

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Diseño, síntesis y optimización de nuevos agentes leishmanicidas

Proyecto PID2022-136307OB-C21

En el marco del proyecto arriba indicado, se propone la realización de una Tesis Doctoral que estará encuadrada en una de las líneas actualmente en desarrollo en el grupo de investigación. El trabajo estará focalizado en el diseño, síntesis y evaluación de nuevos fármacos destinados al tratamiento de la *Leishmaniasis*.

La leishmaniasis es un complejo cuadro patológico producido por la infección por parásitos pertenecientes al género *Leishmania*. Estos organismos unicelulares (protozoos) tienen un ciclo vital caracterizado por dos etapas. Por una parte, se desarrollan extracelularmente en forma de promastigotes flagelados que se localizan en determinadas especies de insectos hematófagos (flebotomos), que actúan de reservorios y vectores de transmisión del parásito a través de sus picaduras. Cuando los mosquitos portadores inoculan el promastigote a un organismo huésped (vertebrado), éstos infectan principalmente a los macrófagos, iniciando la etapa de desarrollo intracelular, caracterizada por la forma amastigote. Los amastigotes se multiplican en el hospedador provocando un cuadro patológico con alto grado de morbilidad y mortalidad.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la leishmaniasis es una amenaza de salud global de primer orden para más de un 20% de la población mundial, siendo considerada la segunda enfermedad causada por parásitos en importancia tras la malaria. La leishmaniasis ha recibido además por parte de la OMS la consideración de enfermedad desatendida (*neglected disease*).

Actualmente, el control de la enfermedad recae en el arsenal quimioterapéutico disponible, existiendo tres familias de fármacos aprobados para su uso clínico, 1) antimoniales pentavalentes; 2) anfotericina B liposomal y 3) Miltefosina, el único fármaco leishmanicida de administración oral. Desgraciadamente, la toxicidad intrínseca, los efectos secundarios asociados y los elevados costes económicos de los tratamientos hacen que el arsenal quimioterapéutico destinado a combatir la leishmania es insuficiente, por lo que el descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos leishmanicidas constituye una urgente necesidad para la sociedad y una tarea prioritaria para la comunidad científica.

El proyecto de investigación propuesto se centra de manera específica en la modificación de un compuesto de referencia (AMPHI-8), identificado previamente por nuestro grupo como inhibidor de Tripanotión Sintetasa de *Leishmania infantum* (LiTryS), un sistema enzimático implicado en el metabolismo redox del protozoo y que constituye una diana molecular de gran interés todavía no suficientemente explorado. El compuesto prototipo, AMPHI-8, destaca por su comportamiento frente a amastigotes de *Leishmania infantum* en cultivo celular, a los que inhibe en concentraciones submicromolares, con un adecuado perfil de seguridad (índice de selectividad >35) (M. Alcón-Calderón *et al.*, *Identification of L. infantum trypanothione synthetase inhibitors with leishmanicidal activity from a (non-biased) in-house chemical library*. Eur. J. Med.Chem., **2022**, 243, 114675). Dado su gran potencial, se pretende profundizar en su mecanismo de acción frente a TryS e identificar además otras posibles dianas involucradas.

El compuesto prototipo AMPHI-8 constituye una estructura privilegiada con un interés intrínseco como agente leishmanicida pero fundamentalmente como prometedor hit a partir del cual desarrollar un programa de Química Médica para la obtención de derivados con propiedades mejoradas.

El principal rasgo distintivo de esta Tesis Doctoral es su carácter interdisciplinar. Así, el/la contratado/a desarrollará fundamentalmente tareas de síntesis química para la obtención de nuevas moléculas, utilizando todas las técnicas de uso habitual en laboratorios de química orgánica (síntesis, purificación y caracterización estructural de compuestos orgánicos). Paralelamente, determinará propiedades físicas (solubilidad, pKa, permeabilidad, etc.) para determinar en etapas tempranas de desarrollo de los agentes su perfil farmacocinético. El contratado también tendrá que familiarizarse con técnicas de modelado molecular (sobre las que sustentar el diseño y optimización de estructuras) y la interpretación de datos biológicos, correlacionando los datos actividad para establecer relaciones estructura-actividad.

El desarrollo del proyecto se llevará a cabo en estrecha colaboración con el grupo del Dr. Antonio Jiménez en Universidad de Alcalá de Henares (UAH), que se encargará de realizar la evaluación frente a leishmania de los compuestos que se obtengan en IQM (metabolismo redox del parásito (TryS) y ensayos sobre amastigotes, axénicos o en cultivo). Para los trabajos de modelización molecular se cuenta además con el apoyo del Dr. Federico Gago, integrante del equipo de trabajo de la UAH y referente en su campo.

En su conjunto, este proyecto representa una excelente oportunidad para desarrollar una Tesis Doctoral garantizando un proceso formativo al máximo nivel.

Programa formativo y medios disponibles.

El grupo de investigación en el que el candidato/a predoctoral desarrollará su que dispone de la experiencia, infraestructura y equipamientos necesarios para garantizar el correcto desarrollo del proyecto. El grupo de investigación dispone además de un amplio conjunto de equipos propios (purificación cromatográfica automatizada, CCTLC, HPLC (analítico y semipreparativo), reactores de microondas, baño de ultrasonidos, sistemas de síntesis en fase sólida, medidores de puntos de fusión, etc.), sistema UHPLC y un equipo de química de flujo H-Cube Pro, lo que amplifica sustancialmente la capacidad de análisis y ejecución de transformaciones químicas.

Los equipamientos comunes del IQM-CSIC quedarán asimismo a disposición del contratado (balanzas, neveras, liofilizadores, etc.). Debe destacarse la existencia de un laboratorio instrumental propio IQM atendido por personal técnico especializado que dispone de HPLC-MS, equipo SIRIUS T3, hidrogenador H-cube mini, etc.

El doctorando tendrá la posibilidad de participar en los programas que ofrece el CSIC desde su gabinete de formación (cursos complementarios) y en los ofrecidos desde el IQM-CSIC. A un completo ciclo de charlas y conferencias, cabe destacar el curso de especialización en Química Médica, con una periodicidad bianual, ofertado como un curso de postgrado focalizado en los aspectos más relevantes de esta disciplina y que se imparte por profesores del IQM.

El trabajo experimental se realizará fundamentalmente en el IQM-CSIC, pero paralelamente, se ofrecerá al contratado, la oportunidad de realizar estancias breves en centros de investigación de reconocido prestigio, nacionales o internacionales, en los que aprender técnicas que complementen su trabajo, aportando además el valor añadido de su posterior incorporación al conjunto de procedimientos del grupo de investigación en IQM-CSIC. Estas estancias revisten un interés adicional al estudiante al permitir la obtención de un doctorado internacional.