

Nuevos enfoques racionales para el tratamiento del mal de Chagas y la Leishmaniasis.

Dr. Gustavo Benaim

**Lab de Biofísica. Instituto de Biología Experimental,
Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela.**

&

**Lab. de Señalización Celular y Bioquímica de Parásitos.
Instituto de Estudios Avanzados (IDEA).**

RESUMEN

Los parásitos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania sp.* generan el mal de Chagas y la leishmaniasis respectivamente, las cuales actualmente representan un grave problema de salud pública a nivel mundial. Respecto al mal de Chagas, las drogas actualmente disponibles son el nifurtimox y el benznidazol, las cuales presentan muchos efectos secundarios y son inefectivas en la fase crónica. Hemos demostrado que la amiodarona, un anti-arritmico de uso frecuente, posee una alta efectividad sobre *T. cruzi* (1), y también sobre *L. mexicana* (2), especialmente si se combina con la miltefosina (3), droga de uso actual contra la leishmaniasis. El mecanismo de acción es a través de la desestabilización de la homeóstasis intracelular del Ca^{+2} y la inhibición de la síntesis de ergosterol. En los tripanosomatidios dos organelos contribuyen con la regulación del Ca^{2+} intracelular: un gran mitocondrion, capaz de acumular grandes cantidades de Ca^{2+} , energizado por el gradiente electroquímico de H^+ a través de la membrana mitocondrial, y unas vacuolas acídicas denominadas acidocalcisomas, involucradas en la bioenergética del parásito (4). La amiodarona mostró un efecto sinérgico con el posaconazol, potente inhibidor de la síntesis de ergosterol, sobre *T. cruzi*. (1). Sin embargo, la amiodarona presenta efectos secundarios, debido a la presencia de yodo en su estructura. Recientemente, se sintetizó un derivado de esta droga, el cual no presenta yodo. Se trata de la dronedarona, la cual ha sido aprobada por la FDA. Hemos demostrado que la dronedarona presenta mayor capacidad parasiticida que su precursor, tanto sobre *T. cruzi* (5) como sobre *L. mexicana* (6), mostrando una potencia mucho mas elevada contra este último parásito (7). Mas recientemente, se determinó que un antibiótico que ha superado exitosamente las pruebas clínicas contra la tuberculosis resistente, el SQ-109, presenta un marcado efecto paracitosida, tanto para *T. cruzi* (8) como para *L. mexicana* (9). Su mecanismo de acción en estos parásitos también esta relacionado con la perturbación de la regulación del Ca^{2+} intracelular.

Finalmente, hemos identificado la presencia de un canal de Ca^{2+} en la membrana plasmática de estos parásitos, similar al canal de Ca^{2+} voltaje dependiente tipo L de humanos (L-VGCC), con la diferencia que el de parásitos se abre con el esfingolípido

esfingosina (10). Muy recientemente logramos demostrar que la miltefosina ejerce su potente efecto sobre estos parásitos a través de su acción directa sobre este canal y sobre los acidocalcisomas (11). Todos estos resultados tomados en conjunto nos permiten sugerir que un excelente blanco terapéutico para estas parasitosis lo constituye la perturbación de su regulación del Ca^{2+} intracelular (4).

Referencias:

- 1.- Benaim, G., Sanders, J.M., García-Marchan, Y., Colina, C., Lira, R., Caldera A.R., Payares, G., Sanoja, C., Burgos, J.M., Leon-Rossell, A., Concepcion, J.L., Schijman, A.G., Levin, M., Oldfield, E., Urbina, J.A. (2006) Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with posaconazol *J. Med. Chem.* 49: 892 - 899
- 2.- Serrano-Martín, X., García-Marchan, Y., Fernandez, A., Rodriguez, N. Rojas, H., Visbal, G. y Benaim, G. (2009) Amiodarone destabilizes the intracellular Ca^{2+} homeostasis and the biosynthesis of sterols in *Leishmania mexicana*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53: 1403-1410
- 3.- Serrano-Martín, X., Payares, G., DeLucca, M., Martinez, J.C., Mendoza-León, A. y Benaim, G. (2009) Amiodarone and Miltefosine Synergistically Induce Parasitological Cure of Mice Infected with *Leishmania mexicana*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53: 5108-5113
- 4.- Benaim, G. y Garcia, C R. S. (2011). Targeting Ca^{2+} homeostasis as the therapy of Chagas' disease and leishmaniasis. *Trop. Biomed.* 28: 471- 481
- 5.- Benaim, G., Hernandez-Rodriguez, V. Mujica, S., Plaza-Rojas L., Silva, M.L., Parra, N., Garcia-Marchan, Y., Paniz-Mondolfi, A. y Uzcanga, G.(2012) In vitro anti-*Trypanosoma cruzi* activity of dronedarone, a novel amiodarone derivative with an improved safety profile. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56: 3720 – 3725
- 6.- Benaim, G., Casanova, P., Hernandez-Rodriguez, V., Mujica-Gonzalez, S., Parra-Gimenez, N., Plaza-Rojas, L., Concepcion, J.L., Liu, Y.L., Oldfield, E., Paniz-Mondolfi, A., y Suarez, A.I. (2014) Dronedarone, an Amiodarone Analog with an Improved Anti-*Leishmania mexicana* Efficacy. *Antimicrob. Agents Chemother* 58: 2295 – 2303
- 7.- Benaim, G. y Paniz Mondolfi A.E. (2012) The Emerging Role of Amiodarone and dronedarone in Treatment of Chronic Chagasic Cardiomyopathy. *Nature Rev. Cardiol.* 9: 605-609
- 8.- Veiga-Santos, P., Li, K., Lameira, L., de Carvalho, T.M., Huang, G., Galizzi, M., Shang, N., Li, Q., Gonzalez-Pacanowska, D., Hernandez-Rodriguez, V., Benaim, G., Guo, R.T., Urbina, J.A., Docampo, R., de Souza, W. y Oldfield, E. (2015) SQ109: A New Drug Lead for Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 59: 50 – 61
- 9.- García-García, V., Oldfield, E. y Benaim, G. , (2016) Inhibition of *Leishmania mexicana* Growth by the Tuberculosis Drug SQ109. *Antimicrob Agents Chemother.* 60: 6386-6389

10.- Benaim, G., García-Marchán, Y., Reyes, C., Uzcanga, G. y Figarella, K. (2013) Identification of a sphingosine-sensitive Ca^{2+} channel in the plasma membrane of *Leishmania mexicana*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430: 1091-1096

11.- Pinto-Martinez, A., Rodriguez-Durán, J., Serrano-Martin, X., Hernandez-Rodriguez, V. Benaim, G. (2018) Mechanism of action of miltefosine on *Leishmania donovani* involves the impairment of acidocalcisome function and the activation of the sphingosine-dependent plasma membrane Ca^{2+} Channel. *Antimicrob Agents Chemother.* 62: 1-10