



Proyecto n° PG-09-8819-2013

Efecto del metronidazol y sus análogos (Tinidazol y Ornidazol) sobre la leishmaniasis cutánea americana en modelos experimentales

Responsable: Rodríguez Castañeda, Noris Marcela

Etapas cumplidas / Etapas totales: 2/2

Especialidad: Farmacología, parasitología

Resumen:

Con el propósito de contribuir en la investigación de nuevos fármacos contra la leishmaniasis que puedan tener acción parasitocida, sin efectos colaterales para el paciente y sin inducir resistencia en el parásito, la síntesis de análogos de tioésteres de metronidazol y la evaluación de la acción leishmanicida tanto *in vitro*, en promastigotes de *Leishmania* de distintas especies, y en macrófagos experimentalmente infectados, así como *in vivo*, utilizando ratones Balb/c; Se evaluaron 8 compuestos derivados del metronidazol en promastigotes de *Leishmania*. Una vez seleccionada la Dosis Letal 50 (DL50), en cultivos de parásitos de *L. (V) braziliensis* (L) mexicana, se utilizó esa dosis para los experimentos en macrófagos de la línea J774G8 no infectados e infectados con las diferentes especies de *Leishmania*. Posteriormente se realizaron los estudios *in vivo*, utilizando para ello el modelo experimental de Ratones Balb/C, los cuales fueron experimentalmente infectados con las distintas especies de *Leishmania* y posteriormente tratados con los distintos compuestos. De los 8 compuestos evaluados, 4 tuvieron la mayor actividad sobre los parásitos, pero solo 2 presentaron acción parasitocida a bajas concentraciones. El compuesto 7(2-[2(2-metil-5-nitro-1H-imidazol]1-il)etidio) acético con una DL50 de 22 ug/ml y 26ug/ml para la eliminación intracelular de *L. mexicana* y *L. braziliensis* respectivamente y el compuesto 8 (metilpentanoato de 2-(2(2-metil-5-nitro-1H-imidazol)-1-il) etidio] acetamido) metilo, con una DL50 de 11 ug/ml para *L. mexicana* y 16 ug/ml para *L. braziliensis*. Los resultados obtenidos en las lesiones de ratones Balb/c experimentalmente infectados indican el gran efecto parasitocida de ambos compuestos con eliminación total de los parásitos en el 60% de los ratones, lo cual fue evidenciado tanto por la desaparición de las lesiones como por la ausencia de parásitos en el diagnóstico parasitológico tanto en cultivo como por PCR.

Productos

Publicaciones

Artículos

1. Rodríguez, V.I., Gutiérrez, J., Domínguez J., Poysegu, L., Peixoto, P., Rojas, L., Fernández, A., Rodríguez, N., Quideau, M. y Charris J., "Synthesis and biological evaluation as antileishmanial agents of novel sulfanyl and sulfonyl-tethered functionalized benzoate derivatives featuring a nitroimidazole moiety", *Tetrahedron*, www.elsevier.com. (en prensa).

Eventos

1. Fernández, A., Charris, J. y Rodríguez, N., "Efecto de derivados del metronidazol en promastigotes de *Leishmania spp*", *Tercer Congreso Venezolano de Ciencia, Tecnología e*



Innovación, Caracas, 2014.

Romero, A. y Rodríguez, N., “Actividad anti-leishmania de una serie de 2-aril (4FI) quinazolin-4-ones como un inhibidor de la dehidrofolato reductasa: Síntesis, docking molecular y biológica, evaluación contra Leishmaniasis”, *Tercer Congreso Venezolano de Ciencia, Tecnología e Innovación*, Caracas, 2014.

Otros

Tesis de Doctorado

1. Alexis Fernández; “Estudio de la CaATPasa en los procesos de virulencia en *Leishmania mexicana*”, (Post grado Individualizado, Facultad de Medicina, UCV, 2015).