires, Argentina.

E-mail: [lprotticosenza@gmail.com](mailto:lprotticosenza@gmail.com)

**Palabras claves:** *Cannabis sativa*, micelas poliméricas, eficiencia de carga.

*Cannabis sativa* contiene cientos de metabolitos secundarios con distintos efectos farmacológicos, utilizándose ampliamente en el tratamiento de diversas afecciones clínicas. Sin embargo, la aplicación terapéutica de los principios activos sigue sujeta a limitaciones, principalmente por la baja solubilidad acuosa y fácil degradación. Frente a estas limitaciones, se han desarrollado diferentes vías y sistemas de administración que buscan incrementar la biodisponibilidad de los principios activos. Dentro de los sistemas de administración de fármacos basados en nanopolímeros, se encuentran las micelas poliméricas que constituyen uno de los vehículos más importantes en la solubilización y administración de especies poco solubles en agua como cannabinoides y terpenos<sup>[1]</sup>. Entre las alternativas para la construcción micelar se destacan los Pluronic F108 (14,6 kDa) y F127 (12,6 kDa), copolímeros tribloque (PEO<sub>m</sub>-PPO<sub>n</sub>-PEO<sub>m</sub>), tensioactivos anfifílicos no iónicos que frente a soluciones acuosas forman micelas estables química y térmicamente. En el presente trabajo se realizó la comparación de F108 y F127 (10% p/v) evaluando la eficacia de encapsulación de cannabinoides de dos resinas (en una relación 3% p/p respecto al polímero) derivadas de cannabis. Se empleó una resina quimiotipo III (QIII) obtenida mediante extracción por CO<sub>2</sub> supercrítico y otra quimiotipo II (QII) obtenida mediante una extracción etanólica rápida y en frío asistida por ultrasonido. A su vez, se compararon dos estrategias de incorporación de la resina al sistema: agregando la resina en exceso hasta saturación de la dispersión (método 1), e incorporando la resina disuelta en un solvente orgánico hasta su completa evaporación (método 2). En el primer caso, se pesó una cantidad de resina y de polímero, y se agregó agua sobre las especies pesadas, y en el segundo, se solubilizó la resina en acetona y se añadió gota a gota a la solución micelar a temperatura ambiente con agitación magnética buscando la evaporación total del solvente. Se evaluó la carga (CBD y THC) de las micelas obtenidas mediante UHPLC-UV.

La eficiencia de encapsulación con el método 1 y empleando la resina QIII presentó valores de  $6,2 \pm 0,1$  % de CBD para F108 y de  $22,8 \pm 0,4$  para F127. Cabe aclarar que este método no pudo ser llevado a cabo con la resina QII debido a las características de la misma (alta viscosidad y adherencia al copolímero que impedía su micelización). Dentro del método 2, que resultó ser el más exitoso, el F127 resultó ser el copolímero más eficiente en la encapsulación de los cannabinoides, con un valor de  $68 \pm 2$  % de CBD para la resina QIII y  $76 \pm 2$  % y  $62 \pm 3$  % de CBD y THC, respectivamente, para la resina QII. Por su parte, F108 logró encapsular un  $60 \pm 4$  % de CBD en el caso de la resina QIII y un  $47,4 \pm 0,7$  % de CBD y  $29,1 \pm 0,9$  % de THC, en el caso de la resina QII.

En este trabajo, se demostró la capacidad de las micelas poliméricas de encapsular de manera exitosa moléculas altamente hidrofóbicas, como el CBD y THC, demostrando una posible aplicación de estos sistemas en la administración terapéutica de estos principios activos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Toncheva-Moncheva, N.; Dimitrov, E.; Grancharov, G.; Momekova, D.; Petrov, P.; Rangelov, S. *Pharmaceutics*. **2023**, *15*, 2128.

## ALCALOIDES ESTEROIDALES COMO POTENCIAL PLATAFORMA PARA LA GENERACIÓN DE COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS

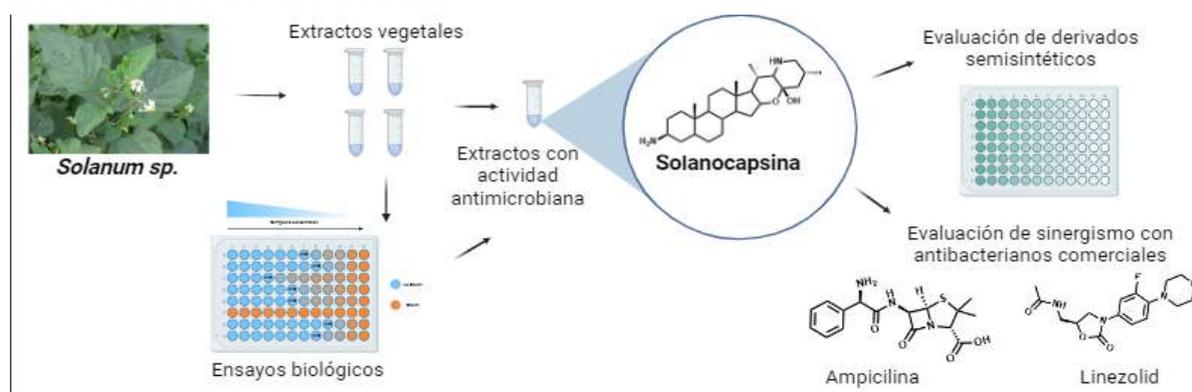
Eugenia Rodríguez Ristau<sup>1</sup>, María Luz Tibaldi Bollati<sup>1</sup>, Federico Brigante<sup>1</sup>, Claudia Sola<sup>2</sup>, Viviana Nicotra<sup>1</sup>, José Luis Bocco<sup>2</sup>, Carina Casero<sup>1</sup>, Manuela García<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV – CONICET), Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. <sup>2</sup> Centro de Investigación en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI – CONICET), Dpto. de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. eugenia.ristau@mi.unc.edu.ar

**Palabras claves:** alcaloides, antimicrobianos, *Solanum sp.*

Durante las últimas décadas, el uso masivo de antimicrobianos ha generado una presión selectiva que ha promovido la aparición y propagación de genes de resistencia entre los microorganismos patógenos. Esta rápida diseminación ha superado los esfuerzos por descubrir nuevos tratamientos, representando una seria amenaza para la salud pública en todo el mundo. <sup>[1]</sup> En contraste, un análisis reciente de compuestos aprobados por la FDA resalta el potencial de los productos naturales como una fuente valiosa para la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos. <sup>[2]</sup> Entre los compuestos de origen natural, se destacan los alcaloides, metabolitos nitrogenados de origen vegetal, por su amplio abanico de actividades biológicas.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio fitoquímico guiado enfocado a la búsqueda de metabolitos con potencial actividad antibacteriana en especies pertenecientes al género *Solanum*. Tras la evaluación de bioactividad, se observó que la mayoría de los extractos alcaloidales con promisorio actividad antibacteriana (CIM en *S. aureus* entre 1 y 0.125 mg/mL) contenían solanocapsina como metabolito mayoritario. El aislamiento y purificación de este metabolito, permitió la posterior evaluación de interacciones entre solanocapsina y antibióticos comerciales, explorando posibles efectos sinérgicos. Además se evaluó la actividad biológica de una serie de derivados racionalmente diseñados frente cepas bacterianas de importancia clínica, a fines de abordar estudios de relación estructura-actividad.



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Zhen, X.; Lundborg, C.S.; Sun, X.; Hu, X.; Dong, H. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, **2019**, 8, 137.

<sup>[2]</sup> Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.*, **2020**, 83, 770-803.



## ESTUDIOS DE GENOTOXICIDAD Y ACTIVIDAD ENZIMÁTICA *IN VITRO* DE ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DE ERLOTINIB

Belén Dávila<sup>1</sup>, Hugo Cerecetto<sup>1</sup>, Marcos Couto<sup>1</sup>.

1-Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Montevideo, 11400, Uruguay, mcouto@fcien.edu.uy.

### Palabras claves: glioblastoma, AMES, tirosina quinasa

Dado que la búsqueda de nuevas terapias para el tratamiento de glioblastomas sigue siendo un desafío por su ubicación estructural y pronóstico desalentador, es que hemos propuesto un tipo de terapia bimodal, generando compuestos que contienen farmacóforos para dos tipos de terapia: terapia por captura neutrónica de boro, donde ocurre la captura de neutrones por el nucleido estable <sup>10</sup>B, generando partículas alfa y núcleos de litio que dañan la célula<sup>[1]</sup>, y terapia dirigida donde se busca que potenciales fármacos actúen sobre dianas moleculares concretas. En glioblastoma, los receptores con actividad tirosina quinasa como ser el receptor del factor crecimiento epidérmico (EGFR) y su versión mutada EGFR T790M se encuentran sobreexpresados y amplificados por lo que son considerados dianas atractivas.<sup>[2]</sup> En este sentido se tomó como base estructural al fármaco inhibidor tirosina quinasa erlotinib, sobre el cual se realizó un reemplazo bioisostérico del anillo aromático 2D por una estructura aromática 3D denominada carborano.

Dados el blanco molecular seleccionado, EGFR y su variante mutada, se evaluó la capacidad de inhibición de los compuestos sintetizados sobre estos sistemas aislados. Para ello, se utilizó un kit de la empresa PROMEGA Corporation (ADP-Glo™ Kinase Assay) que utiliza el sistema luciferina/luciferasa para detectar el ATP remanente del medio como indicativo de la capacidad de inhibición enzimática de los compuestos. De los cinco compuestos evaluados tres presentaron inhibición sobre EGFR y dos sobre EGFR T790M con valores entre 3 y 100 veces superiores, en términos de IC<sub>50</sub>, a los de referencia.

Para analizar la actividad genotóxica, llevamos a cabo el test de AMES, en el cual cepas de *Salmonella typhimurium* con mutaciones en el operón histidina se sometieron a diferentes concentraciones del compuesto. Este test permite determinar si el compuesto es mutagénico, ya que puede revertir o no la mutación, dependiendo de su naturaleza. Además, se realizó bajo condiciones de activación metabólica utilizando una mezcla de enzimas provenientes del hígado de rata para evaluar la formación de posibles metabolitos.<sup>[3]</sup> Los resultados obtenidos indicaron que ninguno de los compuestos, bajo ninguna de las condiciones probadas, demostró ser mutagénico. Estos alentadores resultados del test de AMES nos motivan a continuar nuestra investigación, dirigiendo nuestros esfuerzos hacia ensayos específicos de clastogenicidad o citotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. Este enfoque nos permitirá profundizar en las propiedades de estos compuestos, mientras que los resultados enzimáticos contribuirán a ampliar nuestro conocimiento sobre el mecanismo de acción subyacente.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Cerecetto, H.E.; Couto, M. - Contemporary Diagnostic and Therapeutic Approaches. **2018**

<sup>[2]</sup> Saraon, P.; Pathmanathan, S.; Snider, J.; Lyakisheva, A.; Wong, V.; Stagliar, I. *Oncogene*. **2021**, 40, 4079-4093.

<sup>[3]</sup> OECD (**2020**), Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071247-en>.



## SCREENING FENOTIPICO DE PLANTAS ALIMENTICIAS IBEROAMERICANAS FRENTE A LA FORMA INFECTIVA DE *TRYPANOSOMA BRUCEI*

**Aldana Corlatti<sup>1,\*</sup>, Rachel Nápoles Rodríguez<sup>1,\*</sup>, Gonzalo Scalese<sup>2</sup>, Laura C. Laurella<sup>1</sup>, Jimena Borgo<sup>1</sup>, Natalia Oddone<sup>2</sup>, Lianet Monzote Fidalgo<sup>3</sup>, Ericsson Coy-Barrera<sup>4</sup>, Sully Cruz<sup>5</sup>, Suzana Guimarães Leitaó<sup>6</sup>, María do Ceu Costa<sup>7</sup>, Armando Cáceres<sup>8</sup>, Valeria Sülsen<sup>1</sup> y Marcelo Comini<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) (UBA-CONICET), Argentina; Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Argentina. <sup>2</sup> Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas, Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay. <sup>3</sup> Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, Cuba. <sup>4</sup> Universidad Militar Nueva Granada, Colombia. <sup>5</sup> Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala. <sup>6</sup> Universidad Federal de Rio de Janeiro, Brasil. <sup>7</sup> Instituto Politécnico da Lusofonia- Universidad de Lusófona, Portugal. <sup>8</sup> Laboratorio de Productos Naturales Farmaya, Guatemala. Email: [aldanamalencorlatti@gmail.com](mailto:aldanamalencorlatti@gmail.com), [rnapolesrodriguez@gmail.com](mailto:rnapolesrodriguez@gmail.com). \* Contribuyeron de igual manera.

**Palabras claves:** Plantas alimenticias, *Trypanosoma brucei*, screening.

*Trypanosoma brucei* es el agente causal de la tripanosomiasis africana, una enfermedad parasitaria que afecta a humanos y animales. Los fármacos disponibles para su tratamiento son poco efectivos y presentan frecuentes efectos adversos.<sup>[1]</sup> En este sentido la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas constituye una necesidad. La utilización de recursos naturales ofrece una perspectiva prometedora para descubrir nuevas moléculas activas. El presente trabajo se enmarca dentro de la Red "Potenciales Agentes Antimicrobianos Presentes en Alimentos Vegetales de Interés Regional (REDALIM-MIC)" del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) y tiene como objetivo explorar el potencial antiparasitario de extractos de plantas alimenticias de interés regional. Para llevar a cabo el screening, se emplearon 61 extractos (38 diclorometánicos y 23 hidroalcohólicos), derivados de plantas iberoamericanas autóctonas de cada país y otras de consumo habitual en la población. Se evaluó la actividad de los extractos contra una línea reportera bioluminiscente de tripomastigotes sanguíneos de *T. brucei brucei* (cepa 427, línea celular 514-1313) que permite estimar el número relativo de parásitos y su viabilidad en función de la señal de luz.<sup>[2]</sup> Se definieron como 'hit' a aquellos extractos que, a concentraciones de 2 µg/ml para los diclorometánicos y de 20 µg/ml para los hidroalcohólicos, redujeran la viabilidad a valores  $\geq$  al 50%. De los 61 extractos evaluados, 22 resultaron ser "hits" contra *T. b. brucei* siendo el % de tasa de hit del 45% para los extractos diclorometánicos y del 21% para los hidroalcohólicos. Ensayos preliminares de citotoxicidad sobre macrófagos murinos indican que al menos 5 de estos "hits" presentan un índice de selectividad  $>10$ . Del total de los extractos activos 16 pertenecen a la familia Asteraceae, correspondiendo a especies de los géneros *Baccharis*, *Smallanthus* y *Helianthus*, como así también 2 especies del género *Lippia* perteneciente a la familia Verbenaceae. Actualmente se está realizando la caracterización química de los extractos mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas con analizador cuadrupolar, para conocer la distribución química de los extractos evaluados. Además, se establecerán asociaciones estadísticas basadas en covarianza con la actividad biológica para reconocer patrones que permitan la detección de plausibles compuestos bioactivos, como una aproximación de primera línea que pueda guiar el aislamiento de compuestos activos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Matthews KR. *J Cell Sci.* **2005**,118(Pt 2):283-90. <sup>[2]</sup> Dibello, E.; Comini, M.A.; Benítez, D. *Methods Mol Biol*, **2022**,2524,:149-162.

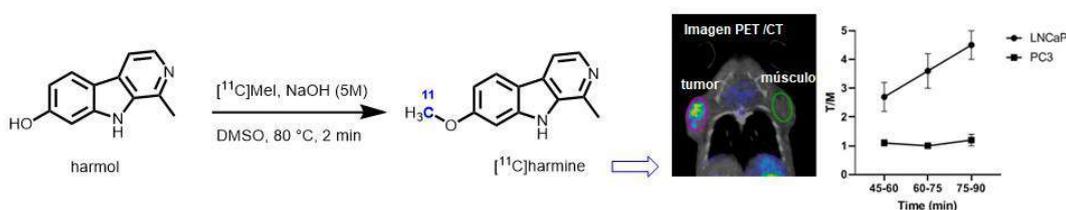
## INHIBIDORES DE MAO-A MARCADOS CON CARBONO-11 Y FLÚOR-18: POTENCIALES AGENTES DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES PET EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTA AGRESIVIDAD

Kevin Zirbesegger,<sup>a,b</sup> Laura Reyes,<sup>a</sup> Andrea Paolino,<sup>a</sup> Rosina Dapuzo,<sup>a</sup> Florencia Arredondo,<sup>a</sup> Juan Pablo Gambini,<sup>a</sup> Eduardo Savio,<sup>a</sup> Williams Porcal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Radiofarmacia, Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), Ricaldoni 2010, 11 600, Montevideo, Uruguay, kevin.zirbesegger@ cudim.org. <sup>b</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Av. General Flores 2124, 11800, Montevideo, Uruguay

**Palabras claves:** imagenología molecular, cáncer de próstata, carbono-11 / flúor-18

En los últimos años diversos estudios han establecido el papel de la monoaminooxidasa A (MAO-A) en la agresividad del cáncer de próstata (CaP).<sup>[1]</sup> La imagen molecular de la expresión de MAO-A podría ofrecer una herramienta no invasiva para la visualización de CaP altamente agresivo. El presente trabajo describe la síntesis y evaluación preclínica de inhibidores de la MAO-A marcados con carbono-11 y flúor-18 como trazadores PET (tomografía por emisión de positrones) para estudios de prueba de concepto en modelos animales de CaP.<sup>[2]</sup> Evaluamos tres inhibidores selectivos de la MAO-A (clorgilina, harmina y 2-fluoroetil-harmol) marcados con carbono-11 o flúor-18 para visualizar la expresión de MAO-A *in vivo* a través de imágenes PET y estudios de biodistribución *ex vivo*. Utilizamos un modelo de ratones con xenoinjerto de CaP con alta expresión de MAO-A (utilizando la línea celular LNCaP) y otro con expresión limitada de MAO-A (utilizando la línea celular PC3). Sintetizamos los estándares analíticos y precursores orgánicos de marcación para [<sup>11</sup>C]clorgilina, [<sup>11</sup>C]harmina y 2-[<sup>18</sup>F]fluoroetil-harmol. Los tres radiofármacos cumplieron todas las especificaciones de control de calidad. Desarrollamos un protocolo de radiosíntesis automatizado para obtener [<sup>11</sup>C]clorgilina con [<sup>11</sup>C]MeOTf como agente metilante en un módulo TRACERLAB FX C Pro<sup>®</sup>GE, así como 2-[<sup>18</sup>F]fluoroetil-harmol utilizando un módulo<sup>®</sup>Synthra RN Research Plus. La relación de captación tumor-músculo (T/M) obtenida mediante imágenes PET/CT de [<sup>11</sup>C]harmina (4.5 ± 0.5) fue significativamente mayor que la de 2-[<sup>18</sup>F]fluoroetil-harmol (2.3 ± 0.7) y [<sup>11</sup>C]clorgilina (2.0 ± 0.1). Se observó un patrón de biodistribución *ex vivo* comparable en todos los radiotrazadores. Además, la captación tumoral de [<sup>11</sup>C]harmina mostró tanto una notoria reducción (T/M = 1) en el modelo de tumor PC3, como en tumores LNCaP en presencia de harmina no radiactiva (ensayo de bloqueo). Nuestros resultados sugieren que [<sup>11</sup>C]harmina podría servir como un radiofármaco PET atractivo para la visualización de la expresión de MAO-A en CaP altamente agresivo, con potencial de traslación clínica hacia el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas para pacientes con CaP.<sup>[1,2]</sup>



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Wu, J.B.Y.; Chen, C.H. *Front Oncol*, **2023**, 13, 1137050

<sup>[2]</sup> Zirbesegger, K.; Reyes, L.; Paolino, A.; Dapuzo, R.; Arredondo, F.; Gambini, JP.; Savio, E.; Porcal, W. *ACS Pharmacol Transl Sci*, **2023**, 6, 11, 1734–1744



## EFFECTOS DE MELATONINA Y CARVEDILOL SOBRE LA RECUPERACIÓN MECANICO CALORIMÉTRICA DE CORAZONES DE RATA EUTIROIDEAS E HIPERTIROIDEAS EN ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

María Inés Ragone<sup>1, 2</sup>, Matías Bayley<sup>1, 2</sup>, Alicia E Consolini<sup>1</sup>

Cátedra de Farmacología, Departamento de Ciencias Biológicas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina,

[maraiinesragone@biol.unlp.edu.ar](mailto:maraiinesragone@biol.unlp.edu.ar)

CONICET, Argentina

### Palabras claves: carvedilol, melatonina, calorimetría

El hipertiroidismo es considerado un factor de riesgo cardíaco dado que induce la sobreexpresión de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.<sup>[1]</sup> Además, reduce la presión diastólica sin cambios en la recuperación contráctil postisquémica (RCPI).<sup>[2]</sup> Por otra parte, en la disfunción por isquemia-reperfusión severa (I/Rs) en corazones eutiroideos (EuT) e hipertiroides (HpT) participa la producción de óxido nítrico (NO).<sup>[2]</sup> Concentraciones elevadas de NO inducen disfunción mitocondrial por producción de peroxinitritos.<sup>[3]</sup> El objetivo actual fue evaluar el rol de las vías oxidativas en I/R en corazones EuT e HpT. Adicionalmente, evaluamos los efectos directos de carvedilol (Carv), un  $\beta$ -bloqueante de tercera generación con efectos antioxidantes. Ratas Wistar se vuelven hipertiroides por inyección s.c. diaria de 20  $\mu$ g/kg de triyodotironina (T3) por 15 días. Los ventrículos aislados y perfundidos fueron introducidos a un calorímetro de flujo y expuestos a 30 min de isquemia global y reperfundidos durante 45 min (I/Rs).<sup>[2]</sup> Se midió continuamente la presión intraventricular izquierda (LVP, mmHg) y el calor total liberado (Ht, mW.g<sup>-1</sup>). Se calculó la presión máxima desarrollada (P) y la economía muscular total (Eco=P/Ht, mmHg.g/mW). Para evaluar el rol del daño oxidativo, corazones EuT e HpT fueron pretratados con perfusión de 50  $\mu$ M de melatonina (Mel) que actúa como scavenger, y expuestos a I/Rs. Otro grupo de corazones EuT e HpT fueron perfundidos con 0.03  $\mu$ M de carvedilol (Carv) previo a I/R.

En EuT, Mel incrementó significativamente RCPI vs el no-tratado (121.2 $\pm$ 14.0 vs 19.8 $\pm$ 4.6 de pre I) y Eco (5.8 $\pm$ 0.6 vs 1.5 $\pm$ 0.4 mmHg.g/mW), pero sólo los mejoró parcialmente en HpT (%P=55.3 $\pm$ 0.5 vs 23.5 $\pm$ 3.4; Eco=4.2 $\pm$ 0.7 vs 1.6 $\pm$ 0.2 mmHg.g/mW). En EuT, Carv aumentó la RCPI vs el no-tratado (103.2 $\pm$ 13.8 %P del pre I) y la Eco (4.1 $\pm$ 1.0 mmHg.g/mW en R). Contrariamente, Carv no modificó PICR (23.4 $\pm$ 6.9 %P del pre I) ni Eco (1.4 $\pm$ 0.4 mmHg.g/mW en R) en HpT.

Estos resultados sugieren que: (a) I/R induce estrés oxidativo en corazones EuT e HpT, pero en HpT se activa también otra vía deletérea; (b) Carv es cardioprotector en corazones EuT pero no en HpT, (c) La pérdida del efecto de Carv en HpT podría relacionarse en parte al mayor tono adrenérgico inducido por el hipertiroidismo.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Von Hafe, M.; Neves, J.; Vale, C.; Borges-Canha, M.; Leite-Moreira, A. *Endocr Connect*, **2019**, 8, R76-R80.

<sup>[2]</sup> Ragone, M.; Bayley, M.; López, S.; Díaz, R.; Consolini, A. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **2023**, Online ahead of print.

<sup>[3]</sup> Jones, S.; Bolli, R. *J Mol Cell Cardiol*, **2006**, 40, 16–23.



## AVANCES EN TERAPIA DEL DOLOR: FORMULACIÓN INNOVADORA EN BASE A AMITRIPTILINA PARA MEJORAR EFICIENCIA Y SEGURIDAD

**Cristina Florencia Elorriaga<sup>1</sup>, Santiago Unda<sup>3</sup>, María Eugenia Toledo<sup>1</sup>, Carolina Beatriz Romañuk<sup>2</sup>, María Eugenia Olivera<sup>2</sup>, Carlos Horacio Laino<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Biotecnología, Centro de Investigación e Innovación Tecnológica (CENIIT), Universidad Nacional de La Rioja, La Rioja, Argentina. \*[carloslaino25@gmail.com](mailto:carloslaino25@gmail.com).

<sup>2</sup>Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET-UNC

<sup>3</sup>Department of Neurological Surgery, Weill Cornell Medical College, Cornell University, New York, NY, USA.

### **Palabras claves: amitriptilina, ácido grasos omega-3, dolor**

La amitriptilina (AMI) es un tratamiento de primera línea para el dolor neuropático y se la considera eficaz para la migraña y la cefalea tensional, dolor lumbar, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y como analgésico adyuvante en el tratamiento del dolor oncológico. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo se asocia con efectos adversos, como la sedación, la somnolencia o la pérdida de peso corporal. En algunas situaciones clínicas, un alivio inadecuado del dolor o efectos adversos intolerables conducen al fracaso del tratamiento. Estas complicaciones terapéuticas requieren del desarrollo de alternativas más eficaces y más seguras. Los ácidos grasos omega-3 (O3) como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) han demostrado efectos antiinflamatorios y analgésicos. En base a esta propiedad farmacológica analgésica de AMI y O3 en común, propusimos nuestro objetivo.

**Objetivo:** Estudiar si una nueva formulación farmacéutica de AMI, a dosis subterapéutica, con O3 mejora el efecto analgésico y disminuye algunos adversos de AMI en un modelo de dolor agudo.

**Metodologías:** Se utilizaron ratas (n=6/grupo) Wistar macho, adultas (200–300 g) tratadas por 14 días con una nueva formulación farmacéutica conteniendo AMI (10 o 20 mg/kg) con O3 (720 mg/kg) por vía oral. A 24h post-tratamiento se utilizó hot plate test (HPT) para evaluar el efecto analgésico y Open Field TEST (OFT) para evaluar la sedación. Se registró el cambio del peso corporal al finalizar el tratamiento. El grupo control fue tratado con solución salina.

**Resultados:** El HPT mostró que la Formulación AMI 10 y O3 aumentó el efecto analgésico ( $p < 0,001$ ) respecto del tratamiento de AMI y del grupo control. Mientras que la formulación AMI 20 y O3 no mostró niveles de analgesia diferente del grupo con AMI 20. Ninguna de las formulaciones mostró efectos de sedación. El peso corporal del grupo con la Formulación AMI 10 y O3 mostró un incremento significativo respecto del grupo AMI 10. Un efecto similar, pero de menor magnitud se observó con la Formulación AMI 20 y O3 respecto del grupo AMI 20.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que la potenciación del efecto analgésico, la anulación de la somnolencia y disminución de la pérdida de peso de amitriptilina por esta nueva formulación de amitriptilina 10 (subterapéutica) y O3, y podrían representar una nueva estrategia de tratamiento del dolor severo agudo para aumentar la analgesia y reducir la aparición de los efectos adversos que se desarrollan con el uso de amitriptilina.



## BIOMODIFICACIÓN DE FÁRMACOS POR MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS

Melisa Fragomeno, Pablo Mobili, Pablo F. Pérez y Jessica Minnaard.

1. CIDCA (CCT La Plata, CONICET-UNLP-CICPBA). 2. Departamento de Ciencias Biológicas (FCE, UNLP). 47 y 115. 1900. La Plata. jm@biol.unlp.edu.ar

### Palabras claves: Biomodificación, probióticos, fármacos

La microbiota intestinal es clave en la biotransformación de drogas, posicionando al intestino en un nivel equivalente al hígado. Los microorganismos probióticos contribuyen a dicha modificación ya que actúan sobre el fármaco, modulan la actividad de los citocromos, alteran la permeabilidad intestinal o modifican la microbiota. Individuos que habitualmente consumen estos productos podrían estar polimedcados con antihipertensivos como el losartán (LS) o anticoagulantes orales como el acenocumarol (AC) o los de nueva generación como dabigatrán (DAB) o rivaroxabán (RIV), entre otros. En este contexto, el objetivo de este trabajo es evaluar, *in vitro*, la capacidad de bacterias potencialmente probióticas de biomodificar moléculas farmacéuticas.

*Bifidobacterium bifidum* CIDCA 5310, *Bifidobacterium adolescentis* CIDCA 5317 y *Lactobacillus acidophilus* ATCC 314 fueron cultivadas en MRS (0.05 % p/v de cisteína/24 h/37°C/anaerobiosis) con AC, LS, DAB o RIV. Luego, en el sobrenadante filtrado (0,22  $\mu\text{m}$ ) se evaluaron las drogas: AC y LS por HPLC (C18, Fase Móvil ácido fosfórico 0.01%p/v: acetonitrilo 60:40), RIV por pruebas funcionales de coagulación utilizando plasma de un individuo no medicado, y AC y DAB por ATR-FTIR (muestra sobre ventana de ZnSe, espectros IR 650-4000  $\text{cm}^{-1}$ ).

Se observó que la concentración de AC (0.16mg/ml) disminuyó a  $0.02 \pm 0.008$ ,  $0.015 \pm 0.001$  y  $0,008 \pm 0,003$  mg/ml para los cultivos con CIDCA 5310, CIDCA 5317 y ATCC 314, respectivamente, así como la de LS (0.2mg/ml), que disminuyó al 50% luego de incubarse con las bifidobacterias. En cuanto a RIV (0,05 mg/ml) los estudios funcionales revelaron que las cepas no modifican los tiempos de coagulación: 277 s vs valores entre  $218.15 \pm 61.3$  y  $183.75 \pm 77.3$  s para los cultivos con las bacterias.

Por FTIR se detectaron modificaciones en AC y DAB luego de la incubación con las cepas. Con AC se observó disminución de la intensidad de 3 bandas características y representativas de la concentración de la droga (1650, 1390 y 1110  $\text{cm}^{-1}$ ) y la aparición de un nuevo pico luego de incubar con CIDCA 5310 y ATCC 314. Con respecto a DAB, el contacto con las cepas CIDCA 5317 y ATCC 314 provocó cambios significativos en la estructura de la molécula, como se evidenció comparando los espectros FTIR obtenidos antes y después de la incubación con las bacterias, y también mediante análisis de componentes principales.

Nuestros resultados ofrecen una nueva perspectiva al espectro de interacciones de los medicamentos con productos a base de bacterias probióticas.

## SISTEMAS BASADOS EN LA POLIETILENIMINA PARA LA OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS QUE MEJORAN LAS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE MOLÉCULAS DE DISEÑO CONTRA EL VIRUS DE LA CHIKUNGUNYA

Daniel V. Laura<sup>†</sup>, Juan Manuel Lázaro Martínez<sup>\*</sup>, Mariela Bollini<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1425, Argentina, daniel1804.vl@gmail.com; <sup>\*</sup>Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA-CONICET) Departamento de Ciencias Orgánicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1113, Argentina, lazarojm@ffyb.uba.ar.

**Palabras claves:** Vehiculización de drogas, polietilenimina, nanopartículas.

El virus de la Chikungunya (CHIKV) en la última década tuvo una rápida expansión global afectando a miles de personas, a la fecha no existe un antiviral específico y selectivo contra este virus. En la actualidad son escasos los artículos relacionados a la encapsulación de fármacos empleando la polietilenimina (PEI), pero su amplio uso para la transfección de genes y su superficie rica en grupos amino la convierten en un candidato interesante para el desarrollo de este tipo de sistemas.<sup>[1]</sup> El uso de PEI permite un mayor control de las propiedades farmacológicas de la droga encapsulada, mejorando su estabilidad, biodisponibilidad y liberación,<sup>[2]</sup> pero la toxicidad asociada al uso de estos nanoportadores aún es un tema poco comprendido y que debe ser estudiado para garantizar que no representen un riesgo para la salud.<sup>[2]</sup> En el presente trabajo se plantea mejorar las propiedades farmacológicas de la molécula LB16 (FIGURA 1) a través del uso de sistemas basados en PEI lineales (FIGURA 2) de 87 y 22 KDa, sintetizados a partir de la poli(2-etil-2-oxazolona) (PEOX) de 50 y 200 KDa respectivamente, dicho compuesto (LB16) fue identificado y sintetizado a través del diseño de fármacos guiado por computadora en el CIBION en colaboración con un grupo de investigación de la UNSAM.

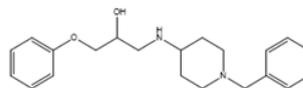


Figura 1: Molécula LB16

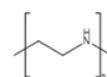


Figura 2: PEI LINEAL

Las nanopartículas fueron obtenidas a través de la nanoprecipitación, se liofilizaron y se caracterizaron a través de IR, UV-VIS, XRD, DLS y RMN. Además, se determinó la actividad antiviral contra CHIKV y la citotoxicidad en células Vero. Los sistemas obtenidos a través del uso de PEI<sub>HCl</sub>, presentaron una citotoxicidad alta en las concentraciones evaluadas. Además, se observó que a partir de una determinada concentración la citotoxicidad de PEI<sub>HCl</sub> disminuye considerablemente. Algunos trabajos mencionan que el uso de PEI<sub>HCl</sub> con un peso molecular alto conlleva un aumento en la citotoxicidad.<sup>[3]</sup> En conclusión, el uso de PEI<sub>HCl</sub> representa una estrategia prometedora para mejorar las propiedades farmacológicas de la molécula LB16. Sin embargo, la citotoxicidad asociada a este vehículo continúa representando un problema. Por tales motivos se plantea reducir la cantidad de polímero empleado, explorar el uso de la PEI en su forma de base libre y la implementación de otros polímeros para mejorar la encapsulación y disminuir la citotoxicidad asociada a este vehículo.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Zhao, C., & Zhou, B. *J. Funct. Biomater*, **2023**, *14*, 12.

<sup>[2]</sup> Maus, A., Strait, L., & Zhu, D. *ER*, **2021**, *2*, 31–46.

<sup>[3]</sup> Zakeri, A., Kouhbanani, M. A. J., Beheshtkhoo, N., Beigi, V., Mousavi, S. M., Hashemi, S. A. R., Karimi Zade, A., Amani, A. M., Savardashtaki, A., Mirzaei, E., Jahandideh, S., & Movahedpour, A. *Nano Rev Exp*, **2018**, *9*, 1488947.

## OPTIMIZACIÓN DEL PERFIL FARMACOCINÉTICO DE PIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD CONTRA FLAVIVIRUS

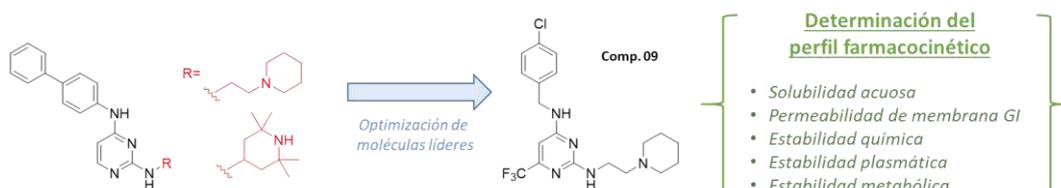
Facundo N. Gallo, Agostina M. Mazzeo, Daniela M. Fidalgo y Mariela Bollini.

Laboratorio de Química Medicinal, Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION)-CONICET, Godoy Cruz 2390, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1425FQD, Argentina. fgallo@cibion.conicet.gov.ar

**Palabras claves:** Flavivirus, Inhibidores de entrada, Perfil farmacocinético.

El virus del dengue (DENV) y el virus Zika (ZIKV) son arbovirus pertenecientes a la familia de los Flavivirus, transmitidos por mosquitos del género *Aedes*. Gran parte de la población global se halla en riesgo de contagio, causando un grave problema sanitario.<sup>[1]</sup> Actualmente no existe antiviral aprobado para el tratamiento de estas enfermedades. La entrada del virus a la célula es una etapa temprana y específica de la infección. La proteína de envoltura E es la responsable de la interacción con receptores y del proceso de fusión de membranas que libera el genoma dentro de la célula.<sup>[2]</sup> El alineamiento de las secuencias de las proteínas E de DENV y ZIKV muestra una alta conservación de residuos, lo cual motiva el desarrollo de un inhibidor de entrada eficaz contra ambos virus.

Estudios previos del laboratorio lograron identificar dos compuestos con la capacidad de inhibir la entrada del virus del dengue a la célula, con valores de  $CE_{50} \approx 1 \mu\text{M}$  contra DENV y buen índice terapéutico.<sup>[3]</sup> Sin embargo, en los ensayos preclínicos se encontraron dificultades relacionadas con una baja solubilidad acuosa, y problemas relacionados con la farmacocinética y la seguridad. En este marco, se llevó a cabo un trabajo de diseño racional asistido por computadora y síntesis de más de 20 derivados, con el objetivo de encontrar nuevas moléculas pequeñas con capacidad de inhibir la entrada de DENV y/o ZIKV. Se logró identificar el compuesto **09** como el más potente y selectivo antiviral contra DENV ( $EC_{50} = 1.4 \mu\text{M}$ ) y ZIKV ( $EC_{50} = 2.4 \mu\text{M}$ ) de la serie. En el presente trabajo se presentan las metodologías y los resultados del estudio de las propiedades farmacocinéticas de **09**. Se llevó a cabo el estudio de la solubilidad acuosa de **09** en medios PBS (pH 7.4), SIF (pH 6.8) y SGF (pH 1.2) con el método *shake-flask*, así como la determinación de la permeabilidad de membrana gastrointestinal (GI) a partir del ensayo PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay). El compuesto **09** mostró una importante mejora en términos de solubilidad y permeabilidad. A su vez, se estudió la estabilidad química de **09** en medios PBS, SIF y SGF, resultando estable por al menos 24 horas. Se evaluó además la estabilidad en plasma de ratón y humano, así como la estabilidad metabólica. El compuesto **09** resultó estable en plasma por al menos 4 horas.



### Referencias:

[1] «<https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue>», accedido 16/02/2024

[2] Modis, Y.; Ogata, S.; Clements, D.; Harrison, S. *Nature*, **2004**, 427, 313–319.

[3] Leal, E. *et al. Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 182, 111628.



## MECANISMOS DE ACCIÓN INVOLUCRADOS EN LA CARDIOPROTECCIÓN DE AMIODARONA EN ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Matías Bayley<sup>1,2</sup>; María I. Ragone<sup>1,2</sup>; Alicia E. Consolini<sup>2</sup>.

Cátedra de Farmacología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP<sup>1</sup>. CONICET<sup>2</sup>. La Plata.  
CP: 1900. Argentina. e-mail: mbayley@biol.unlp.edu.ar

### Amiodarona, Isquemia-reperfusión, Calorimetría.

Introducción: Amiodarona (Amd) es un antiarrítmico ampliamente utilizado en clínica para el tratamiento de distintos tipos de arritmias<sup>[1]</sup>. En trabajos anteriores publicados, mostramos que el tratamiento oral con Amd oral en ratas Wistar durante 7 días previene la disfunción isquémica en corazones expuestos a 30 minutos de isquemia por corte de flujo y reperfusión de 45 minutos<sup>[2]</sup>. Complementariamente, la perfusión de L-NAME 30  $\mu$ M (inhibidor de la enzima NO sintasa) en la pre isquemia, revirtió totalmente la mejoría otorgada por el antiarrítmico, sugiriendo que la Amd estimula la actividad cardioprotectora de las óxido-nítrico sintasas<sup>[3]</sup>. Objetivos: a) Evaluar si en la cardioprotección de Amd participa la vía de la PKC, y b) evaluar si la sobrecarga de adrenalina (Adr) afecta la acción de Amd. Materiales y métodos: Ratas Wistar adultas tratadas con Amd oral 30 mg/kg/día durante 7 días<sup>[4]</sup>, fueron anestesiadas y sacrificadas. Los corazones fueron aislados y perfundidos según la técnica de Langendorff en un calorímetro y expuestos a protocolos de 30 min de isquemia y 45 min de reperfusión (I/R). Se registró continuamente la presión intraventricular isovolumétrica (LVP, en mmHg) y el flujo de calor total (Ht, en mV) a una frecuencia constante de 3 Hz durante todo el protocolo. Se calcularon la presión máxima desarrollada en contracción (P), la P diastólica (LVEDP), Ht en mW/g y economía muscular ( $Eco = P/Ht$ ). Se perfundió Celeritrina 1 $\mu$ M (Che, inhibidor de la PKC), o Adr 30 nM durante 20 minutos previos a la isquemia. Los resultados fueron expresados como promedio  $\pm$  ESM (n). Resultados: La perfusión directa de Che atenuó los valores de P% ( $9.90 \pm 4.1$  % del pre-I vs  $56.51 \pm 8.5$  % en Amd;  $p < 0.05$ ,  $n = 4,5$ ) y Eco% ( $15.83 \pm 6.5$  % del pre-I vs  $101.15 \pm 16.3$  % en Amd;  $p < 0.05$ ,  $n = 4,5$ ) y generó contractura diastólica. La perfusión de Adr abolió los efectos benéficos del tratamiento subagudo con Amd hasta un valor de  $3.82 \pm 1.2$  % de P% y  $3.85 \pm 1.3$  % de Eco % ( $p < 0.05$  vs Amd,  $n = 5,5$ ), y aumentó la contractura diastólica. Conclusiones: Los resultados muestran que los efectos benéficos de Amd involucran la activación de PKC y de las NO-sintasas. Sin embargo, la exposición a Adr, que incrementa la sobrecarga de calcio durante la I/R, redujo la cardioprotección de Amd.

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R.; *Lancet* **1994**, 344: 493-8
- <sup>[2]</sup> Bayley M.; Ragone M.I.; Consolini A.E.; *AAFE. Libro de resúmenes*. **2020**, 4.
- <sup>[3]</sup> Bayley, M. *Jornadas de Jóvenes investigadores AUGM-UNA. Compendio de resúmenes XXX*. **2023**, 612
- <sup>[4]</sup> Pantos C, Mourouzis I, Delbruyère M, Malliopolou V, Tzeis S, Cokkinos D, Nikitas N, Carageorgiou H, Varonos D, Cokkinos D, Nisato D. *Eur J Pharmacol*. **2002**, 444: 191-6



## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON HUMULUS LUPULUS L. EN LA PREVENCIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA POR ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

Germán A. Colareda<sup>1</sup>, Romina G. Díaz<sup>2</sup>, Leandro G. Di Cianni<sup>2</sup>, Alicia E. Consolini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Farmacología de Farmacia, GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata; <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC) CONICET-UNLP.  
aliciaconsolini@biol.unlp.edu.ara

### Palabras claves: cardioprotección, fitoestrógenos, riesgo cardiovascular

Los estrógenos (E2) ejercen efectos positivos sobre la salud cardiovascular modificando la homeostasis de calcio cardíaca, los niveles de colesterol y la reactividad vascular, mientras reducen el daño cardíaco tras isquemia-reperfusión.<sup>[1]</sup> Además, se ha demostrado que la baja incidencia de enfermedad cardíaca isquémica en las mujeres jóvenes desaparece después de la menopausia. Existen compuestos de origen vegetal que tienen una estructura similar a los estrógenos: los fitoestrógenos. Se ha descrito la presencia de fitoestrógenos en extractos de *Humulus lupulus* (LPL) principalmente xanthohumol.<sup>[2]</sup> Previamente encontramos que un tratamiento oral subagudo con LPL puede generar cardioprotección en ratas, y ese efecto fue bloqueado por L-NAME (inhibidor de la NO sintasa). Por lo tanto, en este trabajo evaluamos si la administración oral de LPL durante 2 meses ( $622 \pm 39$  mg/kg/día) en 6 ratas macho Spraguey Dawley de 5 meses de edad es efectivo para prevenir factores de riesgo cardiovasculares y generar protección ante un evento isquémico. Una vez finalizado el período de tratamiento, se evaluaron las diferencias en diversos factores de riesgo cardiovascular (peso corporal, grasa abdominal y retroperitoneal, presión arterial, perfil lipídico). Luego, los corazones se aislaron y se perfundieron con solución Krebs en un calorímetro de flujo. Una vez estabilizados, se generó un período de 20 minutos de isquemia y 45 minutos de reperfusión. Se midieron simultáneamente la presión intraventricular (LVP, mmHg) y el flujo de calor (Ht, mW/g). Se calcularon la presión máxima desarrollada (LVP), la presión diastólica (LVEDP) y la economía muscular ( $eco = P/Ht$ ). Resultados: el tratamiento con LPL no generó cambios significativos en el peso corporal ( $428.5 \pm 32.4$  g) comparado con el grupo control ( $367.2 \pm 38.2$  g), en la presión arterial media ( $117.55 \pm 1.98$  vs.  $127.58 \pm 4.58$  mmHg) ni en el tejido adiposo ( $10.37 \pm 0.6$  vs.  $9.13 \pm 2.2$  g). Sin embargo, se observó una tendencia a reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos ( $66.1 \pm 9.4$  vs.  $87.5 \pm 0.8$  mg/dl) sin modificar el colesterol total ( $60.1 \pm 8.0$  vs.  $55.9 \pm 11.4$  mg/dl). Por otra parte, el tratamiento resultó cardioprotector frente al evento isquémico ya que, en el modelo de atontamiento cardíaco la recuperación contráctil postisquémica fue más elevada en el grupo tratado que en el control ( $73.3 \pm 11.4\%$  vs.  $45.6 \pm 7.9\%$  del presiquémico) así como también la economía muscular ( $88.2 \pm 19.9\%$  vs.  $49.4 \pm 9.49\%$  del presiquémico). En conclusión, la administración oral durante 2 meses de un extracto de LPL ejerce un efecto cardioprotector frente a la I/R, y tendría un potencial beneficio frente a niveles elevados de triglicéridos.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Murphy, E. *Circ Res*, **2011**, 109, 687–696.

<sup>[2]</sup> Bolton, J.L.; Dunlap, T.L.; Hajirahimkhan, A.; Mbachu, O.; Chen, S.N.; Chadwick, L.; Nikolic, D., van Breemen, R.B.; Pauli, G.F., Dietz, B.M. *Chem. Res Toxicol*, **2019**, 32, 222-233.



## EN BUSCA DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO Y EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CONTRÁCTIL DE CARDIOMIOCITOS AISLADOS

**Murillo Alexandra**<sup>1</sup>, Carena Tomás<sup>1</sup>, Gonano Luis<sup>1</sup>, Blanco Paula<sup>4</sup>, Racioppi Florencia<sup>1</sup>, Pons Lautaro, Lofeudo Juan M.<sup>1</sup>, Rando Mónica<sup>1</sup>, Fellet Andrea<sup>3</sup>, Vila Petroff Martín<sup>1</sup>, Colareda Germán A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC) CONICET-UNLP.<sup>2</sup>Cátedra de Farmacología de Farmacia, GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.<sup>3</sup> IQUIMEFA-CONICET, Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. <sup>4</sup>CEFIRE&MECODIAG, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. colareda@biol.UNLP.edu.ar.

**Palabras claves:** hipotiroidismo subclínico, disfunción cardíaca, modelo animal.

El hipotiroidismo subclínico (HTS), o niveles elevados de tirotropina (TSH) con niveles normales de tiroxina libre (T4), es un trastorno común que afecta aproximadamente al 10 % de la población adulta. Se ha asociado disfunción cardíaca a esta situación clínica.<sup>[1]</sup> Se ha descrito una relación en forma de U entre las concentraciones séricas de TSH y el riesgo de mortalidad por todas las causas, en la cual la enfermedad cardiovascular (ECV) solo se asocia a pacientes con TSH alta y es más prevalente en mujeres.<sup>[2]</sup> Song et al.<sup>[3]</sup> encontraron un aumento del colesterol total en un modelo de HTS desarrollado en ratones mediante un tratamiento bimensual con 4 mg/kg/día de metimazol, pero no se evaluó la función cardíaca. Resultados preliminares de nuestro laboratorio muestran que el tratamiento de miocitos ventriculares aislados con TSH reduce su contractilidad al alterar la expresión de proteínas involucradas en el manejo del Ca<sup>2+</sup> intracelular. Sin embargo, si la TSH media las alteraciones cardíacas asociadas al HTS permanece sin dilucidar. Por lo expuesto, el objetivo del presente trabajo es desarrollar un modelo experimental de HTS que produzca una disfunción cardíaca para estudiar los efectos de la TSH y encontrar nuevas dianas terapéuticas. Para ello, ratones C57 WT machos (M) y hembras (H) de 6 semanas fueron tratados (n>4) o no (control, n>4) durante 2 meses con metimazol (MMI, 4 mg/kg) por vía oral.<sup>[3]</sup> Durante el tratamiento se realizaron ecocardiogramas de manera periódica. Al finalizar, se determinaron los niveles plasmáticos de T3, y factores de riesgo cardiovascular (peso corporal, cardíaco, pulmonar, tejido adiposo y longitud de la tibia). Resultados: en el ecocardiograma no se encontraron diferencias en el porcentaje de acortamiento medio ventricular con el tratamiento (t-test: P=0,07 en M y P=0,87 en H), en el índice de masa ventricular izquierda (t-test: P=0,82 en M y P=0,08 en H), ni en la frecuencia cardíaca. Tampoco se evidenciaron cambios en el peso del corazón o del pulmón en relación a la longitud de tibia. En cardiomiocitos aislados el tratamiento no afectó el acortamiento celular ni los transitorios de Ca<sup>2+</sup>. Los resultados sugieren que en animales jóvenes la exposición al modelo de hipotiroidismo subclínico no genera disfunción cardíaca evidente. Sin embargo, es necesario evaluar si la disfunción ocurre durante la exposición más prolongada o en animales longevos ya que, como sugieren estudios clínicos, la disfunción cardíaca ocurre en mujeres mayores de 60 años.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Biondi, B.; Palmieri, E.A.; Lombardi, G.; Fazio, S. *Ann Intern Med*, **2002**, 137: 904-914.

<sup>[2]</sup> Inoue, K.; Ritz, B.; Brent, G.A.; Ebrahimi, R.; et al. *JAMA Netw Open*, **2020**, 3: e1920745.

<sup>[3]</sup> Song, Y.; Zhang, X.; Chen, W.; Gao, L. *Int J Endocrinol*, **2017**: 7921071.



## ESTUDIOS FISICOQUÍMICOS Y FARMACOCINÉTICOS *IN VITRO* DE UN POTENCIAL ANTIVIRAL CONTRA CHIKUNGUNYA

Agostina Mazzeo, Daniela M. Fidalgo, Tamara J. B. Vázquez, Mariela Bollini

Laboratorio de Química Medicinal, Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION)-CONICET, Godoy Cruz 2390, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1425FQD, Argentina, agos.mazzeo@gmail.com

**Palabras claves:** Chikungunya, metabolización, estabilidad.

El virus del chikungunya (CHIKV) es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes* infectados que afecta a todas las edades y ambos géneros. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incluido el chikungunya en su lista de enfermedades prioritarias. Sin embargo, hasta el momento, no existen medicamentos aprobados para su tratamiento. Aunque se han reportado algunos fármacos, ninguno ha demostrado ser seguro y eficaz en etapas preclínicas, y no hay fármacos en fase clínica de desarrollo. En nuestro grupo de trabajo, identificamos un fármaco (LB-16) que ha demostrado actividad antiviral y seguridad en ensayos *in vitro*. Los principales objetivos de este trabajo consisten en estudiar las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de este candidato antiviral y derivados, así como identificar la metabolización de fase I.

Hemos estudiado la estabilidad química de LB-16 en diferentes pH, simulando condiciones gástricas, intestinales y sanguíneas. Los productos resultantes de la degradación química podrían tener efectos tóxicos o comprometer la eficacia terapéutica. Para este fin, incubamos los compuestos seleccionados en el buffer apropiado (SIF, SGF, PBS) durante intervalos de tiempo específicos (0-120 minutos) y cuantificamos los productos de degradación utilizando métodos analíticos basados en HPLC-PDA-MS. Calculamos el tiempo de vida medio ( $t_{1/2}$ ) del compuesto remanente en diferentes momentos para evaluar la estabilidad. Respecto a la estabilidad frente a enzimas plasmáticas y microsomas, es crucial comprender cómo la tasa de metabolismo afecta la eficacia y toxicidad de un fármaco. Utilizamos microsomas hepáticos de ratón para investigar la desaparición del fármaco en función del tiempo, el  $t_{1/2}$  y el *clearance* intrínseco. Por otro lado, identificamos los productos de metabolización. Como resultado, evidenciamos que LB16 es estable en los diferentes pH y en plasma humano y de ratón. Sin embargo, resultó ser un compuesto categorizado como metabolizador rápido. Se identificó como producto principal de la metabolización en fase I el derivado p-OH-LB16. Es por ello que unimos esfuerzos para diseñar moléculas que presenten la posición 4- del anillo aromático terminal bloqueada. Tras realizar ensayos de actividad y citotoxicidad *in vitro*, uno de los derivados sintetizados, (CN-LB16), demostró tener actividad antiviral y solubilidad comparable a LB-16, mayor permeabilidad (ensayo PAMPA) y estabilidad química y plasmática > 120 min. Actualmente estamos evaluando la estabilidad metabólica en microsomas de ratón.

En resumen, logramos estudiar la estabilidad química plasmática y microsomal e identificar los metabolitos de Fase I de un candidato antiviral. Basándonos en estos hallazgos, hemos trabajado en optimizar estas propiedades y hemos identificado un posible candidato que podría mejorar las deficiencias de la molécula predecesora (LB-16).





## ESTUDIOS DE ADSORCIÓN DE CIPROFLOXACINA EN UNA ARCILLA PURIFICADA

Villagra Baissac F.\*, Jurado Zavaleta M., Mercado A.

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta, Salta, 4400, Argentina,  
fabiana.soy73@gmail.com

### Palabras claves: arcilla, ciprofloxacina, adsorción.

Los minerales arcillosos presentan propiedades que les permiten ser utilizados como sistema soporte de fármacos. Conocer sus propiedades y comportamiento respecto a la adsorción de un principio activo específico da lugar a futuros estudios para llevar a cabo la síntesis y desarrollo de compuestos fármaco – arcilla.

El objetivo de este trabajo fue evaluar y optimizar una serie de variables que podrían influir en la adsorción del fármaco Ciprofloxacina (CIP), sobre fracciones purificadas de una arcilla denominada BQp <sup>[1]</sup>, proveniente de un yacimiento de la provincia de Neuquén. La cantidad adsorbida de CIP fue cuantificada por espectroscopía UV-Visible utilizando el método de calibración de patrón externo a una longitud de onda igual a 277 nm.

Se llevó a cabo un diseño de experimentos, a través del cual se evaluaron aquellas variables que pudieran interferir en el porcentaje de adsorción. Los factores seleccionados y estudiados fueron: concentración de CIP, concentración de BQp, velocidad y tiempo de agitación, velocidad y tiempo de centrifugado. Como herramienta de análisis se utilizó el software estadístico Design – Expert® (Versión 7.0.0, Stat – Ease Inc, Minneapolis, MN), optando por un diseño factorial reducido de dos niveles de resolución 4 para 6 factores, que consiste en realizar 16 ensayos independientes. La variable de respuesta del diseño fue el porcentaje de adsorción de arcilla, los resultados de los ensayos arrojaron porcentajes entre 73% y 89%, el análisis gráfico y estadístico de los factores permitió concluir que la combinación de la máxima concentración de BQp con la mínima concentración de CIP mejora la adsorción de la arcilla. El modelo desarrollado consideró como significativo los efectos de los factores de concentración y la interacción de los mismos con el factor tiempo de agitación, con un grado de significancia de 0,10; en tanto las demás variables no influyen en la respuesta estudiada, lo cual permite ajustarlas para disminuir los costos y el tiempo de análisis en futuros ensayos.

Para la etapa de optimización se estableció como objetivo encontrar la cantidad máxima de CIP que puede ser adsorbida completamente por la mínima cantidad posible de arcilla antes que se produzca la saturación. Se trabajó con concentraciones de 1,03% m/v de CIP y 1% m/v de BQp en volúmenes de 50mL y 250mL respectivamente, los cuales se pusieron en contacto mediante agitación y luego se centrifugaron para cuantificar la cantidad adsorbida, observándose un porcentaje de adsorción del 99,7%. Ensayos subsiguientes en los que se aumentaron las concentraciones tanto de arcilla como fármaco CIP, determinaron que las concentraciones más óptimas a utilizar serían de 2,1% para BQp y 2% para CIP, con un resultado del 99,8% de adsorción.

Los resultados obtenidos hasta ahora promueven continuar el estudio de otras variables, teniendo en cuenta especialmente la simulación de sistemas orgánicos en condiciones gástricas. Estudios posteriores de pruebas de liberación de CIP, nos permitirán evaluar la estabilidad del fármaco, así como también analizar y estudiar distintos sistemas portadores a partir de otras arcillas provenientes de la misma región patagónica.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Castrillo N.; Mercado A.; Volzone C. *Cuadernillo de resúmenes del 2º Simposio sobre Adsorción Adsorbentes y sus Aplicaciones*, 2013, 1, 50.



## MECANISMOS NO GENÓMICOS DE LOS EXTRACTOS DE LÚPULO EN LA SALUD ÓSEA

Nahuel Wanionok<sup>1</sup>, German A. Colareda<sup>2</sup>, Juan M. Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP)-Centro de Investigaciones Científicas (CIC), Argentina. <sup>2</sup> Cátedra de Farmacología de Farmacia, GFEYEC, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. colareda@biol.UNLP.edu.ar.

### Palabras claves: Osteoporosis, fitoestrógenos, angiogénesis

Tanto los osteoclastos como los osteoblastos expresan los receptores estrogénicos  $\alpha$  y  $\beta$  y, se ha descrito que los estrógenos regulan de manera directa a los osteoblastos, e incrementan la síntesis de diversos marcadores propios de osteoblastos diferenciados; también prolongan la supervivencia de los osteocitos al inhibir su apoptosis<sup>[1]</sup> y reducen el número y actividad de los osteoclastos. También se ha descrito que los estrógenos intensifican la producción de osteoprotegerina (OPG) por los osteoblastos evitando la diferenciación hacia los osteoclastos.<sup>[1]</sup> Los fitoestrógenos son una alternativa atractiva a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) debido a su similitud con los estrógenos. La posibilidad de que los fitoestrógenos puedan ejercer varias de las acciones propuestas para los estrógenos, especialmente con relación a las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis, pero sin las desventajas frente al cáncer de mama y de endometrio, nos motivó a realizar este trabajo. Evaluamos los efectos *in vitro* y los mecanismos de acción de un extracto etanólico (de 70°) obtenido por maceración de polvo de inflorescencias de *Humulus lupulus* L. (LPL) sobre la capacidad osteogénica y adipogénica de células progenitoras de la médula ósea (CPMO) y sobre el potencial angiogénico de las células endoteliales EA.hy926 ya que, LPL es una de las plantas que contiene fitoestrógenos entre sus principios activos.<sup>[2]</sup> Resultados: los extractos de lúpulo aumentaron la capacidad proliferativa de las CPMO y promovieron su diferenciación osteogénica, mientras que disminuyeron su capacidad proosteoclastogénica. Estos efectos fueron mediados por la vía MAPK, es decir, efectos no genómicos. Además, los extractos de lúpulo previnieron la diferenciación adipogénica de las CPMO y promovieron la actividad de las células endoteliales, mediante mecanismos parcialmente mediados también por MAPK. Los resultados sugieren que los extractos de lúpulo son capaces de promover la formación de hueso, inhibir la resorción ósea y estimular la formación de vasos sanguíneos a través de la vía MAPK.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Levin, E.R.; Hammes, S.R. Estrógenos y progestágenos. En Goodman y Gilman, "Las Bases Farmacológicas de la terapéutica". 12va edición. Mc Graw Hill, 2012.

<sup>[2]</sup>Zanoli, P.; Zavatti, M. *J Ethnopharmacol*, **2008**, 116: 383–396.



## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA LACTONA SESQUITERPENICA ANÁLOGO TIGLATO DE LEPTOCARPINA EN UN MODELO MURINO DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Autores: **Rachel Nápoles Rodríguez**<sup>1</sup>, Elvia Mejía Montaña<sup>2</sup>, María Laura Arreguez<sup>2</sup>, Laura C. Laurella<sup>1,3</sup>, Paola Andrea Barroso<sup>2</sup>, Valeria Patricia Sülsen<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) (UBA-CONICET), Caba, Argentina. <sup>2</sup>Instituto de Patología Experimental Dr. Miguel A. Basombrío (IPE)-CONICET-UNSa, Salta, Argentina. <sup>3</sup>Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Email: rnapolesrodriguez@gmail.com

**Palabras claves:** *Leishmania amazonensis*, *in vivo*, lactona sesquiterpénica.

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria desatendida causada por protozoos del género *Leishmania*. Esta enfermedad es endémica en 98 países subtropicales y anualmente se reportan 2 millones de casos nuevos mientras 350 millones de personas viven en riesgo de infección. Los fármacos disponibles para su tratamiento son tóxicos, costosos, requieren largos períodos de tratamiento y con el tiempo han creado resistencia sobre todo en áreas donde la enfermedad es endémica.<sup>[1]</sup> Es por ello que la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas constituye una necesidad. La familia Asteraceae se destaca a nivel mundial por ser una fuente importante de compuestos bioactivos frente a trypanosomatidos.<sup>[2]</sup>

En ensayos previos, hemos demostrado la actividad leishmanicida de la lactona sesquiterpénica análogo tiglato de leptocarpina (ATL), aislada a partir del extracto diclorometánico de *Helianthus tuberosus* (Asteraceae). Este compuesto fue activo *in vitro* frente a promastigotes y amastigotes intracelulares de *Leishmania amazonensis* con valores de IC<sub>50</sub> de 10.99 y 0.83  $\mu$ M, respectivamente. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad de ATL sola y en combinación con la droga de referencia (Glucantime) en un modelo murino de leishmaniasis cutánea. Para ello, ratones BALB/c fueron infectados con *L. amazonensis* por vía intradérmica sobre el cojinete plantar (CP). A la 3ra semana post infección se iniciaron los tratamientos: grupo 1, recibió por vía intralesional (IL) 8 mg/kg de la ATL, días alternos, durante 2 semanas, dejando descansar el fin de semana intermedio; grupo 2, se le administró 8 mg/kg de ATL por vía IL combinado con 200 mg/kg de Glucantime (GL) por vía intraperitoneal (IP); grupo 3, recibió GL 200 mg/kg IP, y grupo 4, control sin tratar. La eficacia de los tratamientos se determinó cuantificando la carga parasitaria en la lesión mediante el método de microtitulación y midiendo la inflamación en el CP de los animales una vez por semana con un calibre digital. Al finalizar los tratamientos, se observó una disminución significativa de la inflamación en el CP en ratones tratados con la combinación de la ATL y GL con respecto al grupo tratado con GL y al control negativo ( $p < 0.05$ ). Estos resultados podrían correlacionarse con la modulación del sistema inmune hacia una respuesta antiinflamatoria. Además, la carga parasitaria también se redujo en un 92% en el grupo tratado con la combinación de ATL y GL con respecto al grupo tratado con ATL sola y en un 97% con respecto al control sin tratamiento ( $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias significativas con respecto al control tratado con GL. Para el grupo tratado solo con ATL, la carga parasitaria se redujo un 62% con respecto al grupo sin tratamiento. La ATL resultó activa sola y en combinación con GL en el modelo *in vivo* de leishmaniasis cutánea. Se continúa el estudio de posibles mecanismos de acción de ATL.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.

<sup>[2]</sup> Moraes Neto, R.N.; Setúbal, R.; Higinio, T.; Brelaz-de-Castro, M.C.A. et al. *Front Pharmacol*, **2019**, 10: 477.



## EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR DEL TRATAMIENTO DEL COMPLEJO DE ZN(II) CON VALSARTÁN Y EL INHIBIDOR DE NEPRILISINA, SACUBITRILO

Alexandra Velasquez Bravo<sup>1</sup>, Jorge O. Velez Rueda<sup>2</sup>, Verónica De Giusti<sup>2</sup>, Evelina G. Ferrer<sup>1</sup>, Valeria R. Martinez<sup>2</sup>, Patricia A.M Williams<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR). CONICET-UNLP asociado a CICPBA. Fac. Ciencias Exactas. La Plata (1900) Argentina, alexandravelasquez@quimica.unlp.edu.ar

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC). CONICET.UNLP. Fac. Ciencias Médicas. La Plata. Argentina(1900) Argentina

### Palabras claves: Hipertensión, hipertrofia cardíaca, antihipertensivos

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial y su prevención o reversión, mediante el uso de antihipertensivos, representa un desafío importante en los sistemas de salud. La combinación entre bloqueador del receptor de angiotensina valsartan (Vals) y el inhibidor de neprilisina sacubitrilo (Sac) está siendo ampliamente utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca. Años anteriores, nuestro grupo ha sintetizado el complejo Zn-Valsartan (ZnVals), que ha demostrado tener mejores acciones biológicas comparado con Vals<sup>[1,2]</sup>. En este trabajo, proponemos evaluar la acción dual del complejo ZnVals junto a Sac (ZnVals/Sac) con el objetivo de buscar una nueva terapia antihipertensiva y cardíaca. Se emplearon ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (machos, 12 semanas de edad, 200-300 g). Las SHR se dividieron aleatoriamente en 6 grupos: no tratadas (control), tratadas con Vals, ZnVals, Sac, ZnVals/Sac o Zinc solo (10, 12,3, 9,7 3,7 mg/kg/día de agua potable durante 8 semanas, respectivamente). La dosis de Vals y Sac fue seleccionada fue en base a reportes anteriores y ZnVals, ZnVals/Sac y Zinc se administró en dosis equivalentes molares a lo reportado. Se registró la presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca (FC) semanalmente y se hallaron los parámetros de hipertrofia cardíaca (HC) mediante ecocardiografía determinando el espesor de la pared posterior en diástole (PPD) y el índice de masa ventricular izquierda normalizado por la longitud tibial (IMVI), así como la fracción de acortamiento endocárdico (FAen) para evaluar funcionamiento cardíaco.

Tanto ZnVals como ZnVals/Sac lograron reducir la PAS y la PAD comparado con Vals y Sac por separado, sin embargo, ZnVals/Sac tuvo mayor efecto disminuyendo la FC. La administración de ZnVals o combinado con Sac revirtió la HC evidenciado por la reducción de la PPD, IMVI y la masa ventricular en relación al peso cardíaco total. Así mismo, la acción dual ZnVals/Sac logró mejorar la contractilidad cardíaca ya que aumentó la FAen.

Puede concluirse que el tratamiento de sacubitrilo con el complejo de coordinación ZnVals mejoró los efectos antihipertensivos del Vals, logró disminuir la hipertrofia cardíaca y con esto, mejoró el ritmo cardíaco, así como la contractilidad. Estos hallazgos iniciales nos orientan hacia nuevos experimentos para considerar esta combinación farmacológica como una alternativa prometedora en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Martínez, V.R.; Ferrer, E.G.; Williams, P.A.M. *Future Med Chem* **2022**, *14*, 9–16.

<sup>[2]</sup> Martínez, V.R.; Aguirre, M.V.; Todaro, J.S.; Ferrer, E.G.; Williams, P.A.M. *New J Chem* **2021**, *45*, 939–951.



## RECUBRIMIENTOS SOBRE TITANIO BASADOS EN ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES PERIPROTÉSICAS

Ariana, Bujan; Fiorela, Ghilini; Natalia, Fagali; Patricia, Schilardi.

Instituto de Investigaciones Físicoquímicas y Aplicadas (INIFTA), Facultad de Ciencias Exactas, UNLP - CONICET, La Plata, Buenos Aires, B1900, Argentina  
arianabujan@inifta.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** *biofilms*, quitosano, iones plata.

El uso desmedido de antimicrobianos convencionales está asociado a la aparición de cepas bacterianas multirresistentes, las cuales son de las primeras causas de infecciones nosocomiales. Esta multirresistencia dificulta el tratamiento exitoso de dichas enfermedades, por lo cual el empleo de antimicrobianos alternativos, para los cuales los microorganismos no suelen desarrollar resistencia, es de particular interés. Las infecciones periprotésicas, un tipo frecuente de infección nosocomial, están asociadas a la formación de biofilms bacterianos sobre la superficie de prótesis. Para prevenir estas afecciones, buscamos desarrollar recubrimientos antimicrobianos del tipo capa por capa (LbL) sobre titanio, basados en polisacáridos biodegradables (como el alginato y el quitosano) y Ag(I). Tanto la Ag(I) como el quitosano<sup>[1]</sup> se utilizan como agentes antimicrobianos alternativos a los antibióticos convencionales. Los recubrimientos se realizaron incubando discos de titanio en una solución de quitosano, seguido de una solución de alginato previamente entrecruzado con Ag(I).<sup>[2]</sup> Se evaluó la influencia de la relación de concentraciones alginato:Ag(I) en el desempeño de la funcionalización, ya que el grado de entrecruzamiento es dependiente de esta relación. Se confirmó la presencia de los recubrimientos mediante FTIR y se evaluó su estabilidad en agua empleando el colorante catiónico Safranina, el cual permite visualizar el polianión alginato. Se determinó que el recubrimiento permanece sobre la superficie del titanio luego de 24 horas de incubación en agua. Por otro lado, se observó que las superficies funcionalizadas presentan actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, el patógeno causante de infecciones de sitio quirúrgico más frecuente según la OMS.<sup>[3]</sup> Por último, se realizaron ensayos preliminares de MTT a 24 y 48 horas sobre preosteoblastos (MC3T3-E1) adheridos sobre las superficies para evaluar la citotoxicidad de los recubrimientos, encontrándose que la viabilidad de las células se ve disminuida en las muestras funcionalizadas. A futuro se evaluará el efecto citotóxico de extractos de estas superficies, según lo indicado en la norma ISO 10993-5.

Como conclusión, se desarrollaron recubrimientos LbL quitosano/(alginato-Ag(I)) en los que la Ag(I) cumple el novedoso rol de entrecruzar al alginato, proporcionando robustez al recubrimiento, además de funcionar como una estrategia antibacteriana alternativa. Los recubrimientos son capaces de inhibir la proliferación bacteriana mediante diferentes mecanismos de acción, dados por la intervención del quitosano o de la Ag(I). Este desarrollo, que implica recubrimientos con actividad antimicrobiana y sencillos de preparar, tiene alta potencialidad para ser aplicado en el ámbito de salud y prevenir infecciones en implantes de titanio.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Bohara, S.; Suthakorn, J. *Biomater Res*, **2022**, 26, 1-17.

<sup>[2]</sup> Zhang, Y.; Yang, Y.; Zhao, X.; Gao, J. *Reactive and Functional Polymers*, **2023**, 27, 4706-4714.

<sup>[3]</sup> World Health Organization. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, **2018**, 27-37.



## ESTUDIO DE ACTIVIDADES BIOLÓGICAS: ANTIDEPRESIVA, ANALGÉSICA Y NEUROPROTECTORA DEL COMPLEJO METÁLICO DE LA ACETIL-L-CARNITINA CON EL ZINC (II)

Janetsi Y. Caro-Ramírez<sup>1</sup>, Leandro O. Bazán<sup>1</sup>, María Luz Lambrisca<sup>2</sup>, Joaquín Bustos<sup>2</sup>, Carlos A. Laino<sup>2</sup>, María Varcalcel<sup>3</sup>, Clarisa Salado<sup>3</sup>, Luciana G. Naso<sup>1</sup>, Patricia A. M. Williams<sup>1</sup>, Evelina G. Ferrer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata (UNLP), La Plata, CP 1900, Argentina, [carojanetsi@quimica.unlp.edu.ar](mailto:carojanetsi@quimica.unlp.edu.ar)

<sup>2</sup>Instituto de Biotecnología. Centro de Investigación e Innovación Tecnológica (CENIIT), Universidad Nacional de La Rioja (UNLaR), La Rioja, CP 5300, Argentina, [carloslaino25@gmail.com](mailto:carloslaino25@gmail.com)

<sup>3</sup>Innoprot SL. Edificio 502- P1- Parque Tecnológico, Derio, CP 48160, España, [innoprot@innoprot.com](mailto:innoprot@innoprot.com)

### Química bioinorgánica, actividad antidepresiva, actividad analgésica.

El trastorno depresivo es un trastorno mental que afecta a más de 280 millones de personas según la OMS, lo que sugiere que es una de las principales causas de enfermedad y discapacidad en todo el mundo. Existe además una relación cercana y bidireccional entre la depresión y el dolor, y los estudios sugieren que estas afecciones comparten los mismos síntomas clínicos, vías neurobiológicas y factores neurotróficos<sup>[1]</sup> lo cual destaca la necesidad de intervenciones terapéuticas efectivas. Es conocido que la acetil-L-carnitina (ALC) ha demostrado poseer propiedades biológicas como: antidepresivas, analgésicas y neuroprotectoras, entre otras,<sup>[2]</sup> mostrando un perfil terapéutico prometedor. Con el fin de mejorar sus propiedades farmacológicas, se sintetizó y caracterizó un complejo metálico de ALC con zinc(II) (ZnALC), y se evaluó su actividad antidepresiva, analgésica y neuroprotectora. El compuesto ZnALC fue sintetizado y caracterizado por diferentes técnicas analíticas (DRX, TGA, FTIR y análisis elemental). En el complejo, el ión Zn(II) está coordinado a una molécula de ALC (oxígeno carboxílico, monodentado), dos cloruros y una molécula de agua. Las actividades antidepresiva y analgésica fueron evaluadas en dosis de tratamiento de 12,5 y 25 mg/Kg (ALC o ZnALC) durante 14 días en ratas Wistar macho (i.p.). La actividad antidepresiva se determinó utilizando la prueba de natación forzada (PNF) y la actividad analgésica mediante el test de la platina caliente (HPT, por sus siglas en inglés). La actividad neuroprotectora se evaluó con el modelo de neuropatía diabética. Se realizó en neuronas del ganglio dorsal (DRGs) para lo cual las células fueron co-tratadas con 5 µg de ALC o ZnALC y 150 mM de glucosa en DMEM bajo en glucosa. A 25mg/Kg, ZnALC disminuyó significativamente el tiempo de inmovilidad en la PNF en relación con el control en un 54%, mientras que la ALC lo hizo en 38%. En el HPT a la misma concentración, no se observó efecto analgésico para ALC, y para ZnALC se observó un aumento del tiempo de latencia del 115%. En el modelo de neuropatía diabética se analizó la longitud de las neuritas en el co-tratamiento con glucosa lo cual revela que ALC exhibió un comportamiento similar al grupo de control, previniendo la reducción causada por la glucosa, mientras que ZnALC aumentó la longitud de las neuritas en un 11% por encima del valor de control. Además, ALC mitigó el daño causado por la glucosa en un 25%, mientras que el complejo ZnALC tuvo un efecto positivo, similar al grupo control. Los resultados muestran que ZnALC podría ser considerado como un potencial agente terapéutico.

### Referencias:

- <sup>[1]</sup> Han, C. et al. *Psychiatry Investig*, **2015**, 12, 1-8. <sup>[2]</sup> Wang, G. et al., *J. Psychiatr. Res. Korea*, **2014**, 53, 30-37.



## SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN FISCOQUÍMICA Y EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE TRES POLÍMEROS DE COORDINACIÓN BASADOS EN BISMUTO

Federico Emanuel Aballay<sup>1,3</sup>, María Fernanda Castro<sup>1</sup>, María Cristina Almandoz<sup>2</sup>, German Ernesto Gomez<sup>1</sup>

1. Área de Química General e Inorgánica, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis

2. Área de Química Física, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis

3. Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias – IFIBYNE (CONICET/UBA)

aballay.fd@gmail.com

### Palabras claves: Bismuto, antimicrobianos, polímero de coordinación

Los polímeros de coordinación (PCs) se forman por el autoensamblado de iones metálicos y ligandos orgánicos. Las aplicaciones que presentan van desde la adsorción de gases, captura de fármacos, sensado y catálisis entre las más relevantes. Debido a la crisis vinculada a la resistencia antimicrobiana, se han estudiado nuevos agentes basados en compuestos de coordinación, capaces de inhibir el crecimiento de distintos microorganismos multirresistentes.

El objetivo de este trabajo fue sintetizar, caracterizar estructuralmente y evaluar la actividad antimicrobiana de tres PCs basados en bismuto y ligandos policarboxílicos (Bi-2, Bi-3 y Bi-4).

La síntesis de los tres compuestos se realizó mediante el método solvotermal, obteniendo distintos sistemas cristalinos. Bi-2 resultó en un PC del tipo de cadenas de polímeros de coordinación, mientras que Bi-3 y Bi-4 son redes 3D mixtas orgánico-inorgánicas. Mediante difracción de rayos X de polvo se constató la existencia de una única fase cristalina para los tres PCs. El análisis vibracional por espectroscopía de infrarrojo reveló las bandas provenientes de los ligandos carboxilatos, como así también de las diferentes vibraciones de las porciones orgánicas e inorgánicas. Además, se estudiaron las características texturales de los PCs, mediante microscopía electrónica, encontrando diferencias morfológicas y de tamaños. Por otro lado, se pudo determinar solamente la solubilidad molar por espectroscopía UV-visible de Bi-2, cuya absorptividad molar determinada fue de  $5892,9 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

Posteriormente, se evaluó la actividad antimicrobiana de estos compuestos en medio sólido, frente a distintos microorganismos de importancia clínica y agroindustrial. Dentro de los microorganismos cuyo crecimiento logró ser inhibido se encuentran *Bacillus atrophaeus*, *Staphylococcus aureus*, *Candida glabrata* y *Escherichia coli* ATCC 35218. Por otro lado, se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) en medio líquido usando el método de resazurina. Las CIM más bajas ( $0,25 \text{ mg mL}^{-1}$ ) se obtuvieron para *C. glabrata* y *B. atrophaeus* en presencia de Bi-2 y Bi-4.

Además, se determinó el efecto de los PCs en el crecimiento microbiano utilizando concentraciones menores a la CIM de Bi-2 y Bi-4 frente a *C. glabrata* y *B. atrophaeus*, respectivamente, mediante la determinación de las unidades formadoras de colonias (UFC  $\text{mL}^{-1}$ ). Se observó una disminución significativa de las UFC  $\text{mL}^{-1}$  para ambos microorganismos.

Los resultados obtenidos son prometedores y muestran que estos compuestos podrían ser candidatos interesantes para ser utilizados como agentes antimicrobianos.



## SÍNTESIS DEL COMPLEJO L-DOPA-ZN. CARACTERIZACIÓN DE SU ACTIVIDAD NEUROPROTECTORA SOBRE CULTIVOS NEURONALES *IN VITRO*.

Agustín B. Actis Dato<sup>1</sup>, María Varcacel<sup>2</sup>, Clarisa Salado<sup>2</sup>, Evelina G. Ferrer<sup>1</sup>, Patricia A.M. Williams<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR). CONICET-UNLP asociado a CICPBA. Fac. Ciencias Exactas. La Plata (1900) Argentina, info\_cequinor@quimica.unlp.edu.ar

<sup>2</sup>Innoprot SL. Edificio 502- P1- Parque Tecnológico 48160. Derio, España. innoprot@innoprot.com

**Palabras claves:** Complejo de coordinación, Parkinson, Bioinorgánica.

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es una afección cerebral que afecta los movimientos generando temblor y rigidez. Se produce debido a la muerte de neuronas dopaminérgicas, las cuales utilizan el neurotransmisor dopamina para su sinapsis. Si bien no existe cura para la EP, los síntomas pueden reducirse administrando oralmente levodopa (L-dopa) y carbidopa en conjunto, lo que suple la carencia de dopamina en el cerebro. El biometal Zinc regula la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de las neuronas y su deficiencia está relacionada con enfermedades neurodegenerativas. Además, el Zn es esencial para la señalización neuronal y modula la actividad sináptica tanto en la etapa neonatal como en la adulta.

Objetivos: En este trabajo se buscó modificar la estructura de L-Dopa mediante su complejación con Zn, con el objetivo de mejorar su actividad biológica.

Métodos: La síntesis se llevó a cabo con una relación de metal y ligando 1:1 en metanol con burbujeo de nitrógeno para prevenir la oxidación. Luego de ajustar el pH a 6,5 se obtuvo un precipitado que se caracterizó mediante espectroscopías FTIR y UV-Vis, termogravimetría, determinación de composición elemental (C, N, H, Zn) y conductimetría. La actividad biológica del complejo fue evaluada sobre cultivos celulares *in vitro* de neuronas corticales de embriones de rata de 18 días de edad. Dichas células fueron incubadas con glutamato (agente neurotóxico) y se evaluó el efecto de la preincubación (1 hora) con complejo, ligando o ZnCl<sub>2</sub> sobre la supervivencia, niveles de apoptosis, crecimiento de neuritas e integridad de la membrana plasmática.

Resultados: La composición elemental obtenida para el compuesto sugiere una estructura de fórmula [Zn(L-Dopa)(H<sub>2</sub>O)OH].3H<sub>2</sub>O (L-Dopa-Zn). El contenido de moléculas de agua fue confirmado mediante termogravimetría. El espectro FTIR mostró una coordinación bidentada a través de los grupos amino y carboxilo del ligando. La conductimetría indicó que el compuesto es no electrolito y se mantuvo de esa manera en DMSO por al menos 3 horas, lo que, junto a la variación del espectro electrónico en el tiempo, indica su estabilidad. Medidas de coeficiente de reparto (octanol-agua) indicaron mayor lipofilia del complejo respecto al ligando, presentando mayor tendencia para atravesar la barrera hematoencefálica por difusión. En los estudios sobre neuronas, L-Dopa-Zn mostró mejoras significativas (respecto al control sin tratamiento, al tratamiento con ZnCl<sub>2</sub> y al tratamiento con L-Dopa) en su actividad neuroprotectora, es decir, en la supervivencia de las neuronas, la disminución de los niveles de apoptosis, la preservación de la integridad de la membrana celular y el aumento del crecimiento de las neuritas.

Conclusión: En el presente trabajo se sintetizó con éxito un nuevo complejo de coordinación entre Zn<sup>+2</sup> y L-Dopa, el cual mostró propiedades neuroprotectoras potenciadas respecto a la droga original.



## LIOFILIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA COMO ESTRATEGIA PARA INCREMENTAR LA ESTABILIDAD Y POTENCIAR EL EFECTO ANTIMICROBIANO

Gabriela Luis, Fiorela Ghilini, Patricia Schilardi, María Noel Urrutia\*

Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Facultad de Ciencias Exactas, UNLP - CONICET.  
La Plata, 1900, Argentina, e-mail: noelurrutia@inifta.unlp.edu.ar

**Palabras claves:** agentes crioprotectores, aplicaciones biomédicas.

La liofilización de nanopartículas de plata (AgNPs) se presenta como una excelente opción para prolongar su estabilidad en el tiempo y potenciar su actividad antibacteriana, siendo de gran interés en las industrias alimenticia y médica.<sup>[1]</sup> Sin embargo, tanto la congelación previa como el proceso de liofilización en sí, puede afectar las propiedades fisicoquímicas y antimicrobianas de las AgNPs y por lo tanto, requerir el uso de agentes crioprotectores adecuados.<sup>[2]</sup> En este trabajo se evaluaron diferentes concentraciones de manitol y de dextrosa, empleados como compuestos crioprotectores, se optimizó el volumen final de las nanopartículas liofilizadas redispersadas en medio acuoso y se determinó la actividad antimicrobiana.

Se sintetizaron AgNPs,<sup>[3]</sup> obteniendo dispersiones azuladas con  $\lambda_{\text{máx}} = 670$  nm y radio hidrodinámico de  $50 \pm 20$  nm, medido mediante dispersión dinámica de luz (DLS). Para evaluar la congelación de las AgNPs se prepararon muestras con y sin manitol o dextrosa, utilizando concentraciones entre 1% y 15% p/v de cada uno. Las muestras se mantuvieron a  $-80^\circ\text{C}$  por 24 h, se descongelaron y se sometieron a baño ultrasónico por 30 minutos, caracterizándolas por UV-visible y DLS. Asimismo, se analizaron alícuotas de las dispersiones congeladas liofilizadas, luego de resuspenderlas en agua ultrapura hasta el volumen original. Además, se evaluó la resuspensión de las muestras en menores volúmenes a fin de obtener suspensiones más concentradas. Por otro lado, se estudió la estabilidad en caldo Müller-Hinton, caldo nutritivo y medio mínimo de las AgNPs redispersadas, incubando durante 2 h a  $37^\circ\text{C}$ , y se determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) enfrentando diluciones seriadas de las muestras al mismo inóculo de *Staphylococcus aureus*.

Las AgNPs sin crioprotectores cambiaron sus propiedades fisicoquímicas respecto a las AgNPs originales luego de la congelación y liofilización, y lo mismo se observó empleando manitol en todas las concentraciones. Las dispersiones con dextrosa 10% p/v y 12,5% p/v evidenciaron un tamaño de  $60 \pm 20$  nm y  $55 \pm 20$  nm luego de la congelación y de  $53 \pm 16$  nm y  $70 \pm 18$  nm luego de la liofilización, sin cambios significativos en la  $\lambda_{\text{máx}}$ . Además, las mismas dispersiones resultaron estables en todos los medios ensayados y presentaron inhibición bacteriana a partir de la quinta dilución.

Las actividades desarrolladas permitieron obtener AgNPs liofilizadas que podrían emplearse en materiales biomédicos y en preparaciones farmacéuticas con propiedades antimicrobianas.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Chen, X.; Schluesener, H.J. *Toxicol Lett.* **2008**; 176 (1): 1-12.

<sup>[2]</sup> Gokce, Y.; Cengiz, B.; Yildiz, N.; Calimli, A.; Aktas, Z.; *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* **2014**; 462: 75-81.

<sup>[3]</sup> Ghilini, F.; Rodríguez González, M.C.; Miñán, A.G.; Pissinis, D.; Hernández Creus, A.; Salvarezza, R.C.; Schilardi, P.L. *ACS Appl Mater Interfaces.* **2018**; 10 (28): 23657–23666.

## COMPLEJOS MULTIFUNCIONALES DE RENIO(I): SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EFECTOS SOBRE PARÁSITOS TRIPANOSOMÁTIDOS

Gonzalo Scalese,<sup>1,2</sup> Mariano Soba<sup>1,3</sup>, Leticia Pérez-Díaz<sup>4</sup>, Ignacio Machado<sup>3</sup>, Marcelo Comini<sup>2</sup>, Dinorah Gambino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, e-mail: gscalese@fq.edu.uy

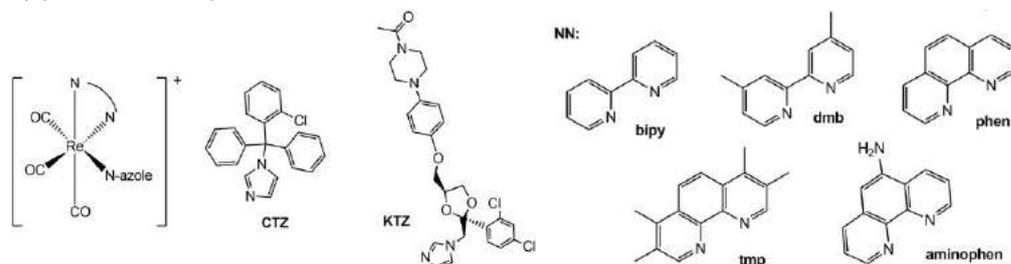
<sup>2</sup>Laboratorio de Biología Redox de Trypanosomas, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, 11400, Uruguay,

<sup>3</sup>Área Química Analítica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay,

<sup>4</sup>Sección Genómica Funcional, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, 11400, Uruguay,

**Palabras claves:** *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, complejos de renio

La Tripanosomiasis americana y africana son consideradas enfermedades tropicales desatendidas que son causadas por los parásitos *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*), respectivamente. Nuestro grupo de Química Inorgánica Medicinal ha contribuido a demostrar que la estrategia de hibridación de agrupamientos bioactivos, conduce en muchos casos a compuestos metálicos antiparasitarios con propiedades biológicas mejoradas respecto al ligando (ej. balance solubilidad/lipofilia, actividad contra distintos blancos moleculares, etc). Utilizando esta estrategia, nuestro grupo ha desarrollado una serie de complejos de fórmula  $[fac-Re^I(CO)_3(NN)(N-azol)](PF_6)$  (Figura 1), donde NN son ligandos derivados de la 1-10-fenantrolina y *N-azol* es clotrimazol (CTZ) o ketoconazol (KTZ).<sup>[1]</sup> En este trabajo optimizamos la serie intercambiando el contraión por cloruro para aumentar la solubilidad de los compuestos. El nuevo contraión mejoró la solubilidad del complejo conteniendo KTZ, permitiendo así su evaluación biológica. Para ambos parásitos la tendencia de actividad y selectividad entre la serie guarda relación, siendo los complejos conteniendo tmp los más activos y selectivos. El efecto del compuesto sobre la homeostasis redox intracelular de la forma infectiva de *T. brucei* se estudió con un biosensor redox codificado genéticamente (hGrx1-roGFP2). El compuesto hit  $fac-Re^I(CO)_3(tmp)(CTZ)(Cl)$  (tmp= 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) ensayado a 10x IC<sub>50,24h</sub> indujo una rápida oxidación intracelular del biosensor (60min). Estos compuestos ameritan ser caracterizados más en detalle en lo que refiere a sus potenciales blancos moleculares y potencial terapéutico en modelos de infección murinos.



**Figura 1.** Estructuras de los complejos  $fac-[Re(I)(CO)_3(NN)(N-azol)]^+$  donde: *N-azol* es Clotrimazol (CTZ) o Ketoconazol (KTZ) y NN es un derivado de la 1,10-fenantrolina.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Soba, M.; Scalese, G.; Casuriaga, F.; Pérez, N.; Veiga, N.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Faccio R.; Pérez- Díaz, L.; Gasser, G.; Machado, I.; Gambino, D., *Dalton Trans*, **2023**, 52, 1623-1641.



## EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE UN NUEVO METALOFÁRMACO DE CU(II) DERIVADO DE ACILHIDRAZONA EN MODELOS DE OSTEOSARCOMA HUMANO

Lucía Santa María de la Parra<sup>1</sup>, Adolfo I. B. Romo<sup>2</sup>, Joaquín Rodríguez-Lopez<sup>2</sup>, Otaciro R. Nascimento<sup>3</sup>, Gustavo A. Echeverría<sup>4</sup>, Oscar E. Piro<sup>4</sup>, Ignacio E. León<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, asociado a CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Blvd. 120 N° 1465, La Plata, 1900, Argentina. [luciasantamaria@quimica.unlp.edu.ar](mailto:luciasantamaria@quimica.unlp.edu.ar)

<sup>2</sup>Department of Chemistry and Beckman Institute for Advanced Science and Technology, University of Illinois at Urbana-Champaign, IL 61801, USA.

<sup>3</sup>Departamento de Física Interdisciplinar, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, CEP 13560-970 São Carlos, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata e Instituto IFLP (CONICET, CCT-La Plata), C.C. 67, La Plata, 1900, Argentina.

<sup>5</sup>Cátedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata, 1900, Argentina.

### Palabras claves: complejo de cobre(II), droga anticancerígena, osteosarcoma.

El osteosarcoma (OSA) es un cáncer óseo frecuente que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. El cisplatino (CDDP) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer como el OSA, pero el desarrollo de quimiorresistencia y efectos secundarios importantes llevan al fracaso terapéutico. Terapias novedosas que incluyen compuestos de cobre han demostrado ser potencialmente efectivas como fármacos anticancerígenos y una alternativa a los compuestos de platino generalmente empleados.

El objetivo de este trabajo es evaluar la actividad antitumoral de un nuevo compuesto de cobre(II) con una acilhidrazona en modelos de OSA en 2D (monocapa) y 3D (esferoides multicelulares). Utilizando el ensayo de MTT, demostramos que el complejo redujo significativamente la viabilidad celular en MG-63 con un  $IC_{50}$  de  $1,09 \pm 0,06 \mu\text{M}$  y en fibroblastos de ratón no tumorales L929 con un  $IC_{50}$  de  $2,52 \pm 0,02 \mu\text{M}$  ( $p < 0,0001$ ), mostrando que el complejo de Cu tiene un índice de selectividad de 2,3 en comparación con el CDDP ( $SI = 0,3$ ). Además, observamos que interactúa con el ADN de timo de ternera (CT-DNA), lo que sugiere que el complejo se une al ADN de manera intercalante.

La generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) se determinó mediante la oxidación de la sonda de fluorescencia DHR-123, evidenciando que el complejo causó un aumento en la producción de ERO después de 3 horas en una respuesta dependiente de la dosis entre  $10 \mu\text{M}$  y  $25 \mu\text{M}$  ( $p < 0,01$ ). Estudios de citometría de flujo demostraron que el compuesto inhibe la proliferación celular y lleva a las células a apoptosis temprana a  $0,5 \mu\text{M}$  (26,6%) y apoptosis tardía a  $1,25 \mu\text{M}$  (15,1%) ( $p < 0,0001$ ).

Por otro lado, los esferoides de MG-63 fueron cultivados mediante la técnica de gota colgante y el efecto del compuesto sobre la viabilidad celular fue evaluado mediante el ensayo de reducción de resazurina ( $IC_{50} = 16,3 \pm 3,1 \mu\text{M}$ ), mostrando que el valor de  $IC_{50}$  fue 4 veces menor que el del CDDP ( $65 \pm 6 \mu\text{M}$ ) ( $p < 0,0001$ ). Finalmente, el compuesto redujo la migración celular de los esferoides de manera dependiente de la dosis, desde  $7,5 \mu\text{M}$  hasta  $20 \mu\text{M}$ , sugiriendo acciones duales anticancerígenas y antimetastásicas.



## TÍTULO: ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y DE MECANISMOS DE ACCIÓN DE NUEVAS METALODROGAS DE COBRE(II) SOBRE UNA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Autores: **Olivia Espindola Moreno<sup>a</sup>**, Fagner da Silva Moura<sup>b</sup>, Nicolás A. Rey<sup>b</sup>, Ignacio E. Leon<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, Asociado a CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Blvd. 120 N° 1465, La Plata, 1900, Argentina . cequinor@quimica.unlp.edu.ar

<sup>b</sup> Departamento de Química, Pontificia Universidad Católica de Río de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>c</sup> Catedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, La Plata, 1900, Argentina

El **cáncer de mama** triple negativo es uno de los más agresivos y metastásicos, representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de mama. La terapia actual trae aparejada una serie de efectos adversos que generan un mal pronóstico en las pacientes,<sup>[1]</sup> por lo cual surge la necesidad de investigar nuevas estrategias terapéuticas.

El objetivo del trabajo es la evaluación *in vitro* de la actividad antitumoral de dos **complejos de cobre(II)** con hidrazona, [Cu(HL)Cl]·H<sub>2</sub>O (para abreviar, Cu1), y el dímero [CuL(i-PrOH)]<sub>2</sub> (para abreviar, Cu2), sobre una línea celular tumoral humana de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231) en monocapa (2D), incluyendo estudios sobre los posibles **mecanismos de acción** del compuesto más activo.

Cu1 afectó negativamente la viabilidad celular con un IC<sub>50</sub> de 2,02 ± 0,06 μM, al igual que Cu2, con un IC<sub>50</sub> de 1,30 ± 0,10 μM, al igual que Cu1 con lo cual, según Santini *et al*, clasifican como potentes agentes anticancerígenos (agentes de cobre con IC<sub>50</sub><10 μM).<sup>[2]</sup> Mediante un ensayo clonogénico se demostró que Cu2 inhibe la proliferación celular a partir de 0,25μM. Además, Cu2 indujo la generación de apoptosis en las concentraciones determinadas vía citometría de flujo. Por otro lado, Cu2 aumentó la producción de ERO a partir de 5μM, medida obtenida mediante la oxidación de la sonda dihidrorodamina 123 (DHR)<sup>[3]</sup> y posteriormente respaldada mediante ensayos de viabilidad celular utilizando secuestradores de ERO. Por último, se demostró que Cu2 disminuye la cantidad de células madre cancerígenas (CMC), identificadas mediante una alta expresión de CD44 y una baja expresión de CD24, marcadores de superficie celular característicos.<sup>[4]</sup>

La sumatoria de los resultados obtenidos sugieren que el complejo Cu2 es un potencial candidato para futuros estudios en modelos celulares 3D con el fin de estudiar su eficacia en modelos más complejos como paso previo a ensayos *in vivo*.

### Referencias:

<sup>[1]</sup> Al-Mahmood, S.; Sapiezynski, J.; Garbuzenko, O.B.; Minko, T. *Drug Delivery Transl Res*, **2018**, 8: 1483-1507.

<sup>[2]</sup> Santini C; Pellei M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; C. Marzano, C. *Chem Rev*, **2014**, 114: 815-862.

<sup>[3]</sup> Kooy, N.W.; Royall, J.A.; Ischiropoulos, H.; Beckman, J.S. *Free Radic Biol Med*, **1994**, 16: 149-56.

<sup>[4]</sup> Li, W.; Ma, H.; Zhang, J.; Zhu, L.; Wang, C.; Yang, Y. *Sci Rep*, **2017**, 7: 1-15.



## EXPLORACIÓN DEL NANO-MOF ZIF-8 COMO CARRIER DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS

Guillermina Peraza<sup>a</sup>, Franco Castro<sup>a,b</sup>, Santiago Rostán<sup>a,b</sup>, Martín Esteves<sup>c</sup>, Julia Torres<sup>a</sup>, Lucía Otero<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Área Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay.

<sup>b</sup>Programa de Posgrado en Química, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay.

<sup>c</sup>Área Física, DETEMA, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay. \*luotero@fq.edu.uy.

### Palabras claves: ZIF-8, cumarina-tiosemicarbazonas, síntesis *in-situ* y *ex-situ*

Este trabajo explora la posibilidad de emplear un ensamblaje metal-orgánico (MOF) preparado en escala nanométrica como *carrier* de compuestos con actividad antiparasitaria, generando un compuesto secundario tipo F@MOF en el que el potencial fármaco, F, se encuentre adsorbido en la superficie o en los poros de la estructura del MOF. Para ello, se seleccionó el ZIF-8, un nano-MOF con adecuada dispersión de tamaño, buena estabilidad y baja toxicidad, dentro de una vasta biblioteca de compuestos de coordinación cristalinos porosos. El nano-ZIF-8 se prepara en dispersiones de tamaño centradas en los 50 nm a partir de la coordinación del ion Zn(II) con el ligando 2-metilimidazol y presenta una potencial funcionalidad como *carrier* inteligente, ya que su degradación se ve acelerada a pH ácido, pudiendo liberar el fármaco preferentemente en esas condiciones.<sup>[1]</sup>

Para la preparación del F@ZIF-8 se ensayaron dos estrategias. Por una parte, se preparó el ZIF-8 en presencia del fármaco disuelto en el medio de reacción (estrategia *in-situ*) y por otro se expuso el ZIF-8 previamente preparado a una solución del fármaco, F (estrategia *ex-situ*) durante varios días. Como prueba de concepto se empleó un compuesto derivado de cumarina-tiosemicarbazona (figura).<sup>[2]</sup> Se realizó el seguimiento de la reacción y se caracterizaron las dispersiones obtenidas mediante DLS y fluorescencia y posteriormente los productos aislados mediante espectroscopía IR, análisis elemental y difracción de rayos X de polvo. Los resultados muestran que la estrategia *ex-situ* dio lugar a resultados auspiciosos. El cambio en la fluorescencia de la suspensión de ZIF-8 muestra que F se adsorbe con el tiempo, con una cinética que depende de la concentración inicial de F. Además, los espectros IR y visible del sólido F@ZIF-8 dan cuenta de la presencia de F en el compuesto sólido. La presencia incambiada de la estructura cúbica reportada para ZIF-8 evidenciada mediante el patrón de difracción da cuenta de la adsorción, descartando la posible mezcla física. Actualmente estamos estudiando la cinética de liberación.

[1] J. Cravillon, S. Münzer, S.-J. Lohmeier, A. Feldhoff, K. Huber and M. Wiebcke, *Chem. Mater.*, 2009, **21**, 1410–1412.

[2] S. Rostán, N. Alvarez, N. Veiga, L. Otero and G. Mahler, *Journal of Molecular Structure*, 2022, **1251**, 131980.

Los autores agradecen a CSIC Uruguay (programa PAIE).

## COMPUESTOS DE Pd Y Pt DERIVADOS DE CUMARINA-TIOSEMICARBAZONAS CON ACTIVIDAD ANTI *Trypanosoma brucei*

Santiago Rostán<sup>1,2</sup>, Gonzalo Scalese<sup>1,3</sup>, Marcelo Comini<sup>3</sup>, Graciela Mahler<sup>4</sup>, Lucía Otero<sup>1</sup>

1 - Área Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 11800, Uruguay

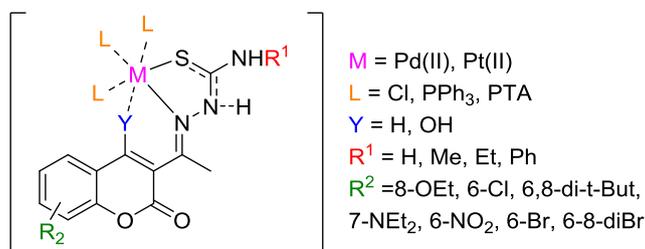
2 - Plan de Posgrado en Química, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 11800, Uruguay

3 - Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur Montevideo, Montevideo, 11400, Uruguay

4 - Laboratorio de Química Farmacéutica, DQO, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 11800, Uruguay

### Palabras claves: Química Inorgánica Medicinal, tripanosomátidos, cumarina-tiosemicarbazonas

La Química Inorgánica Medicinal y en particular el diseño racional de metalofármacos, es un campo en constante crecimiento y que presenta una gran versatilidad para el diseño de compuestos bioactivos. Una de las estrategias más utilizadas es la de coordinar metales bioactivos a moléculas orgánicas que presentan una actividad biológica por sí mismas. Aplicando esta estrategia de diseño racional y a través de varios ciclos de rediseño, nuestro grupo ha generado un gran número de compuestos de Pd y Pt con ligandos híbridos cumarina-tiosemicarbazonas (figura 1) con actividad antiparasitaria frente a *Trypanosoma cruzi*, el parásito causante de la enfermedad de Chagas. Algunos de estos compuestos han sido incluso evaluados en modelos *in vivo* de infección por este patógeno<sup>1</sup>. Emparentada con esta patología, la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana, causada por el parásito *Trypanosoma brucei*, es también catalogada por la OMS como desatendida, debido a la falta de esfuerzos por desarrollar nuevas terapias por parte de la industria farmacéutica. Con base en las similitudes metabólicas entre estos parásitos, nuestro grupo ha evaluado tanto los ligandos híbridos como los complejos de Pd y Pt diseñados frente a *T. brucei brucei*, con resultados muy prometedores. Los compuestos más interesantes han resultado ser los de fórmula general  $[M(L-2H)PPh_3]$ , que incluyen en la esfera de coordinación del metal, el co-ligando trifenilfosfina, con IC<sub>50</sub> del orden submicromolar e índices de selectividad mayores a 100 en la mayoría de casos. Estos compuestos resultan buenos candidatos para profundizar en su mecanismo de acción contra este parásito.



### Referencias:

- (1) Rostán, S.; Porto, S.; Barbosa, C. L.; Assis, D.; Alvarez, N.; Machado, F. S.; Mahler, G.; Otero, L. A Novel Palladium Complex with a Coumarin-Thiosemicarbazone Hybrid Ligand Inhibits *Trypanosoma Cruzi* Release from Host Cells and Lowers the Parasitemia in Vivo. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2023**, *28* (8), 711–723.

## COMPLEJOS DE Ru(II) COMO POTENCIALES FÁRMACOS PARA ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ESTUDIO DE SU CAPACIDAD ANTIOXIDANTE

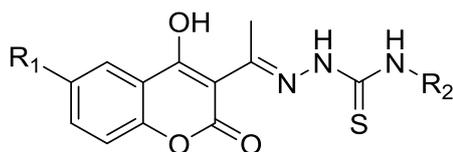
Mercedes Fernández<sup>1,2</sup>, José Ortega Campos<sup>3</sup>, Andrés Vega<sup>4</sup>, Claudio Olea Azar<sup>3</sup>, Lucía Otero<sup>1</sup>

1-Área Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química, Udelar, Montevideo, 11800, Uruguay. merfer1998@gmail.com 2- Programa de Posgrado en Química, Facultad de Química, Udelar, Montevideo, 11800, Uruguay. 3- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago de Chile, 8380494, Chile. 4- Departamento de Química, Universidad Andrés Bello, Santiago 8370011, Chile.

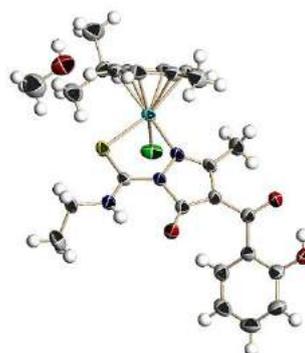
### Palabras claves: rutenio(II), enfermedad de Alzheimer, capacidad antioxidante

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa de mayor prevalencia en la población adulta mayor, se estima que afecta a más de 55 millones de personas a nivel mundial. Actualmente no existen fármacos adecuados para su tratamiento: las drogas en uso clínico producen alivio temporal de los síntomas, además de una serie de efectos adversos, sin modificar el curso de la enfermedad. Los esfuerzos recientes se han enfocado en el desarrollo de compuestos multifuncionales, que actúen sobre más de una de las vías fisiopatológicas involucradas en la EA.<sup>[1]</sup>

En este trabajo, se presenta una nueva familia de compuestos organometálicos de rutenio(II), diseñados con el objetivo de obtener compuestos multifuncionales como potenciales fármacos para la EA. Los compuestos se sintetizaron a partir de una serie de ligandos híbridos derivados de 4-hidroxi-3-acetilcumarina y tiosemicarbazonas<sup>[2]</sup> y Ru(II)-*p*-cimeno. Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron en estado sólido y en solución, incluyendo la resolución de la estructura mediante difracción de rayos X de monocristal para uno de ellos. Se observa que, en las condiciones de reacción, los ligandos sufren un proceso de apertura del anillo de la lactona, rearreglo y posterior ciclación, que dan lugar a la formación de una pirazolona. Además, se realizaron estudios de capacidad antioxidante mediante las metodologías ORAC-FL y DPPH para uno de los ligandos seleccionados y el compuesto organometálico de Ru(II) obtenido a partir del mismo. Se observa una pérdida de la capacidad antioxidante observada para ligando libre como consecuencia de la modificación de la estructura y la complejación.



R<sub>1</sub>: H, NO<sub>2</sub>  
R<sub>2</sub>: H, Me, Et, Ph



### Referencias:

<sup>[1]</sup> Verma, A.; Kumar Waiker, D; Bhardwaj, B.; Saraf, P.; Shrivastava, S. K. *Bioorg Chem*, **2022**, 119: 105562.

<sup>[2]</sup> Rostán, S.; Alvarez, N.; Veiga, N.; Otero, M.L.; Mahler, G. *J Mol.Struct*, **2022**, 1251: 131980.