

XVIII Simposio Internacional Sobre Enfermedades Desatendidas

Nanoformulaciones de Benznidazol en la infección murina por *Trypanosoma cruzi*.

Rial M.S.¹, Arrúa E.C.^{2,3}, Scalise M.L.¹, Esteva M.I.¹, Salomon C.J.^{2,3,4}, Fichera L.E.^{1,4}

1. Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben", ANLIS/ Malbrán, Ministerio de Salud, Buenos Aires, Argentina; 2. Instituto de Química Rosario, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IQUIR-CONICET), Rosario, Argentina; 3. Área Técnica Farmacéutica, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina; 4. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

Autor de contacto: marcelarial2@hotmail.com.

Introducción. El Benznidazol (R-BNZ) es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de la enfermedad de Chagas principalmente en América Latina, algunos estados de USA y Europa. Esta quimioterapia presenta efectos no deseados sobre los pacientes, tales como dermatitis alérgica, neuropatía y anorexia que podrían estar relacionados con la dosis utilizada. En búsqueda de nuevas formulaciones, con mayor seguridad y eficacia en el control de la infección, recientemente en nuestro laboratorio, hemos mostrado que nanopartículas de BNZ (BNZ-nps) fueron capaces de reducir la infección celular por *T. cruzi* in vitro y que son biocompatibles en términos de toxicidad y efectos hemolíticos. Además, en un estudio preliminar, los ratones infectados con un parásito UDT I, virulento, *T. cruzi* Nicaragua (*TcN*) sobrevivieron en un 100% (Scalise y col., 2016). En este trabajo evaluamos la eficacia de dosis bajas de BNZ-nps aplicadas en la fase aguda y evaluadas durante la fase crónica de infección en el modelo murino y la captación y la vía intracelular de BNZ-nps en células Vero, medida como generación de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Materiales y métodos. Se infectaron ratones C3H/HeN con *TcN* y se trataron en la fase aguda, con 30 dosis diarias de BNZ-nps en concentraciones de 10, 25 o 50 mg/kg/día. La efectividad de los tratamientos se evaluó midiendo la parasitemia por PCR luego de inmunosuprimir con 3 ciclos de 50 mg de ciclofosfamida/kg. La serología se realizó por ELISA y el índice de inflamación de los corazones se analizó mediante histopatología con tinción de hematoxilina-eosina. La producción de ROS se cuantificó usando la sonda fluorescente 2',7'-diclorofluoresceína-diacetato (H2DCFDA).

Resultados.

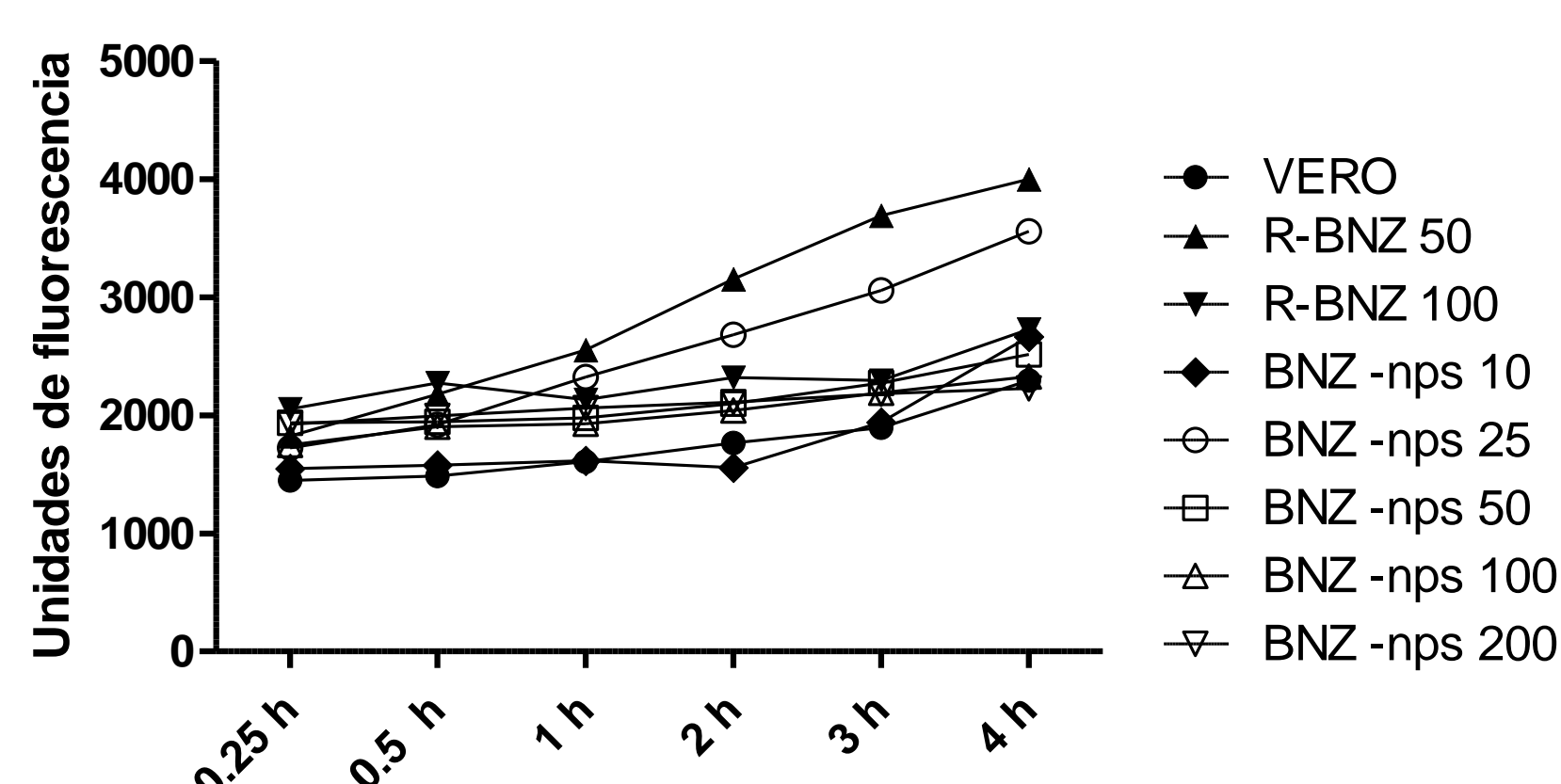
Infección

1000 *TcN* i.p.

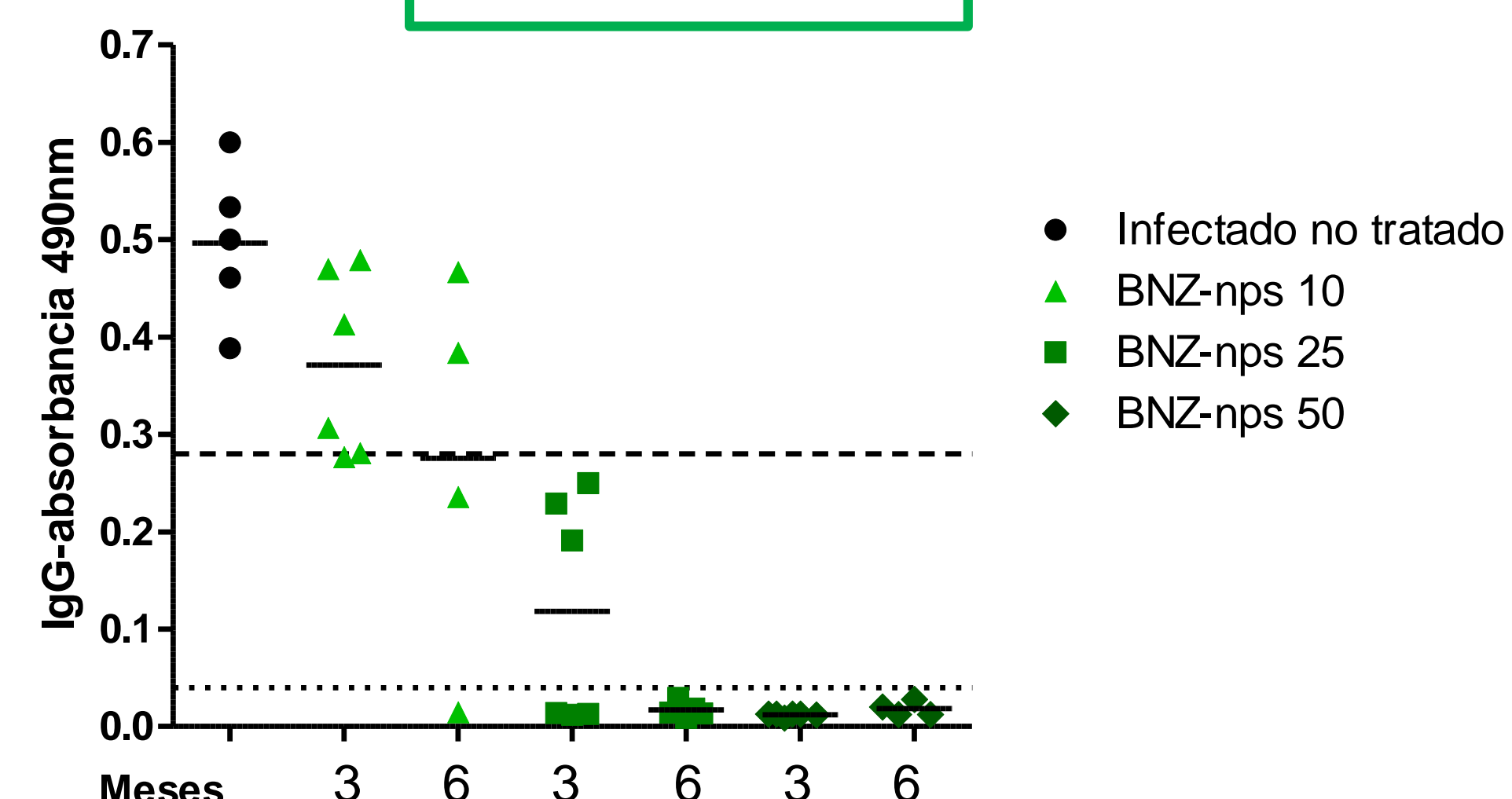


C3H/HeN

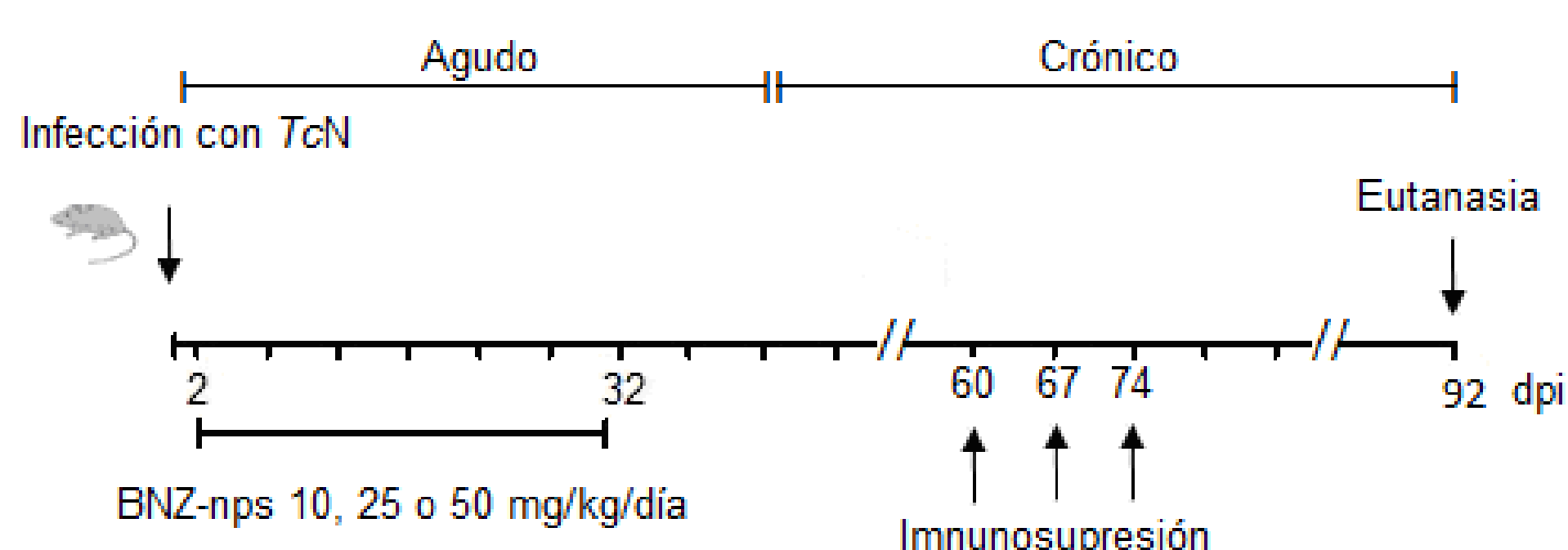
Producción de ROS



Niveles de IgG



Esquema de tratamiento



Sobrevida

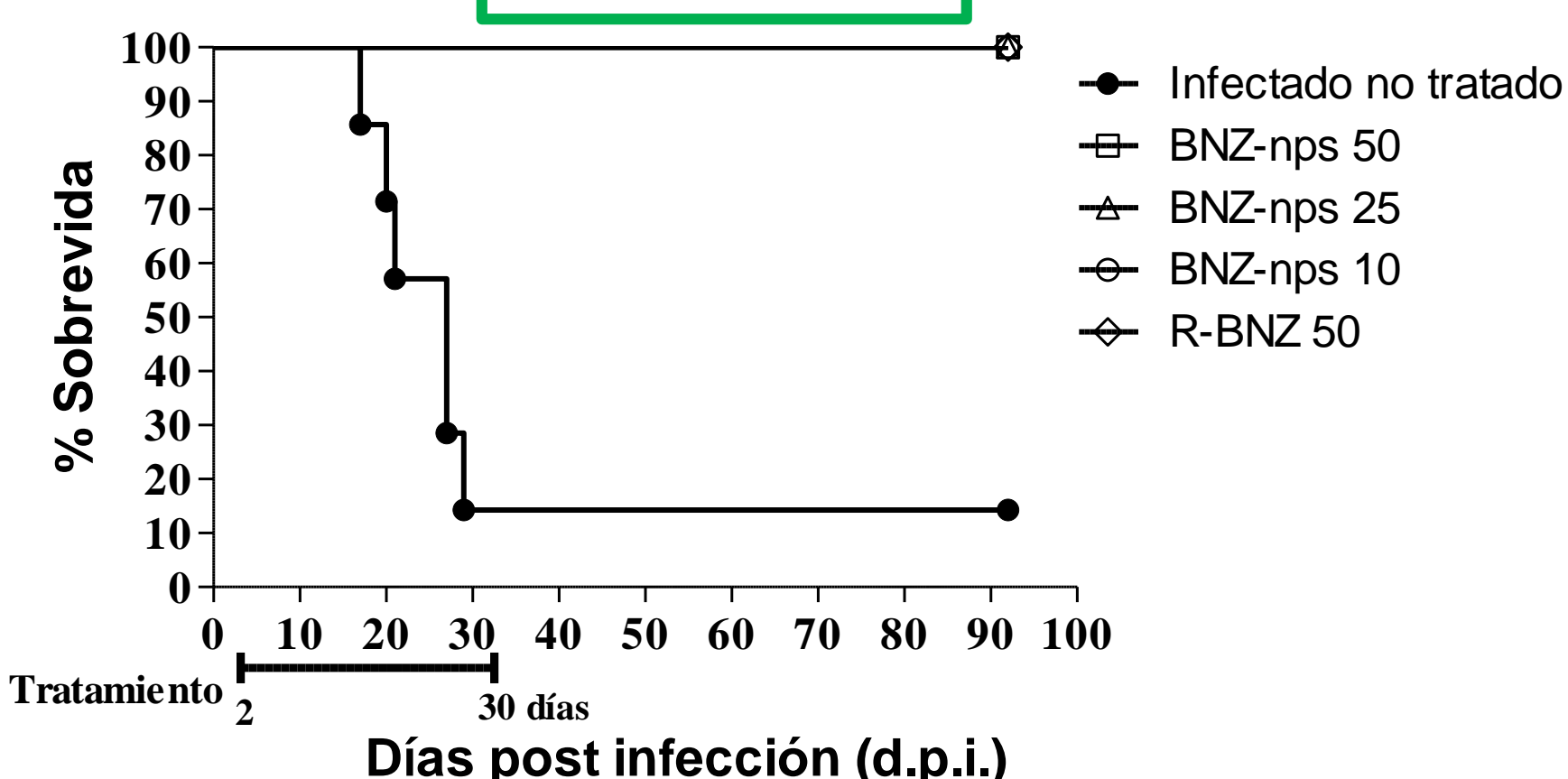


Fig. 1. Curva de supervivencia de ratones C3H/HeN infectados con 1000 tripomastigotes de *TcN*, no tratados y tratados con 30 dosis orales de BNZ-nps.

Los ratones infectados con *TcN* y tratados con 10, 25 o 50 mg/kg/día de BNZ-nps sobrevivieron en un 100%, mientras que los ratones infectados no tratados sólo sobrevivieron en un 15%.

Parasitemia

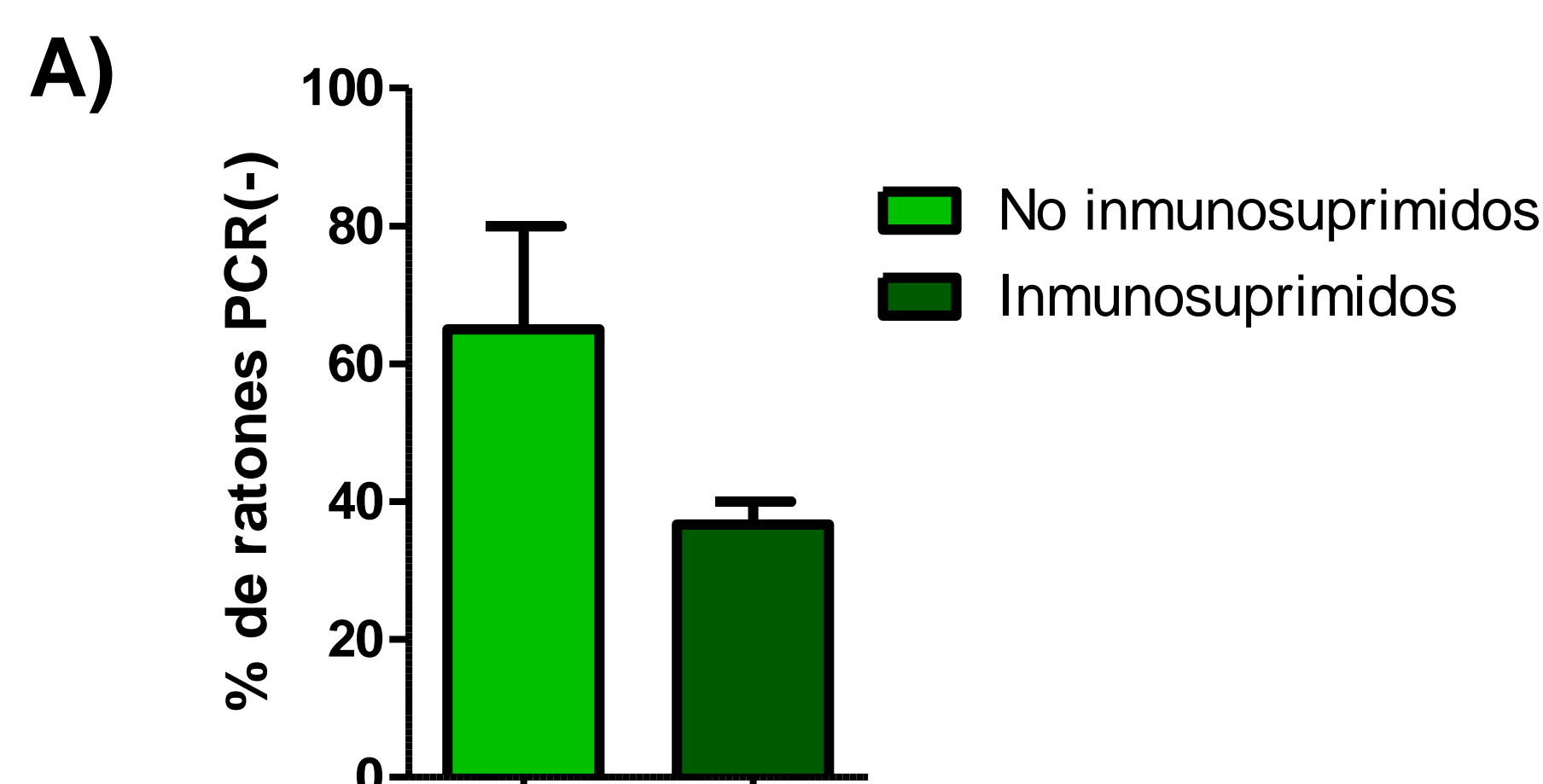
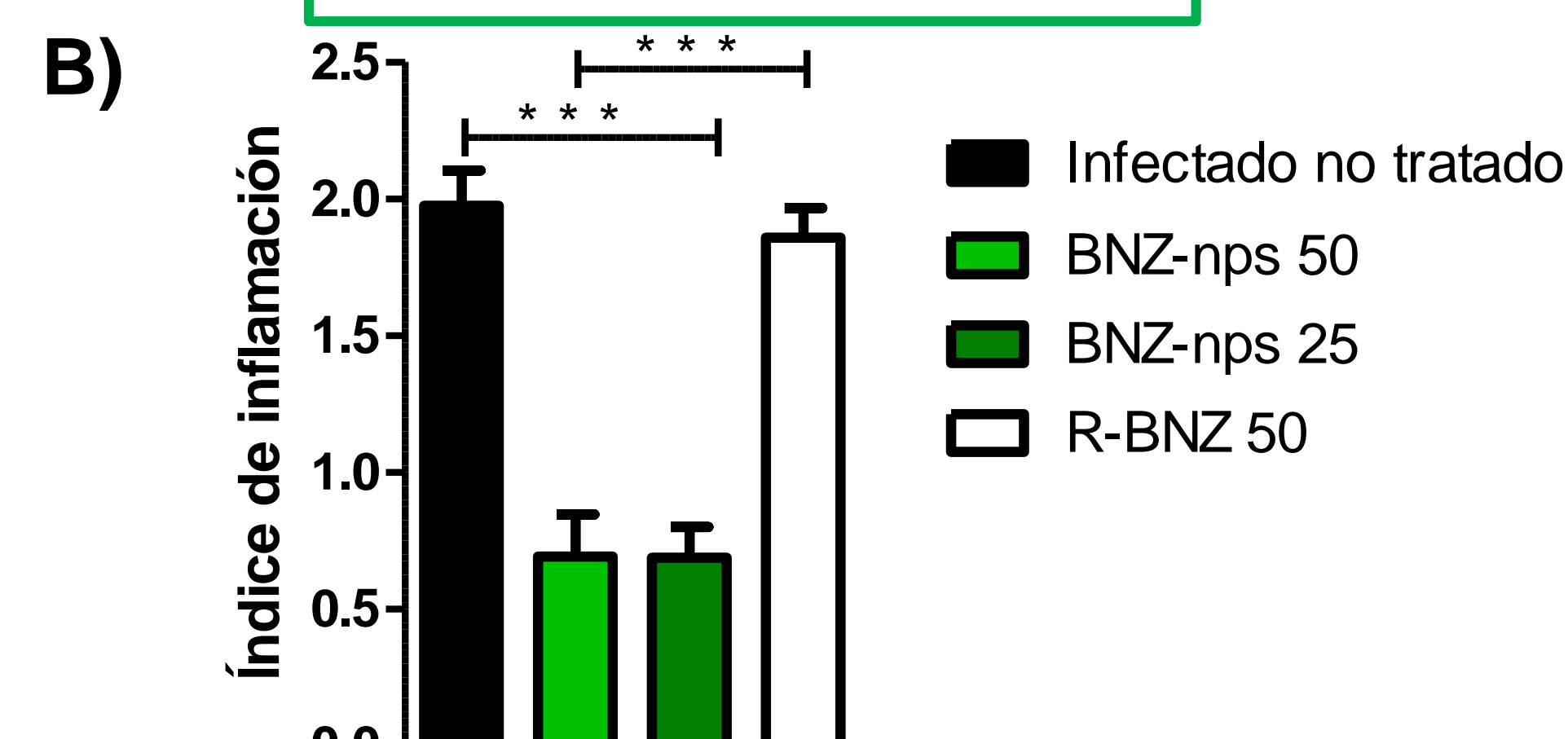


Fig. 4. Evaluación de la parasitemia en sangre por PCR y la inflamación del tejido cardíaco de ratones infectados no tratados y tratados con BNZ-nps (25 and 50 mg/kg/d) o R-BNZ (50 mg/kg/d).

A) Amplificación por PCR de un ADN satélite y **B)** cuantificación de células inflamatorias de los corazones mediante tinción con hematoxilina-eosina.

El 65% de los ratones no inmunosuprimidos tuvieron PCR negativas y los inmunosuprimidos sólo un 36%.

Índice de inflamación



Todos los ratones tratados con BNZ-nps presentaron menor número de infiltrados de células mononucleares y menos cambios estructurales.

Conclusión. El tratamiento con BNZ-nps podría resultar efectivo para tratar en forma más eficiente la infección murina, disminuyendo la cantidad de BNZ administrada en función de la traslación futura a pacientes.