



EVALUACIÓN DE EFECTO LEISHMANICIDA Y TRIPANOCIDA DE DERIVADOS DE QUINOXALINAS

Karla Fabiola Chacón Vargas¹, Benjamín Noguera Torres¹, Gildardo Rivera Sánchez², Luvia Enid Sánchez-Torres¹.

¹Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. México D.F. C.P. 11340 ²Centro de Biología Genómica, IPN, Reynosa Tamps C.P. 88710. karla.fabiola@live.com.mx

Palabras clave: Leishmania mexicana, Trypanosoma cruzi, quinoxalinas.

Introducción. Recientemente las OMS ha enlistado un grupo de enfermedades infecciosas como “Enfermedades Tropicales Desatendidas” (ETD) entre las cuales se encuentran la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, causadas por *Leishmania spp* y *Trypanosoma cruzi* respectivamente, son de las enfermedades más prevalentes causadas por parásitos (1). Debido a que los medicamentos disponibles para ambas enfermedades carecen de la efectividad deseada y pueden causar efectos colaterales severos, es necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas. Recientes estudios ponen de manifiesto excelente actividad antimicrobiana, anticancerígena, antituberculosa y antiprotozoaria entre otras de compuestos derivados de quinoxalinas (2), en particular de los derivados de quinoxalinas 1,4 di-*N*-óxidos por lo cual se propone que diversas sustituciones en la estructura pueden ser potenciales leishmanicidas y tripanocidas (3).

El objetivo es evaluar la actividad tripanocida y leishmanicida *in vitro* de derivados de quinoxalinas.

Metodología. Se evaluaron un total de 39 compuestos: 29 derivados de quinoxalinas 1,4 di-*N*-óxidos, 3 derivados de quinoxalinas 1-*N*-óxidos y 7 derivados de quinoxalinas reducidas, sintetizados en el CBG-IPN (Reynosa, Tamps). Se determinó la actividad leishmanicida de los compuestos a 5 µg/mL en promastigotes de *L. (L.) mexicana* (MNYC-BZ/62/M379/ATCC) por medio de citometría de flujo se detectó el efecto sobre la morfología celular (FSC vs. SSC) y viabilidad celular (yoduro de propidio), como fármaco de referencia se utilizó anfotericina B. El efecto tripanocida se determinó a 50 µg/mL en tripomastigotes sanguíneos de la cepa *T. cruzi* INC-5 por el método de Pizzi, como fármacos de referencia se utilizaron nifurtimox y benznidazol. En ambos casos se seleccionaron los compuestos con mejor actividad y se evaluaron a diferentes concentraciones para obtener la concentración letal 50 (CL50). Finalmente, el efecto citotóxico se evaluó en la línea celular de macrófagos J774 por el método colorimétrico con azul alamar.

Resultado. Siete de los 39 compuestos mostraron actividad leishmanicida, el compuesto líder fue el T-086 seguido del T-085 (Tabla 1), sin embargo el compuesto T-073 mostró menor efecto citotóxico en macrófagos J774 y por lo tanto tiene índice mayor de selectividad.

En el caso de la evaluación tripanocida, cinco compuestos mostraron un importante efecto activo, incluso por debajo de los fármacos de referencia; se repite el liderato de los compuestos T-086 y T-085 (en el mismo orden) y aparecen dos nuevos compuesto T-101 y T-102 que no son de interés como leishmanicidas; por otra parte hay cuatro compuestos de impotancia leishmanicida sin efecto *T. cruzi*

Tabla 1. Compuestos con efecto leishmanicida y tripanocida

Compuesto	Tipo de quinoxalina	Actividad leishmanicida CL50 [µg/mL]	Actividad tripanocida CL50 [µg/mL]	Citotoxicidad CC50 [µg/mL]
T-069	Q1,4dNO	5.01 ± 0.23	>50	8.86 ± 0.33
T-070	Q1,4dNO	5.43 ± 0.23	>50	9.27 ± 0.32
T-072	Q1,4dNO	5.69 ± 0.20	>50	9.63 ± 0.31
T-073	Q1,4dNO	7.16 ± 0.36	>50	26.86 ± 1.28
T-085	Q1,4dNO	4.46 ± 0.35	23 ± 3.1	8.67 ± 0.42
T-086	Q1,4dNO	4.34 ± 0.51	10.5 ± 2.9	8.34 ± 0.54
T-101	Q1,4dNO	> 10	45.1 ± 3.3	8.76 ± 0.43
T-102	Q1,4dNO	> 10	36 ± 4.6	10.02 ± 0.41
T-116	Q1,4dNO	4.90 ± 0.23	69 ± 4.3	9.37 ± 0.43
Anf B	No aplica	0.19 ± 0.22	No aplica	48.12 ± 0.23
Nfx	No aplica	No aplica	88.4 ± 5.3	138.8 ± 12.1
Bnz	No aplica	No aplica	67.2 ± 4.8	521.2 ± 18.4

Conclusiones. Los compuestos con mejor actividad para ambos parásitos corresponden a derivados de quinoxalinas 1,4 di-*N*-óxidos; los compuestos derivados de quinoxalinas 1-*N*-óxido y los derivados de quinoxalinas reducidas no mostraron efecto. Los compuestos T-085, T-086 y T-116 tienen actividad en ambos tripanosomátidos, sin embargo los demás compuesto activos también son de interés al mostrar selectividad hacia un parásito u otro.

Bibliografía.

- Hotez, P. J., Bottazzi, M. E., Franco-Paredes, C., Ault, S. K., Periago, M. R. (2008). The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *Neglec Top Diss.*, 2(9), e300.
- Vicente, E., Villar, R., Solano, B., Berruguete, A., Ancizu, S., Silanes, S. P., Monge, I. (2007). *An. Real Acad. Nal.Farm.* Derivados de 1, 4-di-*N*-óxido de quinoxalina y enfermedades olvidadas. 73(4):927-945.
- Villalobos-Rocha, J. C., Sánchez-Torres, L., Noguera-Torres, B., Segura-Cabrera, A., García-Pérez, C. A., Bocanegra-García, V., Rivera, G. (2014). Anti-*Trypanosoma cruzi* and anti-leishmanial activity by quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-*N*-oxide derivatives. *Parasitol Res* 113(6):2027-2035.