MACROCICLOS PEPTÍDICOS COMO COMPUESTOS BIOACTIVOS PROMETEDORES

Catherine Fagundez,[1] Laura Posada,[1] Stella Peña,[1] Laura Scarone,[1] Diver Sellanes,[1] Camila Irabuena,[1] Anna C. Aguiar,[2] Juliana O. de Souza,[2] Rafael Guido,[2] Lindsay Stewart,[3] Vanessa Yardley,[3] Sabine Ottilie,[4] Elizabeth Winzeler,[4] Francisco-J. Gamo,[5] Laura Sanz,[5] Tarrick Qahash,[6] Manuel Llinás,[6] Durcilene Silva,[7] Hironobu Hojo,[8] **Gloria Serra**[1]

1) Lab. de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay
gserra@fq.edu.uy
2) Instituto de Fisica, Universidade de San Pablo, San Pablo, Brasil.

Palabras claves: ciclopéptidos, antimaláricos, herbicidas

En los últimos años, los macrociclos peptídicos han sido foco de atención en el desarrollo de nuevos fármacos. Estos compuestos pueden adoptar conformaciones bioactivas, tienen selectividad aumentada frente a receptores y gozan de una mayor estabilidad metabólica que sus análogos abiertos. Por otro lado, a medida que aumenta el peso molecular de los ciclopéptidos, se dificulta mantener su solubilidad acuosa y su lipofilia en niveles adecuados que les permitan atravesar las membranas biológicas.

En nuestro grupo hemos tomado como desafío la investigación de ciclopéptidos bioactivos conteniendo N-metil aminoácidos. Estos aminoácidos, promueven cambios conformacionales de los ciclopéptidos según el medio en el que se encuentren, facilitando la permeación a través de membranas.

Se realizó la síntesis de péptidos por SPPS (Síntesis de Péptidos en Fase Sólida) y la macrociclación en solución o en fase sólida.[1] Posteriormente, se evaluaron los compuestos contra el estadío intraeritrocítico de *P. falciparum*. Siete compuestos mostraron EC_{50} subnanomolar o nanomolar y una alta selectividad. Se presentarán estudios de metabolómica, de determinación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas y de evaluación *in vivo* como antimaláricos. Dos ciclopéptidos mostraron eficacia *in vivo* pero baja biodisponibilidad, lo que nos impulsó a realizar nuevas investigaciones que permitieron obtener nanopartículas poliméricas conteniendo ciclopéptidos activos con el fin de evaluarlas *in vitro* e *in vivo*.

Por otro lado, desde el año 2020 nos encontramos trabajando en un proyecto de síntesis de ciclopéptidos análogos a productos naturales como herbicidas e inhibidores de cianobacterias, obteniendo buenos resultados en su evaluación biológica. [2]

Referencias

[1] i) Fagundez, C.; Sellanes, D.; Peña, S.; Scarone, L.; Aguiar, A. C. C.; de Souza, J. O.; Guido, R. V. C.; Stewart, L.; Yardley, V.; Ottilie, S.; Winzeler, E.; Gamo, F. –J.; Sanz ; L. M.; Serra G. L. *ACS Med. Chem. Lett.,* **2019**, *10*, 137. ii) Serra, G.; Posada, L.; Hojo, H. *Chem. Commun*. **2020**, *56*, 956.

[2] i) Irabuena, C.; Posada, L.; Rey, L.; Scarone, L.; Davyt, D.; Villalba, J.; Serra, G. *Molecules* **2022**, *27*, 7350. ii) Posada, L.; Rey, L.; Villalba, J.; Colombo, S.; Aubriot, L.; Badagian, N.; Brena, B.; Serra, G. *ChemistrySelect*, **2022**, *7*, 1956.