

INHIBICIÓN SELECTIVA DE VDAC ORIENTADA AL BOLSILLO NADPH COMO NUEVA ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Herbert J. Apaza¹, Matias Marchetto², Belen Piñero², Milagros Junco³, Ivana Colaianne², Alan Talevi⁴, Eduardo Maldonado⁵, Catalina Alba Soto⁶.

¹Estudiante bolsista (AGENCIA I+D+I), Doctorado en Ciencias Medicas, (IMPAM) Instituto de investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica. Universidad de Buenos Aires

²Estudiante voluntario, Doctorado en Ciencias Medicas, (IMPAM) Instituto de investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica. Universidad de Buenos Aires

³Estudiante bolsista (USA-SC), Doctorado en Ciencias, (MUSC) Department of Drug Discovery & Biomedical Sciences, Medical University of South Carolina.

⁴Docente coorientador, Doctor en Ciencias Exactas, (LIDeB) Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos, Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de la Plata.

⁵Docente, Doctor en Ciencias, (MUSC) Department of Drug Discovery & Biomedical Sciences, Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina.

⁶Docente orientador, Doctor en Ciencias Medicas, (IMPAM) Instituto de investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica. Universidad de Buenos Aires

*apazazela@gmail.com

La enfermedad de Chagas causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) es un problema de salud pública en América Latina y en el mundo. Las opciones terapéuticas actuales son ineficaces y están asociadas a múltiples efectos adversos, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos para esta enfermedad. Los canales aniónicos dependientes del voltaje (VDAC) en la membrana mitocondrial externa regulan la entrada de metabolitos que sustentan el metabolismo mitocondrial y el flujo de ATP al citosol. La tubulina libre y el NADH cierran el VDAC. Los VDAC son un objetivo terapéutico novedoso al regular la función mitocondrial participando en el metabolismo energético y procesos como muerte celular. Recientemente se desarrollaron pequeñas moléculas inhibidoras (SMI) - SC18 y X1- que se unen al VDAC de humanos con resultados promisorios contra tumores sólidos como el hepatocarcinoma. X1 antagoniza el efecto inhibitor de la tubulina sobre el VDAC. SC18 ocupa un bolsillo de unión al NADH en la pared interna de todas las isoformas del VDAC. Teniendo en cuenta que en el genoma de *T. cruzi* se encuentran varios ortólogos de VDAC y que recientemente, mediante CRISPR/Cas9, se evidenció que los VDACs cumplen un rol importante en la homeostasis y replicación parasitaria. El objetivo de este estudio fue investigar la actividad de las SMI SC18 y X1 contra *T. cruzi*. Evaluamos la actividad de estos SMIs *in vitro* frente tripomastigotes y amastigotes intracelulares de *T.*

cruzi. Luego realizamos un ensayo dosis-respuesta para obtener la IC50 frente a amastigotes y finalmente evaluamos la actividad *in vivo* en un modelo experimental de ratones Balb/c infectados con una dosis letal 100 de *T. cruzi* tratados entre los 5 a 10 dpi. Frente a tripomastigotes, SC18 redujo en un 75% la viabilidad en concentración de 10 μM y el X1 en un 100% en todas las dosis (50 μM , 10 μM y 1 μM). Frente a amastigotes intracelulares la IC50 de SC18 fue de 7,328 μM (CI 95% 5,167 - 10,25) y X1 fue de 4,418 μM (CI 95% 2,783 - 6,844). Sin embargo, la toxicidad de esta última contra células Vero fue alta (Índice de selectividad <10). Evaluamos *in vivo*, el efecto de la administración de SC18 en un modelo de infección aguda encontrando un control parcial de la parasitemia sin mejora de la sobrevida. Los resultados de estudio muestran que la SMI SC18 representa una opción prometedora para la terapia de la enfermedad de Chagas y comprueba el potencial de los VDAC como blanco de fármacos antiparasitarios. En una siguiente etapa nos enfocaremos en realizar modelos computacionales que permitan comprender la estructura de los VDAC de *T. cruzi*: esto nos permitirá diseñar SMIs con mayor capacidad para inhibir la unión de NADPH a VDAC y además mejorar la especificidad hacia *T. cruzi*. En estudios posteriores nos orientaremos a la optimización de la dosis y esquema de tratamiento.