

TERAPIA ANTILEISHMANIA

María Consuelo Jaramillo Flórez¹, Gabriel Jaime Arango A.²,
Sara María Robledo³, Jairo Quijano⁴

RESUMEN

La Leishmaniosis es una compleja enfermedad producida por un parásito del género *Leishmania*, que se manifiesta con lesiones mucocutáneas, cutáneas o viscerales. Para pensar en su tratamiento hay que tener en cuenta la interacción huésped-parásito, es decir, hay que conocer los mecanismos de defensa que utiliza el hospedero para la digestión del parásito, y la resistencia que presenta el parásito ante este ataque químico. Los mecanismos de defensa del hospedero son activados por el sistema inmunitario que es el encargado de secretar leucinas y compuestos oxigenados capaces de destruir todo microorganismo fagocitado por los macrófagos. Ante éste ataque químico *Leishmania* presenta una resistencia que le facilita su multiplicación dentro del macrófago, ejercida por enzimas antioxidantes, compuestos glicolípidos que inactivan las enzimas líticas lisosomales y

un organelo, el glucosoma, donde almacena las enzimas que intervienen en el metabolismo bioenergético. Además, se debe conocer los mecanismos bioquímicos comunes al parásito y al hospedero y ubicar los blancos más seguros para la aplicación quimioterapéutica.

Palabras claves: *Leishmania*, Leishmaniosis, quimioterapia, glucosoma, ácido glioxílico, mecanismo bioquímico.

INTRODUCCION

La leishmaniosis es una enfermedad tropical de alta morbilidad en Colombia. Existen varios fármacos diseñados para su terapia que también se utilizan combinados entre sí para obtener mayor eficacia. Nuestro país cuenta con dos medicamentos, el estibogluconato de sodio y antimonio de meglumina, que sólo cubren una parte de la población enferma; en las zonas donde no

¹ Profesora Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, Universidad de Antioquia, A. A. 1226, Medellín, Colombia.

² Profesor Facultad de Química Farmacéutica, U. de A.

³ Investigadora Servicio de Leishmaniosis, Facultad de Medicina, U. de A.

⁴ Profesor Departamento de Química, Universidad Nacional, sede Medellín.

llegan estos fármacos se utilizan extractos de plantas, líquidos u objetos calientes que puedan eliminar la infección.

El interés de las investigaciones en Colombia se ha centrado en encontrar nuevas alternativas que suplan la deficiencia en el tratamiento y se disminuya la morbilidad.

Aun hay muchos vacíos en los mecanismos bioquímicos del antimonio pentavalente, como también hay posibles puntos de ataque de drogas que no se han evaluado tales como enzimas que son indispensables para el parásito, como la xantina fosforribosiltransferasa⁽¹³⁾, y metabólicas como el ciclo del glioxilato.

Este artículo presenta una visión general de los mecanismos bioquímicos que *Leishmania* utiliza ante el ataque del sistema inmunitario y el modo de acción de la quimioterapia usada contra leishmaniosis.

MECANISMOS DE DEFENSA DE LEISHMANIA

Leishmaniosis es la infección de un huésped vertebrado con un parásito del género *Leishmania*, manifestada como lesiones cutáneas, mucocutáneas o viscerales producidas por *L. panamensis*, *L. braziliensis* o *L. infantum*, respectivamente. Este parásito está presente en dos formas según su hospedero: primero en forma de **promastigote**, en el insecto vector perteneciente al género *Lutzomyia*. En el lumen del intestino de este insecto se encuentra condiciones tales como

baja concentración de sodio y cloruros, y alta concentración de potasio y iones fosfato favorables para el parásito⁽¹⁾, ya que le permiten sintetizar lipofosfoglicanos, LPG, en mayor cantidad; glicoproteína 63Kd, gp63, y el glicoinositol fosfolípido, GIPL, en menor cantidad⁽²⁾; después de ser inoculado el parásito en el hombre estos glicolípidos le sirven como mecanismo de defensa en su recorrido por el torrente sanguíneo donde se encuentran células, los macrófagos, que fagocitarán al promastigote; dentro del macrófago, el parásito se ubicará en los lisosomas donde se transformará en **amastigote**, segunda forma del parásito.

Los lisosomas son organelos que contienen enzimas tales como ribonucleasas, desoxirribonucleasas, fosfatasa ácida, glucosidasas, capaces de hidrolizar el RNA, el DNA, los grupos fosfatos y los polisacáridos de los microorganismos fagocitados por el macrófago^(3,7) entre otros. Estas enzimas hidrolíticas son activas a pH alrededor de 5⁽⁷⁾. Esta acidez es mantenida por el flujo de iones, a través de la membrana lisosómica, aportados por la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, G-6-P deshidrogenasa, presente en el primer paso oxidativo del ciclo de las pentosas^(3,4); cuando el promastigote hace contacto con el macrófago activa el ciclo de las pentosas que aportará los iones hidrógeno para iniciar la acción lítica de las enzimas lisosomales.

Además, el sistema inmunitario cuenta con otros mecanismos de defensa que pueden lisar el parásito fagocitado, tales como

peróxido de hidrógeno, H_2O_2 , anión radical superóxido, $O_2^{\cdot-}$, radical hidroxilo, $^{\circ}OH$, obtenidos del incremento en la respiración de los leucocitos en la fagocitosis, siguiendo la reacción catalizada por la enzima mieloperoxidasa presente en ellos^(5,6):



La formación de los peróxidos intermedios es debido a la deficiencia en el aporte de protones derivados de los pasos oxidativo del ciclo de las pentosas^(4,7). Estos radicales libres oxigenados producen la peroxidación de los ácidos grasos constituyentes de la membrana del parásito, además de producir malformaciones cromosómicas por efecto del anión radical superóxido sobre el DNA⁽⁸⁾, entre otros efectos, obteniéndose así la muerte del microorganismo que está en contacto con los radicales.

El sistema inmunitario también cuenta con las células T que se activan al presentarse una infección en el interior del macrófago. Estas células T pueden producir citocinas como interferón gama e interleucina-2 que van a ejercer su acción microbicida y el hombre infectado por *Leishmania* no desarrollará la enfermedad; pero también puede liberar interleucina-4 e interleucina-10 que inhibe la producción de interferón

gama y se presentará la leishmaniosis en el hombre^(8,9,10).

Pero ante el ataque químico que el sistema inmunitario presenta a *Leishmania*, el parásito lo aprovecha en beneficio propio, de tal forma que el amastigote se reproduce dentro del macrófago hasta que éste muere.

Leishmania cuenta con mecanismos de defensa que evitan la digestión del amastigote, como la gp63 y el GIPL en mayor cantidad; el LPG no está presente en la forma amastigote debido a la regulación de la enzima 1,3-manosiltransferasa; estos glicolípidos inhiben las proteasas lisosomales protegiendo las proteínas del amastigote⁽¹¹⁾; contiene, además, tres enzimas antioxidantes: la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa^(5,10). La superóxido dismutasa cataliza la reacción⁽⁶⁾:



Esta enzima utiliza los iones H^+ provenientes de la G-6-P deshidrogenasa, $NADPH + H^+$, convirtiendo el peróxido intermedio, derivado de la defensa del sistema inmunitario, en un derivado del oxígeno, H_2O_2 , que posteriormente las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa van a detoxificar usando los electrones aportados por la G-6-P deshidrogenasa, que pertenece al ciclo de las pentosas⁽⁶⁾, ésta, además de contener el catión, transporta el radical $^{\circ}H$, de donde se deriva el electrón, así:



electrón que utilizan las enzimas para reducir el oxígeno, según las reacciones:



De esta forma el parásito conserva un pH neutro en el interior de la célula a pesar de encontrarse en un medio ácido.

El parásito contiene un organelo, el glicosoma, en el cual se encuentran almacenadas la mayoría de las enzimas, este compartimiento se considera como otro mecanismo de defensa del parásito, ya que en la mayoría de las células las enzimas se encuentran distribuidas en todo el citoplasma⁽³⁾ y pueden ser inactivadas más fácilmente.

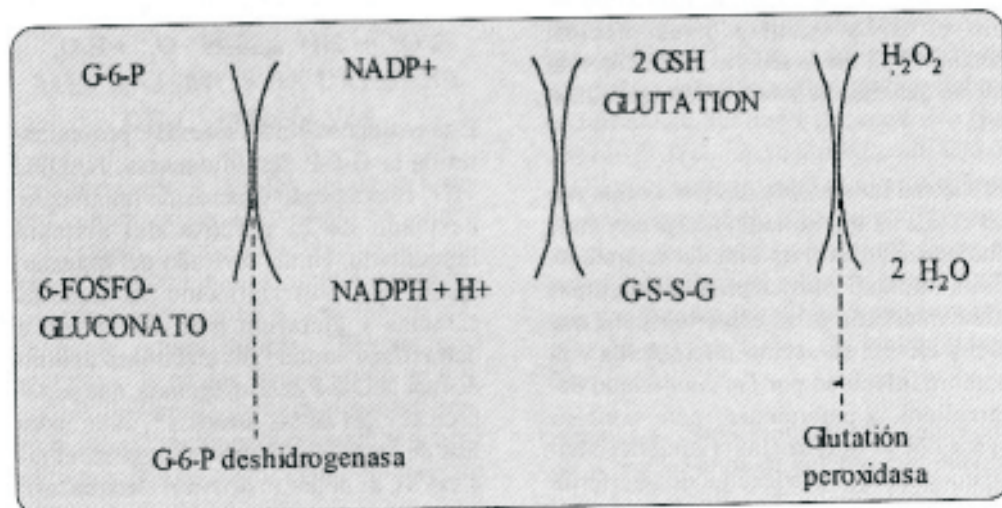
En el organelo se realiza la glicólisis, metabolismo mediante el cual el parásito obtiene la energía, en forma de ATP, requerida para su reproducción^(11,12,13).

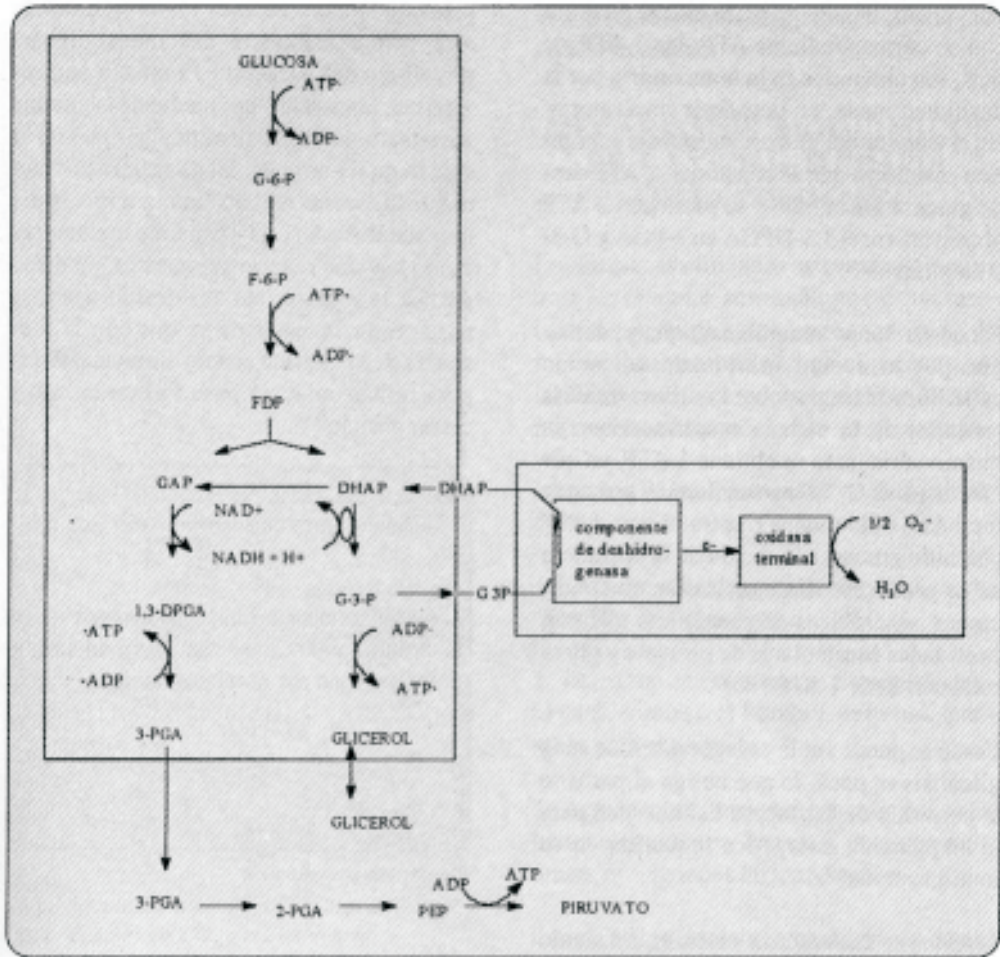
CITOPLASMA

Fig. 1. Glucosoma y la vía glicolítica. Abrev: G-6-P, glucosa 6-fosfato; F-6-P, fructosa 6-fosfato; FDP, fructosa 1,6-difosfato; GAP, gliceraldehído 3-fosfato; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; G-3-P, glicerol 3-fosfato; DPGA, ácido 1, 3-difosfoglicérico; 3-PGA, 3-fosfoglicerato; 2-PGA, 2-fosfoglicerato; PEP, fosfoenol pirúvico.

La *Leishmania* se reproduce una vez cada 7 horas, y para conseguirlo requiere un consumo energético equivalente a 50 veces la energía obtenida en la glicólisis del huésped

María Jaramillo, Gabriel Arango, Sara Robledo, Jairo Quijano





mamífero⁽¹³⁾. En el parásito, cada molécula de glucosa, en condiciones aeróbicas, genera 5 ATP (ver fig. 1) que se obtienen siguiendo la ruta GAP convirtiéndose en 3-PGA, este compuesto es excretado al citoplasma para convertirse en piruvato donde se obtiene 1 ATP; el segundo ATP se origi-

na en la reacción reversible entre G-3-P y glicerol: el G-3-P sale del glucosoma, funcionando como lanzadera, entra a la mitocondria donde la deshidrogenasa reduce el C2 a un carbono carbonílico para producir DHAP que entra al glucosoma, y gracias a una isomerasa se convierte en GAP

para producir 3-PGA, y finalmente piruvato con su correspondiente ATP; los 3 ATP, de más, son obtenidos en la mitocondria por la deshidrogenasa, en la cadena respiratoria. En el interior del glucosoma el flujo energético es nulo ya que se consumen 2 ATP desde glucosa hasta FDP y se producen 2 ATP al convertirse el 1,3-DPGA en 3-PGA y G-3-P en glicerol^(11,12,13).

En condiciones anaeróbicas, que se consigue por la acción inhibitoria del ácido salicilhidroxámico sobre la última oxidasa terminal de la cadena respiratoria en la mitocondria, solo se obtiene 1 ATP, ya que la lanzadera G-3-P no funcionará, por ende los 3 ATP de la cadena respiratoria, y el ATP obtenido gracias a la acción de la lanzadera no se producen. En conclusión, en condiciones anaeróbicas se consiguen, al final, cantidades equimolares de piruvato y glicerol, además de 1 ATP^(11,12,13).

Como se puede ver la energía obtenida en la glicólisis es poca, lo que obliga al parásito al consumo de la glucosa del huésped para la adquisición energética requerida en su multiplicación⁽¹³⁾.

Leishmania cuenta con el ciclo del ácido glioxílico, que puede jugar un papel importante en la gluconeogenesis/gliconeogenesis y biosíntesis de glicina^(14,15). Esta vía no está presente en mamíferos. Es una desviación del ciclo de Krebs, vía con la cual no cuenta el parásito⁽¹²⁾. El ciclo del ácido glioxílico utiliza los acetatos, obtenidos de la oxidación de ácidos grasos y del

piruvato⁽¹⁴⁾, para obtener los carbohidratos que van a ser parte del metabolismo glicolítico del parásito. El citrato se convierte en isocitrato y por medio de la enzima isocitrato liasa se produce glioxilato y succinato (*ver fig. 2*). El glioxilato por medio de la enzima malato sintetasa incorpora una acetil-CoA (C2) y produce malato; seguido hay una reacción reversible gobernada por la enzima malato deshidrogenasa para producir oxalacetato, que con la presencia de la enzima citrato sintetasa incorpora otra acetil-CoA para formar citrato y cerrar el ciclo^(7,14).

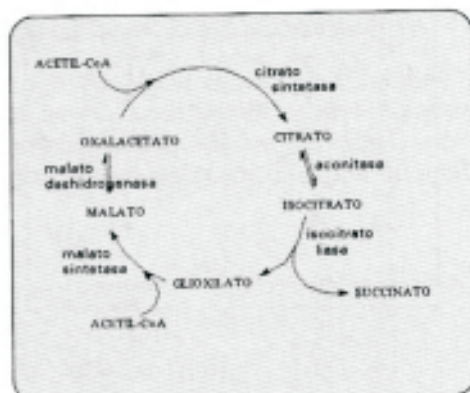


Fig. 2. Vía del glioxilato

La importancia del ciclo del glioxilato es la obtención del succinato que puede oxidarse a oxaloacetato y transformarse en PEP que espontáneamente produce piruvato, fuente, por descarboxilación, de acetil-CoA; además el succinato puede producir carbohidratos que son la fuente de energía del parásito^(6,7).

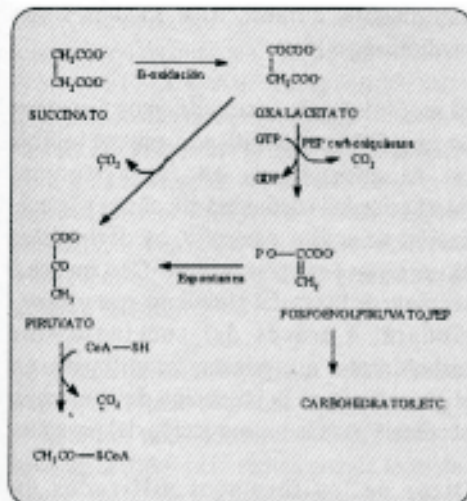


Fig. 3. Vía alterna de obtención de energía

En *Leishmania* también se ha encontrado la enzima piruvato carboxilasa que cataliza la formación de oxalacetato por carboxilación del piruvato⁽¹⁴⁾ (ver fig. 4).

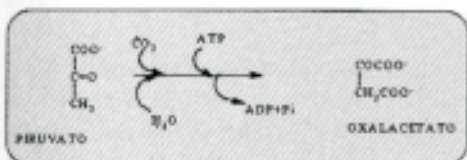


Fig. 4. Fijación de CO_2 por *Leishmania*

Esta es la vía principal que *Leishmania* utiliza para fijar CO_2 y obtener los ácidos C_4 ⁽¹⁴⁾, que son convertidos en carbohidratos y su posterior ATP en la vía bioenergética. En los demás microorganismos, los ácidos C_4 harían parte del ciclo de Krebs para obtener ATP directamente; pero *Leishmania* los con-

vierte en carbohidratos para producir ATP en el glucosoma.

MECANISMOS BIOQUIMICOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTI-LEISHMANIA

Los fármacos utilizados en la quimioterapia anti-*Leishmania* son análogos estructurales de compuestos precursores de metabolismos esenciales en el parásito, de tal forma que al ser incorporados por la enzima en el metabolismo ejerzan un efecto tóxico.

La acción de los fármacos se pueden centrar en tres sitios:

1. Actuar sobre enzimas que solo se encuentran en *Leishmania*.
2. Actuar en enzimas que se encuentran tanto en *L.* como en el hombre, pero indispensable para el parásito.
3. Actuar sobre funciones bioquímicas existentes en parásito y huésped, pero con diferentes propiedades farmacológicas.

Las investigaciones acerca del modo de acción de los fármacos utilizados contra leishmaniosis no están terminadas, debido a la complejidad de la enfermedad.

Las drogas disponibles a nivel mundial son: antimonio de meglumina (GlucantimeR) y estibogluconato de sodio (Pentostam) (ver fig. 5); no se conoce la estructura real de

estos compuestos, se sabe que están conformados por antimonio pentavalente y un carbohidrato derivado de N-metilglucamina para GlucantimeR y de ácido glucónico para Pentostam, este último contiene, además, 3 átomos de sodio que balancean 3 cargas negativas sobre el resto de la molécula, y tiene un peso molecular de 746⁽¹²⁾.

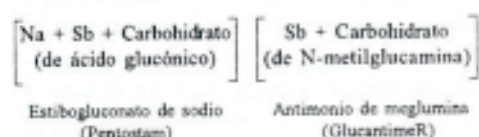


Fig. 5. Fármacos antiLeishmania antimoniales

Son utilizados para leishmaniosis cutánea y mucosa. Se inyecta por vía intramuscular

diariamente, durante 10 a 15 días y son cardiotóxicos⁽¹³⁾.

El mecanismo de acción de estos fármacos no ha sido bien identificado, parece inhibir la bioenergética en amastigotes, interfiriendo la actividad glicolítica y la oxidación de ácidos grasos⁽¹²⁾, es decir, éstos últimos van a generar la acetil-CoA que va a ser parte de la vía del glioxilato, que proporcionará, a través del succinato, los carbohidratos que pueden ser utilizados en el glucosoma en la obtención de la energía necesaria para la reproducción del parásito.

Otros de los fármacos utilizados en leishmaniosis son el ketoconazol y la Anfotericina B (Fungizone). (Fig. 6)

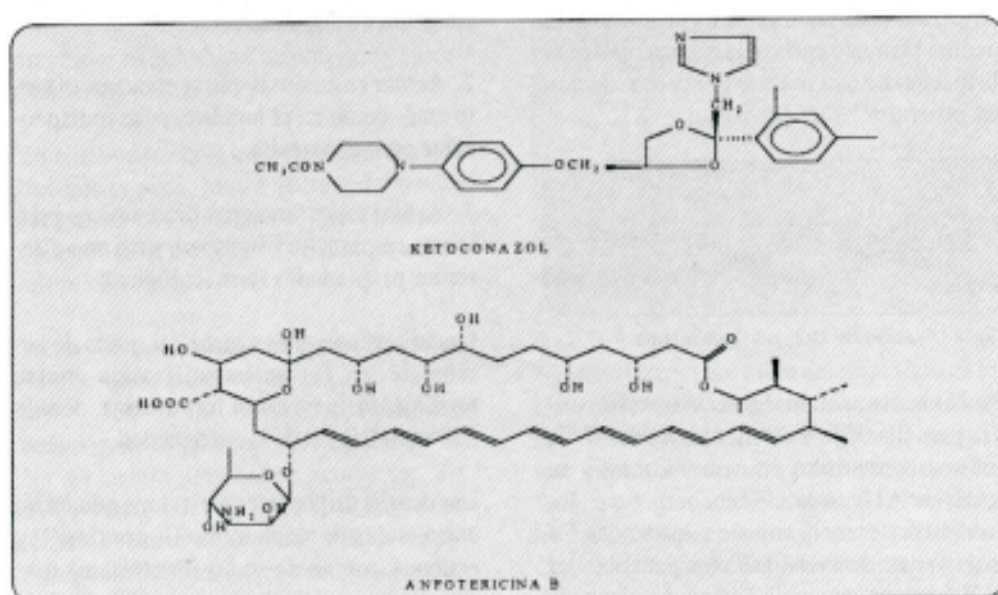


Fig. 6. Fármacos antiLeishmania no antimoniales

El Ketoconazol es utilizado para leishmaniosis cutánea. Es de administración oral. La Anfotericina B cura leishmaniosis visceral, cutánea y mucosa; es más eficaz que las drogas antimoniales, pero más tóxica; es administrada diariamente por venoclisis lenta o vía parenteral. Entre las reacciones adversas están: fiebre, flebitis y un incremento de urea en la sangre^(12,13).

La acción de estas drogas es sobre funciones bioquímicas comunes a *Leishmania* y al hombre, tales como el metabolismo de lípidos, la diferencia radica en que la membrana celular de los mamíferos está constituida por colesterol, en cambio la membrana celular en *Leishmania* está constituida del 2%-15% de ergosterol⁽¹²⁾. La biosíntesis de ambos lípidos es de manera similar hasta lanosterol, éste es el precursor de otros esteroides del organismo animal, de donde se desvía para diferenciarse en la secuencia de acción de las enzimas⁽¹²⁾.

Para la biosíntesis del colesterol, después de formarse el lanosterol, se pierde primero el grupo alfa-metilo del C14 en forma de ácido fórmico (HCOOH), debido a la acción catalítica de una mezcla de oxigenasas que primero oxidan a alcohol, luego a aldehído y finalmente a ácido; después sigue la pérdida del 4 α -metilo y finalmente 4 β -metilo, en forma de CO₂⁽¹⁴⁾. La conversión del lanosterol en colesterol es un proceso complejo de por lo menos 25 etapas.

Para la biosíntesis de ergosterol se ha sugerido primero la pérdida del grupo 4 alfa-metilo, luego el 4 beta-metilo por medio de descarboxilaciones, después se adiciona el metilo en el C₂₄ por la acción de la enzima SAM, S-adenosilmetionina, para finalmente eliminar el metilo del C₂₄. La biosíntesis del ergosterol en el parásito requiere muy pocas etapas⁽¹²⁾.

Los mecanismos de acción de la Anfotericina B y el Ketoconazol contra *Leishmania* parece involucrar la biosíntesis de esteroides. La Anfoterina B incrementa la permeabilidad de la membrana, sobre la base del contenido de ergosterol. El Ketoconazol inhibe la desmetilación del lanosterol produciendo su acumulación y una disminución en el contenido de ergosterol⁽¹²⁾.

Otro blanco de la quimioterapia anti-*Leishmania* es la biosíntesis de poliaminas. El análogo utilizado es la Pentamidina, es un derivado aromático de diamidina, es de baja toxicidad y representa un sustituto del Pentostam en el tratamiento de leishmaniosis visceral y cutánea; es de administración parenteral. Después de la inyección por vía intravenosa, la Pentamidina abandona con rapidez la circulación aunque se han encontrado trazas en el hígado, bazo, riñón y glándulas suprarrenales meses después de suspender el tratamiento. Entre los efectos secundarios están: disminución en la presión arterial, mareos y cefaleas, taquicardia y vómitos⁽¹³⁾.

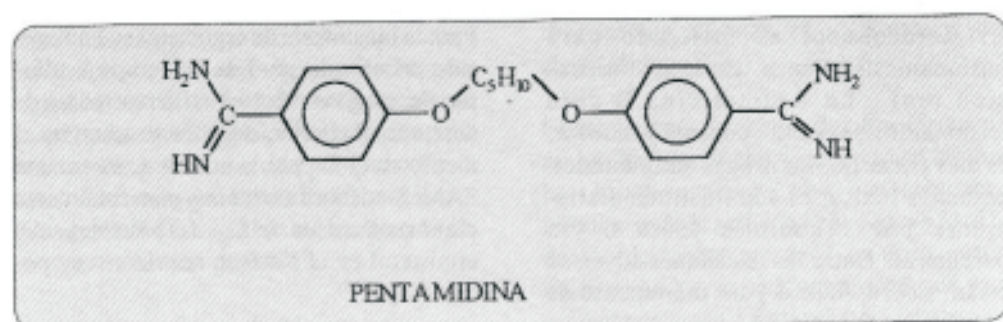


Fig. 7. Fármaco análogo de las poliamidas

La biosíntesis de poliaminas en *Leishmania* parte de la ornitina que por medio de la enzima ornitina descarboxilasa se elimina un CO_2 para producir putrescina que es el precursor de espermidina y espermina, poliaminas que están presentes en el momento de la multiplicación celular (forma amastigote) ya que se consideran juegan un papel importante en la síntesis de DNA y RNA, y en la estabilidad del organelo celular, glucosoma, que almacena las enzimas del parásito. Además, las poliaminas actúan como inhibidores de enzimas tales como proteincinasas presentes en el lisosoma del macrófago^(3,12,13).

En *Leishmania* la enzima ornitina descarboxilasa es indispensable, por ser única vía de síntesis de poliaminas, y al inhibir su acción produce el catabolismo de las poliaminas partiendo de espermina que por la enzima poliamino oxidasa se degrada a espermidina, luego a putrescina y un producto final principalmente acetilado, NH_4^+ y CO_2 ⁽³⁾.

Un probable inhibidor «suicida» de la ornitina descarboxilasa es la alfa-difluorometilornitina (DFMO) que produce la degradación de las poliaminas posiblemente haciendo que el parásito que se encuentra en forma de amastigote, forma divisible, cambie a su forma promastigote, forma indivisible, y puede ser eliminado por la respuesta inmunitaria del huésped⁽¹³⁾.

La función fundamental de los efectos de la Pentamidina es desconocida; al ser administrada la poliamina Pentamidina, se puede inhibir la síntesis de una antienzima proteínica que se une a la ornitina descarboxilasa e inhibe su actividad, obteniendo al final un DNA fragmentado (3,12,13,17); La pentamidina sería un inhibidor competitivo de la ornitina descarboxilasa en *Leishmania*.

La vida media de la enzima ornitina descarboxilasa del mamífero es de 10 minutos, y es activada fácilmente⁽³⁾. En caso de que la droga interfiera en la acción de esta enzima, los mamíferos cuentan con otra vía

de síntesis de putrescina, a partir de la descarboxilación de la arginina que produce agmatina la cual se hidroliza⁽⁶⁾, según la reacción.

Una de las enzimas que se localizan sólo en *Leishmania* es la nucleósido fosfotransferasa que participa en el metabolismo de purinas⁽¹³⁾; esta enzima es blanco seguro de la quimioterapia. El metabolismo de purinas de *Leishmania* es diferente al metabolismo en mamíferos, éstos sintetizan los nucleótidos purínicos y pirimidínicos de novo; aunque se consuman ácidos nucleicos y nucleótidos en los alimentos, su absorción es poca, y son liberados en el intestino para ser convertidos directamente en ácido úrico, sin ser incorporados en el metabolismo de ácidos nucleicos del organismo que los ingiere⁽⁹⁾. La síntesis de novo de purinas en mamíferos comienza con alfa-D-ribosa-P, a la que se le adiciona el átomo que va a ser parte de la base purínica para al

final obtener la monofosfato de inosina (IMP)⁽²⁾, ésta es la molécula precursora de la monofosfato de adenosina (AMP), ribonucleótido de purina que sirve como fuente de ATP y va a ser parte de la síntesis de RNA⁽⁷⁾.

Los promastigotes de *Leishmania* no poseen la vía activa para la biosíntesis de novo de nucleótidos de purina, en cambio posee la vía de salvamento, inactiva en mamíferos, y constituye el medio por el cual el promastigote sintetiza las purinas^(12,18) (ver fig. 8). En amastigotes la hipoxantina es incorporada a los nucleótidos de adenina y guanina. La base es fosforilada a inosina monofosfato (IMP) y es aminada por las enzimas adenilsuccinato sintetasa y adenilsuccinato liasa para originar AMP; o desde IMP por una deshidrogenasa producir xantosina monofosfato (XMP) y por una aminasa producir guanosina monofosfato (GMP). Ambos nucleótidos, AMP y GMP, van a ser parte de la síntesis de RNA^(18,19).

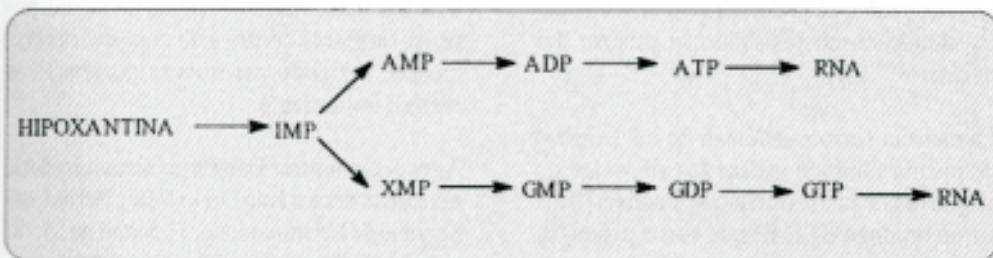


Fig. 8. Vía de salvamento en *Leishmania*

La enzima hipoxantina fosforribosiltransferasa, enzima indispensable para el parásito por ser la única vía de síntesis de purina, y las enzimas adenilsuccinato sintetasa y liasa incorporan con mayor facilidad los análogos de purina que las enzimas de los mamíferos^(12,13). Esta característica es usada para el diseño de fármacos tales como alopurinol que es un análogo de purina; droga de administración oral.

En el parásito, la enzima fosforribosiltransferasa incorpora el alopurinol al metabolismo de purinas (*ver fig. 9*) y le adiciona ribosa-5-fosfato para formar un análogo de IMP, la diferencia con el IMP es que este análogo tiene en la posición 8 un N en vez de un C; en la posición 6 y 7, un grupo hidroxilo en vez de un carbonilo y un C en vez de un N, respectivamente; además del estado reducido de los átomos 1 y 6. Este análogo de ribonucleótido de purina se transamina convirtiéndose en un análogo de AMP que por fosforilaciones sucesivas formará un análogo de ATP que producirá un RNA atípico, dando como resultado la muerte del parásito⁽¹³⁾.

La enzima fosfotransferasa de nucleótidos de purina también utiliza los ribósidos de alopurinol y los fosforila para convertirlos en un análogo de IMP que van a producir, también, un parásito anormal⁽¹³⁾ (*fig. 9*).

En el hombre la administración de alopurinol es excretado en la orina después de una hidroxilación⁽¹³⁾, esto gracias a que se dispone de la síntesis de novo de purinas, así que todo análogo de purina no será incorporado al metabolismo.

Debido a la dificultad en la adquisición de las drogas que son utilizadas actualmente en Colombia, se ha empleado para tratar la leishmaniosis cutánea y mucocutánea emplastos de plantas, agua u objetos calientes que se colocan sobre la lesión, este aumento de temperatura provoca la muerte del parásito, ya que su membrana está constituida de ácidos grasos altamente insaturados y este grado de insaturación decrece al aumentar la temperatura de 25°C a 37°C⁽¹²⁾ haciendo, así, que el parásito sea más susceptible a la respuesta humoral.

Haciendo uso de esta medicina tradicional y utilizando los recursos propios del país se busca el aislamiento de los compuestos activos de las plantas utilizadas contra leishmaniosis, para proponerlos como posibles fármacos contra esta compleja enfermedad, abriendo así nuevas perspectivas para su tratamiento.

Agradecimientos: Damos nuestros agradecimientos al doctor Iván Darío Vélez Bernal, del Servicio de Leishmaniosis, Facultad de Medicina, U. de A., por la colaboración prestada.

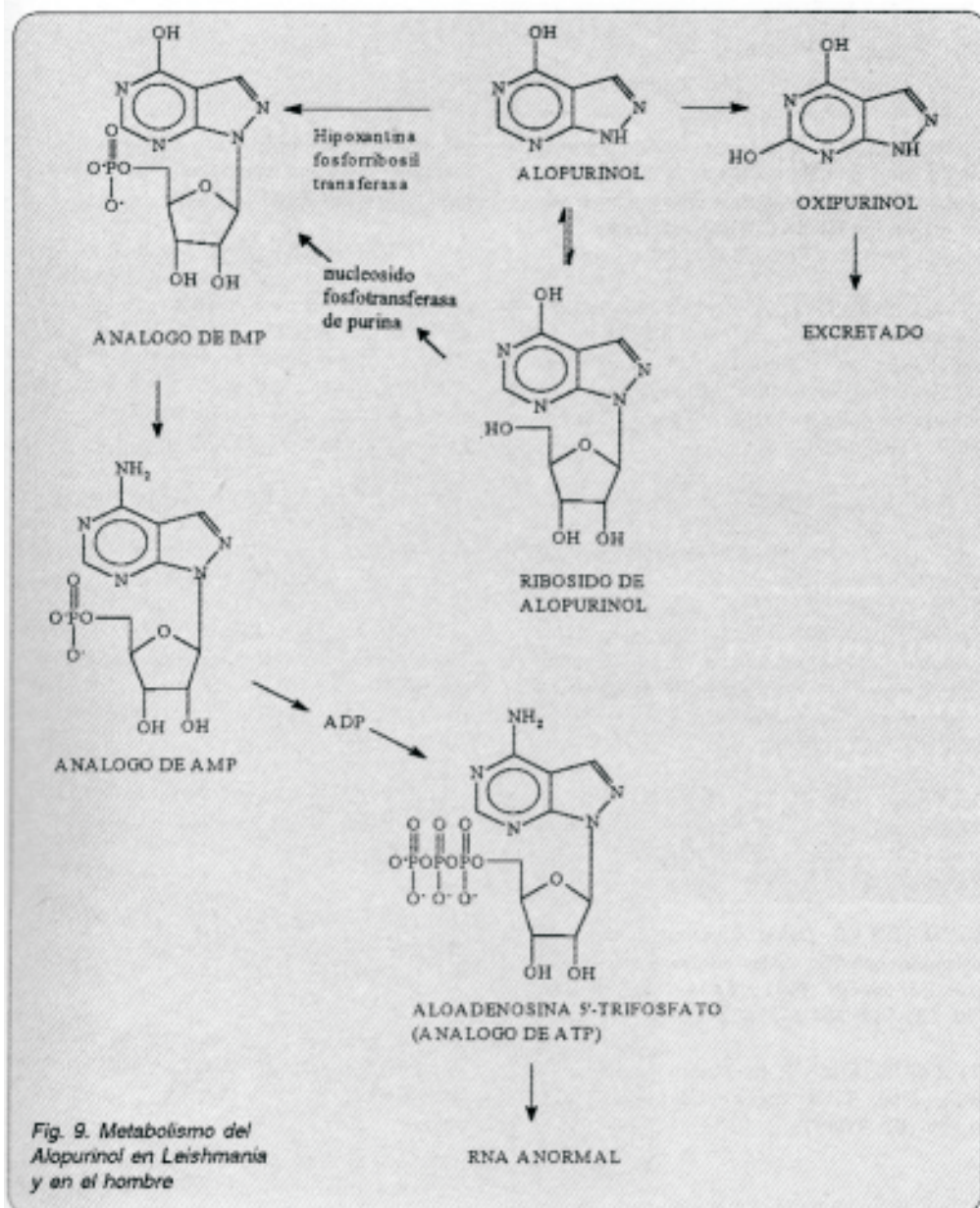


Fig. 9. Metabolismo del Allopurinol en Leishmania y en el hombre

(16) MANITTO, Paolo. Biosynthesis of natural products. New York, Ed. Ellis Harwood lited, 1981. p. 316-325.

(17) BACHRACH, U. et al. 1979. Leishmania spp.: effect-inhibitors on growth and on polyamine and macromolecular syntheses. En: *Experimental Parasitology*. 48:464-470.

(18) LAFON, Stephen W. and Donald J. Nelson.

1982. Purine and pyrimidine salvage pathways in *Leishmania donovani*. En: *Biochemical pharmacology*. 31(2):231-238.

(19) SPECTOR, Thomas et al. 1982. Adenylosuccinate synthetase and adenylosuccinate lyase from *trypanosoma cruzi*. Epecificity studies with potential chemotherapeutic agents. En: *Bioch. Pharm.* 31(2):225-229.



**Esta publicación es
cortesía de
Laboratorios ITALMEX S.A.**

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ROBLEDO R., Sara María. 1992. Compromiso in vitro de CR1 y CR3 en la adherencia e invasión de fagocitos mononucleares humanos por promastigotes de *L. (V) panamensis*. (tesis). U. del Valle. Facultad de Salud. Cali.
- (2) McCONVILLE et al. 1991. Developmental changes in the glycosylated phosphatidylinositols of *Leishmania donovani*. Characterization of the promastigote and amastigote glycolipids. En: *Biol. Chem.*, 266(23):15170-80.
- (3) MURRAY, Robert K. et al. *Bioquímica de Harper*. 12 ed. México, Ed. el manual moderno, S.A., 1992: p. 6-8, 190-192, 303-315, 341-358, 662-663.
- (4) KLETZIEN, Rolf F. et al. 1994. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: a «housekeeping» enzyme subject to tissue-specific regulation by hormones, nutrients, and oxidant stress. En: *the FASEB J.* 8(2):174-181.
- (5) CALLAHAN, H. L. et al. 1988. Helminth anti-oxidant enzymes: a protective mechanism against host oxidants?. En: *Parasitology Today*, 4(8):218-225.
- (6) METZLER, David E. *Bioquímica. Las reacciones químicas en las células vivas*. Barcelona, Ed. Omega, 1981. p.434, 500-501, 578-579, 585-587, 664-666, 838-839.
- (7) CONN, Eric y P. K. Stumpf. *Bioquímica fundamental*. 3° ed. Mexico, Ed. Limusa, 1977. p. 179-181, 370-373.
- (8) PAUL, William E. 1993. Enfermedades infecciosas y sistema inmunitario. En: *Investigación y Ciencia* (206):50-57.
- (9) OPEPENHEIM, Joost J. and Ruth Neta. 1994. Pathophysiological roles of cytokines in development, immunity, and inflammation. En: *the FASEB J.* 8(2):158-162.
- (10) BOGDAN, C. et al. 1990. Evasion strategies of *Leishmania* parasites. En: *Parasitology Today*. 6(6):183-187.
- (11) MICHELS, Paul A. M. 1989. Minireview. The glycosome of trypanosomes: properties and biogenesis of a microbody. En: *Experimental Parasitology*. 69:310-315.
- (12) BERMAN, Jonathan D. 1988. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. En: *Review of infectious disease*. 10(3):560-586.
- (13) KATZUNG, Bertram G. *Farmacología básica y clínica*. 4° ed. México, Ed. manual moderno, 1991. p. 640-6649.
- (14). MUKKADA, A. J. 1977. Tricarboxylic acid and glyoxylate cycles in the *Leishmaniae*. En: *Acta trópica*. 34:167-175.
- (15) SIMON, Michael W. et al. 1978. Evidence for a functional glyoxylate cycles in the *Leishmaniae*. En: *J. bacteriology*. 135(3):895-899.