

QUÍMICA MEDICINAL 2019
Cronograma preliminar

JUEVES 5 SETIEMBRE - 17:30 HS
Sala 3 Ballroom P2

Coordinan:

Gloria Serra, Gianella Facchin, Andrea Medeiros

.....

Resúmenes seleccionados

#224 - **Virginia López et al.** Hacia un nuevo fármaco para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas y cardiovasculares

#85 - **Gonzalo Scalese et al.** Nuevos compuestos de vanadio con ligandos bioactivos, potenciales agentes antiparasitarios

.....

Expositores:

Ignacio Carrera - Facultad de Química, Universidad de la República, icarrera@fq.edu.uy
[CVUy](#)

Ibogaína y alcaloides de la iboga: Preparación y estudios biológicos sobre su potencial antiadictivo y antidepresivo

La ibogaína es un potente alcaloide psicodélico con actividad reportada de reducir la adicción a drogas de abuso en estudios observacionales con seres humanos. Estos efectos han sido comprobados en modelos pre-clínicos en roedores, donde reduce la autoadministración de cocaína, opiáceos, alcohol y nicotina. Sin embargo, el potente efecto psicodélico del alcaloide, así como su alta afinidad por los canales de potasio hERG del miocardio, han impedido su desarrollo como fármaco. El mecanismo de acción detrás de los efectos anti-adictivos de la ibogaína no ha sido elucidado.[1] Una hipótesis reciente, vincula dichos efectos a la capacidad del alcaloide de promover la expresión del factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) en el cerebro medio de roedores, el cual promueve el mantenimiento, reparación y protección de neuronas dopaminérgicas.[2] En este trabajo llevamos a cabo la preparación de una biblioteca estructuralmente diversa de alcaloides de la iboga utilizando dos estrategias diferentes: síntesis orgánica enantioselectiva usando dienodios quirales como materiales de partida y procedimientos semisintéticos a partir de voacangina aislada de la corteza de la raíz de Voacanga africana. Con esta biblioteca se hizo un cribaje fenotípico para la liberación de GDNF en la línea de glioma C6, y de cultivo primario de astrocitos de cerebro de rata, encontrándose líderes promisorios. A su vez se presentarán colaboraciones realizadas con

investigadores de Facultad de Medicina y el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, para profundizar el estudio sobre el efecto psicodélico generado por ibogaína, su capacidad de alterar la expresión de factores neurotróficos en zonas dopaminérgicas del cerebro y su efecto sobre la fisiología cardíaca en modelos animales. De esta manera se espera identificar blancos biológicos para promover nuevos ciclos de química medicinal.

[1] Alper, K. Alkaloids Chem Biol 56, 1-38 (2001)

[2] He, D.Y., et al; 2006 Faseb J .20, 2420-2422.



Alan Talevi (Argentina) - Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

[CV](#)

Parabenos: una "nueva" clase de agentes anticonvulsivantes y neuroprotectores

La epilepsia es el segundo desorden crónico más frecuente del sistema nervioso central, afectando a aproximadamente el 1% de la población mundial, incidencia que se duplica en países del hemisferio sur. Pese a la introducción de diez fármacos antiepilépticos de última generación en la última década, la proporción de pacientes que no controlan las crisis epilépticas con la medicación disponible se ha mantenido en alrededor del 30%, siendo por otro lado, fundamentalmente, tratamientos sintomatológicos.

En 2007 reportamos la identificación in silico de la actividad anticonvulsiva de los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico (parabenos), tradicionalmente utilizados como conservantes antimicrobianos. Posteriormente, se ha profundizado su caracterización farmacológica, demostrando sus efectos neuroprotectores en combinación con diazepam o levetiracetam en el modelo de status epilepticus inducido por litio-pilocarpina, estudios que condujeron a la obtención de una patente de invención en 2018. Se avanzó por otra parte en la elucidación del mecanismo de acción de esta familia de compuestos, el cual involucra bloqueos tónico, dependiente del uso y dependiente del estado, y bloqueo dependiente de la frecuencia de la isoforma Nav1.2 del canal de sodio operado por voltaje. Observamos, además, que la potencia de los compuestos de esta serie se incrementa con la longitud del residuo alcohólico de la función éster. La comparación de su actividad in vitro y su actividad in vivo permitió orientar la síntesis de nuevos análogos de parabenos que se hipotetiza poseerían mayor estabilidad metabólica.

Marcelo A. Comini

Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas, Institut Pasteur de Montevideo

mcomini@pasteur.edu.uy

[CVUy](#)

Fluorescencia y bioluminiscencia aplicadas a estudios de fase temprana del descubrimiento de fármacos contra tripanosomátidos

Las leishmaniasis, Chagas y la enfermedad del sueño son enfermedades zoonóticas causadas por tripanosomátidos, las cuales constituyen un serio problema de salud pública en varios países del mundo. Los fármacos disponibles para el tratamiento de estas enfermedades son limitados en cuanto a número, eficacia, seguridad y costos. El descubrimiento de fármacos contra estas enfermedades continúa siendo liderado por laboratorios académicos, debido al escaso interés económico de la industria farmacéutica.

El desarrollo de fármacos es un proceso laborioso y costoso que involucra diferentes etapas. La “etapa temprana” de este proceso incluye la validación del blanco molecular, la identificación y optimización de inhibidores del crecimiento de los patógenos así como los estudios preclínicos de toxicidad y eficacia terapéutica en modelos animales.

Con el objetivo de generar herramientas que permitan acelerar la caracterización funcional de blancos moleculares así como la identificación y desarrollo racional de compuestos con potencial farmacológico contra infecciones causadas por tripanosomátidos, nuestro laboratorio ha generado líneas celulares reporteras fluorescentes y bioluminiscentes de las principales especies de tripanosomátidos.

Las líneas transgénicas fueron producidas mediante ingeniería genética, integrando al genoma de los patógenos las secuencias que codifican para las versiones redox-sensibles de distintas proteínas fluorescentes (GFP y mRuby2) o de la luciferasa. Ambos tipos de biosensores permiten el monitoreo en tiempo real, in situ y de manera no invasiva de parásitos viables tanto en cultivos como en animales infectados. Los biosensores fluorescentes permiten además estimar el estado redox intracelular.

En esta charla se presentará el desarrollo y caracterización de dichas líneas reporteras y se brindarán ejemplos de su aplicación a la validación de blancos moleculares in vitro e in vivo así como a la identificación y caracterización del modo de acción de compuestos activos contra tripanosomátidos.

.....
Manuel Ibarra - Facultad de Química - UDeLaR

[CVUy](#)

Incorporando el potencial de la farmacometría en investigación básica y aplicada

La farmacometría ha sido definida como la ciencia de la farmacología cuantitativa. Brevemente, se basa en el desarrollo de modelos computacionales mecanicistas que integran: (i) propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un principio activo, (ii) aspectos biofarmacéuticos del medicamento, (iii) características del paciente además de (iv) progreso de la enfermedad; con los objetivos de interpretar, describir y predecir procesos bioquímicos, fisiológicos y patológicos involucrados en la interacción medicamento-organismo y de esta

manera establecer finalmente tratamientos farmacológicos seguros y eficaces. A nivel mundial, la farmacometría se ha consolidado como una especialidad obligatoria en investigación farmacéutica, apoyando el desarrollo de nuevos medicamentos desde el descubrimiento de fármacosen adelante. A nivel regional se perfila como una herramienta con enorme potencial para apoyar la investigación e innovación tanto a nivel básica como aplicada a la optimización de tratamientos y al desarrollo de especialidades farmacéuticas. Se presentarán líneas de investigación desarrolladas en Uruguay, incluyendo el estudio de la reabsorción de fármacos en el organismo por vía entérica, el desarrollo de modelos *bottom-up* para predecir el perfil farmacocinético de medicamentos y el desarrollo de modelos para individualización de posologías en la práctica clínica. Se pretende transmitir el enorme potencial que posee este enfoque, así como las perspectivas de aplicación en la región.