



Proyecto n° PI-03-7380-2008

**Nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la leishmaniasis y el mal de Chagas**

Responsable: **Benaim Attias, Gustavo**

Etapas cumplidas / Etapas totales 2/2

Especialidad: Biología celular, Farmacología

**Resumen:** Estudia el efecto de la dronedarona (un derivado de la amiodarona que presenta menos efectos secundarios) sobre el mal de chagas y la leishmaniasis. Al evaluar la dronedarona, esta mostró al igual que la amiodarona, producir un incremento en la  $[Ca^{2+}]$ , tanto en *T. cruzi* como en *Leishmania mexicana*. El mecanismo de acción de la dronedarona es similar al de la amiodarona, en cuanto a que colapsa el potencial electroquímico mitocondrial de los parásitos. Sin embargo, el efecto de la dronedarona es más rápido. La dronedarona conlleva a la alcalinización de los acifocalsomas, de una manera más rápida que la amiodarona. La dronedarona tiene un efecto tripanocida sobre células de mamífero (Vero) infectadas con amastigotes de *T. cruzi*, la fase clínicamente relevante; prometiendo ser un tratamiento eficaz contra el mal de Chagas, debido a su actividad antiparasitaria. En resumen, los resultados, tomados en conjunto, demuestran que la dronedarona es más eficaz que la amiodarona, en cuanto a su efecto tripanocida.

**Productos**

*Publicaciones*

*Memorias*

1. G. Benaim, V. Hernández, N. Parra, S. Mujica, L. Plaza, J.C. Martínez, y M. De Lucca, "La regulación del  $Ca^{2+}$  intracelular en tripanosomatidios como blanco de acción de drogas contra el mal de Chagas y la leishmaniasis". *Memorias del Instituto de Biología Experimental UCV*, 6: (en prensa).
2. V. Cervino, M.C. Pérez-Gordonez, y G. Benaim, "Caracterización y mecanismo de acción de diferentes moduladores de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa de membrana plasmática", *Memorias del Instituto de Biología Experimental UCV*, 6: (en prensa).
3. V. Cervino, M.C. Pérez-Gordonez, M. Mendoza, G. Uzcanga, Y. García- Marchan, O. Malavé, N. Zerpa, I. Galindo-Castro, y G. Benaim, "Estudio de la homeostasis del  $Ca^{2+}$  intracelular en diferentes tripanosomatidios patógenos y no patógenos", *Memorias del Instituto de Biología Experimental UCV*, 6: (en prensa).

*Artículos*

1. Y. García-Marchan, A. Fernández, N. Rodríguez, H. Rojas, G. Visbal, y G. Benaim, "Amiodarone destabilizes the intracellular  $Ca^{2+}$  homeostasis and the biosynthesis of sterols in *Leishmania mexicana*", *Antimicrob. Agents Chemother.*, 53, 1403-1410, 2009.
2. M. Pérez-Gordones, M. Lugo, M. Winkler, V. Cervino, y G. Benaim, "Diacylglycerol regulates the plasma membrane calcium pump from human erythrocytes by direct interaction", *Arch. Biochem. Biophys.*, 489, 55-61, 2009.
3. Y. García-Marchán, F. Sojo, E. Rodríguez, N. Zerpa, C. Malave, I. Galindo- Castro, M. Salerno, y G. Benaim, "*Trypanosoma cruzi* calmodulin: cloning, expression and characterization", *Exp. Parasitol.*, 123, 326-333, 2009.
4. A.E. Paniz Mondolfi, C. Stavropoulos, T. Gelanew, E. Loucas, A.M. Pérez Álvarez, G. Benaim, B. Polsky, G. Schoenian, y E.M. Sordillo, "Successful treatment of Old World cutaneous leishmaniasis due to *L. infantum* with posaconazole", *Antimicrob. Agents Chemother.* 55, 1774-1776, 2011.



5. G. Benaim, y C.R.S. García, "Targeting calcium homeostasis as the the 144 rapy of Chagas' disease and leishmaniasis", *Trop. Biomed.*, 28, 471-481, 2011.
6. A. Pimentel, P. Felibertt, F. Sojo, L. Colman, A. Mayora, M. Silva, H. Rojas, R. Dipolo, A. Suarez, R. Compagnone, F. Arvelo, L. Galindo, J. DeSanctis, P. Chirino, y G. Benaim, "The marine sponge toxin agelasine B increases the intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and induces apoptosis in human breast cancer cells (MCF-7)", *Cancer Chemother. Pharmacol.* 69, 71-83, 2012.
7. A. Pimentel y G. Benaim, "El Ca<sup>2+</sup> y los esfí ngolípidos como moduladores de la apoptosis y el cáncer", *Invest. Clin.* 53, 84-110, 2012.
8. G. Benaim, V. Hernández-Rodríguez, S. Mujica, L. Plaza-Rojas, M.L. Silva, N. Parra, Y. García-Marchán, A. Paniz-Mondolfi , y G. Uzcanga, "In vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of dronedarone, a novel amiodarone derivative with an improved safety profi le. Antimicrob. Agents Chemother, (*en prensa*).

#### Eventos

1. I. García-Marchán, F. Odreman, E. Sojo, N. Rodríguez, C. Zerpa, O. Malave, I. Galindo-Castro, J. Urbina, y G. Benaim, "Estudios sobre la regulación del Ca<sup>2+</sup> intracelular en *Trypanosoma cruzi* y su alteración mediante diferentes drogas antiparasitarias", *V Jornadas del Programa de Postgrados Integrados del FONACIT, Área Biología Celular*, Facultad de Farmacia, UCV, 2009.
2. X. Serrano-Martín, G. Payares, M. De Lucca, J.C. Martínez, A. Mendoza- León, G. Visbal, y G. Benaim, "Quimioterapia racional de la leishmaniasis: efecto sinérgitico de la combinación de amiodarona y miltefosina en la cura parasitológica de animales experimentales infectados con *Leishmania mexicana*", *V Jornadas del Programa de Postgrados Integrados del FONACIT, Área Biología Celular*, Facultad de Farmacia, UCV, 2009. (También presentado en *XXVIII Jornadas de la Sociedad Parasitológica parasitológica de los animales experimentales infectados con Leishmania mexicana*", *V Jornadas del Programa de Postgrados Integrados del FONACIT, Área Biología Celular*, Facultad de Farmacia, UCV, 2009, y en *XXVIII Jornadas de la Sociedad Parasitológica Venezolana, «J. Witremundo Torrealba», Centro de Investigaciones en Salud Pública «Jacinto Convit», Sanare, Estado Lara, Venezuela*).
3. Y. García-Marchán, J. Sanders, J. Urbina, y G. Benaim, "Estudio sobre la regulación del Ca<sup>2+</sup> intracelular en *Trypanosoma cruzi* y su alteración mediante diferentes drogas antiparasitarias", *XXVIII Jornadas de la ciedad Parasitológica Venezolana, «J. Witremundo Torrealba», Centro de Investigaciones en Salud Pública «Jacinto Convit», Sanare, estado Lara, Venezuela*.
4. Y. García-Marchán, M. Salerno, F. Sojo, N. Zerpa, C. Malave, J. Faks, N. Diez, I. Galindo-Castro, y G. Benaim, "Estudio sobre la calmodulina de *Trypanosoma cruzi* y su interacción con otras proteínas", *LIX Convención Anual de la Asovac*, 2009. (También presentado *Jornadas de Investigación y Extensión, Facultad de Ciencias*, UCV, 2010).
5. X. Serrano-Martín, G. Payares, M. De Lucca, J. Martínez, A. Mendoza- León, G. Visbal, y G. Benaim, "La combinación de amiodarona y miltefosina actúan sinérgicamente, induciendo la cura parasitológica de ratones BAL/ C, infectados con *Leishmania mexicana*", *LIX Convención Anual de Asovac*, 2009. (También presentado *Jornadas de Investigación y Extensión, Facultad de Ciencias*, UCV, 2010).
6. X. Serrano-Martín, G. Payares, M. De Lucca, J.C. Martínez, A. Mendoza- León, G. Visbal, y G. Benaim, "Rational chemotherapy of leishmaniasis: the combination of amiodarone and miltefosine acts synergistically inducing the parasitological cure of BAL/C mice", *4th World Congress of Leishmaniasis*, Lucknow, India, 2009.
7. Y. García-Marchán, F. Sojo, E. Rodríguez, N. Zerpa, O. Malavé, I. Galindo, y G. Benaim, "Cloning, expresión and characterization of calmodulin from *Leishmania major* and *Trypanosoma cruzi*" *4th, Congress of Leishmaniasis*, Lucknow, India, 2009.



8. G. Benaim, Y. García-Marchán, X. Serrano-Martín, y G. Uzcanga, "Intracellular calcium regulation in *Leishmania mexicana* as target of antileishmanial drugs", *4th World Congress of Leishmaniasis*, Lucknow, India, 2009.
9. G. Benaim, X. Serrano-Martín, G. Payares, M. De Lucca, J.C. Martínez, y A. Mendoza-León, "Amiodarone and miltefosine induce parasitological cure of leishmaniasis through disruption of parasite calcium homeostasis", *The European Molecular Biology Organization (EMBO) The EMBO Meeting 2009*, Amsterdam, Holanda, 2009.
10. G. Benaim, "Efecto de diferentes esfí ngolípidos sobre las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y SKBr-3", *LXI Convención Anual de la Asovac*. 2011.
11. G. Benaim, "Efecto de tetrahydroquinolinas sobre las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y SKBr-3", *LXI Convención Anual de la Asovac*, 2011.
12. G. Benaim, P. Felibert, L. Colman, A. Pimentel, y A. Mayora, "Efecto de a esfingosina sobre los mecanismos de homeóstasis de Ca<sup>2+</sup> intracelular en diferentes líneas de cáncer", *LXI Convención Anual de la Asovac*, 2011.

*Otros*

*Tesis de Doctorado*

1. Xenón Serrano, "Estudio del potencial terapéutico de la amiodarona y la miltefosina sobre *Leishmania mexicana*", 2009.
2. Yael García, "Mecanismos de acción de drogas con actividad tripanocida sobre la regulación intracelular del Ca<sup>2+</sup> en diferentes tripanosomatidios", 2009.
3. Adriana Pimentel, "Efecto de diferentes compuestos naturales sobre la regulación del calcio intracelular y la apoptosis y en células normales y cancerosas", 2011.

*Tesis de Maestría*

Laura Colman, "Efecto de diferentes esfí ngolípidos y compuestos citotóxicos naturales sobre la homeostasis intracelular de Ca<sup>2+</sup> y el proceso de diferenciación en queratinocitos de ratón", Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), 2011.

*Tesis de pregrado:*

Vanessa Hernández, "Efecto de la dronedarona sobre *Tripanosoma cruzi* y *Tripanosoma evansi* y determinación de su mecanismo de acción", 2012.

*Tutorías profesoras dirigidas* Instructor Adriana Pimentel. Facultad de Farmacia. U.C.V. 2011 hasta el presente