

## **Identificación de compuestos inhibidores de la enzima Cisteína Sintasa de *Trypanosoma cruzi* con potencial actividad tripanocida para el desarrollo de una terapia selectiva contra este parásito**

Pardo-Rodriguez Daniel<sup>1,3</sup>; Robles Jorge<sup>1</sup>; Romero Ibeth<sup>2</sup>; Cuervo Claudia<sup>3</sup>; Tellez Jair<sup>4</sup>; Mejía Sol M.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Fitoquímica Universidad Javeriana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. \*[sol.mejia@javeriana.edu.co](mailto:sol.mejia@javeriana.edu.co)

<sup>2</sup>Escuela de pregrados, Dirección Académica, Vicerrectoría de Sede, Universidad Nacional de Colombia, Sede, De La Paz. Colombia.

<sup>3</sup>Grupo de Enfermedades Infecciosas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

<sup>4</sup>Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, Sede, Bogotá.

El tratamiento de la Enfermedad de Chagas (ECh), causada por *Trypanosoma cruzi*, requiere de nuevos agentes tripanocidas dada las limitaciones de los fármacos empleados, como dosis altas y efectos secundarios severos. En la presente investigación, se identificaron *in silico* compuestos que pueden ser potenciales inhibidores de la enzima cisteína sintasa de *T. cruzi* (TcCS), enzima importante para la viabilidad del parásito. TcCS fue modelada por homología tomando la enzima CS dimérica de *Leishmania mayor* usando Swiss-model. El modelo mostró 93,2% de residuos en regiones favorecidas. Los servidores TACC y DockThor permitieron identificar 500 posibles ligandos, de los cuales 300 presentaron afinidades mayores a -8,5 kcal/mol y a las cuales se les realizó re-docking utilizando Autodock-vina. Los fármacos Elbasvir, Glecaprevir y Glecaprevir-derivado presentaron las mayores afinidades, con valores entre -11,1 y -11,5 kcal/mol. Se observó acoplamiento en el bolsillo catalítico donde se sitúa el cofactor de la enzima CS, el fosfato de piridoxal (PLP), sugiriendo una posible actividad inhibitoria. Cálculos de dinámica molecular empleando Gromacs, 100 ns y T=310 K, para evaluar la estabilidad de los complejos formados por los tres fármacos, muestran mayor estabilidad para Glecaprevir-TcCS, seguido de Elbasvir-TcCS. Tras el análisis de ocupancia, se observó que ambos complejos se estabilizan principalmente con puentes de hidrógeno con los residuos Tyr308, Gly231 y Ser81, descritos como indispensables para el acoplamiento del PLP. Glecaprevir y Elbasvir son fármacos antivirales aprobados para el tratamiento del virus de la hepatitis mediante dosificación oral, por lo que el reposicionamiento de estos fármacos aprovecha los conocimientos de biodisponibilidad y perfil de seguridad, lo que, a su vez, supone un mayor potencial para su nueva exploración en el uso terapéutico contra la ECh. Adicionalmente, según una variedad de estudios, el antiviral Glecaprevir ha mostrado muy buena actividad frente a COVID-19 y frente al virus de inmunodeficiencia humana.