



EN BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS CONTRA PARÁSITOS HUMANOS

Diana Ortiz, Universidad de Ciencias de la Salud de Oregón, ortizd@ohsu.edu

Las enfermedades transmitidas por vectores son trastornos causados por agentes patógenos, entre ellos los parásitos, en el ser humano y representan más del 17% de todas las enfermedades infecciosas. Más de 1000 millones de casos y más de 1 millón de defunciones se reportan en todo el mundo cada año como consecuencia de enfermedades transmitidas por vectores, tales como el paludismo, esquistosomiasis, tripanosomiasis africana humana, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, etc. En lo que respecta a la enfermedad de Chagas, el paludismo, la esquistosomiasis y la leishmaniasis, la Organización Mundial para la Salud ha puesto en marcha programas de control en los que se utilizan medicamentos donados o subvencionados aunque muchos de los tratamientos actuales presentan efectos colaterales secundarios para el individuo. Aunado a esto, la resistencia a los antiparasitarios arriesga la prevención y el tratamiento eficaces de un número cada vez mayor de infecciones causadas por parásitos. Los nuevos mecanismos de resistencia se extienden a escala internacional y constituyen una amenaza creciente para la salud pública mundial que requiere la adopción de medidas por parte de todos los sectores gubernamentales y de la sociedad en general. Por ejemplo, la aparición de cepas resistentes de *Plasmodium falciparum* (agente causal del paludismo) a múltiples fármacos incluyendo la artemisina, es un problema urgente que compromete la lucha contra el paludismo en el mundo. Si no disponemos de antiparasitarios eficaces, muchos tratamientos están condenados al fracaso y representan riesgos muy importantes. Resulta imperativo entonces, la búsqueda de nuevos fármacos que interactúen con múltiples blancos, que tengan mecanismos de acción diferentes y cuyos efectos secundarios sean menores.

Para subsistir, los parásitos de los géneros *Plasmodium spp.*, *Leishmania spp.* (causante de leishmaniasis) y *Trypanosoma spp.* (causante de la enfermedad de Chagas y tripanosomiasis humana), etc., dependen de la adquisición de nutrientes provenientes de sus huéspedes. Estos nutrientes son adquiridos en muchos casos, empleando proteínas transportadoras específicas localizadas en la membrana plasmática del parásito que median el transporte de nutrientes tales como la glucosa. En *Plasmodium*, el transportador de glucosa ha sido identificado como una proteína esencial en los diferentes estadios del ciclo biológico. Este transportador representa el blanco perfecto para identificar compuestos químicos que inhiban su función y que comprometan la sobrevivencia del parásito. En este proyecto, se reporta la identificación de compuestos químicos que inhiben el transportador de glucosa de *Plasmodium falciparum* (PfHT1) siguiendo el formato de cribado de alto rendimiento (HTS por sus siglas en inglés). Para cumplir este objetivo se utilizó un banco que comprende 700 000 compuestos químicos y el sistema de expresión heterólogo knockout de *Leishmania* Δ *Imxgt*- que carece de los genes que codifican para los transportadores de glucosa endógenos y permiten la expresión episomal de *PfHT1*. El análisis sistemático de los compuestos identificados los define como candidatos prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos contra el paludismo. En paralelo, utilizando la misma línea celular se lograron identificar compuestos que inhiben el crecimiento intracelular de la forma infecciosa de *Leishmania*, el amastigote.

Recientemente, los transportadores de glucosa de *Trypanosoma* se están evaluando como posibles blancos para la identificación de nuevos fármacos que a futuro puedan ser empleados para tratar la enfermedad de Chagas así como la tripanosomiasis africana humana.