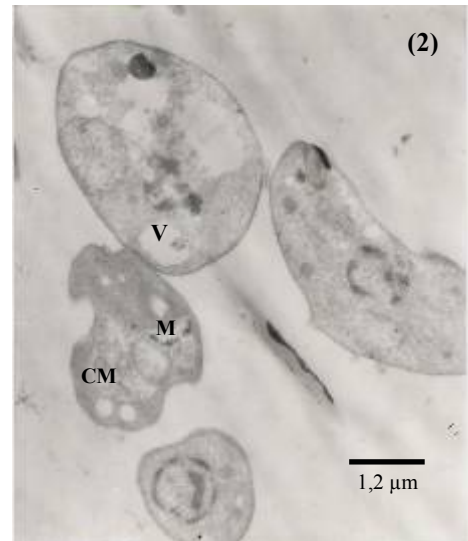
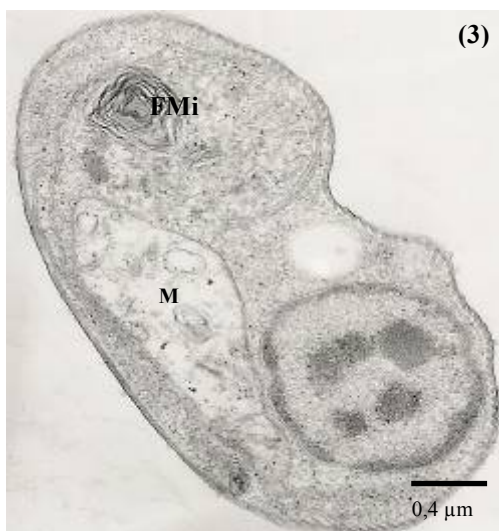


**22-hidrazona-imidazol-2-il-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol: Una nueva alternativa quimioterapéutica con potente actividad Leishmanicida.** Gómez, A<sup>1</sup>; Visbal, G<sup>2</sup>, Álvarez-Aular, A<sup>2</sup>, Arrieche, D<sup>1</sup>, Simoni, Z<sup>1</sup> & Marchan, E<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas-Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Cumaná-Venezuela. CP:6101, AP:251. <sup>2</sup>Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe, Km11, carretera Panamericana, Caracas-Venezuela. email: antoniogomez32@hotmail.com

La leishmaniasis es un grave problema de salud pública mundial, con 350 millones de personas en riesgo, una prevalencia de 12 millones de casos y 80.000 muertes por año (Reportes de la UNDP/WP/WHO, 1998). De la región oriental Venezolana, el estado Sucre donde residimos, ocupa el quinto lugar en prevalencia de dicha enfermedad en los últimos 5 años según cifras oficiales del MSDS. A pesar de los múltiples esfuerzos trans-disciplinarios, todavía no se cuenta con un tratamiento efectivo, de allí que la primera elección quimioterapéutica siga siendo el uso de antimoniales pentavalentes como el estibogluconato de sodio (Pentostan) y el antimoniato de meglumine (Glucantime®), los cuales causan severos efectos tóxicos colaterales, aunados a las dificultades para su aplicación por los largos períodos de tratamiento y los elevados costos (Marchán *et al.* 2000. Rev. Biol. Trop:48(1):31-38). En este sentido, el presente trabajo está basado en la búsqueda de una alternativa quimioterapéutica racional, estudiando para ello el efecto de 22-hidrazona-imidazol-2-il-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol sobre promastigotes de *Leishmania (L.) mexicana* cepa (NR). Los promastigotes fueron mantenidos en fase exponencial de crecimiento a 26°C en medio Schneider's *Drosophila*, suplementado con suero fetal bovino al 5%. Al alcanzar una densidad celular de 10<sup>7</sup> parásitos/ml fueron tratados con 22-hidrazona-imidazol-2-il-5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol, disuelto en DMSO (<1% v/v) a concentraciones finales de 0,5; 1,0; 3,0; 6,0 y 10 $\mu$ M. Las muestras fueron procesadas por métodos convencionales para microscopía electrónica de transmisión y se observaron en un Hitachi-600. Se encontró un efecto antiproliferativo dosis-dependiente; a 10 $\mu$ M el efecto fue letal a las 42 horas (DL<sub>100</sub>), mientras que a las 72 horas, 3 $\mu$ M disminuyó la velocidad del crecimiento en un 50% (IC<sub>50</sub>) y 1 $\mu$ M indujo una reducción de 20% (IC<sub>20</sub>). El estudio ultraestructural de los promastigotes mostró cambios considerables en las biomembranas con las concentraciones subletales. Con la menor (IC<sub>20</sub>), específicamente, se observaron alteraciones sobre la membrana plasmática y la mitocondria. Adicionalmente, se constató presencia de cuerpos multivesiculares en los parásitos tratados. Con la (IC<sub>50</sub>) aparecieron evaginaciones en la membrana plasmática y figuras mielínicas en el citoplasma, asociadas a pérdida de la integridad mitocondrial. Estos resultados posiblemente están relacionados con el bloqueo de la biosíntesis de ergosterol, esteroles indispensables para el crecimiento de los promastigotes, coincidiendo con lo descrito por Urbina *et al.*, 1995 Mol.Biochem.Parasitol:73:199-210, con compuestos como 22-26-azasterol y 24(R,S),25-epiminolanosterol combinados con ketoconazol sobre la enzima  $\Delta^{24,(25)}$ -esteroles-metil-transferasa de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*, enzima clave que no poseen los eucariotes superiores. Estos hallazgos son muy alentadores en la búsqueda de nuevas alternativas quimioterapéuticas para la leishmaniasis y por ende, constituyen las bases racionales para el establecimiento del mecanismo molecular de acción de la hidrazona evaluada, requisito para la realización de los ensayos *in vivo* con modelos experimentales, previo a los ensayos definitivos en humanos.



1) Promastigote de *Leishmania (L.) mexicana* sin tratamiento. Núcleo (N), Mitocondria (M), Bolsa flagelar (BF). 2) Promastigotes de *Leishmania (L.) mexicana* tratados con 1 µM (IC<sub>20</sub>) de 22-hidrazona-imidazol-2-il-5α-pregnan-3β-ol: Vacuolas (V), Cuerpos Multivesiculares (CM) y Mitocondria.



3) Promastigote de *Leishmania (L.) mexicana* tratados con 3 µM (IC<sub>50</sub>) de 22-hidrazona-imidazol-2-il-5α-pregnan-3β-ol. Mitocondria (M), Figuras mielínicas (FMi). 4) Promastigotes de *Leishmania (L.) mexicana* tratados con 3 µM (IC<sub>50</sub>) de 22-hidrazona-imidazol-2-il-5α-pregnan-3β-ol: Evaginación de la membrana plasmática (Flecha).

### Referencias

- Marchán, *et al*, 2000. *Revista.Biología.Tropical*:48(Supl1)31-38.
- Urbina, *et al*, 1995. *Molecular.Biochemical.Parasitology*:73: 199-210.
- UNDP/WB/WHO, Report, 1998. Final vision of 21 century. Ginebra. 41-45.