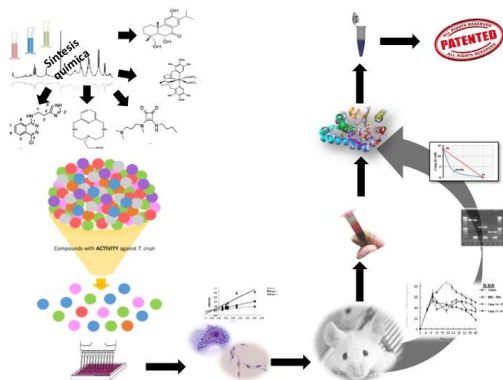


## **APLICACION DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR EN LA BÚSQUEDA DE COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A LA INFECCIÓN POR TRYPANOSOMA CRUZI EN MODELO MURINO.**



### **Resumen**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la enfermedad de Chagas es una infección parasitaria, sistémica, crónica, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Con más de 8 millones de personas infectadas (y más 100 millones en riesgo de infectarse) es una de las enfermedades parasitarias más importantes a nivel mundial. No existe vacuna y los tratamientos actuales tienen muchos efectos secundarios y una limitada actividad restringida a la fase aguda de la infección.

En esta tesis doctoral se han estudiado cinco familias concretas de diferentes naturalezas químicas: N,N'-Squaramidas, phthalazines, abietic acid derivatives, tetradentated polyamines, Scorpian-like azamacrocycles; con objeto de ver la actividad que presentan frente al parásito tanto in vitro, en diferentes formas celulares del parásito, así como frente a cultivos de células de mamífero con objeto de determinar el índice de selectividad específico; como in vivo, en un modelo murino con estudios sobre la fase aguda y crónica de la enfermedad. Se han incluido estudios post mortem y estudios de los potenciales mecanismos de acción de estos nuevos compuestos. El objetivo esencial de este trabajo ha sido siempre la búsqueda de alternativas al tratamiento actual. Durante la tesis se han realizado tres estancias en el extranjero en centros de alto prestigio internacional como la Universidad de Heidelberg, Alemania (3 meses); la London School of Hygiene and Tropical Medicine, en Reino Unido (3 meses), y finalmente en la Universidad de Georgia en Estados Unidos (6 meses).

Los resultados obtenidos se resumen en varias conclusiones acerca del potencial uso como agentes tripanocidas de estos compuestos, los puntos a mejorar en esta línea de investigación, así como qué directrices futuras podríamos seguir para dar un paso más allá en los estudios de fase preclínica en un futuro inmediato. Cabe también destacar que, muchas de estas familias de compuestos han sido protegidas bajo patente y existe el compromiso de seguir mejorando sus propiedades fármaco-cinéticas y los protocolos de trabajo con objeto de alcanzar mejores resultados.

### **Algunas de las aportaciones más importantes derivadas de esta Tesis doctoral**

- Olmo F, Costas M, Marín C, Rosales MJ, Martín-Escolano R, Cussó O, Gutierrez-Sánchez R, Ribas X, Sánchez-Moreno M. Tetradentate polyamines as efficient metallodrugs for Chagas disease treatment in murine model. *J Chemother.* 2016 Jun 2:1-11.
- Olmo F, Cussó O, Marín C, Rosales MJ, Urbanová K, Krauth-Siegel RL, Costas M, Ribas X, Sánchez-Moreno M. In vitro and in vivo identification of tetradentated polyamine complexes as highly efficient metallodrugs against *Trypanosoma cruzi*. *Exp Parasitol.* 2016; 164:20-30.
- Olmo F, Gómez-Contreras F, Navarro P, Marín C, Yunta MJ, Cano C, Campayo L, Martín-Oliva D, Rosales MJ, Sánchez-Moreno M. Synthesis and evaluation of in vitro and in vivo trypanocidal properties of a new imidazole-containing nitrothalazine derivative. *Eur J Med Chem.* 2015; 106, 106 – 119.
- Olmo F, Urbanová K, Rosales MJ, Martín-Escolano R, Sánchez-Moreno M, Marin C. An in vitro iron superoxide dismutase inhibitor decreases the parasitemia levels of *Trypanosoma cruzi* in Balb/c mouse model during acute phase. *Int J Parasitol Drugs.*