

Tratamiento

MALARIA

Selección de extractos anti-*Plasmodium* para la evaluación de la genotoxicidad basada en la expresión de los genes *RAD51C*, *cistatín A*, *P53* y *Nrf2* en la línea celular HepG2

Claudia Barbosa, Jhon Toro, Adriana Pabón, Silvia Blair
Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. La malaria se ha tratado con diversos medicamentos que actúan sobre estadios eritrocitarios del parásito *Plasmodium* spp. Entre ellos se encuentran quinina, mefloquina, cloroquina, artemisinina y sus derivados el artemether y el artesunato. Sin embargo, el tratamiento de la malaria es aún uno de los mayores retos para los programas de control debido al fenómeno de resistencia del parásito contra los medicamentos, lo que ha llevado a buscar nuevas alternativas terapéuticas que permitan mejorar el control de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo fue seleccionar extractos con actividad anti-*Plasmodium* de plantas reportadas como antipalúdicas por la medicina tradicional en Colombia, con el fin de evaluar posteriormente su genotoxicidad basada en la expresión de los genes *RAD51C*, *Cistatín A*, *P53* y *Nrf2* en la línea celular HepG2, para garantizar que no causen daño genético en humanos.

Materiales y métodos. Para los ensayos de actividad anti-*Plasmodium*, se empleó el método radioisotópico con hipoxantina con tritio en la cepa Nf54 de *Plasmodium falciparum*. Se evaluaron 40 extractos etanólicos de plantas antipalúdicas y se consideraron promisorios aquéllos cuya IC_{50} fuera menor de 15 ug/ml, la cual se calculó mediante regresión no lineal con el software GraphPad Prism.

Resultados. De 40 extractos etanólicos evaluados, 8 presentaron un efecto anti-*Plasmodium* significativo *in vitro* con unas IC_{50} entre 2,5 y 13 ug/ml, a los cuales se les evaluará la genotoxicidad basada en la expresión de los genes *RAD51C*, *Cistatín A*, *P53* y *Nrf2* en la línea celular HepG2.

Conclusiones. Los 8 extractos etanólicos con actividad anti-*Plasmodium* significativa, son considerados como antipalúdicos promisorios,

por lo que continúan en estudio con ensayos de genotoxicidad *in vitro* en la línea celular HepG2, con el fin de garantizar la seguridad toxicológica para su utilización en humanos.

• • •

Efecto de dehidroepiandrosterona sobre la sensibilidad de *Plasmodium falciparum* a los antipalúdicos y su relación con el metabolismo del glutatión

Lina Zuluaga¹, Erika Garrido¹, Natalia Yepes¹, Sergio Parra², Silvia Blair¹

¹ Grupo Malaria, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción. Los fármacos que disminuyen el glutatión reducido tienen efecto anti-*Plasmodium* y potencian la acción de los antipalúdicos. La dehidroepiandrosterona inhibe la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y podría reducir el glutatión reducido intracelular; por esto tiene un potencial efecto contra *Plasmodium* spp.

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar el efecto anti-*Plasmodium* de la dehidroepiandrosterona, determinar el estadio sensible de *P. falciparum*, medir el efecto sobre el metabolismo del glutatión y establecer el tipo de interacción farmacológica con los antipalúdicos cloroquina, amodiaquina, mefloquina y dihidroartemisinina.

Materiales y métodos. Para los ensayos de actividad anti-*Plasmodium*, determinación del estadio sensible e interacción farmacológica *in vitro*, se empleó el método fluorométrico con SYBR® Green I. La actividad enzimática de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa se midió por espectrofotometría, y la cuantificación de glutatión total y glutatión reducido se llevó a cabo por HPLC. Se calcularon las concentraciones inhibitorias 50 (IC_{50}) mediante regresión no lineal en los ensayos de actividad biológica y actividad enzimática; los análisis estadísticos se hicieron mediante pruebas paramétricas de Dunnet. Para evaluar el efecto sobre el glutatión reducido, se empleó la prueba t de Student y se calcularon las concentraciones

inhibitorias fraccionales (FIC) para establecer el tipo de interacción farmacológica (FIC \leq 0,5, sinergismo; FIC $>$ 4, antagonismo, y FIC $>$ 0,5 a 4, no interacción).

Resultados. La dehidroepiandrosterona presenta un efecto anti-*Plasmodium in vitro* de baja potencia (IC₅₀ 130 μ M) y los estadios más sensibles de *P. falciparum* a esta hormona son los trofozoítos maduros y los esquizontes. La dehidroepiandrosterona inhibe la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa del eritrocito sano y reduce el glutatión reducido del parásito y del eritrocito. No

se encontraron interacciones sinérgicas entre dehidroepiandrosterona y los antipalúdicos (en todas las combinaciones FIC entre 1,46 y 2,02).

Conclusiones. La dehidroepiandrosterona no puede considerarse un compuesto promisorio en antipalúdicos, pero este trabajo demarca una ruta factible para estudiar los análogos de la dehidroepiandrosterona que presenten una mayor potencia, interacciones favorables con antipalúdicos y ausencia de efectos sobre el eritrocito.

• • •