



# Curriculum Vitae

## Javier Alejandro VARELA UBILLOS



Actualizado: 24/04/2017

Publicado: 20/07/2017

**Sistema Nacional de Investigadores**

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas

Categorización actual: Iniciación

Ingreso al SNI: Activo(01/06/2016)

## Datos generales

### Información de contacto

E-mail: [jvarelaubillos@gmail.com](mailto:jvarelaubillos@gmail.com)

Teléfono: 099245407

### Institución principal

Laboratorio de Química Orgánica, Grupo de Química Medicinal / Facultad de Ciencias - UDeLaR / Universidad de la República / Uruguay

### Dirección institucional

Dirección: Facultad de Ciencias - UDeLaR / Iguá 4225 / 11400 / Montevideo / Montevideo / Uruguay

Teléfono: (+00598) 25258618

Fax: 25250749

E-mail/Web: [jvarelaubillos@gmail.com](mailto:jvarelaubillos@gmail.com) / [organica.fcien.edu.uy](http://organica.fcien.edu.uy)

## Formación

### Formación concluida

#### Formación académica/Titulación

##### Posgrado

2012 - 2016

Doctorado

Doctorado en Química (UDELAR-PEDECIBA)

Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República, Uruguay

Título: Búsqueda de actividad anti-Trypanosoma cruzi en plantas del Uruguay

Tutor/es: Hugo Cerecetto, Mercedes González

Obtención del título: 2016

Becario de: Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay

Palabras clave: anti-Trypanosoma cruzi; Baccharis; Hydrocotyle bonariensis

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica /

Fitoquímica

##### Grado

2007 - 2011

Grado  
Licenciatura en Bioquímica  
Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Título:* Fraccionamiento bioguiado del extracto etanólico de *Aristeguetia glutinosa* 'Matico' y elucidación estructural del principio activo anti-Trypanosoma cruzi.  
*Tutor/es:* Hugo Cerecetto; Mercedes González  
*Obtención del título:* 2011  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica /  
Química Médica  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química /  
Antiparasitarios

## Formación complementaria

### Cursos corta duración

06 / 2015 - 07 / 2015

Desarrollo de terapias novedosas para la inflamación crónica  
Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* Inflamación  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

04 / 2014 - 04 / 2014

Workshop Metabolomics  
Leiden University , Holanda  
*Palabras clave:* nmr-based metabolomics  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

01 / 2014 - 02 / 2014

XX Escuela de Verano de Química Medicinal y Farmacología  
Universidade Federal do Rio de Janeiro , Brasil  
*Palabras clave:* Química Medicinal  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

09 / 2013 - 11 / 2013

Botánica III  
Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* Botánica  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Ciencias de las Plantas, Botánica

05 / 2013 - 07 / 2013

Introducción a los fitoterápicos  
Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* Fitoterápicos  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

03 / 2013 - 07 / 2013

Botánica II  
Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* Botánica  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Ciencias de las Plantas, Botánica

03 / 2013 - 07 / 2013

Química de los Productos Naturales  
Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* Productos Naturales  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

07 / 2012 - 07 / 2013

Profundización en Química Orgánica  
Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay  
*Palabras clave:* Química Orgánica  
*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica /  
Productos Naturales

05 / 2013 - 05 / 2013	Metabolismo Secundario Vegetal Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> metabolismo secundario vegetal <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales
11 / 2012 - 12 / 2012	Biología Molecular de Tripanosomátideos Institut Pasteur de Montevideo, Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Trypanosoma cruzi <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología molecular de tripanosomatideos
08 / 2012 - 12 / 2012	Profundización en Química Analítica Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Química Analítica <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Analítica
10 / 2011 - 11 / 2011	I Escuela Internacional de Química Medicinal y Farmacología Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Química Medicinal <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica
10 / 2010 - 03 / 2011	Laboratorio de Química Bio-Orgánica Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Química Bio-Orgánica <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Bio-Orgánica
08 / 2010 - 12 / 2010	Fisiología Vegetal Facultad de Ciencias - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Fisiología Vegetal <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Fisiología, Bioquímica y Biología Molecular Vegetal
08 / 2010 - 12 / 2010	Botánica Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Botánica <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Ciencias de las Plantas, Botánica
08 / 2010 - 12 / 2010	Farmacognosia Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Farmacognosia <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales
08 / 2010 - 10 / 2010	Nutrición Animal Facultad de Veterinaria - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Nutrición Animal
03 / 2010 - 05 / 2010	Elucidación estructural de compuestos orgánicos Facultad de Química - UDeLaR, Universidad de la República , Uruguay <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica

## Otras instancias

2012	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminarios del Grupo de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, UDELAR  <i>Institución organizadora:</i> Uruguay <i>Palabras clave:</i> Química Medicinal <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química
2011	Seminarios <i>Nombre del evento:</i> Seminario del Grupo de Química Medicinal, Laboratorio de Química Orgánica  <i>Institución organizadora:</i> Grupo de Química Medicinal , Uruguay <i>Palabras clave:</i> Química Medicinal <i>Areas del conocimiento:</i> Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química

- 2016  
Orgánica  
Ciencias Médicas y de la Salud / Otras Ciencias Médicas / Otras Ciencias Médicas / Medicina Química  
Congresos  
*Nombre del evento:* BrazMedChem 2016  
*Institución organizadora:* Brasil  
*Palabras clave:* Quimica Medicinal  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica
- 2015  
Congresos  
*Nombre del evento:* 4to Encuentro Nacional de Química  
*Institución organizadora:* Uruguay  
*Palabras clave:* Química Médica  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos
- 2013  
Congresos  
*Nombre del evento:* Sao Paulo Advanced School Bio-Organic Chemistry  
*Institución organizadora:* Brasil  
*Palabras clave:* Bio-Organic  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Bio-Orgánica
- 2013  
Congresos  
*Nombre del evento:* 3 Encuentro Nacional de Química  
*Institución organizadora:* Uruguay  
*Palabras clave:* Química  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica
- 2012  
Congresos  
*Nombre del evento:* XIV Congreso de la Sociedad Uruguaya de Biociencias  
*Institución organizadora:* Sociedad Uruguaya de Biociencias , Uruguay  
*Palabras clave:* Biociencias  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica
- 2011  
Congresos  
*Nombre del evento:* XX Congreso Italo-latinoamericano de Etnomedicina SILAE. Fortaleza, Brasil  
*Institución organizadora:* Sociedad Latinoamericana de Etnomedicina , Brasil  
*Palabras clave:* Etnomedicina; Productos Naturales  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica /
- 2012  
Fitoquímica  
Simposios  
*Nombre del evento:* Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas  
*Institución organizadora:* Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay  
*Palabras clave:* Enfermedad de chagas  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Trypanosoma cruzi
- 2015  
Otros  
*Nombre del evento:* Webinar  
*Institución organizadora:* The Scientist Webinars , Estados Unidos  
*Palabras clave:* Natural products  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales
- 2014  
Otros  
*Nombre del evento:* Webinar  
*Institución organizadora:* The Scientist Free Webinar Series , Estados Unidos  
*Palabras clave:* Natural products  
*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

# Construcción institucional

## Idiomas

Español

Entiende (Muy Bien) / Habla (Muy Bien) / Lee (Muy Bien) / Escribe (Muy Bien)

Inglés

Entiende (Bien) / Habla (Regular) / Lee (Bien) / Escribe (Regular)

Portugués

Entiende (Regular) / Habla (Regular) / Lee (Regular)

## Áreas de actuación

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Fitoquímica

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales/Metabolómica de plantas

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

## Actuación Profesional

### Cargos desempeñados actualmente

Desde: 04/2016

Asistente de Laboratorio , (Docente Grado 2 Interino, 30 horas semanales) , Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

### Universidad de la República , Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

#### Vínculos con la institución

05/2010 - 02/2011, *Vínculo:* Ayudante de laboratorio, No docente (15 horas semanales)

04/2011 - 10/2013, *Vínculo:* Ayudante de laboratorio, Docente Grado 1 Interino, (20 horas semanales)

09/2011 - 08/2012, *Vínculo:* Iniciación a la Investigación ANII, No docente (20 horas semanales)

06/2010 - 05/2011, *Vínculo:* Pasante de laboratorio, No docente (20 horas semanales)

03/2013 - 02/2015, *Vínculo:* Beca maestría ANII, No docente (30 horas semanales)

11/2013 - 03/2015, *Vínculo:* Asistente de Laboratorio, Docente Grado 2 Interino, (16 horas semanales)

*04/2015 - 03/2016, **Vínculo:** Beca de Finalización de Doctorado de la Comis, No docente (30 horas semanales)*

07/2015 - 12/2016, *Vínculo:* Asistente de Laboratorio, Docente Grado 2 Interino, (10 horas semanales)

*04/2016 - Actual, **Vínculo:** Asistente de Laboratorio, Docente Grado 2 Interino, (30 horas semanales)*

#### Actividades

03/2015 - Actual

Dirección y Administración , Facultad de Ciencias , Grupo de Química Medicinal

Tutor Proyecto PAIE 2015

12/2015 - Actual

Líneas de Investigación , Grupo de Química Medicinal - Instituto de Química Biológica , Facultad de Ciencias

Estudio del perfil químico de variedades de Cannabis sativa mediante metabolómica por 1H RMN durante el proceso de floración , Coordinador o Responsable

05/2014 - Actual

Líneas de Investigación , Grupo de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, UdelaR.

Metabolómica de Plantas , Integrante del Equipo

05/2010 - Actual

Líneas de Investigación , Grupo de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, UdelaR.

Química Médica - Citotoxicidad , Integrante del Equipo

05/2010 - Actual

Líneas de Investigación , Grupo de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, UdelaR.

Búsqueda, investigación y desarrollo de Productos Naturales bioactivos , Integrante del Equipo

05/2010 - 12/2016

Líneas de Investigación , Grupo de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, UdelaR.

Química Médica - Desarrollo de fármacos antichagásicos , Integrante del Equipo

03/2016 - Actual

Docencia , Grado

Laboratorio de Química Orgánica , Asistente , Licenciatura en Bioquímica

08/2014 - Actual

Docencia , Grado

Química Orgánica I, Química II , Asistente , Licenciatura en Bioquímica

08/2011 - Actual

Docencia , Grado

Laboratorio de Química Bio-Orgánica , Asistente , Licenciatura en Bioquímica

10/2014 - 10/2014

Docencia , Grado

Docente curso 'II Escuela Antártica', módulo 'Recursos Naturales de la Antártida en la identificación de nuevos metabolitos secundarios' , Invitado

07/2014 - 07/2014

Docencia , Grado

Extracción de moléculas orgánicas bioactivas. Curso corta duración: 2 semanas , Responsable

04/2015 - 05/2015

Pasantías , Universidad de Leiden, Holanda , Departamento de Metabolómica, Instituto de Biología.

Pasantía de investigación. Aplicación de metabolómica por 1H-RMN a los datos obtenidos en el marco del doctorado en Química en curso.

04/2014 - 05/2014

Pasantías , Departamento de Metabolómica, Universidad de Leiden, Holanda.

Pasantía de investigación. Capacitación en técnica de metabolómica de plantas mediante Resonancia Magnética Nuclear.

03/2012 - 04/2012

Pasantías

Pasantía de investigación en el Instituto de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Tropical, Asunción – Paraguay. Entrenamiento en técnicas de evaluación biológica in vivo de un modelo de enfermedad de Chagas agudo.

09/2016 - 09/2016

Extensión , Facultad de Ciencias

Feria Latitud Ciencias 2016. Participación stand IQB

11/2015 - 11/2015

Extensión , Facultad de Ciencias

Feria ExpoEduca, representando a la Facultad de Ciencias en la Intendencia Municipal de Montevideo

09/2014 - 09/2014

Extensión , Feria Latitud Ciencias, organizada por Facultad de Ciencias, Intendencia de

Participación stand IQB

09/2014 - 09/2014

Extensión , Feria Latitud Ciencias, organizada por Facultad de Ciencias, Intendencia de

Presentación oral 'Qué son los olores de las plantas, condimentos, etc..'

Sistema Nacional de Investigadores

Sistema Nacional de Investigadores



posteriormente, en el material seco de la planta encontramos principalmente algunas de sus formas activas neutras (9-THC, CBD, CBG y CBC). En este trabajo estudiaremos la biosíntesis de los fitocannabinoides durante el proceso de floración de la planta acompañado de ensayos de actividad anti-inflamatoria in vitro. Para el estudio de la biosíntesis de los fitocannabinoides se realizan pequeñas extracciones de flores en distintos momentos de la floración de la planta y se cuantifican sus componentes. A estas muestras se le realizan ensayos de actividad anti-inflamatoria in vitro que se combinan mediante metabolómica de plantas con la información analítica de cuantificación. La aplicación de la técnica de metabolómica de plantas nos permitirá identificar el momento preciso del desarrollo de la flor para la obtención del perfil químico óptimo para aplicaciones medicinales con componentes no psicoactivos. Además la técnica nos permitirá estudiar el posible sinergismo entre los fitocannabinoides principales y los componentes terpenoides de la Cannabis sativa.

*Equipos:* Mercedes González(Integrante); Bruno Musetti(Integrante); Leonor Thomson(Integrante)

*Palabras clave:* cannabinoids acids; Cannabis sativa

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Metabolómica de Plantas

*Título:* Metabolómica de Plantas

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Se realizan estudios de la variabilidad del perfil químico mediante Resonancia Magnética Nuclear de plantas del Uruguay y estudia su relación con la actividad biológica de las mismas. Se trabaja en colaboración con el departamento de metabolómica de la Universidad de Leiden, Holanda.

*Equipos:* Hugo Cerecetto(Integrante); Mercedes González(Integrante); Young Hae Choi(Integrante)

*Palabras clave:* nmr-based metabolomics

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales/Metabolómica de plantas

*Título:* Química Médica - Citotoxicidad

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Evaluación de la citotoxicidad de compuestos de síntesis orgánica, inorgánicos y de origen natural frente a eritrocitos. Se evalúa la interacción de dichos compuestos con la membrana del eritrocito determinando la hemoglobina liberada.

*Equipos:* Hugo Cerecetto(Integrante); Mercedes González(Integrante)

*Palabras clave:* Citotoxicidad

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Título:* Química Médica - Desarrollo de fármacos antichagásicos

*Tipo de participación:* Integrante del Equipo

*Objetivo:* Se trabaja con cultivos de Trypanosoma cruzi determinando IC50 (Concentraciones inhibitorias 50) de compuestos de origen orgánico, inorgánico y de origen vegetal.

*Equipos:* Hugo Cerecetto(Integrante); Mercedes González(Integrante)

*Palabras clave:* fármacos antichagásicos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

## Proyectos

2012 - Actual

*Título:* Búsqueda de actividad anti-Trypanosoma cruzi en plantas del Uruguay., *Tipo de participación:* Integrante del Equipo, *Descripción:* En el marco de mi posgrado he recolectado 82 plantas de diversos orígenes geográficos y en diferentes épocas del año que se han caracterizado botánicamente y se han evaluado sus extractos etanólicos frente a la forma epimastigote de T. cruzi. Las plantas pertenecen a las siguientes especies: Hydrocotyle bonariensis, Baccharis trimera, Baccharis articulata, Baccharis aff. usterii, Taraxacum officinale, Plantago major y Achyrocline satureioides. Se encontró que las muestras de Hydrocotyle bonariensis, Baccharis trimera, Baccharis articulata y Baccharis usterii presentan significativa actividad anti-proliferativa. También se evaluó la actividad citotóxica en células mamíferas de los extractos con relevante actividad biológica para la determinación de la selectividad de los mismos. Se observó que la actividad biológica varía entre muestras de distinto tipo de suelo, por lo que buscamos determinar en cuales condiciones estas especies presentan mayor actividad biológica. También encontramos que en las diferentes estaciones climáticas de nuestra región las plantas modifican su metabolismo secundario produciendo diferentes compuestos químicos en cantidades también variables. El análisis de los cambios en el perfil metabólico de las plantas se realiza mediante la aplicación de la técnica de metabolómica por RMN. La aplicación de esta técnica, con el asesoramiento del Dr. Young Hae Choi de la Universidad de Leiden (Holanda), nos ha permitido identificar la naturaleza química de los principios activos anti-Trypanosoma cruzi así como también inferir las condiciones óptimas para su máxima expresión. Actualmente continuamos con la purificación y elucidación estructural completa de los principios activos.

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 2(Pregrado), 1(Doctorado)

*Equipo:* Mercedes González(Responsable); Hugo Cerecetto Meyer(Responsable); Javier Nargoli(Integrante); Tiago Pérez(Integrante)

*Financiadores:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca



Comisión Académica de Posgrado / Beca

Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Otra

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi; Baccharis; nmr-based metabolomics

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Fitoquímica

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Médicas y de la Salud / Otras Ciencias Médicas / Otras Ciencias Médicas / Medicina Química

2015 - Actual

*Título:* Estudio del perfil químico de variedades de Cannabis sativa mediante metabolómica por 1H RMN durante el proceso de floración, *Tipo de participación:* Coordinador o Responsable, *Descripción:* La Cannabis sativa es usada con fines medicinales y recreacionales desde hace miles de años por el ser humano. En los últimos años se ha incrementado de forma exponencial el uso medicinal de la planta tanto en países que permiten su uso como también en aquellos que aún se mantienen con leyes prohibicionistas al respecto. Actualmente en nuestro país tenemos la posibilidad de profundizar en el estudio del desarrollo del perfil químico de la planta en busca de maximizar su potencial medicinal. Los principios activos de la planta, fitocannabinoides, hacen referencia a una clase de compuestos caracterizados por 21 átomos de carbono que aparecen únicamente en la naturaleza en la especie Cannabis sativa L. Se han descubierto ya más de 90 fitocannabinoides, incluidas sus formas ácidas y neutras, los análogos y otros productos de transformación. La planta sólo es capaz de sintetizar los fitocannabinoides directamente en sus formas ácidas no psicoactivas, y, por lo tanto, los principales fitocannabinoides presentes en el material vegetal fresco son  $\Delta^9$ -THCA, CBDA, CBGA y CBCA. Sin embargo, el grupo carboxilo no es muy estable y se pierde fácilmente en forma de CO<sub>2</sub> bajo la influencia del calor o de la luz, lo que provoca la transformación en las formas neutras activas. Los fitocannabinoides ácidos se descarboxilan parcialmente en el proceso de secado y curado de los cogollos; posteriormente, en el material seco de la planta encontramos principalmente algunas de sus formas activas neutras ( $\Delta^9$ -THC, CBD, CBG y CBC). En este trabajo estudiaremos la biosíntesis de los fitocannabinoides durante el proceso de floración de la planta acompañado de ensayos de actividad anti-inflamatoria in vitro. Para el estudio de la biosíntesis de los fitocannabinoides se realizan pequeñas extracciones de flores en distintos momentos de la floración de la planta y se cuantifican sus componentes. A estas muestras se le realizan ensayos de actividad anti-inflamatoria in vitro que se combinan mediante metabolómica de plantas con la información analítica de cuantificación. La aplicación de la técnica de metabolómica de plantas nos permitirá identificar el momento preciso del desarrollo de la flor para la obtención del perfil químico óptimo para aplicaciones medicinales con componentes no psicoactivos. Además la técnica nos permitirá estudiar el posible sinergismo entre los fitocannabinoides principales y los componentes terpenoides de la Cannabis sativa

*Tipo:* Investigación

*Alumnos:* 1 (Maestría/Magister),

*Equipo:* Mercedes González (Responsable); Bruno Musetti (Integrante); Leonor Thomson (Integrante)

*Palabras clave:* Cannabis; Inflamación

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Metabolómica de Plantas

## Producción científica/tecnológica

Mi trabajo se basa en la investigación y desarrollo de productos naturales bioactivos, en el área de salud humana, basado en la búsqueda de nuevos fármacos para la terapia de enfermedades no resueltas. Mis estudios de posgrado en Química - PEDECIBA - se basaron en la temática Mal de Chagas, específicamente en la búsqueda de nuevos agentes anti-Trypanosoma cruzi en plantas del Uruguay (Baccharis trímpera, Baccharis articulata, Hydrocotyle bonariensis, Taraxacum officinale, Plantago major y Achyrocline satureioides). El objetivo fue disponer de nuevas fuentes de agentes anti-Trypanosoma cruzi de origen natural para su aplicación en el tratamiento de la enfermedad. Esta investigación fue apoyada por la beca de maestría (2013) que me otorgó la ANII y por la beca de finalización de doctorado (2015) que me otorgó la CAP, UdelaR. En este marco de trabajo aplique técnicas de fraccionamiento bioguiado (separación de mezclas), cultivo de células (protozoarios), ensayos de actividad biológica anti-T. cruzi, ensayos de toxicidad in vitro frente macrófagos murinos, ensayos de mutagenicidad (test de Ames), métodos cromatográficos (cromatografía, en columna, en capa fina, HPLC), métodos analíticos (RMN, IR, masas, UV-visible), métodos de cálculo computacional para los estudios teóricos de las propiedades físico-químicas de los compuestos aislados (QSAR), técnicas de modelado para el diseño de fármacos y metabolómica por RMN. Los resultados del trabajo de posgrado me permitieron realizar dos pasantías de investigación en el Departamento de Metabolómica de Plantas de la Universidad de Leiden, Holanda. En las mismas me capacitó en la técnica de metabolómica mediante Resonancia Magnética Nuclear para identificar diferencias significativas entre los perfiles metabólicos (fingerprint) de las plantas y relacionarlos con su variación en la actividad biológica. Esta capacitación me ha permitido comenzar una nueva línea de investigación dentro del Grupo de Química Medicinal del cual formo parte desde el año 2010. En paralelo a la finalización de mi doctorado, comencé una línea de investigación en Cannabis con potenciales aplicaciones

medicinales mediante la combinación de técnicas tradicionales de preparación de extractos con las técnicas novedosas de análisis que desarrolle en el marco de mi doctorado. La apertura normativa de nuestro país para la temática nos permitirá el desarrollo de investigaciones que se realizan en colaboración con laboratorios académicos de primer nivel mundial. Anteriormente, durante el transcurso de la beca de iniciación (2011) que me otorgó la ANII profundicé en el estudio de los mecanismos de acción de dos principios activos anti-T. cruzi que logré purificar a partir del extracto hidro-etanólico de Aristeguieta glutinosa (en mi tesis de grado), realizando estudios de cambio metabólico de T. cruzi por H-RMN y estudios de la modificación de lípidos de membrana de T. cruzi por acción de los principios activos. Este proyecto ha derivado en un aumento en mi producción bibliográfica, he publicado los resultados de este proyecto en revistas arbitradas internacionales como Natural Product Communication (2012) y Molecules (2014). Este trabajo también me permitió realizar una pasantía de investigación en el Instituto de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Tropical, Asunción, Paraguay (2012).

## Producción bibliográfica

### Artículos publicados

#### Arbitrados

Completo

PÉREZ-SILANES, SILVIA; TORRES, E.; ARBILLAGA, L.; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; AZQUETA, A.; MORENO VIGURI, E.

Synthesis and biological evaluation of quinoxaline di-N-oxide derivatives with in vitro trypanocidal activity.. Bioorganic and Medicinal Chemistry, v.: 26 3, p.: 903 - 906, 2016

*Palabras clave:* quinoxaline; anti-T. cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 09680896



SCOPUS

Completo

COUTO, M.; SÁNCHEZ, C.; DÁVILA, B.; MACHÍN, V.; VARELA, J.; ALVÁREZ, G.; CELANO, L.; AGUIRRE-LÓPEZ, B.; TUENA, M.; GÓMEZ-PUYOU, A.; PÉREZ-MONTFORT, R.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

3-H-[1,2] Dithiole as new anti-Trypanosoma cruzi chemotype: biological and mechanism of action studies. Molecules, v.: 20 8, p.: 14595 - 14610, 2015

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 14203049



SCOPUS

Completo

AGUILERA, E.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; SERNA, E.; TORRES, S.; YALLUFF, G.; VERA DE BILBAO, N.I.; AGUIRRE-LÓPEZ, B.; CABRERA, N.; DIAZ MAZARIEGOS, S.; DE GÓMEZ-PUYOU, M.T.; GÓMEZ-PUYOU, A.; PEREZ-MONTFORT, R.; MININI, LUCÍA; MERLINO, A.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; ALVÁREZ, G.

Potent and selective inhibitors of Trypanosoma cruzi triosephosphate isomerase with concomitant inhibition of Cruzipain: Inhibition of parasite growth through multitarget activity. ChemMedChem (E), 2015

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 18607187 ; DOI: 10.1002/cmdc.201500385. 2015



Completo

ALVES, M.; DE QUEIROZ, A.; ALEXANDRE-MOREIRA, M.; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; DORIGUETTO, A.; LANDRE, M.; BARREIRO, E.; MOREIRA LIMA, LIDIA

Design, synthesis and in vitro trypanocidal and leishmanicidal activities of novel semicarbazone derivatives.. European Journal of Medicinal Chemistry (electrónico), v.: 100, p.: 24 - 33, 2015

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 17683254

Completo

Vázquez, K.; Espinosa-Bustos, A.; Soto-Delgado, J.; TAPIA, R.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; SEGURA, R.; PIZARRO, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; PAULINO, M.; SALAS, C.

New aryloxy-quinone derivatives as potential anti-Chagasic agents: synthesis, trypanosomicidal activity, electrochemical properties, pharmacophore elucidation and 3D-QSAR analysis. *RSC Advances*, v.: 5, p.: 65153 - 65166, 2015

Palabras clave: anti-Trypanosoma cruzi

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 20462069



Completo

SCALESE, G.; BENITEZ, J.; ROSTÁN, S.; CORREIA, I.; BRADFORD, L.; VEITES, M.; MININI, LUCÍA; MERLINO, A.; COITIÑO, L.; ESTEFANIA BIRRIEL; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; PESSOA, J.C.; GAMBINO, DINORAH

Expanding the family of heteroleptic oxidovanadium (IV) compounds with salicylaldehyde semicarbazones and polypyridyl ligands showing anti-Trypanosoma cruzi activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2015

Palabras clave: anti-Trypanosoma cruzi

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 01620134 ; DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2015.03.002



Sistema Nacional de Investigadores

Completo

TAPIA, R.; SALAS, C.; Vázquez, K.; ESPINOSA-BUSTOS, C.; SOTO-DELGADO, J.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; PAULINO, M.

Synthesis and biological characterization of new aryloxyindole-4,9-diones as potent trypanosomicidal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.: 24 16, p.: 3919 - 3922, 2014

Palabras clave: anti-Trypanosoma cruzi

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Bio-Organica

ISSN: 09680896



Completo

ALVÁREZ, G.; VARELA, J.; MárQUEZ, P; GABAY, M.; ARIAS RIVAS, C.; CUCHILLA, K.; ECHEVERRIA, G.; PIRO, O.; CHORILLI, M.; LEAL, S.; ESCOBAR, P.; SERNA, E.; TORRES, S.; YALLUFF, G.; VERA DE BILBAO, N.I.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.

Optimization of Antitrypanosomatid Agents: Identification of Nonmutagenic Drug Candidates with in vivo Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.: 57, p.: 3984 - 3999, 2014

Palabras clave: Trypanosoma cruzi

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 00222623



Completo

VARELA, J.; SERNA, E.; TORRES, S.; YALLUFF, G.; VERA DE BILBAO, N.I.; PATRICIO MIÑO; XIMENA CHIRIBOGA; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

In vivo Anti-Trypanosoma cruzi Activity of Hydro-Ethanollic extract and Isolated Active Principles from Aristeguetia glutinosa and mechanism of action studies. *Molecules*, v.: 19, p.: 8488 - 8502, 2014

Palabras clave: diterpenoids anti-Trypanosoma cruzi

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 14203049

The currently available treatments for Chagas disease show limited therapeutic potential and are associated with serious side effects. Attempting to find alternative drugs isolated from Nature as agents against Trypanosoma cruzi has been our goal. Recently, we have demonstrated the in vitro anti-T. cruzi activities of two secondary metabolites isolated from the hydro-ethanollic extract of the aerial parts of Aristeguetia glutinosa (Lam.), (family Asteraceae). These active principles displayed poor hemolytic activity, low toxicity against murine macrophages, and absence of mutagenicity. Herein, proof of concept in vivo studies of the whole hydro-ethanollic extract of the aerial parts of Aristeguetia glutinosa and of the most active component isolated from the hydro-ethanollic extract, i.e., (+)-15-hydroxy-7-labden-17-al, was done in a murine acute model of Chagas disease. Both treatments caused a decrease in the animals' parasitemia. Metabolomic mechanism of action studies were done by 1H-NMR, both on the extract and on the active compounds, examining the effects of the metabolites both on membrane sterol biosynthesis and mitochondrial dehydrogenases, whereby we found that one of the metabolites inhibited the activity of the parasite mitochondrial dehydrogenases and the other inhibited the biosynthesis of parasite membrane sterols. The results are interesting in the context of popular use of plants for the

*treatment of Chagas disease.*



Completo

ALVÁREZ, G.; VARELA, J.; CRUCES, E.; FERNÁNDEZ, M.; GABAY, M.; LEAL, S.M.; ESCOBAR, P.; SANABRIA, L.; SERNA, E.; TORRES, S.; FIGUEREDO THIEL, S.J.; YALLUFF, G.; VERA DE BILBAO, N.I.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.  
Identification of new amide containing thiazole as drug candidate for treatment of Chagas Disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (E)*, 2014

*Palabras clave:* Chagas

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Enfermedades Infecciosas / Química Médica

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 10986596 ; DOI: AAC.03814-14



Completo

BENITEZ, JULIO; CAVALCANTI DE QUEIROZ, A.; ALVES, M.A.; CORREIA, I.; ALEXANDRE-MOREIRA, M.S.; BARREIRO, E.; LIMA, L.M.; VARELA, J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; MORENO, V.; PESSOA, J.C.; GAMBINO, DINORAH  
New oxidovanadium(IV) N-acylhydrazone complexes: Promising antileishmanial and antitrypanosomal agents. *European Journal of Medical Chemistry*, 2013

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / I+D de fármacos

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 02235234



Completo

TORRES, ENRIQUE; MORENO-VIGURI, ELSA; GALIANO, SILVIA; DEVARAPALLY, GOUTHAM; CRAWFORD, P.W.; AZQUETA, AMAIA; ARBILLAGA, LEIRE; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; DI MAIO, R.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; ALDANA, IGNACIO; MONGE, ANTONIO; PÉREZ-SILANES, SILVIA  
Novel quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as new potential antichagasic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry (electrónico)*, v.: 66, p.: 324 - 334, 2013

*Palabras clave:* Chagas disease

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 17683254

Completo

FERNÁNDEZ, M.; VARELA, J.; CORREIA, ISABEL; ESTEFANIA BIRRIEL; CASTIGLIONI, JORGE; MORENO, VIRTUDES; COSTA PESSOA, JOAO; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; GAMBINO, DINORAH  
A new series of heteroleptic oxidovanadium(IV) compounds with phenantroline derivated co-ligands: selective *Trypanosoma cruzi* growth inhibitors. *Dalton Transactions*, v.: 42, p.: 11900 - 11911, 2013

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 14779226 ; DOI: 10.1039/c3dt50512j

[www.rsc.org/dalton](http://www.rsc.org/dalton)



Completo

RIOS, NATALIA; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; MERLINO, A.; PORCAL, W.  
Identification of novel benzimidazole derivatives as anti-Trypanosoma cruzi agents: solid-phase synthesis, structure-activity relationships and molecular docking studies. *Future Medicinal Chemistry (E)*, v.: 5(15), p.: 1 - 14, 2013

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel ; ISSN: 17568927



Completo

VARELA, J.; MARÍA L. LAVAGGI; MAURICIO CABRERA; ALEJANDRA RODRÍGUEZ; PATRICIO MIÑO; XIMENA CHIRIBOGA; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Bioactive-guided identification of labdane diterpenoids from aerial parts of *Aristeguetia glutinosa* Lam. as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. *Natural Product Communications*, v.: 7 (9), p.: 1139 - 1142, 2012

Palabras clave: anti-*T. cruzi* activity; *Aristeguetia glutinosa* Lam.; (+)-15-hydroxy-7-labden-17-al; Labdane diterpenoid

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Fitoquímica

Ciencias Médicas y de la Salud / Otras Ciencias Médicas / Otras Ciencias Médicas / Química Médica

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 1934578X

A bioactive-guided investigation of aerial parts of *Aristeguetia glutinosa* Lam. hydro-ethanolic extract resulted in the purification of two diterpenoids, (+)-15-hydroxy-7-labden-17-al (1) and (+)-13,14,15,16-tetranor-labd-7-en-17,12-olide (2), as the anti-*Trypanosoma cruzi* active principles. The structures of 1 and 2 were determined by UV, IR, one- and two-dimensional NMR, high-resolution mass spectrometry, and chemical transformations. The hydro-ethanolic extract showed anti-*Trypanosoma cruzi* activity (IC<sub>50</sub>= 19.6 µg/mL) whereas the isolated compounds 1 and 2 were near to seven- and one a half-fold (IC<sub>50</sub>= 3.0 and 15.6 µg/mL) respectively, more active than the original extract. Labdene 1, equipotent to the reference compound (Nifurtimox), displayed poor hemolytic activity, low toxicity against murine macrophages, and absence of mutagenicity. These results support the vernacular medicinal use of this plant as an anti-*T. cruzi* agent.



SCOPUS

Sistema Nacional de Investigadores

Completo

PARRILHA, G.L.; DIAS, R.P.; ROCHA, W.R.; MENDES, I.C.; BENITEZ, D.; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; MELO, C.M.L.; NEVES, J.K.A.L.; PEREIRA, V.R.A.; BERALDO, H.

2-Acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their antimony(III) complexes exhibit high anti-trypanosomal activity. *Polyhedron*, v.: 31, p.: 614 - 621, 2012

Palabras clave: anti-*Trypanosoma cruzi*

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 02775387 ; DOI: 10.1016/j.poly.2011.10.018



SCOPUS



Completo

SANTOS, D.; PARAJÓN-COSTA, B.; ROSSI, M.; CARUSO, F.; BENITEZ, D.; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; GÓMEZ, N.; CAPUTTO, M.E.; MOGLIONI, A.; MOLTRASIO, G.Y.; FINKIELSZTEIN, L.M.; GAMBINO, DINORAH

Activity on *Trypanosoma cruzi*, erythrocytes lysis and biologically relevant physicochemical properties of Pd(II) and Pt(II) complexes of thiosemicarbazones derived from 1-indanones. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2012

Palabras clave: anti-*Trypanosoma cruzi*

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / I+D de fármacos

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 01620134 ; DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2012.08.024



SCOPUS



Completo

VARELA, J.; ALVES LESSA, J.; MARÍA L. LAVAGGI; BERALDO, H.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Coordination of 3-aminoquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides to antimony (III) as a strategy for anti-*T. cruzi* activity improvement. *Medicinal Chemistry Research*, 2011

Palabras clave: anti-*Trypanosoma cruzi*

Áreas del conocimiento: Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / I+D de fármacos

Medio de divulgación: Papel ; ISSN: 10542523



SCOPUS

Completo

ALVÁREZ, G.; AGUIRRE-LÓPEZ, B.; VARELA, J.; MAURICIO CABRERA; MERLINO, A.; LÓPEZ, G.V.; MARÍA L. LAVAGGI; PORCAL, W.; DI MAIO, R.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; CABRERA, N.; PÉREZ-MONFORT, R.; GÓMEZ-PUYOU, A.

Massive screening yields novel and selective T. cruzi triosephosphate isomerase dimer-interfaceirreversible inhibitors with anti-trypanosomal activity. . European Journal of Medical Chemistry, v.: 45, p.: 5767 - 5772, 2010

*Palabras clave:* triosephosphate isomerase inhibitors

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Internet ; ISSN: 02235234



## No Arbitrados

Completo

ALVÁREZ, G.; MARTINEZ, J.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; CRUCES, E.; GABAY, M.; LEAL, S.; ESCOBAR, P.; AGUIRRE-LÓPEZ, B.; CABRERA, N.; TUENA, M.; GÓMEZ-PUYOU, A.; PEREZ-MONFORT, R.; YALLUFF, G.; TORRES, S.; SERNA, E.; VERA DE BILBAO, N.I.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.

Development of bis-thiazoles as inhibitors of triosephosphate isomerase from Trypanosoma cruzi. Identification of new non-mutagenic agents that are active in vivo.. European Journal of Medicinal Chemistry (electrónico), v.: 100, p.: 246 - 256, 2015

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

ISSN: 17683254

## Artículos aceptados

### Trabajos en eventos

Resumen

VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; NARGOLI, J.; COQUEIRO, A.; CHOI, Y.H.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Identification of new anti-Trypanosoma cruzi agent from Baccharis articulata by NMR-based metabolomics profiling , 2016

*Evento:* Internacional , BrazMedChem 2016 , Buzios, Rio de Janeiro, Brasil , 2016

*Palabras clave:* Baccharis articulata; NMR metabolomics

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

*Medio de divulgación:* Internet;

Resumen

COUTO, M.; VARELA, J.; SÁNCHEZ, C.; DÁVILA, B.; MACHÍN, V.; CELANO, L.; PEREZ-MONFORT, R.; AGUIRRE-LÓPEZ, B.; CABRERA, N.; TUENA, M.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

1,2-dithioles derivates as inhibitors of Trypanosoma cruzi: Biological evaluation, and mechanism of action studies , 2015

*Evento:* Internacional , SIMCC 2015 , Barcelona, España , 2015

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

*Financiación/Cooperación:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

Resumen

VARELA, J.; NARGOLI, J.; COQUEIRO, A.; CHOI, Y.H.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Identificación de los principios activos anti-Trypanosoma cruzi en Baccharis spp. y determinación de las condiciones óptimas para su máxima expresión mediante metabolómica por 1H RMN. , 2015

*Evento:* Regional , Enaqui 4 , Montevideo , 2015

*Palabras clave:* Baccharis; metabolómica de plantas

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Metabolómica de Plantas

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi*, es una endemia ampliamente difundida en América Central y del Sur que genera graves problemas sanitarios, económicos y sociales en los países afectados. A más de un siglo de su descubrimiento no existen hasta el momento fármacos completamente efectivos para su tratamiento [1]. Dado que numerosos agentes antifúngicos han sido descritos como potentes inhibidores del crecimiento de *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) [2], se piensa que plantas de nuestra región con actividad antibacteriana y antifúngica ya descrita podrían ser fuente de nuevos agentes para inhibir el crecimiento de este parásito. Previamente se recolectaron 82 plantas de diversos orígenes geográficos y en diferentes épocas del año que se han caracterizado botánicamente y se han evaluado sus extractos etanólicos frente a la forma epimastigote de *T. cruzi*. Las plantas pertenecen a las siguientes especies: *Hydrocotyle bonariensis*, *Baccharis trimera*, *Baccharis articulata*, *Baccharis aff. usterii*, *Taraxacum officinale*, *Plantago major* y *Achyrocline satureioides*. Se encontró que las muestras de *Baccharis trimera*, *Baccharis articulata* y *Baccharis usterii* presentan significativa actividad anti-proliferativa. También se evaluó la actividad citotóxica en células mamíferas de los extractos con relevante actividad biológica para la determinación de la selectividad de los mismos [3]. Se observó que la actividad biológica varía entre muestras de distinto tipo de suelo y en las diferentes estaciones climáticas, por lo que buscamos determinar en cuales condiciones estas especies presentan mayor actividad biológica. Mediante metabolómica por Resonancia Magnética Nuclear se analizaron los cambios en el perfil químico de las plantas y su relación con la actividad biológica o citotóxica. En las plantas del género *Baccharis* se identificó a diterpenos con grupos aldehídos en su estructura como los responsables de la actividad biológica deseada. En cuanto a la citotoxicidad frente a células mamíferas en *Baccharis* spp. se atribuyen los bajos niveles de citotoxicidad a otros diterpenos de tipo ent-clerodano. También fue posible inferir las condiciones necesarias, tipo de suelo y época de colecta, para su máxima expresión en la planta. En el género *Baccharis* se observó una relación directa entre el período de floración y la acumulación de diterpenos aldehídos en las plantas, a su vez el suelo rocoso también incide de forma favorable para la acumulación de los mismos. Actualmente se trabaja en la purificación y elucidación estructural completa de los principios activos. Cabe destacar que se trabaja con especies silvestres, con alto valor agregado para un futuro desarrollo tecnológico, tal como sugieren los resultados obtenidos hasta el momento. [1] González M, Cerecetto H. *Expert Opin Ther Pat.* 2011, 21, 699-745. [2] Varela, J.; Cerecetto, H.; González, M. et al. *Nat Prod Commun.* 2012, 7, 1139-1142. [3] Varela, J.; Cerecetto, H.; González, M. *Búsqueda de actividad anti-Trypanosoma cruzi en plantas del Uruguay.* 3 Encuentro Nacional de Química, Montevideo, Uruguay, 2013. Agradecimientos: ANII, PEDECIBA, CSIC.

Sistema Nacional de Investigadores

#### Resumen

RODRÍGUEZ, G.; ALVÁREZ, G.; VARELA, J.; NARGOLI, J.; GONZÁLEZ, M.; OSORIO, C.; CERECETTO, H.

Incorporación de funcionalidades fluorescentes a un agente activo anti-T.cruzi para estudio de biodistribución , 2015

Evento: Regional , Enaqui 4 , Montevideo , 2015

Palabras clave: anti-Trypanosoma cruzi

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

#### Resumen

AGUILERA, E.; VARELA, J.; SERNA, E.; TORRES, S.; YALLUFF, G.; VERA DE BILBAO, N.; CERECETTO, H.; ALVÁREZ, G.; GONZÁLEZ, M.

Estudio de sinergismo in vitro e in vivo de benznidazol y arildencetonas en la enfermedad de Chagas , 2015

Evento: Regional , Enaqui 4 , Montevideo , 2015

Palabras clave: anti-Trypanosoma cruzi

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

#### Resumen

VARELA, J.; MARÍA L. LAVAGGI; ESTEFANIA BIRRIEL; ALEJANDRA RODRÍGUEZ; PATRICIO MIÑO; XIMENA CHIRIBOGA; SERNA, E.; TORRES, S.; YALLUFF, G.; VERA DE BILBAO, N.I.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Uso del extracto hidro-etanólico de *Aristeguetia glutinosa* en la búsqueda de nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas. , 2014

Evento: Regional , XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Piriapolis, Uruguay , 2014

Palabras clave: aristeguetia glutinosa; Chagas

Areas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi*, es una endemia ampliamente difundida en América Central y del Sur que genera graves problemas sanitarios, económicos y sociales en los países afectados. A más de un siglo de su descubrimiento no existen hasta el momento fármacos completamente efectivos para su tratamiento [1]. *Aristeguetia glutinosa* Lam. ("Matico") es utilizada en la medicina tradicional de Ecuador para tratar enfermedades de la piel y presenta actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral reportada [2]. En 3 años de trabajo se realizó el aislamiento de los principios activos anti-Trypanosoma cruzi, 15-hidroxi-7-labden-17-al y 13,14,15,16-tetranor-labd-7-en-17,12-ólido, de baja actividad hemolítica, baja actividad citotóxica y ausencia de mutagenicidad [3]. Se evaluó la actividad in vivo del extracto hidro-etanólico y los principios activos purificados, y se observó relevante disminución de la parasitemia en sangre tanto con el tratamiento con los principios activos como con el extracto hidro-etanólico. A su vez se realizó el estudio de los posibles mecanismos de acción mediante metabolómica por Resonancia Magnética Nuclear, ensayos de inhibición de la biosíntesis de esteroides de membrana y ensayos de actividad de deshidrogenasas mitocondriales. Se observó que uno de los principios activos actúa a nivel de las deshidrogenasas mitocondriales y el otro inhibe la biosíntesis de esteroides de membrana [4]. Todos los resultados

obtenidos hasta el momento muestran al extracto hidro-etanólico de *Arsiteguetia glutinosa* como posible nuevo tratamiento para la enfermedad de Chagas. [1] González M, Cerecetto H. *Expert Opin Ther Pat.* 2011, 21, 699-745. [2] El-Seedi HR, Ohara T, Sata N, Nishiyama S. *J. Ethnopharmacol.* 2002, 81, 293-296. [3] Varela J, Lavaggi ML, Cabrera M, Rodríguez A, Miño P, Chiriboga X, Cerecetto H, González M. *Nat Prod Commun.* 2012, 7(9), 1139-1142. [4] Varela J, Serna E, Torres S, Yaluff G, Vera de Bilbao N, Miño P, Chiriboga X, Cerecetto H, González M. *Molecules* 2014, 19, 8488-8502.

#### Resumen

AGUILERA, E.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; CERECETTO, H.; ALVÁREZ, G.; GONZÁLEZ, M.

Estudio de sinergismo entre Benznidazol y arililidencetonas como forma de mejorar su actividad anti-*Trypanosoma cruzi*. , 2014

*Evento:* Regional , XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Piriapolis, Uruguay , 2014

*Palabras clave:* *Trypanosoma cruzi*

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

#### Resumen

ESTEFANIA BIRRIEL; CERECETTO, H.; VARELA, J.; GONZÁLEZ, M.

Aislamiento y caracterización de principios activos anti-T. *cruzi* de *Baccharis trimera* , 2014

*Evento:* Regional , XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Piriapolis, Uruguay , 2014

*Palabras clave:* *Baccharis trimera*; Chagas

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

## Sistema Nacional de Investigadores

#### Resumen

COUTO, M.; VARELA, J.; ALVÁREZ, G.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.

Identificación de nuevos quimiotipos con actividad inhibitoria de la enzima triosafosfato isomerasa de *Trypanosoma cruzi*: hacia la búsqueda de nuevos fármacos anti-T. *cruzi*. , 2014

*Evento:* Regional , XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Piriapolis, Uruguay , 2014

*Palabras clave:* anti-*Trypanosoma cruzi*

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

#### Resumen

VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.

Variabilidad de la actividad anti-*Trypanosoma cruzi* en plantas del Uruguay con respecto al sitio y época del año de colecta , 2014

*Evento:* Regional , XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias , Piriapolis, Uruguay , 2014

*Palabras clave:* *Baccharis*; *Hydrocotyle*; Chagas

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi*, es una endemia ampliamente difundida en América Central y del Sur que genera graves problemas sanitarios, económicos y sociales en los países afectados. A más de un siglo de su descubrimiento no existen hasta el momento fármacos completamente efectivos para su tratamiento [1]. Dado que numerosos agentes antifúngicos han sido descritos como potentes inhibidores del crecimiento de *Trypanosoma cruzi* [2], se piensa que plantas de nuestra región con actividad antibacterial y antifúngica ya descrita podrían ser fuente de nuevos agentes para inhibir el crecimiento de este parásito. Se prepararon extractos hidro-etanólicos de siete plantas distintas recolectadas en distintos tipos de suelo y en distintas épocas del año durante dos años. Se realizó la evaluación biológica anti-*Trypanosoma cruzi* de todos los extractos y se observó actividad relevante en muestras de tallos y rizomas y en las muestras de flores de *Hydrocotyle bonariensis*. Las plantas colectadas del género *Baccharis* también presentan relevante actividad antiprotozoaria. Al mismo tiempo se evaluó la actividad citotóxica de los extractos que presentaron actividad biológica relevante. Actualmente se realizan los fraccionamientos bioquímicos de los extractos de mejores índices de selectividad frente al parásito y se estudia la variabilidad de los perfiles metabólicos de las plantas colectadas mediante metabolómica por Resonancia Magnética Nuclear de forma de inferir la naturaleza química de los principios activos sin previa purificación de los mismos. [1] González M, Cerecetto H. *Expert Opin Ther Pat.* 2011, 21, 699-745. [2] Varela J, Lavaggi ML, Cabrera M, Rodríguez A, Miño P, Chiriboga X, Cerecetto H, González M. *Nat Prod Commun.* 2012, 7(9), 1139-1142.



#### Resumen

TAPIA, R.; SALAS, C.; Vázquez, K.; SOTO-DELGADO, J.; PAULINO, M.; VARELA, J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.  
2-Aryloxynaphthoquinone derivatives as antichagasic agents: Study of trypanocidal effect, selectivity, pharmacophoric MAP and 3D-QSAR, 2014

*Evento:* Internacional, XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry, Lisboa, Portugal, 2014

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

#### Resumen

RODRIGUEZ ARCE, E.; SARNIGUET, C.; MORAES, T.; TOMAZ, I.; MEDEIROS, A.; COMINI, M.; VARELA, J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; MARQUES, F.; GARCÍA, M.E.; OTERO, L.; GAMBINO, DINORAH

Actividad en líneas celulares tumorales y parásitos Trypanosomátideos de un compuesto organometálico Rutenio Clotrimazol, 2014

*Evento:* Regional, XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Piriapolis, Uruguay, 2014

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

#### Resumen

VARELA, J.; SERNA, E.; YALLUFF, G.; VERA DE BILBAO, N.I.; PATRICIO MIÑO; XIMENA CHIRIBOGA; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

In vivo anti-Trypanosoma cruzi activity of the active principles from Aristeguetia glutinosa and study of mechanisms of action, 2013

*Evento:* Internacional, Sao Paulo Advanced School on Bio-Organic Chemistry, Araraquara, San Pablo, Brasil, 2013

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi; Aristeguetia glutinosa

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / I+D de fármacos  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

*Medio de divulgación:* Papel;

American trypanosomiasis or Chagas disease, caused by the flagellate protozoan Trypanosoma cruzi (T. cruzi), is a widespread endemic disease in Central and South America that causes serious health, economic and social problems in the affected countries. 104 years after its discovery there are still no effective drugs for treatment.<sup>1</sup> Aristeguetia glutinosa Lam. ("Matico") is one of the plants used in traditional medicine in Ecuador. Recently, we have isolated and purified two active principles against T. cruzi, 15-hydroxy-7-labden-17-al (M1) and 13,14,15,16-tetranor-labd-7-en-17,12-olide (M2), from the hydro-ethanolic extract of the aerial parts of Matico. The hydro-ethanolic extract showed anti-Trypanosoma cruzi activity (IC<sub>50</sub>= 19.6 µg/mL) whereas the isolated compounds M1 and M2 were near to seven- and one a half-fold (IC<sub>50</sub>= 3.0 and 15.6 µg/mL) respectively, more active than the original extract. Labdene M1, equipotent to the reference compound (Nifurtimox), displayed poor hemolytic activity, low toxicity against murine macrophages, and absence of mutagenicity.<sup>2</sup> These results support the vernacular medicinal use of this plant as an anti-T. cruzi agent, but in vivo tests are needed to validate the use of Matico. In this study the in vivo efficacy of the ethanolic extract of aerial parts of Aristeguetia glutinosa, the active principle isolated from the ethanolic extract M1, was evaluated in an acute model of Chagas disease. Benznidazole is used as reference drug. After the established infection of CL Brener clon of T. cruzi mice the drugs were administered orally during 14 days. The mortality rates were recorded and parasitaemias in control and treated mice were determined once weekly for 70 days. The ethanolic extract and the active principle isolated from Aristeguetia glutinosa was well tolerated by the mice and no secondary side effects were observed in any of the experiments. Both treatments, either with ethanolic extract as with M1, cause a clear decrease in the concentration of parasites in blood, a positive result if we think in the popular use of the plant without prior isolation of the active principles as a treatment for Chagas disease. The research and development of compounds of high efficiency and low cost is extremely necessary for the future of the infected population in Latin America. In this work we also studied possible mechanisms of death of T. cruzi, metabolic changes by 1H-NMR and modify membrane sterols, for the active principles isolated from Aristeguetia glutinosa. First, it was observed that the biosynthesis of membrane sterols is not interrupted by the compounds tested. Moreover, the studies of metabolic changes by 1H-NMR present interesting results. It was observed that the enzyme fumarate reductase could be a potential target in the mechanism of action of the compounds, but inhibition assays of mitochondrial dehydrogenases are needed to confirm the hypothesis.

#### Resumen

VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Búsqueda de agentes anti-Trypanosoma cruzi en plantas del Uruguay, 2013

*Evento:* Nacional, 3º Encuentro Nacional de Química, Montevideo, 2013

*Palabras clave:* Baccharis; Hydrocotyle; anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Fitoquímica

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel;

*Financiación/Cooperación:* Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi*, es una endemia ampliamente difundida en América Central y del Sur que genera graves problemas sanitarios, económicos y sociales en los países afectados. A más de un siglo de su descubrimiento no existen hasta el momento fármacos completamente efectivos para su tratamiento [1]. Dado que numerosos agentes antifúngicos han sido descritos como potentes inhibidores del crecimiento de *Trypanosoma cruzi* [2], se piensa que plantas de nuestra región con actividad antibacteriana y antifúngica ya descrita podrían ser fuente de nuevos agentes para inhibir el crecimiento de este parásito. Se prepararon extractos hidro-etanólicos de *Hydrocotyle bonariensis*, *Baccharis trimera* y *Baccharis articulata* recolectadas en distintos tipos de suelo y en distintas épocas del año. Se realizó la evaluación biológica anti-*Trypanosoma cruzi* de todos los extractos, se observó actividad relevante en muestras de tallos y rizomas de *Hydrocotyle bonariensis* y en muestras de sumidades foliáceas de *Baccharis trimera* y *Baccharis articulata*. Los resultados obtenidos muestran que la concentración de principios activos en las plantas varía según el tipo de suelo y época del año, siendo para *Baccharis trimera* las muestras de suelo serrano las de mayor actividad biológica y las muestras de suelo arenoso para *Hydrocotyle bonariensis*. Actualmente se realizan estudios de metabolómica por 1H-RMN con el fin de observar los cambios desarrollados en el perfil de metabolitos de las plantas según las variables mencionadas [3]. Se encontró que *Hydrocotyle bonariensis*, *Baccharis trimera* y *Baccharis articulata* podrían ser fuente de nuevos agentes anti-*Trypanosoma cruzi*. También se puede inferir que el perfil metabolómico de las plantas en estudio se modifica según el tipo de suelo y la época del año de recolección, resultado que nos motiva a futuros estudios de metabolómica por 1H-RMN. [1] González M, Cerecetto H. Expert Opin Ther Pat. 2011, 21, 699-745. [2] Varela, J.; Lavaggi, M.L.; Cabrera, M.; Rodríguez, A.; Miño, P.; Chiriboga, X.; Cerecetto, H.; González, M. Nat Prod Commun. 2012, 7, 1139-1142. [3] Kim, H.K.; Choi, Y.H.; Verpoorte, R. Nature Protocols 2010, 5, 536-549.

#### Resumen

ESTEFANIA BIRRIEL; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Actividad anti-*Trypanosoma cruzi* de *Baccharis trimera*, 2013

Evento: Nacional, 3º Encuentro Nacional de Química, Montevideo, 2013

Palabras clave: *Baccharis*; anti-*Trypanosoma cruzi*

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Beca

#### Resumen

AGUILERA, E.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; AGUIRRE, B.; PÉREZ-MONTFORT, R.; GÓMEZ-PUYOU, A.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; ALVÁREZ, G.

Síntesis y evaluación biológica de productos activos frente a *Trypanosoma cruzi* con capacidad de inhibición de triosafosfatisomerasa parasitaria, 2013

Evento: Nacional, 3º Encuentro Nacional de Química, Montevideo, 2013

Palabras clave: anti-*Trypanosoma cruzi*

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química medicinal

Medio de divulgación: Papel;

#### Resumen

BENITEZ, J.; FERNÁNDEZ, M.; BECCO, L.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; CORREIA, ISABEL; MARÍA L. LAVAGGI; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; MORENO, V.; GARAT, B.; COSTA PESSOA, J.; GAMBINO, DINORAH

Structure activity relationships of new prospective antiparasitic compounds based on oxidovanadium (IV) complexes, 2013

Evento: Internacional, International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine, Punta del Este, Uruguay, 2013

Palabras clave: anti-*Trypanosoma cruzi*

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear / Química Médica

#### Resumen

VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; MAURICIO CABRERA; MARÍA L. LAVAGGI; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Principio activo aislado de *Aristeguietia glutinosa* Lam. anti-*Trypanosoma cruzi* no citotóxico y no mutagénico., 2012

Evento: Internacional, XIV Congreso de las Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Piriápolis, Uruguay, 2012

Palabras clave: *Aristeguietia glutinosa* Lam.; anti-*Trypanosoma cruzi*

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

Medio de divulgación: Papel;

Financiación/Cooperación: Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas / Apoyo financiero

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es una endemia

ampliamente difundida en América Central y del Sur que genera graves problemas sanitarios, económicos y sociales en los países afectados. A 104 años de su descubrimiento no existen aún fármacos efectivos para su tratamiento. *Aristeguetia glutinosa* Lam. ("Matico") es una de las plantas utilizadas en la medicina tradicional ecuatoriana. Recientemente, hemos aislado y purificado dos principios activos frente a *T. cruzi*, M1 y M2, del extracto hidro-etanólico de las partes aéreas de Matico. En este trabajo se realizan ensayos de toxicidad en magrófagos murinos y hemolítica frente a glóbulos rojos humanos, así como mutagenicidad mediante ensayo de Ames. Paralelamente, se realizan estudios de cambio metabólico en *T. cruzi* por 1H-RMN. Los estudios de toxicidad muestran que ninguno muestra toxicidad y mutagenicidad. Los resultados obtenidos muestran que las hojas de Matico pueden ser una fuente de nuevos fármacos con actividad antiprotozoaria.

#### Resumen

FERNANDEZ, MARIANA; BENITEZ, JULIO; CORREIA, ISABEL; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; MORENO, VIRTUDES; COSTA PESSOA, JOAO; GAMBINO, DINORAH  
Complejos heterolépticos de oxovanadio (IV) con ligandos intercalantes del ADN: potenciales agentes contra *Trypanosoma cruzi*, 2012

*Evento:* Internacional, XIV Congreso de las Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Piriápolis, Uruguay, 2012

*Palabras clave:* bioinorgánica

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear / Bioinorgánica

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

MININI, LUCÍA; MERLINO, A.; CERECETTO, H.; ALVÁREZ, G.; RIOS, NATALIA; VARELA, J.  
Diseño racional de potenciales inhibidores selectivos sobre enzimas esenciales para la vida del parásito *Trypanosoma cruzi*, 2012

*Evento:* Internacional, XIV Congreso de las Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Piriápolis, Uruguay, 2012

*Palabras clave:* Bioinformática; Química Medicinal

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Físico-Química, Ciencia de los Polímeros, Electroquímica / Bioinformática

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

MARTINEZ, JENNYFER; ALVÁREZ, G.; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.  
Bis-tiazoles como agentes disruptores de la interfase de Triofosfato Isomerasa: potenciales agentes anti-*T. cruzi* sin efectos mutagénicos, 2012

*Evento:* Internacional, XIV Congreso de las Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Piriápolis, Uruguay, 2012

*Palabras clave:* Química Medicinal

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

ESTEFANIA BIRRIEL; VARELA, J.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Fraccionamiento bioguiado de *Baccharis trimera* en búsqueda de agentes anti-*Trypanosoma cruzi*, 2012

*Evento:* Internacional, XIV Congreso de las Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias, Piriápolis, Uruguay, 2012

*Palabras clave:* *Baccharis trimera*; anti-*Trypanosoma cruzi*

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

RIOS, NATALIA; VARELA, J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; MERLINO, A.; PORCAL, W.

Rational design and solid-phase synthesis of novel benzimidazole derivatives as potential cruzipain inhibitors., 2012

*Evento:* Internacional, BrazMedChem2012, Canela - RS - Brasil, 2012

*Palabras clave:* cruzipaina

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

JANARELLI, F.E.; CORBELINI, P.F.; NASCIMENTO, F.; RUSSOWSKY, D.; VARELA, J.; ESTEFANIA BIRRIEL; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; EIFLER-LIMA, V.L.

Synthesis of dihydropyrimidin-2-thione derivatives and evaluation of their activities against *Trypanosoma cruzi*, 2012

*Evento:* Internacional, BrazMedChem2012, Canela - RS - Brasil, 2012

*Palabras clave:* *Trypanosoma cruzi*

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

CORVELLO, F.; NASCIMENTO, F.; ESTEFANIA BIRRIEL; VARELA, J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; VON POSER, G.L.; EIFLER-LIMA, V.L.

Selection of a new hit for anti-*Trypanosoma cruzi* activity among the benzopyrans isolated from *Hypericum polyanthemum*, 2012

*Evento:* Internacional, BrazMedChem2012, Canela - RS - Brasil, 2012

*Palabras clave:* anti-*Trypanosoma cruzi*; *Hypericum polyanthemum*

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

NASCIMENTO, F.; SILVEIRA, E.S.; VIANNA, D.R.; ESTEFANIA BIRRIEL; VARELA, J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.; EIFLER-LIMA, V.L.

Synthesis of coumarin derivatives starting from phenolic compounds with potential anti-*Trypanosoma cruzi* activity, 2012

*Evento:* Internacional, BrazMedChem2012, Canela - RS - Brasil, 2012

*Palabras clave:* anti-*Trypanosoma cruzi*

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Papel;

#### Resumen

VARELA, J.; ALEJANDRA RODRÍGUEZ; PATRICIO MIÑO; XIMENA CHIRIBOGA; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Fraccionamiento bioguiado del extracto hidro-etanólico de *Aristeguetia glutinosa* y elucidación estructural de los principios activos anti-*Trypanosoma cruzi*, 2011

*Evento:* Internacional, XXº ITALO-LATINAMERICAN CONGRESS OF ETHNOMEDICINE, Fortaleza, Brasil, 2011

*Palabras clave:* *Aristeguetia glutinosa* Lam.; anti-T.cruzi

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Fitoquímica

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Medio de divulgación:* Internet;

*Financiación/Cooperación:* Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR / Apoyo financiero

[www.silae.it](http://www.silae.it)

Introducción La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi), es una endemia ampliamente difundida en América Central y del Sur que genera graves problemas sanitarios, económicos y sociales en los países afectados. A más de un siglo de su descubrimiento no existe hasta el momento fármacos completamente efectivos para su tratamiento. *Aristeguetia glutinosa* Lam. ("Matico") es una de las plantas utilizadas en la medicina tradicional ecuatoriana desde hace ya muchos años. Se ha identificado que el extracto hidro-etanólico de las sumidades floridas y foliáceas de Matico posee importantes propiedades antivirales, antibacteriales y antifúngicas. Dado que numerosos agentes antifúngicos han sido descritos como potentes inhibidores del crecimiento de T. cruzi, se pensó que este extracto podría ser un buen agente para inhibir el crecimiento de este parásito. Métodos Se realiza el fraccionamiento bioguiado del extracto hidro-etanólico de Matico. Como bioensayos se emplea la inhibición de crecimiento de la forma epimastigote de T. cruzi, cepa Tulahuen 2, y la hemólisis de glóbulos rojos humanos. Las estructuras químicas de los dos componentes más activos se elucidan por 1H RMN, 13C RMN, COSY, NOESY, HSQC, HMBC, DEPT, IR, UV, MS y poder rotatorio específico. Resultados, discusión y conclusiones Se encontró que el extracto hidro-etanólico de *Aristeguetia glutinosa* Lam. ("Matico") presenta actividad anti-T. cruzi (CI50 = 19.6 µg/mL) y cierta actividad hemolítica (CI50 < 12.2 µg/mL, índice de selectividad < 0.6). En el fraccionamiento bioguiado se obtiene que la fracción diclorometánica conserva la actividad antiproliferativa (CI50 = 26.3 µg/mL). Ésta se fraccionó en una componente metanólica y una n-hexánica, ambas con interesantes actividades anti-T. cruzi, CI50 = 25.5 y 31.1 µg/mL, respectivamente. De la fracción metanólica, fracción que muestra mayor actividad, se aislaron por cromatografía en

columna dos compuestos puros con relevante actividad anti-T. cruzi. La elucidación estructural de los mismos, por combinación de técnicas espectroscópicas, indicó que se trata de diterpenos tipo copalanos, específicamente labd-7-en-13,12-ólido y 12-hidroxi-labd-7-en-13-al. Este último es el compuesto con mayor actividad anti-T. cruzi aislado del extracto hidro-etanólico de Aristeguetia glutinosa Lam. (CI50 = 3.0 µg/mL, 12.0 µM) y con una menor actividad hemolítica de glóbulos rojos humanos (índice de selectividad = 2.2). Por otro lado, esta es la primera vez que se describe el aislamiento de 12-hidroxi-labd-7-en-13-al de la naturaleza. Los resultados obtenidos muestran que las hojas de Aristeguetia glutinosa Lam. pueden ser una fuente de nuevos fármacos con actividad antiprotozoaria. Sin embargo, estudios adicionales in vitro e in vivo son necesarios para validar el uso de Matico en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

#### Resumen

XIMENA CHIRIBOGA; PATRICIO MIÑO; VARELA, J.; BENITEZ, D.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.

Actividad anti-T. cruzi de extractos etanólicos de plantas ecuatorianas con acción antifúngica. , 2010

*Evento:* Internacional , XIII JORNADAS CIENTÍFICAS-Dr. Stephen Tillett DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA , Caracas, Venezuela , 2010

*Palabras clave:* plantas ecuatorianas; anti-T. cruzi

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

## Formación de RRHH

### Tutorías concluidas Sistema Nacional de Investigadores

#### Grado

Tesis/Monografía de grado

Estudio del perfil químico de variedades de Cannabis sativa mediante metabolómica por 1H RMN durante el proceso de floración , 2016

*Tipo de orientación:* Cotutor en pie de igualdad

*Nombre del orientado:* Bruno Musetti

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

*Palabras clave:* Cannabis sativa; cannabinoids; antioxidant

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

*País/Idioma:* Uruguay/Español

Tesis/Monografía de grado

Fraccionamiento bioguiado de Baccharis trimera en búsqueda de agentes anti-T. cruzi. , 2013

*Tipo de orientación:* Cotutor o Asesor

*Nombre del orientado:* Estefanía Birriel

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

*Palabras clave:* Baccharis trimera; anti-Trypanosoma cruzi

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

*País/Idioma:* Uruguay/Español

#### Otras

Iniciación a la investigación

Estandarización del cultivo de Baccharis spp. para su potencial uso como tratamiento para la enfermedad de Chagas , 2015

*Tipo de orientación:* Tutor único o principal

*Nombre del orientado:* Javier Nargoli, Agustín Bilat, Agustiana Bado

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

*Palabras clave:* Baccharis; anti-Trypanosoma cruzi

*Áreas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

*País/Idioma:* Uruguay/Español

*Información adicional:* Proyecto PAIE 2015.

Otras tutorías/orientaciones

Capacitación en técnicas de evaluación biológica in vitro de agentes anti-T. cruzi. , 2014

*Tipo de orientación:* Cotutor o Asesor

*Nombre del orientado:* Mery Santivañez

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Otras tutorías/orientaciones

Adiestramiento en técnicas de evaluación biológica in vitro de agentes anti-T. cruzi. , 2013

*Tipo de orientación:* Cotutor o Asesor

*Nombre del orientado:* Lic. Karina Vázquez (Universidad Católica de Chile)

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Otras tutorías/orientaciones

Adiestramiento en técnicas de evaluación biológica in vitro de agentes anti-T. cruzi. , 2013

*Tipo de orientación:* Cotutor o Asesor

*Nombre del orientado:* Bach. Mariana Fernández (Facultad de Química, UdeLaR)

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

*Palabras clave:* anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Química Médica

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Otras tutorías/orientaciones

Capacitación en técnicas de evaluación biológica in vitro frente a la forma epimastigote de T. cruzi. Estudios de citotoxicidad frente a células mamíferas, glóbulos rojos. , 2012

*Tipo de orientación:* Cotutor o Asesor

*Nombre del orientado:* Bach. Estefanía Birriel

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

*Palabras clave:* Productos Naturales bioactivos; anti-Trypanosoma cruzi

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química / Antiparasitarios

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

Otras tutorías/orientaciones

Capacitación en técnicas de preparación de extractos etanólicos a partir de material vegetal. , 2012

*Tipo de orientación:* Cotutor o Asesor

*Nombre del orientado:* Bach. Carlos López

Universidad de la República , Uruguay

*Palabras clave:* Carporotus edulis; Productos Naturales bioactivos

*Areas del conocimiento:* Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

*Pais/Idioma:* Uruguay/Español

## Tutorías en marcha

Grado

Tesis/Monografía de grado

Fraccionamiento bioguiado y elucidación estructural de los principios activos de Baccharis trimera , 2017

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Javier Nargoli

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Palabras clave: Baccharis trimera; anti-Trypanosoma cruzi

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Médica

País/Idioma: Uruguay/Español

Tesis/Monografía de grado

Purificación y elucidación estructural de los principios activos anti-Trypanosoma cruzi de Baccharis usterii , 2015

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Tiago Pérez

Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay , Licenciatura en Bioquímica

Palabras clave: Baccharis; anti-Trypanosoma cruzi

Áreas del conocimiento: Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Productos Naturales Bioactivos

País/Idioma: Uruguay/Español

**Sistema Nacional de Investigadores**

*Información adicional:* La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo flagelado Trypanosoma cruzi, es una endemia ampliamente difundida en América Central y del Sur que genera graves problemas sanitarios, económicos y sociales en los países afectados. A más de un siglo de su descubrimiento no existen hasta el momento fármacos completamente efectivos para su tratamiento. Desde 2010 en el Grupo de Química Medicinal de la Facultad de Ciencias se trabaja en la búsqueda, purificación y elucidación estructural de productos naturales con actividad anti-Trypanosoma cruzi. Estudios recientes del Grupo de Química Medicinal muestran que extractos etanólicos de la especie vegetal Baccharis usterii presentan relevante actividad biológica. Mediante metabolómica por Resonancia Magnética Nuclear se determinó que la naturaleza química de los principios activos es terpenica, específicamente diterpenos. Para la purificación y elucidación estructural de los principios activos se realizará el fraccionamiento bioguiado a partir del material vegetal colectado e identificado. Durante el proceso de trabajo se aplicarán técnicas de preparación de extractos vegetales, separación de mezclas complejas, técnicas cromatográficas y espectroscópicas, cultivo celular y ensayos biológicos. Cabe destacar que se trabaja con una especie silvestre, con alto valor agregado para un futuro desarrollo tecnológico, tal como sugieren los resultados obtenidos hasta el momento.

## Indicadores de producción

Producción bibliográfica	48
Artículos publicados en revistas científicas	20
Completo (Arbitrada)	19
Completo (No Arbitrada)	1
Artículos aceptados para publicación en revistas científicas	0
Trabajos en eventos	28
Resumen (No Arbitrada)	28
Libros y capítulos de libros publicados	0
Textos en periódicos	0
Documentos de trabajo	0
Producción técnica	0
Productos tecnológicos	0
Procesos o técnicas	0
Trabajos técnicos	0
Otros tipos	0
Evaluaciones	0
Formación de RRHH	10
Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas	8
Tesis/Monografía de grado	2
Iniciación a la investigación	1
Otras tutorías/orientaciones	5

<i>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</i>	<u>2</u>
Tesis/Monografía de grado	2

**Sistema Nacional de Investigadores**

**Sistema Nacional de Investigadores**