

TESIS DOCTORAL

2016

**IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS
ANTIMALÁRICOS CON CAPACIDAD DE
BLOQUEAR LA TRANSMISIÓN DE LA
MALARIA**

MARÍA JESÚS ALMELA ARMENDÁRIZ

**MÁSTER EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA
QUÍMICA**

DOCTORADO EN CIENCIAS

Dra. ESPERANZA HERREROS AVILÉS

Dra. LAURA SANZ ALONSO

Dra. ROSA MARÍA MARTÍN ARANDA

TESIS DOCTORAL

2016

**IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS
ANTIMALÁRICOS CON CAPACIDAD DE
BLOQUEAR LA TRANSMISIÓN DE LA
MALARIA**

MARÍA JESÚS ALMELA ARMENDÁRIZ

**MÁSTER EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA
QUÍMICA**

DOCTORADO EN CIENCIAS

Dra. ESPERANZA HERREROS AVILÉS

Dra. LAURA SANZ ALONSO

Dra. ROSA MARÍA MARTÍN ARANDA

“Nada que se consiga sin pena y sin trabajo es verdaderamente valioso”

Joseph Addison

A mi madre...

AGRADECIMIENTOS

Es difícil empezar los agradecimientos ya que son muchas las personas que me han ayudado a realizar este sueño. Hasta no hace demasiado tiempo, no hubiese creído que este momento pudiera llegar para mí, pero ¡ha llegado!

Comenzaré por dar las gracias a la empresa en la que trabajo, GlaxoSmithKline, por la oportunidad que me ha brindado para realizar mis trabajos de investigación en sus instalaciones, ofreciéndome una gran posibilidad de desarrollo profesional.

También he recibido de GlaxoSmithKline la excelente dirección de dos de las personas más expertas en malaria, mis directoras de tesis Esperanza Herreros y Laura Sanz. Sé que ellas han tenido que hacer un enorme esfuerzo por compatibilizar la dirección de mi tesis con sus numerosas tareas y se lo agradezco muchísimo.

De la UNED decir que realiza una gran labor social, dando la oportunidad de formarse a personas que, como yo, por trabajar y tener que atender a una familia, no podemos asistir a las clases presenciales de otra universidad. Si no hubiera sido por la UNED, nunca habría podido retomar y concluir mis estudios.

De todos los profesores que he tenido a lo largo de mi paso por la UNED he recibido un trato estupendo y he aprendido muchas cosas, no sólo en el terreno académico sino también en el personal. Me gustaría agradecer principalmente a Antonio López Peinado por todo lo que me ayudó con la Química, por ser mi tutor del trabajo de fin de Máster y por la persona tan extraordinaria que es.

Una alusión especial también para José Luis Martínez Guitarte, el mejor Coordinador de Programa de Doctorado que puede haber. No he visto a nadie tan dedicado a esta función, ha supuesto una ayuda inestimable para todos los alumnos del Doctorado de Ciencias. También le agradezco mucho su papel como miembro del Tribunal que evaluó mi trabajo de fin de Máster, mostró mucho interés por el tema presentado y sus observaciones fueron de gran provecho para mí.

Especialmente quiero mencionar a mi directora y tutora en la UNED, Rosa María Martín Aranda, no sólo por su apoyo en la realización de mi tesis, sino porque sin ella nunca habría tenido la confianza suficiente en mí misma para acometer de nuevo mis estudios, terminarlos y por mucho más. Siempre me dice que tenemos vidas paralelas, ya que compartimos barrio en nuestra juventud, tenemos la misma edad, DNI

casi consecutivo,... pero lo que nunca podré alcanzar es el tamaño de su gran corazón, ahí cualquiera se quedaría atrás.

Al doctor Robert Sinden por su generosa aportación de las cepas de *Plasmodium falciparum* 3D7HT-GFP y NF54 así como al doctor Stephan Kappe por la cepa NF54HT GFP-luc, imprescindibles para mi trabajo de investigación.

Algunas partes del trabajo han sido realizadas en colaboración con otros compañeros, especialistas en esos temas. Así me gustaría dar las gracias a Jesús Presa, Joel Lelievre, José Miguel Coterón, Gonzalo Colmenarejo, Carolina González, Janneth Rodrigues, Celia Miguel, Cristina de Cózar y Virginia Franco. Quiero agradecer a nuestro entomólogo, David Calvo, sus explicaciones sobre los comportamientos de los mosquitos. Todos nos hemos apoyado en los momentos duros de trabajo creando buenas relaciones de amistad.

Gracias a todos mis compañeros de GSK, entre los que quiero mencionar a Irene Molina, José Luis Llergo, Benigno Crespo, María Roncalés, Celia Miguel, Noemí Bahamontes y en particular a Sonia Lozano, con quien llevo compartiendo “poyata” desde hace 24 años, viviendo juntas los buenos momentos de nuestra vida personal y laboral y apoyándonos para afrontar algunos malos, que también nos han sucedido. Ella me aconsejó matricularme en la UNED y ¡bendita la hora en que le hice caso!

Por último y no menos importante, el reconocimiento a mi familia. A mi marido Manuel y a mi padre Juan por su paciencia y apoyo incondicional. A mi hija Esther, mi prometedora científica, por sus excelentes e ingeniosos consejos para mi trabajo; seguro que llegará muy lejos en su carrera profesional. Ya le queda poco para ir escribiendo sus propios “agradecimientos” en su tesis. Llegar hasta aquí ha supuesto sacrificio no sólo para mí, sino para todos los que me rodean; les he robado muchos momentos de compañía. Y a mi madre, quien desde el Cielo ha pedido tanto y tanto al Señor por mí y, vaya si ha hecho efecto...

¡Gracias a todos!

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Historia del descubrimiento de la malaria	1
1.2. <i>Plasmodium</i>: ciclo vital	3
1.3. Estructura celular de <i>P. falciparum</i>	6
1.3.1. Formas asexuales	7
1.3.2. Formas sexuales.....	10
1.4. Malaria: la enfermedad	13
1.5. Distribución geográfica	14
1.6. Vacunas antimaláricas	16
1.7. La lucha contra el paludismo. Drogas antimaláricas	18
1.7.1. Inhibidores de ácidos nucleicos	18
1.7.1.1. Antagonistas de folato.....	18
1.7.1.2. Atovaquona	20
1.7.2. 4-Aminoquinolinas y aminoalcoholes	21
1.7.3. 8-Aminoquinolinas	23
1.7.4. Derivados de artemisinina	24
1.7.5. Antibióticos.....	26
1.7.6. Colorantes	27
1.7.7. Combinaciones de antimaláricos	27
1.8. Necesidad de nuevos fármacos capaces de bloquear la transmisión del parásito	32
2. OBJETIVOS	37
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
3.1. Desarrollo del método bioluminiscente de medición de ATP intracelular adaptado a un formato de mayor capacidad	43
3.1.1. Producción de gametocitos	45
3.1.2. Proceso de purificación.....	46
3.1.3. Desarrollo del ensayo y validación.....	48
3.1.4. Evaluación de compuestos.....	51
3.1.5. Conclusiones de los resultados	55
3.2. Estudio de actividad frente a gametocitos de la colección TCAMS	58
3.2.1. Ensayo fenotípico frente a gametocitos maduros	58

3.2.2. Determinación de la citotoxicidad en células HepG2.....	62
3.2.3. Filtrado químico, búsqueda de análogos y selección de moléculas desarrollables como fármacos	88
3.2.4. Confirmación del potencial de bloqueo de la transmisión mediante el ensayo “Standard Membrane Feeding Assay”	99
3.3. Influencia de las condiciones experimentales.....	102
3.3.1. Influencia de la cepa de <i>P. falciparum</i> utilizada.....	104
3.3.2. Ensayo bioluminiscente de ATP.....	110
3.3.3. Ensayo de expresión de luciferasa	110
3.3.4. Ensayo de reducción del PrestoBlue.....	111
3.3.5. Ensayo de contenido de pLDH	112
3.3.6. Ensayo de análisis de imagen	114
3.3.7. Razones de señal entre control y fondo de ensayo a 48 y 72 horas.....	128
3.3.7.1. Ensayo bioluminiscente de ATP: controles	128
3.3.7.2. Ensayo de expresión de luciferasa: controles	130
3.3.7.3. Ensayo de reducción de PrestoBlue: controles	131
3.3.7.4. Ensayo de contenido de LDH: controles	133
3.3.7.5. Ensayo de análisis de imagen-Opera: controles.....	135
3.3.8. Valores de Z-prima obtenidos en los 5 métodos	137
3.3.9. Análisis de los datos	139
3.3.9.1. Diagramas de barras y tablas de porcentajes de inhibición	139
3.3.9.2. Razón de momios.....	166
3.3.9.2.1. Influencia del método	168
3.3.9.2.2. Influencia de la concentración	171
3.3.9.2.3. Influencia del tiempo de exposición	174
3.3.9.2.4. Influencia del medio de ensayo.....	176
3.3.9.3. Diferencias entre medios de ensayo.....	181
3.3.10. Efectos de la concentración de bicarbonato sobre el estado de los gametocitos	185
3.3.11. Función de los glóbulos rojos en el intercambio de gases.....	194
3.3.12. Hipótesis para explicar los fenómenos observados en medios con concentración alta de bicarbonato y ausencia de eritrocitos	197
4. TRABAJO EXPERIMENTAL	203
4.1. Declaración ética.....	203

4.2. Parásitos	203
4.3. Línea celular.....	203
4.4. Compuestos	204
4.4.1. Compuestos para desarrollo del ensayo de ATP	204
4.4.2. Compuestos para ensayo de evaluación del TCAMS.....	204
4.4.3. Compuestos para ensayo de influencia de las condiciones experimentales	204
4.5. Medios de cultivo	205
4.5.1. Medio EMEM 10% suero	205
4.5.2. Medio EMEM 5% suero	205
4.5.3. Medio RPMI bajo en hipoxantina.....	205
4.5.4. AlbuMax 5%.....	205
4.5.5. Medio AlbuMax 10%	206
4.5.6. Medio AlbuMax 15%	206
4.5.7. Medio AlbuMax.....	206
4.5.8. Medio MIX	206
4.5.9. Medio RPMI_L suero	206
4.5.10. Medio RPMI_H suero.....	206
4.5.11. Medio de ooquineto	207
4.6. Soluciones	207
4.6.1. Solución de AlbuMax II	207
4.6.2. Solución de Hipoxantina.....	207
4.6.3. Solución de Giemsa	207
4.7. Extensiones de parásito	207
4.8. Inactivación del suero humano por calor	208
4.9. Lavado del concentrado de eritrocitos	208
4.10. Sincronización por lisis en sorbitol	209
4.11. Cultivos asexuales	209
4.11.1. Cultivos asexuales para obtener los gametocitos utilizados en el desarrollo del ensayo de ATP, evaluación TCAMS y ensayos dosis-respuesta	210
4.11.2. Cultivos asexuales para obtener los gametocitos utilizados en el trabajo sobre la influencia de las condiciones experimentales	210
4.12. Cultivos celulares.....	210

4.13. Ensayos de IC₅₀ en formas asexuales	210
4.14. Ensayo de citotoxicidad.....	211
4.15. Protocolo de producción de gametocitos	212
4.15.1. Producción de gametocitos para el ensayo bioluminiscente de ATP y para la evaluación del TCAMS	212
4.15.2. Producción de gametocitos para el trabajo sobre la influencia de las condiciones experimentales	213
4.16. Purificación de los gametocitos	214
4.16.1. Purificación parcial por Nycoprep.....	214
4.16.2. Purificación total por columna magnética	214
4.17. Ensayos de viabilidad	215
4.17.1. Ensayo bioluminiscente de ATP.....	215
4.17.1.1. Ensayo placa 96 pocillos	215
4.17.1.2. Ensayo placa 384 pocillos	216
4.17.2. Medida microscópica de IC ₅₀ de gametocitos	216
4.17.3. Ensayo de reducción de PrestoBlue.....	217
4.17.4. Ensayo de expresión de Luciferasa.....	217
4.17.5. Ensayo de contenido de pLDH	218
4.17.6. Ensayo de análisis de imagen (Opera).....	219
4.17.6.1. Gametocitos que expresan GFP.....	220
4.17.6.2. Gametocitos que no expresan GFP	221
4.18. Ensayo de interferencia.....	221
4.19. Aproximaciones químicas para la agrupación de compuestos por familias	221
4.19.1. Búsqueda Computacional de Análogos basada en la Similitud (CSA).....	221
4.19.2. Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras (MCSI)	222
4.20. Ensayo de exflagelación	223
4.21. Standard Membrane Feeding Assay (SMFA).....	223
5. CONCLUSIONES	229
6. BIBLIOGRAFÍA	235

ADDENDA

ANEXO I. ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON LA TESIS

**ANEXO II. RELACIÓN DE LOS PORCENTAJES DE INHIBICIÓN
OBTENIDOS A 5 μ M PARA LOS COMPUESTOS DEL TCAMS**

Abreviaturas

a.C.: Antes de Cristo

AC: Anhidrasa carbónica

ACTs: Terapias de combinación basadas en artemisinina

ADN: Ácido desoxiribonucleico

AMP: Adenosin monofosfato

APAD⁺: 3-acetilpiridina adenina dinucleótido

APADH: APAD reducido

ARN: Ácido ribonucleico

ATP: Adenosin trifosfato

ATPasa: Adenosintrifosfatasa

cLogP: Logaritmo del coeficiente de partición entre n-octanol y agua (medida de hidrofilia)

CSA: Búsqueda computacional de análogos basada en la similitud

DAPI: 4',6-diamidino-2-fenilindol

DDT: Diclorodifeniltricloroetano

DHFR: Dihidrofolato reductasa

DHFS: Dihidrofolato sintetasa

DHNA: Dihidroneopterin aldolase

DHOD: Dihidroorotato deshidrogenasa

DHPS: Dihidropteroato sintetasa

DMSO: Dimetilsulfóxido

DNDi: Iniciativa de Drogas para las Enfermedades Abandonadas

EF1 α : Factor de elongación 1 alfa

EMEM: Eagle Minimum Essential Medium

FPGS: Folilpoliglutamato sintetasa

G6PD: Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa

GFP: Proteína verde fluorescente

GMP: Programa Global de Malaria

GPCRs: Receptores acoplados a proteína G

GSK: GlaxoSmithKline

GTP: Guanosin trifosfato

GTPC: GTP ciclohidrolasa I

HTS: Ensayos de alto número de muestras

IC₅₀: Concentración inhibitoria del 50%

ICAM-1: Molécula de Adhesión Intercelular-1

IMC: Complejo Interior de Membranas

LDH: Lactato deshidrogenasa

Luc: Luciferasa

MCSI: Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras

MMV: Malaria Medicine Venture

NAD⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido

NADH: NAD reducido

NADP⁺: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NADPH: NADP reducido

NBF: Nitroazul de formazán

NBT: Nitroazul de tetrazolio

NCB: Nivel de Contención Biológica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PABA: Ácido para-aminobenzóico

PET: Tereftalato de polietileno

PfEMP-1: Proteína-1 de *P. falciparum* del eritrocito

PI4K: Fosfatidilinositol 4-quinasa

pLDH: Lactato deshidrogenasa de *Plasmodium*

Ppi: Pirofosfato

PPPK: Hidroximetildihidropterin pirofosfoquinasa

PSAC: Canales aniónicos de superficie de *Plasmodium*

PYR: Pirimetamina

RFUs: Unidades relativas de fluorescencia

RLUs: Unidades relativas de luminiscencia

SD: Desviación estándar

SDX: Sulfadoxina

SERCA: ATPasas de calcio del retículo sarcoplásmico/endoplásmico

SHMT: Serina hidroximetiltransferasa

SMFA: “Standard Membrane Feeding Assay”

SOM: Mapa autoorganizado

TCAMS: Tres Cantos Antimalarial Set

TNF: Factor Necrosante de Tumores

TS: Timidilato sintetasa

Índice de figuras

Figura 1. <i>C. ledgeriana</i> (Ilustración en "Koehler's Medicinal-Plants", 1887)	1
Figura 2. Charles Louis Alphonse Laveran https://es.wikipedia.org/wiki/Charles_Louis_Alphonse_Laveran	2
Figura 3. Mosquito <i>Anopheles</i> http://www.paludismo.org/mosquitos-anopheles/	2
Figura 4. Ciclo biológico de <i>Plasmodium falciparum</i> http://ocw.jhsph.edu Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Creative Commons BY-NC-SA, modificada	5
Figura 5. Ciclo intraeritrocítico, formas asexuales.....	6
Figura 6. Evolución de las formas sexuales desde fases tempranas hasta los estadios maduros que son los responsables de la transmisión.....	6
Figura 7. Estructura celular de un merozoíto de <i>Plasmodium</i>	7
Figura 8. Estructura celular de <i>Plasmodium</i> en el estadio de anillo.....	9
Figura 9. Célula de <i>Plasmodium</i> en estado de trofozoíto	9
Figura 10. Adhesión por “knobs”	10
Figura 11. Estructura de gametocitos jóvenes (estadios I-III) de <i>P. falciparum</i> http://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n9/pdf/nrmicro3519.pdf modificada	11
Figura 12. Microfotografía de gametocitos en los primeros estadios de su desarrollo ..	11
Figura 13. Gametocitos estadio V (masculino y femenino).....	11
Figura 14. Estructura celular de gametocitos femeninos tardíos de <i>P. falciparum</i> http://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n9/pdf/nrmicro3519.pdf modificada	13
Figura 15. Distribución mundial de malaria en 2013	15
Figura 16. Países con malaria endémica divididos en cuatro regiones	15
Figura 17. Principales enzimas y sustratos de la ruta del folato implicadas en la formación del tetrahidrofolato	19
Figura 18. Oxidación del dihidroorotato http://www.nature.com/nature/journal/v446/n7131/pdf/nature05572.pdf modificada	21
Figura 19. Incorporación de hemoglobina por el parásito para obtener los aminoácidos que necesita para la generación de sus propias proteínas.....	22
Figura 20. Papel de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en la ruta de las pentosas fosfato	23

Figura 21. Puntos de actuación de los antimaláricos comúnmente utilizados	26
Figura 22. Año de introducción de las principales terapias antimaláricas y primeras evidencias de la aparición de resistencia a las mismas.....	28
Figura 23. Mapa que muestra las zonas con resistencia a uno o más fármacos	29
Figura 24. Esquema del ensayo bioluminiscente de ATP en formato de placa de 96 pocillos.....	44
Figura 25. Cinética de la parasitemia.	46
Figura 26. Purificación de los gametocitos en dos pasos	47
Figura 27. Gametocitos maduros (estadios IV y V).....	47
Figura 28. Relación entre señal de luminiscencia (nivel de ATP) y número de parásitos.....	49
Figura 29. Comparación de las curvas dosis-respuesta de artesunato y azul de metileno.....	50
Figura 30. Descripción de los pasos críticos seguidos para identificar y priorizar compuestos positivos a partir del TCAMS	59
Figura 31. Distribución relativa de los compuestos positivos primarios basada en la IC ₅₀ frente a gametocitos de <i>P. falciparum</i>	62
Figura 32. Perfil biológico de los 56 compuestos priorizados.	91
Figura 33. Representación en tres dimensiones de las estructuras, propiedades y actividad parasitológica de algunos de los 56 compuestos priorizados y sus análogos.....	92
Figura 34. Efecto de los compuestos seleccionados del TCAMS sobre la intensidad de ooquistes tras el tratamiento de gametocitos maduros durante 48 horas.....	100
Figura 35. Representación de las interacciones entre métodos de viabilidad y condiciones experimentales.....	103
Figura 36. Valores de las condiciones experimentales que se han empleado en este estudio	103
Figura 37. Representación gráfica de los porcentajes de inhibición a las 3 concentraciones utilizadas en el ensayo para las cepas en comparación	108
Figura 38. Reacción bioluminiscente que se produce por oxidación de la luciferina por el enzima luciferasa.....	111
Figura 39. Conversión de resazurina en la forma fluorescente resorufina.....	112
Figura 40. Reacción catalizada por la pLDH que da origen a una sustancia coloreada que permite la cuantificación de la enzima.....	113

Figura 41. Imágenes de gametocitos	115
Figura 42. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (RLUs) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de ATP	129
Figura 43. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (RLUs) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de expresión de luciferasa.....	131
Figura 44. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (RFUs) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de reducción del PrestoBlue	132
Figura 45. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (absorbancia) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de contenido de LDH.....	134
Figura 46. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (número de gametocitos) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de análisis de imagen (Opera).....	136
Figura 47. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125521.....	140
Figura 48. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125520.....	141
Figura 49. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-131825.....	142
Figura 50. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125531.....	143
Figura 51. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125487.....	144
Figura 52. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-132071.....	145
Figura 53. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125133.....	146
Figura 54. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125114.....	147
Figura 55. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-134315.....	148
Figura 56. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	

TCMDC-124791.....	149
Figura 57. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
NITD609.....	150
Figura 58. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-136307.....	151
Figura 59. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-136642.....	152
Figura 60. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-124436.....	153
Figura 61. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-123792.....	154
Figura 62. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-137442.....	155
Figura 63. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-137453.....	156
Figura 64. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-137476.....	157
Figura 65. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-137569.....	158
Figura 66. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-124478.....	159
Figura 67. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-125849.....	160
Figura 68. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-142246.....	161
Figura 69. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-142295.....	162
Figura 70. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto	
TCMDC-124790.....	163
Figura 71. Gráficos de sectores que muestran la proporción de compuestos positivos (verde) frente a los inactivos (rojo) en los diferentes métodos, concentraciones y tiempos.....	165
Figura 72. Gráficos de sectores que muestran la proporción de compuestos positivos (verde) frente a los inactivos (rojo) en los diferentes medios,	

concentraciones y tiempos.....	166
Figura 73. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia del método por la razón de momios.....	170
Figura 74. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia de la concentración por la razón de momios.....	173
Figura 75. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia del tiempo de exposición por la razón de momios.....	175
Figura 76. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia del medio de ensayo por la razón de momios	178
Figura 77. Representación gráfica de los valores de IC ₅₀ obtenidos con el compuesto TCMDC-125133	182
Figura 78. Representación gráfica de curvas dosis-respuesta realizadas en diferentes medios de ensayo	184
Figura 79. Cinética del número de gametocitos identificados por análisis de imagen a lo largo del tiempo	186
Figura 80. Efecto de la adición de bicarbonato al medio RPMI_L suero sobre el número de gametocitos tras la incubación durante 48 horas.....	188
Figura 81 Comparación en la reducción de gametocitos por tratamiento con Nycoprep	190
Figura 82. Efecto sobre la funcionalidad de gametocitos masculinos tras la adición o no de eritrocitos, posterior a un tratamiento con Nycoprep	191
Figura 83. Representación de barras de los valores de gametocitemia tras 48 horas de incubación en medio AlbuMax y RPMI_L suero en ausencia y presencia de distintas cantidades de eritrocitos	192
Figura 84. Representación de barras del número de centros de exflagelación tras 48 horas de incubación en medio AlbuMax y RPMI_L suero en ausencia y presencia de distintas cantidades de eritrocitos	193
Figura 85. Esquema del intercambio del CO ₂ y O ₂ mediado por la hemoglobina (Hb).....	196
Figura 86. Esquema del posible efecto de una alta concentración del ión bicarbonato en el medio de cultivo sobre la concentración de Na ⁺ en el citoplasma del parásito	199
Figura 87. Imagen de un cultivo de gametocitos tomada al microscopio con 1000 aumentos.....	213
Figura 88. Ejemplo de mapa autoorganizado obtenido en este estudio de análisis	

Índice de tablas

Tabla 1. Interpretación de los valores del parámetro Z'	48
Tabla 2. Comparación de la actividad frente a gametocitos maduros (IC_{50}) utilizando el ensayo bioluminiscente de ATP o el recuento de microscopía	50
Tabla 3. Actividad <i>in vitro</i> de los compuestos frente a estadios asexuales, gametocitos maduros y citotoxicidad en la línea celular HepG2	55
Tabla 4. Ensayo secundario sin parásito.....	61
Tabla 5. Resultados de IC_{50} en gametocitos de <i>P. falciparum</i> , en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos.....	64-82
Tabla 6. Compuestos seleccionados por su potencia frente a <i>P. falciparum</i> y su selectividad comparada con células de mamífero.....	83-87
Tabla 7. Principales propiedades físico-químicas del panel de 98 compuestos	89-90
Tabla 8. Análisis químico de los 56 compuestos priorizados mediante los métodos CSA y MCSI.....	95-98
Tabla 9. Resumen de los datos biológicos de los 6 compuestos evaluados en el SMFA.....	101
Tabla 10. Resultados del ensayo bioluminiscente de ATP (% inhibición), tras 48 horas de exposición con tres cepas de <i>P. falciparum</i> y a una concentración de 1 μ M de los compuestos	105
Tabla 11. Resultados del ensayo bioluminiscente de ATP (% inhibición), tras 48 horas de exposición con tres cepas de <i>P. falciparum</i> y a una concentración de 5 μ M de los compuestos	106
Tabla 12. Resultados del ensayo bioluminiscente de ATP (% inhibición), tras 48 horas de exposición con tres cepas de <i>P. falciparum</i> y a una concentración de 10 μ M de los compuestos	107
Tabla 13. Porcentajes de inhibición a 1 μ M de los 8 compuestos que no alcanzan el 50% de inhibición en alguna de las 3 cepas ensayadas	109
Tabla 14. Valores de IC_{50} de los compuestos control testados en las 3 cepas de <i>P. falciparum</i>	110
Tabla 15. Porcentajes de inhibición obtenidos con el ensayo bioluminiscente de ATP en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición.....	117-118

Tabla 16. Porcentajes de inhibición obtenidos con el ensayo bioluminiscente de luciferasa en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición.....	119-120
Tabla 17. Porcentajes de inhibición obtenidos por la reducción del reactivo PrestoBlue en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición.....	121-122
Tabla 18. Porcentajes de inhibición obtenidos por la cuantificación del enzima LDH de <i>Plasmodium</i> en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición.....	123-124
Tabla 19. Porcentajes de inhibición obtenidos por el método de análisis de imagen en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición.....	125-126
Tabla 20. Valores de IC ₅₀ (μM) de los compuestos control ensayados en los 5 métodos.....	127
Tabla 21. Señal del control y del fondo del ensayo bioluminiscente de ATP y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas.....	128
Tabla 22. Señal del control y del fondo del ensayo de expresión de luciferasa y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas.....	130
Tabla 23. Señal del control y del fondo del ensayo de reducción del PrestoBlue y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas.....	131
Tabla 24. Señal del control y del fondo del ensayo de contenido de LDH y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas.....	133
Tabla 25. Señal del control y del fondo del ensayo de análisis de imagen (Opera) y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas.....	135
Tabla 26. Valores del parámetro de calidad Z-prima para los 5 medios, 4 medios de ensayo y 2 tiempos de incubación.....	137
Tabla 27. Número de compuestos identificados como positivos en cada condición experimental y método.....	164
Tabla 28. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del método.....	168-169
Tabla 29. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia de la concentración de compuesto.....	171-172
Tabla 30. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del tiempo de exposición.....	174

Tabla 31. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del medio de ensayo.....	176-177
Tabla 32. Estructuras y número de grupo químico de los compuestos no identificados en el medio RPMI_L suero	180
Tabla 33. Comparación entre los componentes de los dos medios	181
Tabla 34. Compuestos añadidos al medio RPMI_L suero para identificar el ión responsable del cambio en el valor de IC ₅₀	183
Tabla 35. Valores de IC ₅₀ (μM) de los compuestos en medios de ensayo suplementados con distintos componentes	184
Tabla 36. Número de gametocitos a tiempo cero y a 48 horas de incubación y la proporción de estos últimos respecto a la cantidad inicial, en distintos medios	187
Tabla 37. Número de gametocitos tras 48 horas de incubación en distintos medios y dos volúmenes, descartando a éste como causa del efecto observado	187
Tabla 38. Valores de gametocitemia de muestras expuestas o no a tratamiento con Nycoprep.....	189
Tabla 39. Datos de gametocitemia a tiempo cero y tras 48 horas de incubación en presencia de distintas cantidades de eritrocitos y en dos medios de cultivo.....	192
Tabla 40. Datos de exflagelación de los gametocitos masculinos a tiempo cero y tras 48 horas de incubación en presencia de distintas cantidades de eritrocitos y en dos medios de cultivo	192

Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional de Educación a Distancia

Dña. MARÍA ESPERANZA HERREROS AVILÉS, Manager y Chief Scientist y **Dña. LAURA MARÍA SANZ ALONSO**, Manager de Biología, ambas pertenecientes a la Unidad de Malaria, GlaxoSmithKline y **Dña. ROSA MARÍA MARTÍN ARANDA**, Catedrática del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica de la UNED,

INFORMAN:

Que **Dña. María Jesús Almela Armendáriz**, Licenciada en Ciencias Ambientales y Máster en Ciencia y Tecnología Química, ha realizado su tesis Doctoral en el grupo de investigación de Parasitología de la Unidad de Malaria del centro “Diseases of the Developing World” de GlaxoSmithKline en Madrid.

Durante la realización de este trabajo **Dña. María Jesús Almela Armendáriz** se ha mostrado como una doctoranda muy responsable, interesada por su trabajo.

Su formación viene avalada por la presentación de los resultados obtenidos en congresos de ámbito nacional e internacional, y por la publicación de 12 artículos científicos en revistas internacionales especializadas, dos de los cuales forman parte del contenido de esta memoria de tesis doctoral. Todas las revistas en las que se ha publicado son de elevado índice de impacto en su categoría.

Artículos

“Activity of Clinically Relevant Antimalarial Drugs on Plasmodium falciparum Mature Gametocytes in an ATP Bioluminescence “Transmission Blocking” Assay”

Autores: Joël Lelièvre, María Jesús Almela (ambos contribuyeron al 50% en este trabajo), Sonia Lozano, Celia Miguel, Virginia Franco, Didier Leroy, Esperanza Herreros.

Revista: 2012. Plos One (2012), 7 (4): e35019.

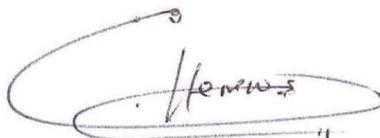
“A New Set of Chemical Starting Points with Plasmodium falciparum Transmission-Blocking Potential for Antimalarial Drug Discovery”

Autores: Almela MJ, Lozano S, Lelièvre J, Colmenarejo G, Coterón JM, Rodrigues J, *et al.*

Revista: PLoS One (2015), 10(8): e0135139. doi:10.1371/journal.pone.0135139.

Por todo ello, informamos que esta Tesis Doctoral titulada: **“IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS ANTIMALÁRICOS CON CAPACIDAD DE BLOQUEAR LA TRANSMISIÓN DE LA MALARIA”** realizada por Dña. María Jesús Almela Armendáriz, bajo nuestra dirección, reúne todos los requisitos, por lo que autorizamos su presentación y posterior defensa pública.

Madrid, 27 de junio de 2016



Fdo.: María Esperanza Herreros Avilés



Fdo.: Laura María Sanz Alonso



Firmado
digitalmente por
MARTIN ARANDA
ROSA MARIA -
DNI 02856294Q
Fecha: 2016.06.27
17:01:30 +02'00'

Fdo.: Rosa María Martín Aranda

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Historia del descubrimiento de la malaria

En el siglo V a.C. Hipócrates fue el primero en describir las fiebres tercianas y cuartanas anotando en sus registros que estas fiebres eran estacionales y asociadas con esplenomegalia. También encontró una relación de la enfermedad con las aguas estancadas y marismas asociando, ya desde muy antiguo, la enfermedad con circunstancias medioambientales. Se han descubierto referencias a las fiebres periódicas, manifestación propia de esta enfermedad, desde el año 2700 a.C. también en China.

El término malaria proviene del italiano de la edad media: “mala aria” que significa mal aire. Esta enfermedad también se conoce como paludismo, palabra cuyos orígenes proceden del latín "palus" o “paludis” que se traduce como marisma o estanque.

Más tarde el médico griego Galeno trataba la enfermedad con sangrías y purgas para remediar lo que él creía una descompensación de los humores corporales [2].



Figura 1. *C. ledgeriana*

Hacia 1620 la Condesa de Chinchón, esposa del Virrey en Perú Luis Fernández de Cabrera, aprendió de los nativos de Sudamérica el poder curativo de la infusión preparada con la corteza de un árbol que se llamaría después *Cinchona ledgeriana* (**Figura 1**) siendo su ingrediente activo la quinina [1]. El nombre científico de este árbol fue asignado por Linneo en honor a la condesa.

La primera cura documentada con quinina fue a un sacerdote jesuita llamado Juan López sobre el año 1600 [3]. El cardenal Juan de Lugo que conoció la noticia, se la hizo llegar al Papa y su médico personal fue comisionado para probar la planta en el Hospital del Espíritu Santo en Roma en 1649. España tuvo inicialmente el monopolio



de la quinina que después fue transferido a los recientemente independizados países sudamericanos [4].

Charles Louis Alphonse Laveran nacido en Francia en 1845 fue un médico y naturalista que obtuvo el premio Nobel de Medicina en 1907 como reconocimiento a su trabajo relativo a la investigación sobre el papel desempeñado por los protozoos en el origen de las enfermedades. Durante su estancia en la Escuela Militar de Medicina de Val-de-Grâce, se dedicó a estudiar el paludismo llegando al descubrimiento del protozoo productor de la enfermedad.



Figura 2. Charles Louis Alphonse Laveran

Posteriormente los científicos italianos Ettore Marchiafava y Angelo Celli nombraron a este parásito como *Plasmodium*. Un año más tarde de este descubrimiento, el médico cubano Carlos Finlay, asoció la transmisión de la fiebre amarilla, que se produce a través de un mosquito, con el proceso de transmisión del paludismo.

No fue hasta 1898 cuando se confirmó que la malaria era transmitida por el mosquito *Anopheles* (**Figura 3**). Este descubrimiento fue realizado por el polifacético científico escocés Ronald Ross nacido en 1857 que fue naturalista, médico, matemático, zoólogo y entomólogo. Fue el primero en describir el ciclo vital del parásito de la malaria en el mosquito. Este hecho le valió en 1902 la concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina [5].



Figura 3. Mosquito *Anopheles*

1.2. PLASMODIUM: Ciclo vital

El trabajo de investigación que se presenta se ha centrado en la especie *Plasmodium falciparum*, con un ciclo vital muy complejo (**Figura 4**) que transcurre parte en su hospedador vertebrado y parte en el vector que lo dispersa, el mosquito.

Plasmodium es un género de protistas del filo *Apicomplexa*, clase *Aconoidasida*, orden *Haemosporida* y familia *Plasmodiidae* con más de 175 especies. Hasta la actualidad se conocen 5 especies de *Plasmodium* que provocan malaria en el ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* and *P. knowlesi* [6].

Las especies más dañinas son *P. falciparum* y *P. vivax*. La primera provoca las formas de malaria más severas [7] mientras que la segunda es la más prevalente [8].

El ser humano contrae la enfermedad tras la picadura de una hembra de mosquito *Anopheles* que contenga en sus glándulas salivares la forma infectiva del parásito, los esporozoítos.

Hay unas 3500 especies de mosquitos agrupadas en 41 géneros. Los mosquitos *Anopheles* son un género que pertenece a la familia *Culicidae* extendido por casi todo el mundo excepto en la Antártida. De las 430 especies de *Anopheles*, solamente 30-40 son capaces de transmitir malaria. Las hembras de *Anopheles gambiae* pertenecen a una especie ampliamente conocida debido a la capacidad de transmisión de uno de los más letales parásitos humanos causantes de la malaria, *Plasmodium falciparum*. Realmente la especie de mosquito es un complejo de ocho especies hermanas, prácticamente indistinguibles morfológicamente entre sí. Se suelen denominar *Anopheles gambiae sensu lato* [9]. Casi todas las especies del género *Anopheles* pueden actuar como vector de *Plasmodium vivax* que, siendo menos virulento que *P. falciparum*, es la especie más ampliamente distribuida afectando sobre todo a Sudamérica y a Asia [10].

Las hembras adultas pueden vivir hasta un mes o incluso más en cautividad pero probablemente su longevidad se vea reducida a una o dos en la naturaleza. Los machos suelen vivir durante una semana alimentándose de néctar y otras fuentes de azúcar. Las hembras también se alimentan de fuentes azucaradas para obtener energía pero necesitan sangre de vertebrados para el desarrollo de los huevos. Tras alimentarse, las hembras descansan durante unos días mientras la sangre se digiere y los huevos se desarrollan. Este proceso dura unos 2 ó 3 días en condiciones tropicales aunque la duración depende de la temperatura y la humedad. Tras la puesta de los huevos las



hembras inician la búsqueda de una nueva fuente de sangre, un vertebrado, para generar una nueva puesta [11]. La hembra generalmente es fertilizada por el macho solo una vez. Cerca de los ovarios tiene una especie de bolsa donde acumula el espermatozoide que utilizara para fertilizar los huevos en cada ciclo de puesta.

Las especies que pueden transmitir la enfermedad no sólo se encuentran en las áreas endémicas sino que también viven en zonas donde la malaria está erradicada por lo que estas áreas están en constante riesgo de reintroducción de la enfermedad [11].

A través de la sangre, en unos 30 minutos los esporozoítos alcanzan el hígado invadiendo los hepatocitos donde maduran a esquizontes. En estas células se produce la replicación asexual exoeritrocítica o hepática (esquizogénesis) produciéndose en cada célula hepática entre 10000 y 30000 merozoítos. Esta parte del ciclo suele durar unos 15 días. Pasado este tiempo, los hepatocitos se rompen y liberan los merozoítos al torrente sanguíneo.

Cada uno de ellos puede invadir un glóbulo rojo comenzando la fase asexual intraeritrocítica del ciclo (**Figura 5**). Una vez el merozoíto invade el glóbulo rojo, adopta la forma de un anillo lo que da nombre a este estadio del parásito. A continuación comienza a digerir la parte proteica de la hemoglobina madurando hacia la siguiente forma que se denomina trofozoíto y por un proceso de división nuclear se forma el esquizonte hemático que puede contener hasta 32 merozoítos. La ruptura del esquizonte conlleva la liberación de los merozoítos que hay en su interior lo que permite una nueva invasión de eritrocitos. Transcurridos unos 10-12 días del ciclo, algunos esquizontes se comprometen para conducirse hacia formas sexuales llamadas gametocitos, masculinos y femeninos (**Figura 6**).

Cuando un mosquito pica a una persona infectada, toma sangre que puede portar gametocitos y en el interior del intestino del insecto se desencadena la conversión de los gametocitos en gametos de ambos sexos (macrogametos los femeninos y microgametos los masculinos) que se fertilizan originando un cigoto. Éste se transforma en ooquisto, una fase móvil del parásito que atraviesa la pared intestinal del mosquito dando lugar al ooquiste que se sitúa entre el epitelio y la lámina basal.

El ooquiste origina miles de esporozoítos que se liberan en el hemocele para alcanzar las glándulas salivares del mosquito cerrando así el ciclo de *Plasmodium* [12].



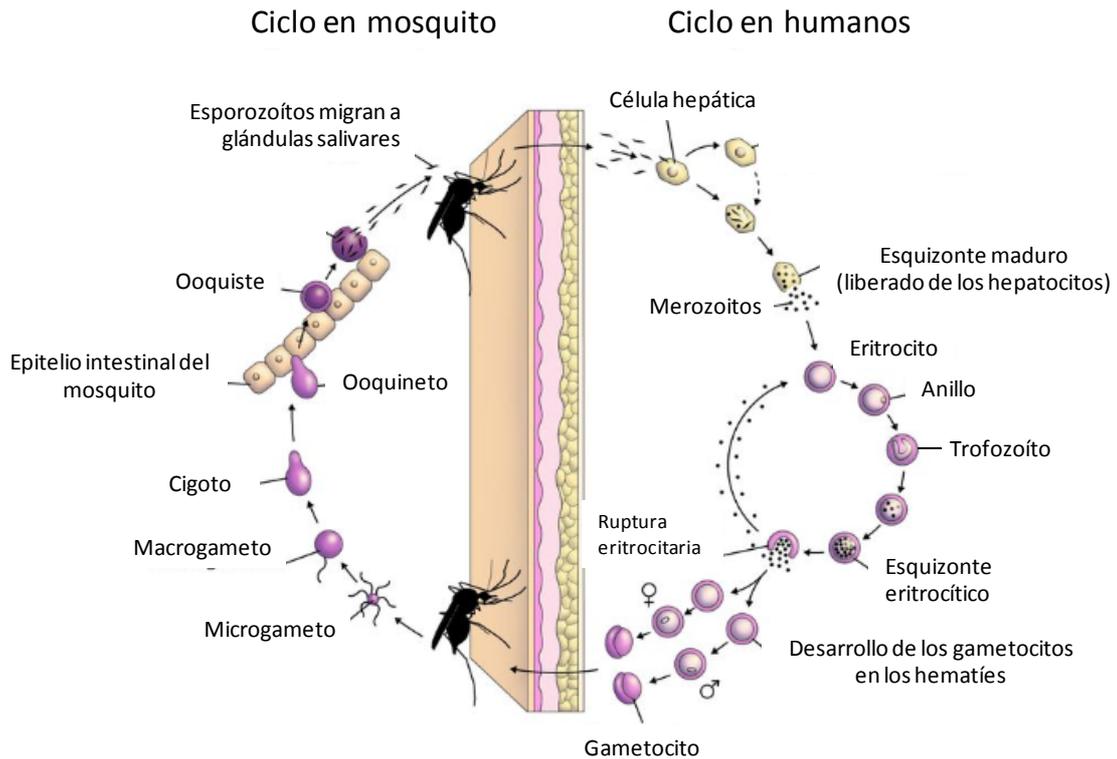


Figura 4. Ciclo biológico de *Plasmodium falciparum*
 Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Creative Commons BY-NC-SA

Plasmodium muestra una distinta morfología, comportamiento bioquímico y expresión antigénica según el estadio de su ciclo vital. Esto dificulta el hecho de que los antimaláricos puedan ser activos frente a todas las formas y estadios del parásito, especialmente frente a los gametocitos. Se ha de tener en cuenta también que la investigación sobre las formas sexuales del parásito, hasta ahora, ha sido más escasa que la realizada en los estadios asexuales que son los causantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.



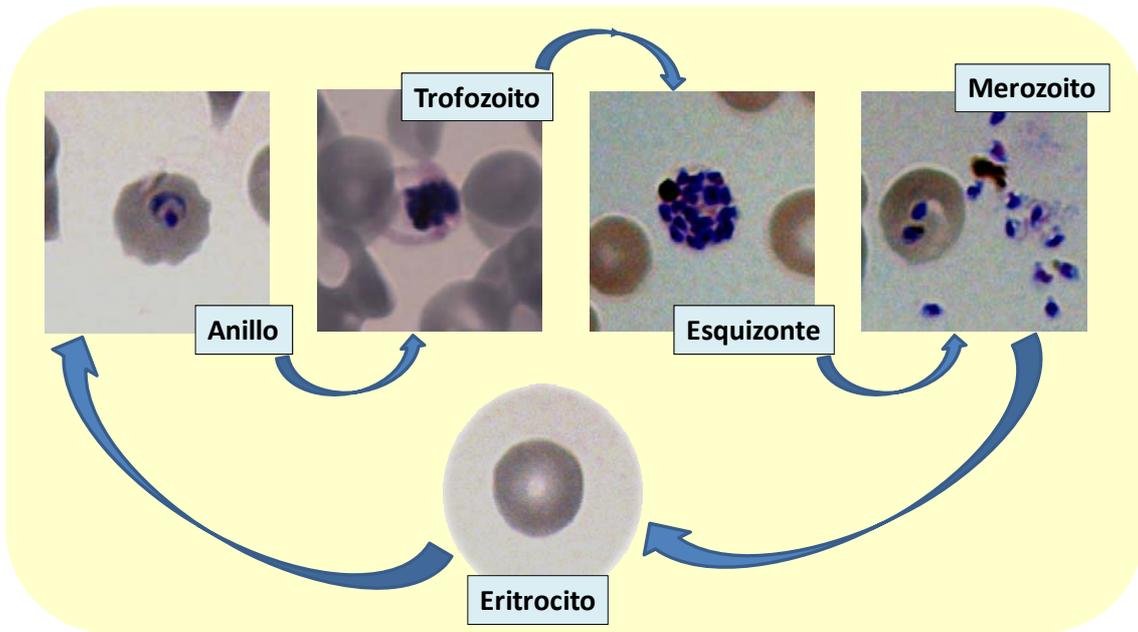


Figura 5. Ciclo intraeritrocítico, formas asexuales

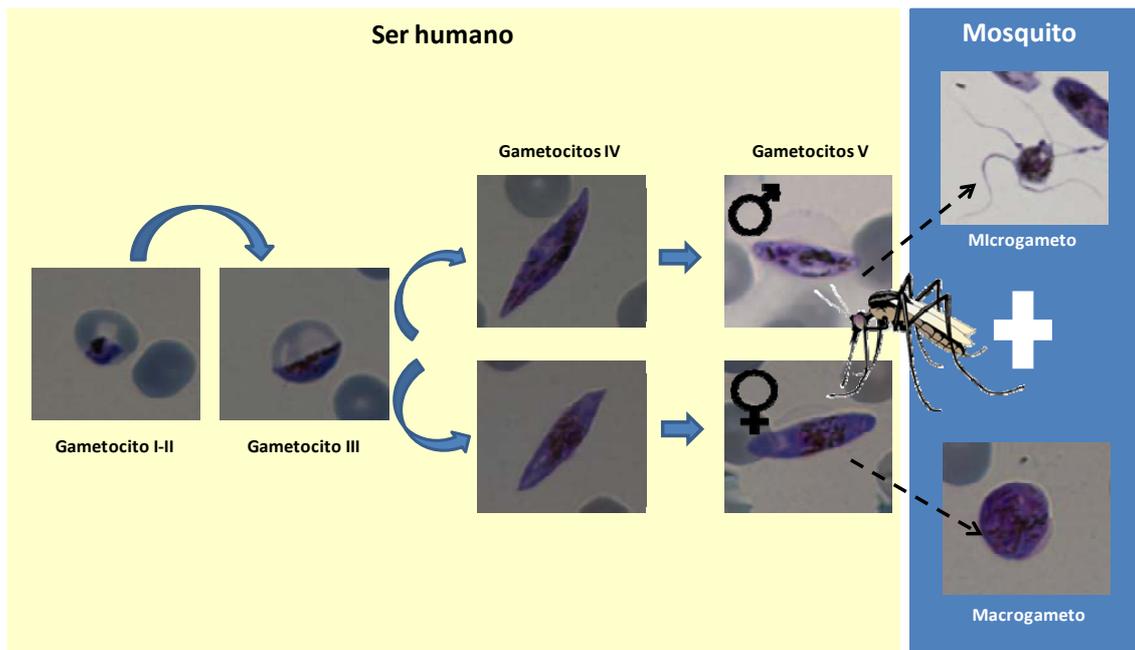


Figura 6. Evolución de las formas sexuales desde fases tempranas hasta los estadios maduros que son los responsables de la transmisión

1.3. Estructura celular de *P. falciparum*

Si bien la mayoría de los caracteres morfológicos son comunes entre las distintas especies del género *Plasmodium*, paso a describir las peculiaridades estructurales de la especie objeto del estudio, *Plasmodium falciparum*.

La estructura celular de *P. falciparum* cambia según el estadio de su ciclo vital. La siguiente descripción se ha enfocado en las formas del parásito circulantes en el torrente sanguíneo por su relevancia tanto en la generación de los síntomas de esta enfermedad, formas asexuales, como de su transmisión a otros individuos mediada por el vector a través de las formas sexuales sanguíneas del parásito.

1.3.1. Formas asexuales

Los merozoítos (**Figura 7**) son la forma más pequeña del ciclo vital de *Plasmodium* (1-2 μm). Son células adaptadas a la invasión de los eritrocitos. Se liberan del hematíe que los albergaba y el 77% de ellos invaden nuevos glóbulos rojos en menos de 1 minuto. A partir del contacto del merozoíto con el eritrocito se desencadena una compleja secuencia de interacciones ligando-receptor seguidas por la penetración del merozoíto en tan solo 10 segundos.

Poseen los orgánulos convencionales de una célula eucariota junto con la arquitectura de un citoesqueleto de célula apicomplexa. Esto último incluye un complejo apical de orgánulos secretores (micronemas, roptrios y gránulos densos) junto con mitocondria, núcleo y apicoplasto. Bajo la membrana celular aparece una red de vesículas membranosas planas conocida como Complejo Interior de Membranas (IMC) que es sustentado por dos o tres microtúbulos subpeliculares.

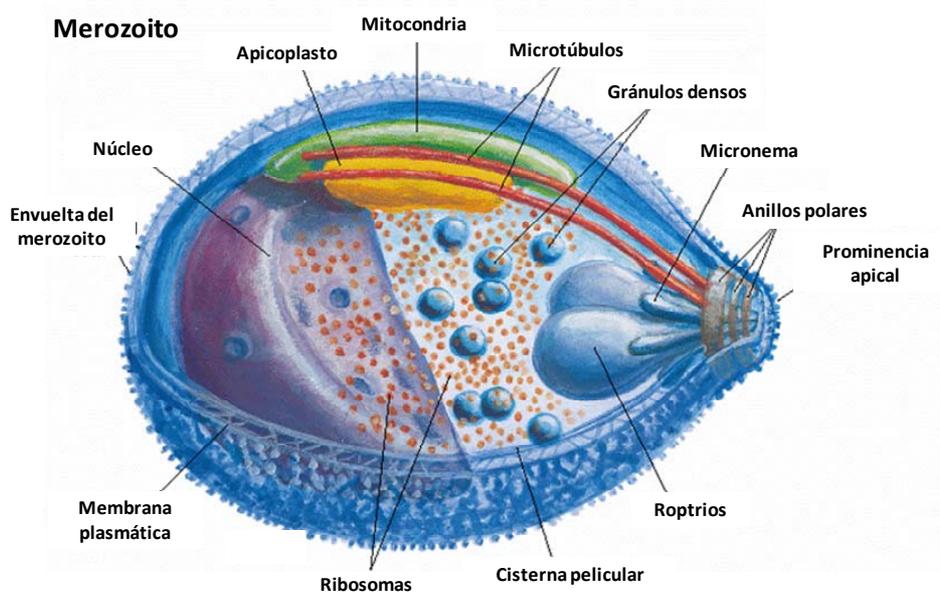


Figura 7. Estructura celular de un merozoíto de *Plasmodium* [13]

Los merozoítos maduros son liberados del esquizonte e inmediatamente se asocian a los eritrocitos. En esta interacción, los merozoítos se mueven de forma dramática y se produce una deformación de la superficie del eritrocito seguida por un proceso activo de reorientación que coloca el ápice del parásito pegado a la membrana celular del glóbulo rojo, comenzando la reorganización inducida del citoesqueleto del eritrocito que se manifiesta por un pandeo de la superficie del glóbulo rojo. La vacuola parasitófora y la membrana se forman primariamente a partir de los roptrios, aunque algunos componentes proceden de la membrana del eritrocito, que expulsan sus contenidos formando el espacio dentro del cual el parásito se puede mover bajo la acción del motor de actomiosina. Una vez el parásito ha entrado en el hematíe, se sella el punto de entrada mediante un mecanismo aún desconocido y comienza un breve periodo de equinocitosis del eritrocito que consiste en un cambio morfológico en el que aparecen unas espículas cortas y distribuidas regularmente a lo largo de toda su superficie causadas por la salida de potasio y de iones cloro. El eritrocito vuelve a su forma normal al cabo de unos 10 minutos. El parásito internalizado es ahora lo que se conoce como forma de anillo (**Figura 8**) y se va a someter a cambios rápidos y dramáticos en su forma tras este proceso [14].

En el estadio de anillo se han perdido las estructuras relativas a la invasión, que estaban presentes en el merozoíto, relacionadas con el complejo apical. Comienza la introducción de hemoglobina desde el eritrocito infectado a través del citostoma en pequeñas vesículas donde se produce la digestión de las cadenas de globina como fuente de aminoácidos, que el parásito empleará para la generación de sus propias proteínas. Como residuo de esta digestión, los grupos hemo resultantes son polimerizados en forma de cristales de hemozoína o pigmento malárico para evitar la toxicidad que conllevarían para el parásito al acumularse como tales.



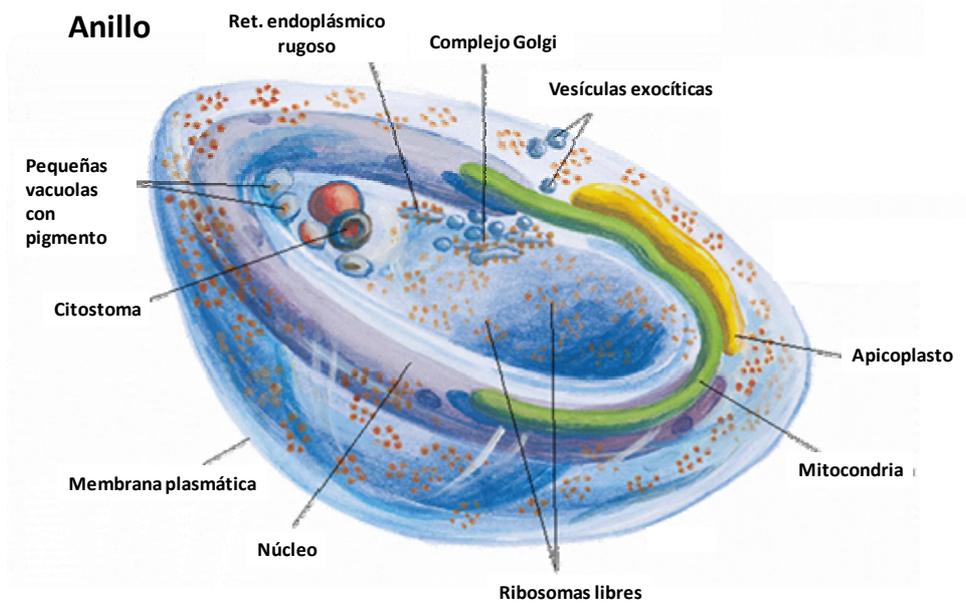


Figura 8. Estructura celular de *Plasmodium* en el estadio de anillo [13]

El anillo evoluciona al estado de trofozoíto (**Figura 9**) en el cual, por fusión de esas pequeñas vesículas que digieren la hemoglobina se forma una gran vacuola digestiva donde se acumula el pigmento. El resto de estructuras permanecen de forma muy similar al anillo.

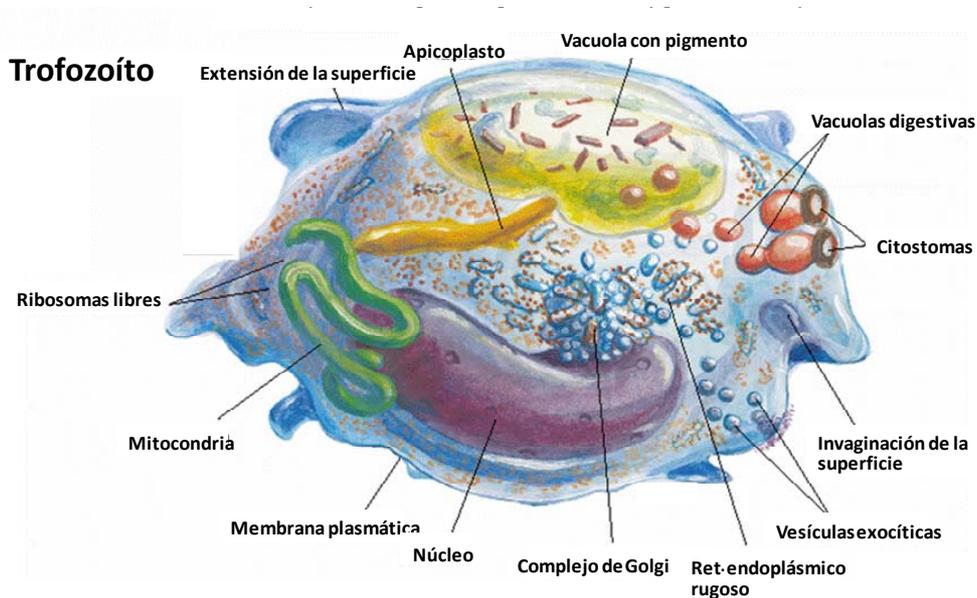


Figura 9. Célula de *Plasmodium* en estado de trofozoíto [13]

Una vez llegado al estado de maduración adecuado, se produce una división mitótica que origina varios merozoítos (hasta 32) que quedan en el interior de la célula, denominada ahora esquizonte, hasta su liberación al torrente sanguíneo. Cada uno de



esos merozoítos dentro del esquizonte presenta las estructuras que se han descrito en el dibujo de la **Figura 7**.

Entre las formas asexuales, las que circulan libremente durante las primeras 24 horas tras la invasión son los anillos. El resto de las formas asexuales quedan secuestradas, hasta su completa maduración a esquizontes, adheridas a las células endoteliales de la microvasculatura (**Figura 10**). Los eritrocitos infectados por *P. falciparum* evaden la inmunidad del huésped mediante la expresión de un antígeno de superficie y receptores que permiten la adhesión a las células endoteliales. Estas propiedades se han adscrito a *PfEMP-1*, una proteína con una gran variedad antigénica de 200-350 kDa que se encuentra en la superficie de eritrocitos parasitados, formando prominencias de la membrana que se conocen como “knobs”. Estos antígenos median la unión con receptores del huésped como la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1) cuya expresión aumenta en las zonas adyacentes a los parásitos secuestrados [15-17].

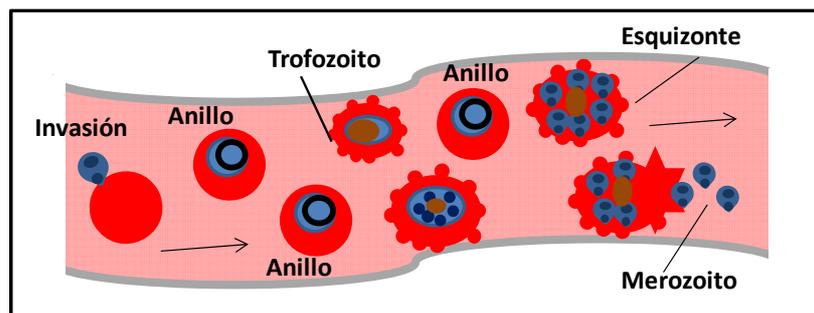


Figura 10. Adhesión por “knobs”. Esquema de la situación en un vaso sanguíneo de las distintas formas asexuales. Una vez que se desarrollan los “knobs”, los eritrocitos infectados quedan adheridos a las paredes vasculares

1.3.2. Formas sexuales

Pasados unos 12 días tras la aparición de las primeras formas asexuales en la sangre, surgen las formas sexuales. El desarrollo de los gametocitos se puede dividir en 5 estadios morfológicamente diferentes a lo largo de los cuales el parásito crece y se alarga para ocupar finalmente casi la totalidad del eritrocito. Aparece un citoesqueleto basado en microtúbulos subpeliculares y la doble membrana que los envuelve y que les confiere la característica forma de media luna. Es muy difícil distinguir al microscopio los gametocitos en estado I y II de los trofozoítos por su gran similitud morfológica (**Figura 11**).



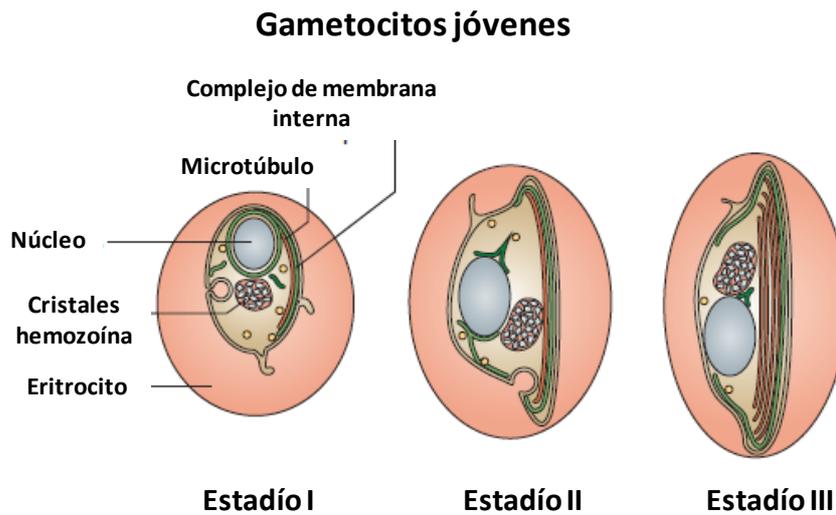


Figura 11. Estructura de gametocitos jóvenes (estadios I-III) de *P. falciparum*

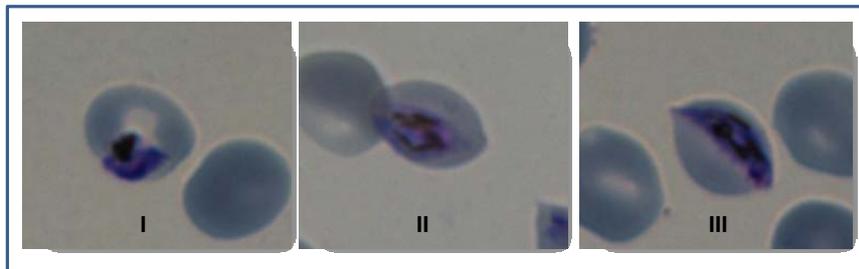


Figura 12. Microfotografía de gametocitos en los primeros estadios de su desarrollo

Las diferencias entre gametocitos femeninos y masculinos son realmente aparentes a partir del estadio IV en adelante, cuando éstos tienen forma alargada y extremos en punta. En la **Figura 13** se muestra una imagen de gametocitos en estadio V (masculino y femenino).

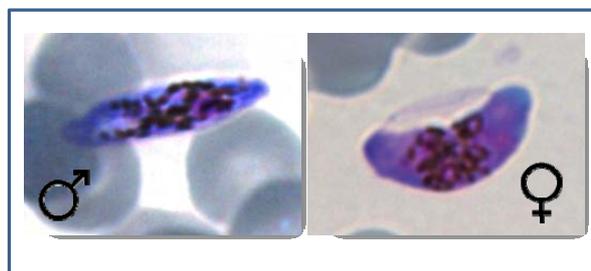


Figura 13. Gametocitos estadio V (masculino y femenino)

Los gametocitos femeninos (**Figura 14**) son más curvados, tienen un núcleo pequeño con un nucléolo y el pigmento concentrado en el centro de la célula mientras que los masculinos tienen un núcleo más grande, no se ven nucléolos y el pigmento está

más disperso. La coloración de Giemsa también ofrece alguna diferencia ya que los femeninos exhiben un color más violáceo mientras que los masculinos son más rosados. El único estadio que podemos encontrar en sangre circulante es el V, los más maduros, que son alargados pero con los extremos más romos que la forma IV y flexibles lo cual les permite escapar del bazo y circular por sangre periférica, siendo de esta manera ingeridos por el vector. Los demás estadios, II-IV, parecen encontrarse secuestrados en la médula ósea y en la microvasculatura del bazo donde están protegidos de ser eliminados por este órgano si fueran circulantes. Sólo los gametocitos I y V pueden ser detectados en la sangre periférica [18, 19].

Recientes estudios de microscopía electrónica revelan que el complejo de membranas internas o subpelículas corresponde a un compartimento de cisternas cubiertas por doble membrana que subyace a la membrana plasmática del parásito. Este complejo presente en los gametocitos está estrechamente relacionado con el IMC de las formas invasivas como los merozoítos. Dicho complejo se asocia con una base de microtúbulos que son responsables de la elongación del parásito. Este cambio de forma está asociado con un aumento de la deformabilidad celular y puede explicar cómo los gametocitos maduros pueden sobrevivir en el torrente sanguíneo [20]. Esa mayor flexibilidad permite a los gametocitos maduros circular libremente por el torrente sanguíneo siendo las formas responsables de la transmisión de la malaria cuando son ingeridas por el mosquito en su picadura [21].

En los gametocitos femeninos, las mitocondrias, el sistema de Golgi y el retículo endoplásmico rugoso proliferan así como los cuerpos osmiofílicos [18]. Estos últimos son vesículas unidas a la membrana subpelicular y se hacen más numerosas a medida que madura el gametocito femenino. La descarga de su contenido en la vacuola parasitófora parece estar relacionada con la salida del parásito del interior del glóbulo rojo [22]. Los gametocitos masculinos se liberan del eritrocito mediante el movimiento violento de sus flagelos, en ellos no se distinguen cuerpos osmiofílicos.



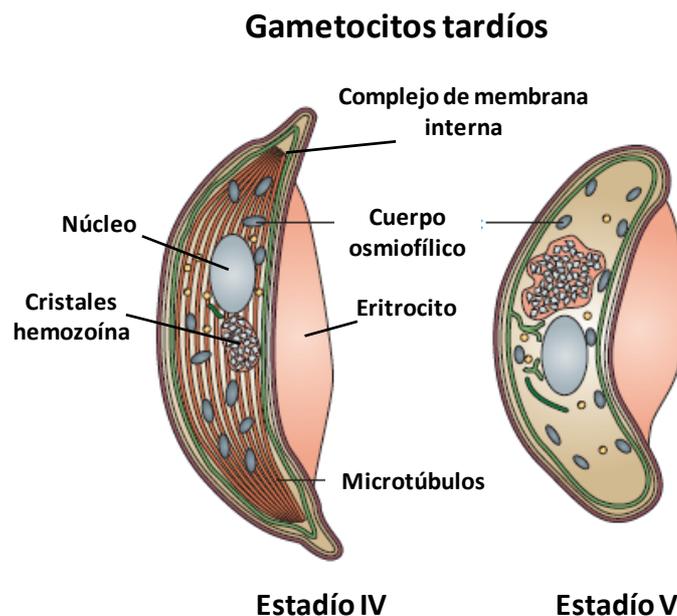


Figura 14. Estructura celular de gametocitos femeninos tardíos de *P. falciparum*

1.4. Malaria: la enfermedad

Los síntomas clínicos de la enfermedad están causados por las fases asexuales del parásito que se desarrollan en el interior de los eritrocitos invadidos generando muchas sustancias de desecho como el pigmento malárico o hemozoina, que una vez lisados los glóbulos rojos se vierten al torrente sanguíneo junto con nuevos merozoítos prestos a invadir otros eritrocitos. Esas sustancias de desecho estimulan los macrófagos y otras células del sistema inmune que producen citoquinas y otros factores solubles que al actuar generan fiebre, temblores y otros síntomas más severos asociados con la malaria. Los eritrocitos que albergan parásitos en estadios de trofozoítos maduros quedan adheridos al endotelio vascular y no circulan libremente en la sangre. Si esto ocurre en los pequeños vasos sanguíneos del cerebro se puede desarrollar una forma severa de malaria conocida como malaria cerebral asociada a una alta mortalidad [23]. Se dan unos 575000 casos anuales siendo los niños del África subsahariana los más afectados [24]. Si se sobrevive a esta patología, suelen quedar secuelas como déficits neurológicos y cognitivos, problemas de comportamiento e incluso epilepsia. La Organización Mundial de la Salud define la malaria cerebral como un síndrome clínico caracterizado por coma producido al menos 1 hora después de la corrección de la hipoglucemia y formas asexuales de *P. falciparum* en sangre periférica sin otras causas



que justifiquen el coma. Esta definición no es muy específica ya que estados de coma causados por otras encefalopatías, por ejemplo víricas, pueden presentar también parásitos en sangre al ser casos que se dan en áreas endémicas de malaria.

El secuestro del parásito en la microvasculatura del cerebro junto con los cambios patofisiológicos producidos en los tejidos circundantes parecen ser los factores desencadenantes. El secuestro se produce por la adhesión de los eritrocitos parasitados al endotelio vascular mediante unas proteínas expuestas en la superficie del eritrocito. La masa de parásitos secuestrados se incrementa cuando otros glóbulos rojos se aglutinan con ellos formando rosetas o se adhieren unos a otros mediante plaquetas. Estas masas pueden producir una inadecuada perfusión de oxígeno y glucosa a los tejidos. Además la producción de citoquinas y quimoquinas pueden jugar un papel protector y dañino a la vez. Por ejemplo el Factor Necrosante de Tumores (TNF) que se produce en la malaria cerebral, que tiene un efecto protector, a altos niveles prolongados estimula la producción del ICAM-1 en el endotelio vascular cerebral aumentando la citoadhesión de los eritrocitos parasitados al endotelio [16].

En áreas endémicas se pueden encontrar muchos adultos asintomáticos que presentan bajas parasitemias pero que actúan como reservorios para la transmisión de la enfermedad.

1.5. Distribución geográfica

La distribución geográfica de esta enfermedad es muy dinámica, ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo sus áreas de influencia pero con períodos en los que zonas con una erradicación previa han retornado a ser endémicas. En el presente año Europa ha sido declarada libre de malaria por la Organización Mundial de la Salud al haber descendido los casos autóctonos a cero si bien se recomienda una vigilancia constante para mantener la situación así en el futuro [25].

Sin embargo, la malaria continúa siendo endémica y muy prevalente en la mayoría de las zonas tropicales y sub-tropicales [26]. Así se da en una amplia zona alrededor del Ecuador, en Sudamérica, muchas partes de Asia y en el África subsahariana (**Figura 15**). Es la enfermedad con mayor prevalencia presentando una alta morbilidad y mortalidad así como un gran impacto social [27]. Actualmente, el



género transmisor de *Plasmodium*, *Anopheles*, se distribuye de forma variada pero predomina en climas cálidos y en altitudes que no superan los 1500-2000 metros.

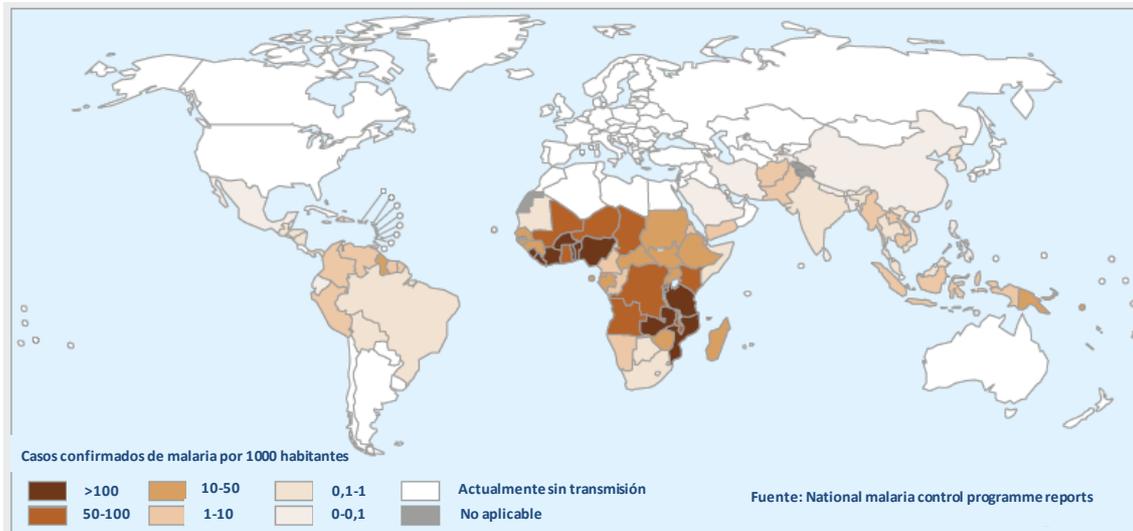


Figura 15. Distribución mundial de malaria en 2013 (World Malaria Report, 2014)

Los países endémicos han sido agrupados en cuatro regiones: África, Sudamérica, Asia-Pacífico y Oriente próximo (**Figura 16**).

Las regiones afectadas difieren en muchas maneras, bien por el tamaño de la población en riesgo, la expansión de la enfermedad en términos de muertes y casos, la mezcla relativa de distintas especies de malaria y en la disponibilidad de fondos para luchar contra la enfermedad.

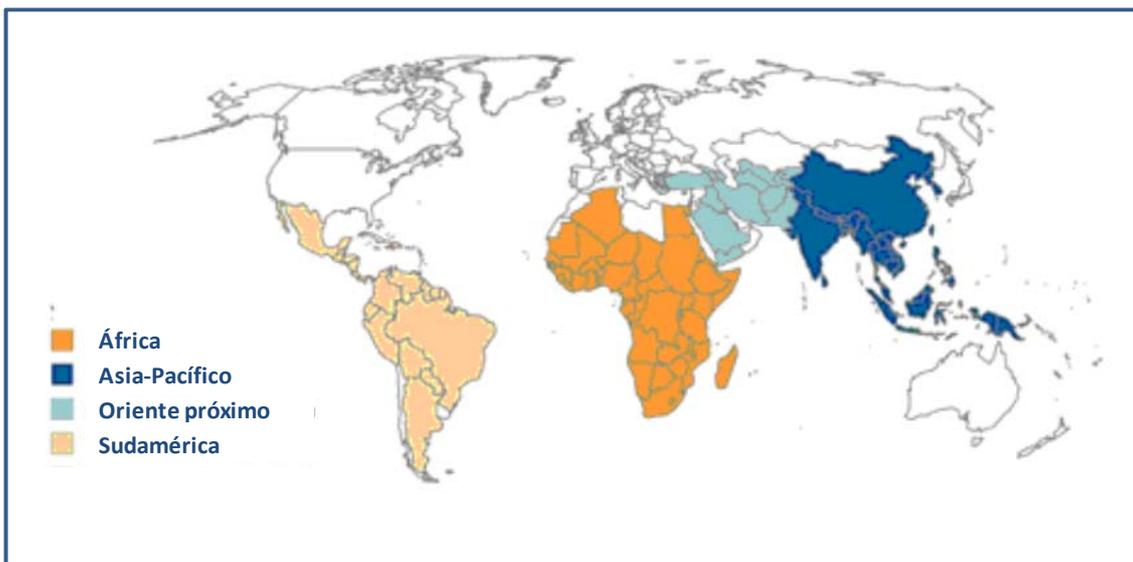


Figura 16. Países con malaria endémica divididos en cuatro regiones (Global Malaria Action Plan)

En África casi el 100% de los casos de malaria están provocados por *P. falciparum*, registrándose un número estimado de 188 millones de personas afectadas y 395000 muertes en 2015 [28], con un gran impacto en mujeres embarazadas y niños menores de 5 años. En África se recibe financiación de organismos externos para combatir esta enfermedad a través de diversas iniciativas y programas pero con bajo gasto gubernamental. En Sudamérica y el Oriente Medio los casos de malaria están producidos principalmente por *P. vivax*, con menor impacto en la mortalidad, 7500 personas fallecieron en 2015 con un número de casos de 4,56 millones [28]. En estas regiones, sin embargo, existe mayor inversión gubernamental en la lucha contra la malaria. En cambio, la situación de las regiones de Asia y el Pacífico queda entre los escenarios anteriormente descritos. Presentan el número más alto de personas en riesgo, con mezcla entre *P. falciparum* y *P. vivax*; un número moderado de casos (21,5 millones) y 35200 muertes en 2015 [28], recibiendo dos tercios de su financiación por parte de sus gobiernos.

Estas diferencias no son banales sino que suponen la base para establecer la estrategia apropiada para cada región. Se determinan objetivos concretos para cada una, se estima el número de intervenciones necesarias para cumplir los retos específicos de cada región y el tipo de financiación apropiado para llevar a cabo las estrategias definidas [29].

1.6. Vacunas antimaláricas

Los ensayos clínicos de varias vacunas antimaláricas han confirmado que es posible tener un impacto en la relación huésped-parásito a través de las respuestas inmunes inducidas por vacunas frente a múltiples dianas antigénicas. Así personas que han nacido en zonas endémicas que sobreviven sus primeros años a la exposición, continúan sufriendo la enfermedad pero se hacen primero resistentes a las formas severas de malaria y después dejan de padecer los síntomas de la enfermedad. Para no perder esta inmunidad, esos individuos han de ser re-expuestos frecuentemente. Esto se conoce como inmunidad concomitante en la que el huésped presenta una población parasitaria que tolera y se encuentra protegido frente a una sobrecarga de esa misma población. No se destruyen los organismos y se pierde la inmunidad cuando el huésped deja de estar expuesto a la infección.



Este concepto de inmunidad es diferente al que habitualmente se maneja, que se conoce como inmunidad esterilizante, en el cual el huésped enferma, acaba destruyendo al organismo y se recupera quedando inmunizado para posteriores infecciones.

Las vacunas experimentales se dirigen a antígenos expresados en diferentes formas del ciclo vital:

1. Vacunas pre-eritrocitarias. Actúan frente a los esporozoítos evitando la invasión y desarrollo en los hepatocitos.
2. Vacunas contra las formas hemáticas asexuales. Impiden que los merozoítos invadan o se desarrollen en los eritrocitos.
3. Vacunas bloqueadoras de la transmisión: Impiden el desarrollo de las formas sexuales del parásito en el interior del mosquito.

La revisión más exhaustiva de los proyectos de vacunas es un documento, conocido como “Rainbow table”, preparado por la Organización Mundial de la Salud gracias a la información facilitada por las agencias financiadoras, patrocinadores e investigadores de todo el mundo. El número de proyectos es tan amplio que resulta muy difícil compendiarlos en una sola revisión.

La alta inversión en los últimos 10 años ha permitido a más de 40 proyectos alcanzar la fase de ensayo clínico.

P. falciparum es un parásito altamente evasivo del sistema inmune porque transcurre por diferentes estadios en su ciclo vital con una gran variabilidad antigénica.

Entre todas las vacunas en desarrollo, la que se encuentra más avanzada, fase 3, podría ser licenciada por los organismos reguladores en los próximos años. Esta vacuna se llama RTS,S/AS01E y ha sido desarrollada en conjunto por GlaxoSmithKline y PATH Malaria Vaccine Initiative con fondos de la Fundación Gates a la European Vaccine Initiative. Esta vacuna induce una respuesta intensa frente la proteína del circumsporozoíto (CS) de *Plasmodium* que es expresada por los esporozoítos y estadios tempranos de la infección parasitaria en el hígado. Esta proteína está relacionada con la adhesión del esporozoíto al hepatocito y su posterior invasión. Los anticuerpos anti-CS han demostrado ser capaces de inhibir la invasión de los hepatocitos por el parásito así como están asociados a una reducción del riesgo de padecer malaria clínica [30].



1.7. La lucha contra el paludismo. Drogas antimaláricas

A continuación se describirán las familias más importantes de antimaláricos y su mecanismo de acción [31].

1.7.1. Inhibidores de ácidos nucleicos

Las pirimidinas son metabolitos esenciales para la síntesis de ADN, ARN, aminoácidos como serina y metionina, así como fosfolípidos y glicoproteínas. A diferencia de las células de mamíferos, *Plasmodium* no puede incorporar las pirimidinas del medio sino que éstas deben ser producidas mediante síntesis *de novo* [32]. Podemos distinguir dos familias de compuestos que actúan sobre esta ruta:

1.7.1.1. Antagonistas de folato

Los antagonistas de folato se usan ampliamente en el tratamiento de la malaria pero su papel en el control de la enfermedad está siendo obstaculizado por la rápida emergencia de resistencias. Su efecto se aprecia en todas las formas asexuales intraeritrocíticas y en los gametocitos jóvenes.

El esquema de la ruta del folato en *Plasmodium* (**Figura 17**) ha sido obtenido y modificado a partir del publicado por Hyde [33].



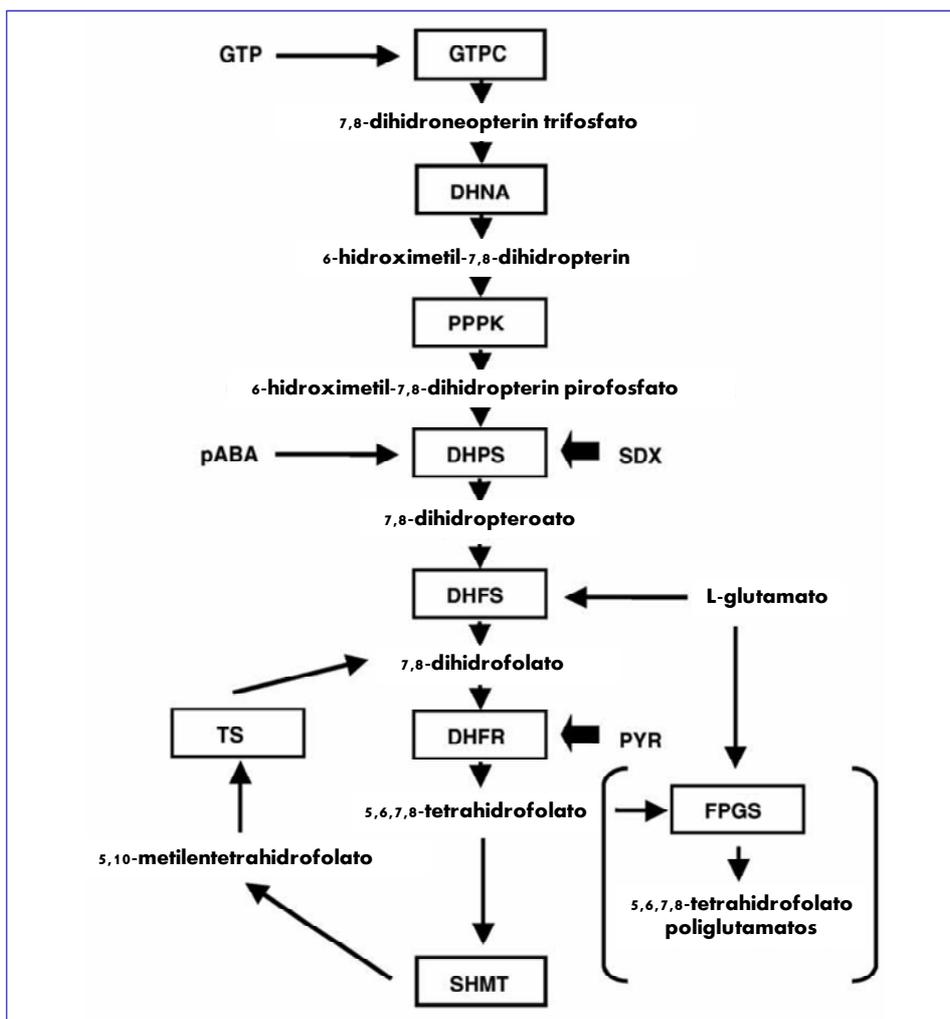


Figura 17. Principales enzimas y sustratos de la ruta del folato implicadas en la formación del tetrahidrofolato. GTP: Guanosin trifosfato; GTPC: GTP ciclohidrolasa I; DHNA: dihidroneopterin aldolase; PPPK: hidroximetildihidropterin pirofosfoquinasa; DHPS: dihidropteroato sintetasa; DHFR: dihidrofolato reductasa; DHFS: dihidrofolato sintetasa; FPGS: folilpoliglutamato sintetasa; SHMT: serina hidroximetiltransferasa; PYR: pirimetamina; SDX: sulfadoxina; TS: timidilato sintetasa; pABA: ácido paraaminobenzóico

Se pueden distinguir dos tipos de antifolatos:

Antifolatos de tipo 1 (sulfonamidas y sulfonas). Mimetizan al ácido paraaminobenzóico (PABA) previniendo la formación de dihidropteroato a partir de hidroximetildihidropterina. Esta reacción está catalizada por la dihidropteroato sintetasa (DHPS) y los antifolatos compiten por el sitio activo del enzima.

Antifolatos de tipo 2 (pirimetamina, cicloguanil, biguanidas, metabolitos de triazina y quinazolinas). Inhiben la dihidrofolato reductasa (DHFR) que es una enzima acoplada con la timidilato sintetasa, previniendo la reducción del dihidrofolato,



dependiente de NADPH, a tetrahidrofolato. Este compuesto es el cofactor necesario para la biosíntesis del timidilato, nucleótidos de purina y ciertos aminoácidos.

Actualmente, el uso más importante de los antifolatos para tratar malaria es la combinación de la pirimetamina (inhibidor de la DHFR) con sulfadoxina (sulfonamida) que interfiere con la DHPS (1.6.5.). Los dos componentes de esta combinación, ambos de vida media larga, actúan como sinérgicos, aumentando su actividad y reduciendo la propensión a resistencias [34].

1.7.1.2. Atovaquona

La atovaquona es una hydroxinaftoquinona y se emplea para el tratamiento y la prevención de la malaria en una combinación con proguanil (1.6.5.). Se sabe que su mecanismo de acción está relacionado con la función mitocondrial y el bloqueo de la síntesis de pirimidina pero no se conoce completamente. Se ha descrito su papel sobre el citocromo bc1 inhibiéndolo por unión al lugar donde se produce la oxidación del ubiquinol [35], provocando la despolarización de la membrana mitocondrial. La resistencia aparece con bastante facilidad cuando la atovaquona se utiliza en solitario pero esta aparición de resistencias se reduce notablemente cuando se administra en combinación con proguanil (Malarone ®), una prodroga que para ser activa necesita convertirse en cicloguanil. No tiene actividad en gametocitos.

El cuarto paso y limitante de la biosíntesis de pirimidinas está catalizado por el enzima dihydroorotato deshidrogenasa (DHOD). Tanto la enzima humana como la de *Plasmodium* se encuentran en la cara interna de la membrana mitocondrial y utiliza ubiquinona (coenzima Q) como oxidante en la reacción. Estudios recientes han sugerido que la principal función de la cadena de transporte electrónico del parásito es proporcionar coenzima Q a la DHOD para la síntesis de pirimidinas [32].



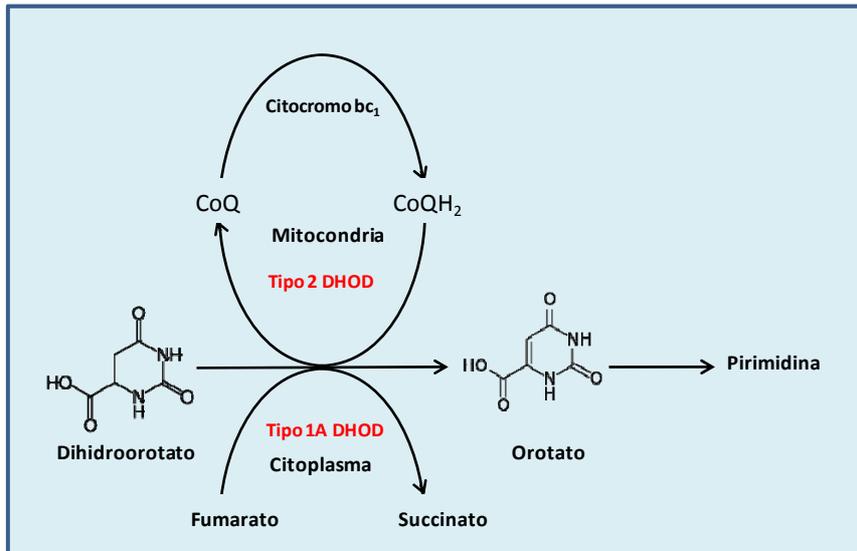


Figura 18. Oxidación del dihidroorotato. Este proceso se lleva a cabo por la DHOD tipo 1A y tipo 2 y se produce en diferentes localizaciones de la célula empleando distintos aceptores de electrones

1.7.2. 4-Aminoquinolinas y aminoalcoholes

Estas drogas actúan en las formas intra-eritrocíticas asexuales y su diana primaria parece ser la vacuola digestiva del parásito. La vacuola digestiva tiene gran importancia ya que es en ella donde el parásito degrada la hemoglobina del huésped y donde se detoxifica el grupo hemo resultante mediante la polimerización en cristales de hemozoína que son inocuos para el parásito.

Durante la fase de anillo, el parásito incorpora hemoglobina del citoplasma del eritrocito mediante pinocitosis, en pequeñas vacuolas con doble membrana de las cuales la interna corresponde a la de la vacuola parasitófora y la externa a la membrana del propio parásito. La membrana interna desaparece y la digestión de la hemoglobina comienza en el estado de anillo-trofozoíto temprano. A medida que transcurre la maduración del parásito, se desarrolla un orgánulo llamado citostoma dirigido a la captación del citoplasma del eritrocito. Las pequeñas vesículas que se van incorporando se fusionan originando una vacuola digestiva de gran tamaño (**Figura 19**). Esta vacuola tiene un carácter ácido y presenta actividad de proteasas. El bajo pH se mantiene por la extrusión de protones mediante una ATPasa y por una pirofosfatasa que son transportadores similares a los de tipo V que se encuentran en las plantas.

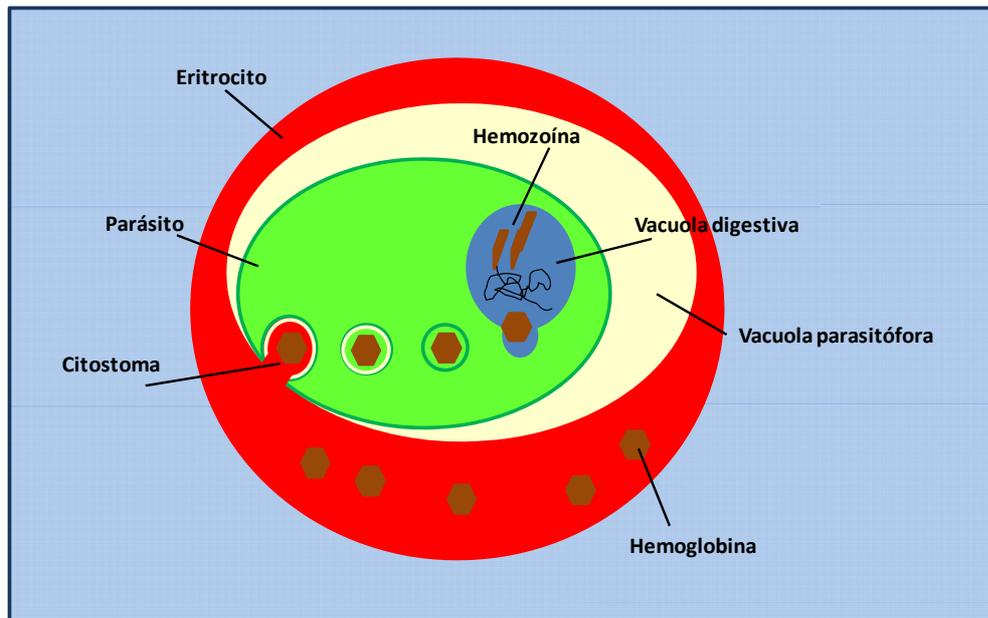


Figura 19. Incorporación de hemoglobina por el parásito para obtener los aminoácidos que necesita para la generación de sus propias proteínas. Los restos del grupo hemo se polimerizan en cristales de hemozoína

Los compuestos más representativos de cada familia son:

- 4-aminoquinolinas: cloroquina, amodiaquina, pironaridina (no son activas en formas sexuales).
- Aminoalcoholes: quinina, quinidina, mefloquina y halofantrina (no son activas en formas sexuales).

Estas familias despiertan un gran interés ya que se les supone un mecanismo de acción diferente.

Se han propuesto varios mecanismos de acción para la cloroquina y los compuestos relacionados ya sea intra o extravacuolar. La hipótesis más aceptada es que estas drogas actúan impidiendo la eliminación del hemo en la vacuola digestiva mediante su polimerización en hemozoína para ser detoxificada. Parece ser que este mecanismo de acción conlleva una acumulación de estas drogas en la vacuola. Otros mecanismos propuestos son la inhibición de la síntesis de proteínas, la inhibición de la lipasa de la vacuola digestiva y de la aspártico proteinasa así como inhibición de la síntesis de ADN y ARN.

Quinina y mefloquina tienen un efecto inhibitorio sobre la endocitosis mediante la cual el parásito incorpora la hemoglobina del eritrocito mientras que halofantrina además inhibe el tráfico de estas vesículas hacia la vacuola digestiva [36].



1.7.3. 8-Aminoquinolinas

Los principales representantes de esta familia son: primaquina, tafenoquina y pamaquina.

La primaquina y sus derivados tienen efecto sobre los esquizontes hepáticos, esterilizan los gametocitos de *P. falciparum* y, fundamentalmente, actúa sobre los hipnozoítos de *P. vivax* y *P. ovale*. La primaquina presenta un problema de seguridad importante debido a sus efectos hemolíticos en pacientes con deficiencia en el enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Esta enfermedad se presenta con frecuencia en personas de origen mediterráneo y africano y se caracteriza por un nivel anormalmente bajo de este enzima que está relacionada con la ruta de las pentosas fosfato convirtiendo la glucosa-6-fosfato en 6-fosfoglucono- δ -lactona. Esta ruta metabólica mantiene el nivel de la forma reducida del coenzima fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH) que a su vez contribuye a mantener los niveles de glutatión reducido que repara el daño producido por los radicales libres (**Figura 20**).

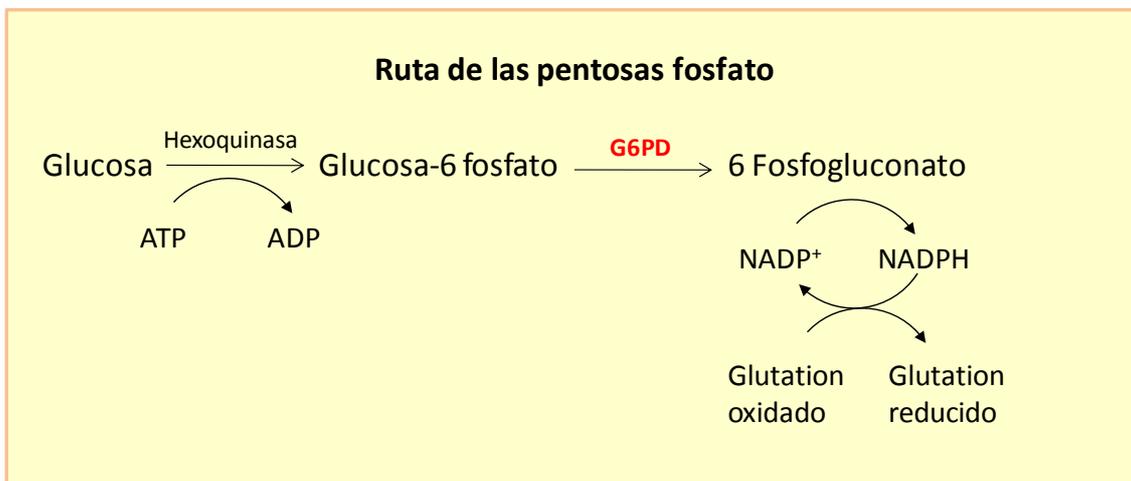


Figura 20. Papel de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en la ruta de las pentosas fosfato

Esto cobra mayor importancia en el caso de los glóbulos rojos ya que su función de portadores de oxígeno les genera radicales libres oxidantes siendo la única fuente de glutatión reducido la ruta de la G6PD. En condiciones normales, las personas que presentan esta anomalía viven de forma asintomática porque sus niveles enzimáticos suelen ser suficientes para neutralizar los radicales libres producidos en los eritrocitos. Sin embargo, cuando ciertos compuestos producen una cantidad de radicales libres superior a la normal hace que la cantidad de enzima disponible sea insuficiente para



neutralizarlos. La hemólisis se desencadena tras los efectos de determinados medicamentos e incluso ciertos alimentos.

La anomalía en los niveles de expresión del enzima puede incluso conferir cierta inmunidad a sus portadores. Esta condición genética está asociada al cromosoma X por lo que los varones son siempre sintomáticos mientras que en mujeres, en función de la inactivación al azar de uno de los cromosomas X, parte de la población de los glóbulos rojos presenta la deficiencia y otros son normales, a menos que ambos cromosomas porten el gen mutado. Algunas situaciones como el estado febril, el ejercicio excesivo o la ingesta de habas, que contienen compuestos altamente oxidantes como la vicina, pueden desencadenar una crisis hemolítica. También ejercen el mismo efecto medicamentos como la aspirina, sulfamidas, primaquina, pamaquina y cloroquina. Los eritrocitos de las personas que sufren la enfermedad no tienen apenas capacidad para disponer de glutatión reducido por lo que acaban lisándose. Esta fragilidad de los glóbulos rojos ofrece cierta protección frente a la malaria pero también produce grandes daños como la anemia, debilidad, fiebre, ictericia, hipoxia tisular por metahemoglobinemia e incluso la muerte. Una vez que cesa el tratamiento, habitualmente los enfermos recuperan su estado normal [37].

La tafenoquina actualmente se encuentra en fase III de ensayos clínicos. Presenta una vida media larga y es, generalmente, segura si bien tampoco debe usarse en mujeres embarazadas y en individuos con deficiencia en el enzima G6PD, al igual que la primaquina. Es muy efectiva en la cura radical de la malaria reincidente y en la profilaxis de infecciones de *P. falciparum* y *P. vivax* con eficacias protectoras mayores del 90%. También es efectiva frente a gametocitos. Este compuesto representa una potencial alternativa a otros agentes actualmente empleados para la prevención y cura radical de la malaria ya que puede ser administrado como dosis única [38].

1.7.4. Derivados de artemisinina

Estos compuestos se utilizan actualmente como el extracto natural original que es la propia artemisinina o las drogas derivadas semi-sintéticas como la dihidroartemisinina, artesunato, artemeter, artemisona y arteeter. Consiguen una reducción muy rápida de las parasitemias por ciclo, más que ninguna otra droga conocida hasta ahora.



Todos los miembros de esta familia tienen actividad a través de todas las fases del ciclo asexual intra-eritrocítico. La artemisinina es una lactona sesquiterpeno con un puente endoperóxido en un sistema de siete anillos y que pertenece al grupo de antimaláricos conocido como endoperóxidos. Aunque su mecanismo de acción no está aún totalmente claro, las últimas investigaciones apuntan a que una vez dentro de la célula el puente peróxido es roto por un mecanismo dependiente de hierro lo que resulta en la generación de unos radicales de vida corta capaces de alquilar biomoléculas conduciendo a la muerte del parásito; también se baraja su acción sobre *PfATP6/SERCA* [39].

El tratamiento de la malaria y su eliminación recaen en la continuidad de la eficacia de las terapias de combinaciones basadas en artemisinina (ACTs). La resistencia de *P. falciparum* a los derivados de artemisinina fue documentada por primera vez en el oeste de Camboya y ahora está presente en ambos lados de la frontera entre Tailandia y Myanmar así como en el norte de Camboya cerca de la frontera con Tailandia y en el sur de Vietnam hacia la frontera con Camboya. Se han asociado mutaciones en la proteína kelch (K13) localizada en una región del cromosoma 13 de *P. falciparum* con un incremento de la resistencia en una línea resistente a artemisinina seleccionada en el laboratorio y con un retardo en el aclaramiento del parásito en aislados clínicos de Camboya [40].

La corta vida de los derivados sintéticos y de la dihidroartemisinina hace que el tratamiento deba prolongarse durante 5-7 días cuando esos compuestos son prescritos en solitario. Por ese motivo se usan en combinación con otras drogas de vida media larga. El rápido aclaramiento de los parásitos por los derivados de artemisinina reduce las posibilidades de aparición de resistencias a la otra droga de la combinación. La elección de esa otra droga es difícil por varias razones. Si la otra droga tiene vida media muy larga puede no ser adecuada para áreas de transmisión intensa donde subsecuentes infecciones pueden ocurrir antes de que la droga haya desaparecido totalmente de la circulación pero después de que el derivado de artemisinina haya sido aclarado; esta situación hace que se incrementen las posibilidades de aparición de resistencias a la droga aún presente [34].



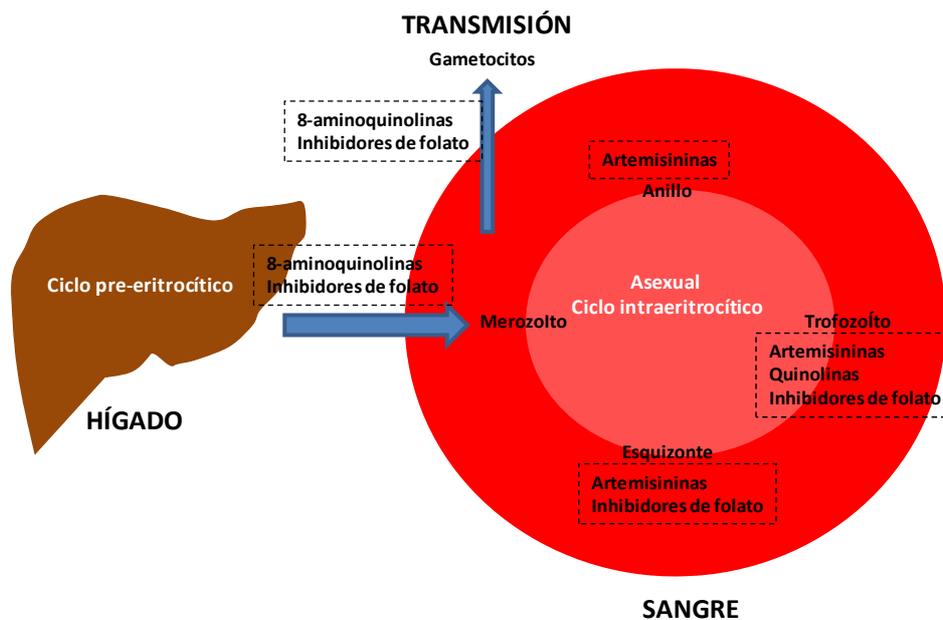


Figura 21. Puntos de actuación de los antimaláricos comúnmente utilizados

1.7.5. Antibióticos

Algunos antibióticos como thioestrepton, rifampicina, clindamicina y azitromicina han demostrado tener alguna actividad sobre el apicoplasto de *Plasmodium* [41].

El apicoplasto de *Plasmodium* es un orgánulo de naturaleza más parecida a procariotas que a eucariotas. Se cree que se deriva de un plástido no fotosintético que se encuentra en la mayoría de los *Apicomplexa* como es *Plasmodium*. Es considerado como el fruto de una endosimbiosis secundaria que comenzó con la endosimbiosis de una cianobacteria que no fue digerida porque se debió establecer una relación simbiótica entre la célula eucariota y la bacteria originando un alga fotosintética. Descendientes de estas algas fueron incorporadas por una célula eucariota heterotrófica estableciéndose nuevas relaciones simbióticas. El orgánulo fue preservado como un plástido que conservó sólo aquellas funciones que resultaban útiles en la simbiosis perdiendo su actividad fotosintética, si bien su presencia es esencial para la vida de *Plasmodium*. Este orgánulo está rodeado por cuatro membranas dentro de la parte más externa del sistema endomembranoso. Sus posibles funciones estarían relacionadas con la síntesis de ácidos grasos, isoprenoides y proteínas [42, 43].

1.7.6 Colorantes

Cabría destacar dentro de este apartado al azul de metileno (tiazina) cuya síntesis parte de muy antiguo pero que recobra interés en la actualidad. En las formas asexuales inhibe la polimerización del grupo hemo en hemozoína durante la digestión de la hemoglobina en la vacuola digestiva del parásito [44]. También se ha descrito como inhibidor de la glutatión reductasa de *Plasmodium* [45]. Es una base débil que puede acumularse en el orgánulo.

1.7.7. Combinaciones de antimaláricos

La aparición de parásitos resistentes a múltiples drogas ha supuesto un nuevo reto y muy probablemente aparecerán resistencias a todos los antimaláricos actualmente disponibles. Estas resistencias se han documentado en tres de las cinco especies que afectan a humanos: *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*. Se entiende por resistencia un retraso o aclaramiento incompleto del parásito en la sangre cuando la persona es tratada con un antimalárico.

En 1957 se reportó el primer caso de resistencia a la cloroquina en Tailandia y en 1960 en Venezuela [46]. Desde entonces la malaria resistente a las drogas se ha convertido en uno de los más desafiantes retos en el control de la malaria. Las formas resistentes fueron al principio poco significativas, pero al ir erradicando las formas no resistentes las otras fueron cobrando cada vez más predominancia haciendo inactivas las drogas a las que son resistentes. Estas resistencias suelen aparecer por niveles plasmáticos subterapéuticos que se pueden producir fundamentalmente por errores de dosificación, por abandono del tratamiento por parte del paciente o por mala absorción causada por diarreas, vómitos, etc.

Desde 2008 [47] se han descrito casos de aclaramiento relanzado de la parasitemia tras el tratamiento con artemisininas al oeste de Camboya, Tailandia y Vietnam amenazando el control, tratamiento y eliminación de esta enfermedad [48].

En la **Figura 22** se puede observar cómo aparecen formas resistentes del parásito a la mayoría de los compuestos utilizados en la terapia de la malaria. Para algunos, la resistencia se presenta de forma casi inmediata mientras que para otros transcurren varios años [49].



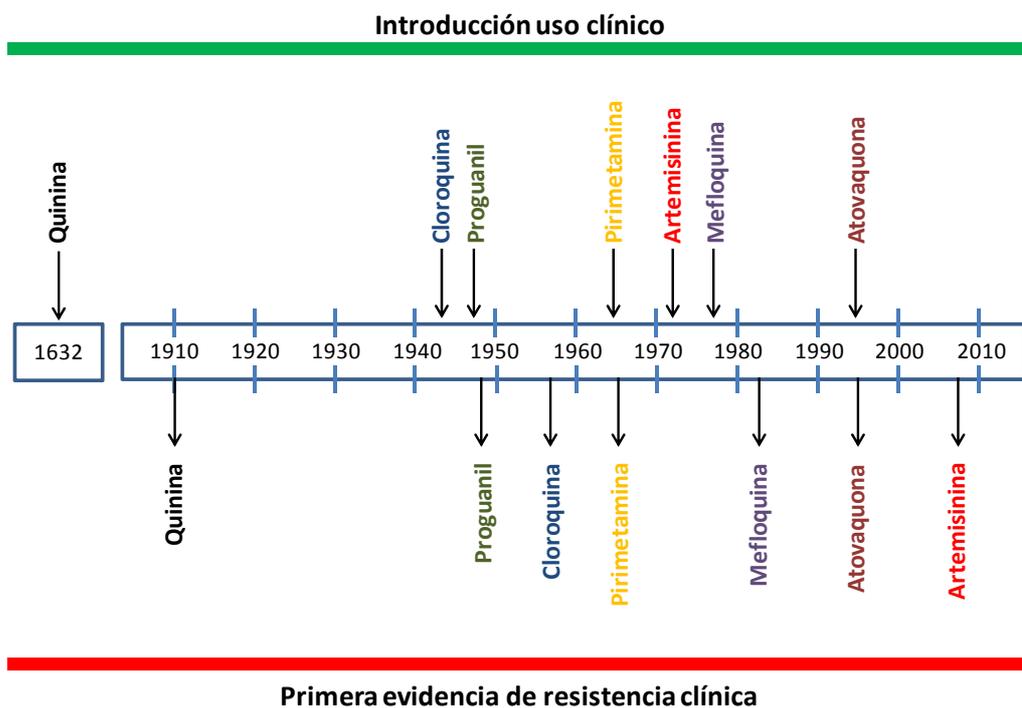


Figura 22. Año de introducción de las principales terapias antimaláricas y primeras evidencias de la aparición de resistencia a las mismas

La situación es aún más grave ya que la resistencia a un fármaco puede conferir resistencia cruzada a otras drogas que pertenezcan a la misma familia química o que tengan mecanismos de acción similares (**Figura 23**). Durante las últimas décadas, se reconsideró el uso de antimaláricos como la cloroquina tras la expansión del parásito resistente [50, 51].



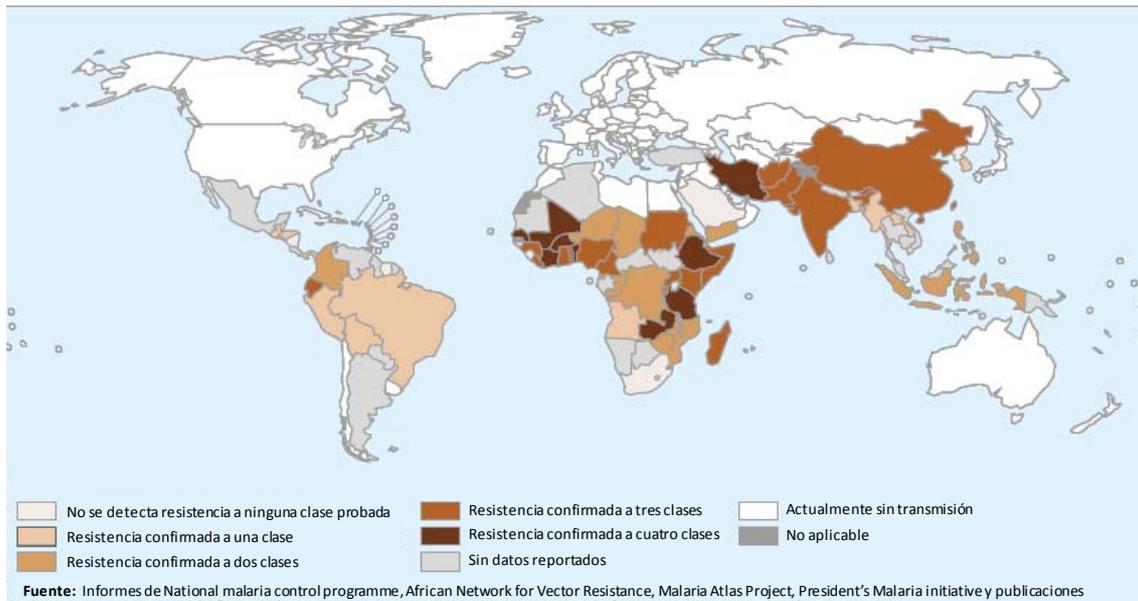


Figura 23. Mapa que muestra las zonas con resistencia a uno o más fármacos (World Malaria Report 2014)

Dado que la malaria es una enfermedad que persiste como un problema global de salud, es clara la necesidad de reemplazar aquellas drogas que han perdido su efectividad. La malaria afecta sobre todo a zonas muy pobres del mundo donde el sistema sanitario es precario. Esto condiciona aún más la búsqueda de un tratamiento puesto que éste debe tener un régimen de administración corto, ser efectivo con una sola dosis diaria y, por supuesto, tener un bajo precio.

Actualmente se considera que la combinación de agentes antimaláricos es el método a seguir para tratar la enfermedad, atacando simultáneamente dos sistemas del parásito y disminuyendo la probabilidad de aparición de resistencias.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la terapia combinada basada en artemisinina (ACTs) para formas no complicadas de malaria causada por *P. falciparum*.

Las combinaciones basadas en artemisinina para el tratamiento de la enfermedad son las siguientes [52]:

- Novartis en colaboración con la MMV desarrolló una combinación de artemeter y lumefantrina que en 2009 fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.



- Otra combinación es la de amodiaquina y artesunato desarrollada por Sanofi en colaboración con la iniciativa de Drogas para las Enfermedades Abandonadas (DNDi). Aprobada en 2007.
- La combinación dihidroartemisinina y piperquina desarrollada por Sigma Tau con MMV y aprobada en 2011 por la Agencia Europea del Medicamento.
- Pironaridina y artesunato puesta en el mercado por Shin Poong Pharmaceutical con MMV. Aprobada en 2012.
- Artesunato y mefloquina como resultado de una colaboración entre el DNDi y CIPLA. Aprobada en 2012.

En términos de profilaxis las combinaciones que se están empleando son [52] :

- Atovaquona y proguanil (Malarone). Desarrollado por GlaxoSmithKline y aprobado por la FDA en 2000.
- Sulfadoxina y pirimetamina (Fansidar). Desarrollado por Roche y aprobado en 1981.

Cuando las combinaciones tienen el objetivo de tratamiento y bloqueo de la transmisión

- Artemisinina y primaquina [53]
- Cloroquina y primaquina [54]

Solamente se dispone de una droga capaz de eliminar los gametocitos que es la primaquina aunque su uso se ve limitado por las complicaciones ligadas a la deficiencia G6PDH descrita anteriormente (1.7.3.).

Desde principios del siglo XX, el efecto conjunto del diclorodifeniltricloroetano (DDT), potente insecticida, y del antimalárico cloroquina permitió disminuir de forma dramática los casos de malaria. Sin embargo los negativos efectos medioambientales y sobre la salud del DDT condujeron a la prohibición de su uso, permitiendo un rebrote de la población de mosquitos. Este hecho unido a la aparición de parásitos resistentes a la cloroquina complicó terriblemente la situación cuando ya la humanidad estaba a punto de hacer desaparecer la enfermedad. Actualmente se levantan voces a favor de reintroducir el uso del DDT en zonas endémicas. Los efectos negativos que el uso DDT tiene sobre el medio ambiente fueron la causa de su prohibición en la mayoría de los países afectados por malaria, pero estos efectos se debían fundamentalmente a su



dispersión masiva para usos agrícolas. El uso limitado del DDT dentro de las casas no parece tener un impacto medioambiental significativo. Respecto a sus efectos cancerígenos, no ha sido demostrada una relación directa con el contacto con este insecticida [55]. Tampoco los efectos como disruptor endocrino parecen estar demostrados [56, 57].

El número de casos de malaria cayó de un valor estimado de 262 millones en 2000 a 214 millones en 2015, lo que supone un descenso del 18%. La mayoría de los casos en 2015 se estima que ocurrieron en la región africana (88%), seguida por la región sudeste de Asia (10%) y la región oriental mediterránea (2%). La incidencia de malaria, teniendo en cuenta el crecimiento de la población, se estima que ha decrecido un 37% entre 2000 y 2015. En total 57 de 106 países que presentaban transmisión de la malaria en 2000 han reducido la incidencia de la enfermedad en un 50-75% [28].

A pesar de este progreso, sobre 3200 millones de personas en 97 países están aún en riesgo de contraer la enfermedad. Los avances de los últimos 15 años se han debido fundamentalmente a las intervenciones en prevención (redes y hogares tratados con insecticidas de efecto residual) y en tratamiento (diagnóstico y terapias basados en combinaciones de artemisinina) [58].

En ausencia todavía de una vacuna efectiva frente a malaria, se hace imperativo desarrollar nuevas drogas que sean efectivas frente a todos los estadios del parásito, incluyendo los gametocitos que son la forma responsable de la transmisión de la enfermedad. La solución ideal sería aquella en la que fuera posible hacer desaparecer la infección en todas las personas afectadas y que los gametocitos que tomara el mosquito de ellas no fueran infecciosos, al menos por un periodo de tiempo que excediera la vida del mosquito.

Las limitaciones en el número de antimaláricos y la emergencia de resistencias justifica la urgencia de conseguir nuevos compuestos, más seguros, y activos frente a gametocitos. Para ello la comunidad científica antimalárica ha centrado sus esfuerzos en el desarrollo de nuevos métodos que permitan evaluar un alto número de compuestos con la intención de descubrir moléculas con mejor perfil que puedan reemplazar a las existentes.



1.8. Necesidad de nuevos fármacos capaces de bloquear la transmisión del parásito

Cuando se comenzó este trabajo, el único método disponible para los científicos para evaluar el efecto de compuestos sobre los gametocitos maduros estaba basado en la microscopía. La magnitud del reto que se debía afrontar excedía con creces esa metodología y este hecho despertó el impulso de los organismos oficiales como la Asamblea General de Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud (OMS) a emprender nuevos programas para luchar contra la malaria.

Entre ellos podemos destacar el “Global Malaria Programme” (GMP), dependiente de la OMS que es responsable de la coordinación de los esfuerzos globales para el control y eliminación de la malaria. Este programa establece normas, estándares, políticas y guías para ayudar a los países afectados por malaria en todo el mundo. El GMP trabaja estrechamente con la mayoría de los colaboradores principales en la comunidad de malaria: con los gobiernos de los países endémicos y las autoridades reguladoras, agencias de Naciones Unidas, organizaciones intergubernamentales, colaboradores públicos y privados. El “Global Malaria Programme” está presidido por el Dr. Pedro L. Alonso. Actualmente su trabajo está financiado por la Fundación Bill & Melinda Gates, el gobierno de Australia, Canadá, Italia, Luxemburgo, Rusia, España, Reino Unido y la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional. También se reciben fondos a través de Cáritas de la India, la Fundación para Nuevos Diagnósticos, el Fondo Global para luchar contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria, Medicines for Malaria Venture (MMV) [59], UNITAID y a través del presupuesto de la OMS [60].

Otro de los programas en funcionamiento es el “Global Malaria Action Plan” que ha sido desarrollado en acuerdo con miembros del consorcio “Roll Back Malaria” (RBM) y con expertos de diversos campos desde la economía al control de la epidemiología de la malaria [29].

Organizaciones filantrópicas como Bill and Melinda Gates Foundation, Wellcome Trust o Medicines for Malaria Venture (MMV) han proporcionado un gran soporte en la búsqueda de nuevos productos [52] [61].

No sólo organismos oficiales y entidades filantrópicas han dado soporte al objetivo de erradicar la malaria, también empresas privadas contribuyen a esta misión



social. Entre otras podemos destacar la colaboración directa de GlaxoSmithKline con fundaciones que apoyan la lucha contra la malaria, aportando sus esfuerzos para mantener viva la cartera de moléculas con potencial para convertirse en futuros antimaláricos, desarrollando nuevos ensayos y apoyando el desarrollo de nuevas moléculas con gran potencial como antimaláricos.

Para estudiar el efecto de un producto sobre las formas asexuales existen varios protocolos estandarizados, de los cuales el más comúnmente aceptado basa su medida en la incorporación de hipoxantina tritiada por el parásito durante su proliferación. Sin embargo, las formas sexuales no se dividen y por lo tanto es mucho más difícil medir la actuación de los compuestos sobre ellos. El proteoma de *P. falciparum* revela más de 900 proteínas de las cuales 315 se expresan exclusivamente en gametocitos estando algunas de ellas sólo presentes en gametocitos masculinos o en femeninos [62]. Por lo tanto, la evaluación de compuestos sobre formas sexuales requiere diferentes técnicas a las empleadas en las formas asexuales intraeritrocíticas. Los antimaláricos que se emplean en la actualidad han sido seleccionados en base a su actividad frente a las formas sanguíneas asexuales del parásito que causan los síntomas de la enfermedad. Cuáles de estas drogas son también capaces de actuar sobre las formas sexuales o gametocitos, responsables de la transmisión de la enfermedad, no se conoce bien.

La herramienta más valiosa a la hora de determinar si un compuesto es capaz de bloquear la transmisión del parásito es el “Standard Membrane Feeding Assay” (SMFA), que continúa siendo el indicador *ex vivo* más reconocido para ello. Sin embargo, esta aproximación requiere muchos recursos y tiempo de trabajo, no siendo adecuado para el cribado de un alto número de moléculas, por lo que el desarrollo de métodos *in vitro* es crucial para la identificación de este tipo de compuestos.

Dada la dificultad de encontrar nuevas drogas y la precariedad de los medios disponibles para buscarlas, los investigadores pusieron todos sus esfuerzos en desarrollar nuevos métodos, más ágiles y objetivos para estudiar grandes colecciones de compuestos.

Gracias a ello, en los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas, como el ensayo bioluminiscente de ATP, y se han evaluado muchas y diversas entidades químicas.



Este esfuerzo ha dado su fruto y varias moléculas se encuentran en fases avanzadas de desarrollo [49, 52, 63-65].

Algunos de los compuestos con actividad frente a formas asexuales del parásito tienen actividad *in vitro* sobre los gametocitos maduros (inhibidores de PI4K, *Pf*ATP4, *Pf*MDR1, *Pf*Carl, eEF2) pero el número es muy bajo y el riesgo de fracaso hará que aún menos superen las tres fases de ensayos clínicos para ser aprobados como fármacos. La sustitución, por lo tanto, de la primaquina que presenta graves efectos hemolíticos en personas con deficiencia en G6PD (**Figura 20**), no parece inmediata.

Este panorama complicado hace que el descubrimiento de moléculas con mecanismos de acción innovadores que sean capaces de actuar sobre los estadios de los parásitos responsables de la transmisión, sea una acción urgente.

Este ha sido el motivo fundamental de dedicar el trabajo de investigación de esta tesis al desarrollo de nuevas herramientas de evaluación, como ha sido el ensayo bioluminiscente de ATP, y su aplicación en la búsqueda de nuevas moléculas activas frente a las formas de transmisión del parásito.

Este método para determinar la viabilidad del parásito tras su exposición a los compuestos ha supuesto un importante avance como herramienta para el cribado de alto número de moléculas que aplicado a la evaluación del TCAMS, una de las colecciones más grandes que se ha ensayado hasta ahora frente a gametocitos, ha permitido la identificación de 56 moléculas que suponen un prometedor punto de partida para nuevos proyectos de investigación.

Otra aportación significativa de este trabajo de investigación ha sido el estudio de la influencia de las condiciones experimentales que componen las metodologías de ensayos de viabilidad de gametocitos. Se ha determinado el peso de cada factor considerado sobre los resultados finales y se ha ofrecido una visión diferente a la que algunos autores sostienen respecto al peso del marcador de viabilidad elegido sobre otros factores como el tiempo de exposición, concentración y medio de cultivo.



OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

La conciencia de la urgencia que reclaman las actuaciones contra la malaria ha marcado los objetivos de este trabajo de investigación, que ha pretendido realizar una contribución científica a la gran demanda de investigación sobre la biología del parásito y el descubrimiento de nuevas herramientas para identificar moléculas activas contra *Plasmodium*. Este trabajo se ha centrado en la identificación de moléculas con actividad sobre las formas de transmisión del parásito, los gametocitos. El trabajo está dividido en tres partes concatenadas entre sí.

Objetivo 1. Desarrollo de un nuevo método para el descubrimiento de nuevos fármacos con potencial acción sobre la transmisión de la enfermedad

El método de microscopía conllevaba las limitaciones de una evaluación reducida de compuestos, puesto que la metodología estaba basada en la lenta y subjetiva observación al microscopio de muestras de eritrocitos parasitados. Era necesario desarrollar nuevos métodos que permitiesen aumentar las capacidades del ensayo y su automatización.

La primera parte del trabajo de investigación se centró en la optimización del ensayo bioluminiscente de ATP cuya capacidad de llevar a cabo campañas de cribado de alto número de compuestos nos condujo a la realización del segundo objetivo.

Objetivo 2. Estudio de actividad frente a gametocitos de la colección TCAMS

GlaxoSmithkline analizó su colección de más de dos millones de compuestos en un ensayo de célula entera con el objeto de identificar moléculas con actividad frente a las formas asexuales intraeritrocíticas de *P. falciparum*, encontrando unas 13500 moléculas que presentaron una inhibición mayor del 80% a una concentración de 2 μ M. Estas moléculas compusieron lo que se llamó el Tres Cantos Antimalarial Set (TCAMS). Este grupo de compuestos con actividad antimalárica fue puesto a disposición de la comunidad científica en la línea de compromiso de esta compañía farmacéutica en su lucha contra la malaria.



Con esta base, se abordó la evaluación del TCAMS frente a las formas sexuales del parásito mediante el ensayo de bioluminiscencia de ATP desarrollado como primer objetivo de esta tesis. El objetivo fue la identificación de compuestos con actividad dual frente a las formas asexuales intraeritrocíticas y formas sexuales o de transmisión. Esta evaluación de los compuestos del TCAMS vino acompañada de una evaluación del potencial citotóxico de dichos compuestos en una línea celular humana (HepG2) así como la determinación de propiedades físico-químicas de las moléculas seleccionadas. También se llevó a cabo un estudio estructural basado en los compuestos positivos que permitió la agrupación de todos los análogos identificados en series químicas.

La Malaria Box es una colección de 400 compuestos con actividad confirmada frente a formas asexuales de *P. falciparum* consolidada por la organización Medicines for Malaria Venture (MMV), constituida por compuestos de actividad antimalárica provenientes de las colecciones de GSK, Novartis y St.Judes y compartida con la comunidad científica en un intento de fomentar el descubrimiento de nuevas drogas antimaláricas. Puesto que 140 compuestos del TCAMS están incluidos en la Malaria Box, se investigó la correlación entre los resultados obtenidos por distintos grupos de investigación que habían evaluado la Malaria Box y los generados en el cribado del TCAMS con el ensayo bioluminiscente de ATP, para los 140 compuestos comunes entre ambas colecciones.

Sorprendentemente, se encontró muy poca correlación entre los resultados. Este hecho fue determinante para establecer el tercer objetivo de este trabajo de investigación.

Objetivo 3. Influencia de las condiciones experimentales

En esta última parte del trabajo de investigación se analizaron los resultados generados en experimentos diseñados para combinar las condiciones más comúnmente descritas en publicaciones sobre ensayos de viabilidad en gametocitos. Cinco marcadores de viabilidad, tres concentraciones como puntos de corte, dos tiempos de exposición a las drogas y cuatro medios de cultivo que conformaron las condiciones experimentales ensayadas.

Los productos seleccionados para este estudio pertenecían a la lista de 56 compuestos priorizados en el ensayo del TCAMS y los resultados obtenidos arrojaron



una valiosa información sobre el peso de cada uno de los factores experimentales sobre la variabilidad de los resultados generados y, aún más, sobre el estado y sensibilidad de los gametocitos en distintas condiciones ambientales.





RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Desarrollo del método bioluminiscente de medición de ATP intracelular adaptado a un formato de mayor capacidad

Con el objeto de alcanzar el objetivo empleado se desarrolló primeramente un método eficiente para producir gametocitos maduros *in vitro*, así como su purificación de eritrocitos. El siguiente paso fue el desarrollo de un ensayo robusto, asequible y sensible basado en la luz emitida por una reacción bioluminiscente que mide el contenido de ATP de los gametocitos como indicador de su viabilidad.

Una de las primeras dificultades que se encontró fue la producción de grandes cantidades de gametocitos, históricamente este fue un punto crítico no exento de problemas. Siguiendo el método de Trager y Jansen [66], Smalley fue el primero en conseguir formas sexuales del parásito pero esos gametocitos o bien no tenían funcionalidad o ésta era impredecible incluso cuando se les dejaba desarrollar durante mucho tiempo [67]. En 1981, Ifediba y Vanderberg mejoraron el método añadiendo hipoxantina al medio de cultivo consiguiendo gametocitos maduros de *P. falciparum* [68]. Más tarde se lograron eliminar las formas asexuales incorporando en la mayoría de protocolos el uso de N-acetil-D-glucosamina que es un monosacárido que bloquea completamente la invasión de los eritrocitos por nuevos merozoítos mientras que respeta el proceso de maduración de los gametocitos [69]. Recientemente, Mann descubrió que la adición de Bistrateno A, un inhibidor de proteín-quinasa C, también manifestó el mismo efecto inhibiendo la invasión de los eritrocitos por los merozoítos e incluso se ha reportado su efecto inductor de la gametogénesis [70]. Fivelman *et al* establecieron un método para obtener gametocitos, útil pero complejo, alcanzando diferentes estados de maduración [71]. Todos estos métodos ofrecen una baja producción y presentan problemas de altos costes y reproducibilidad.

En el desarrollo del método de medida de viabilidad de gametocitos utilizando ATP como marcador se siguió un protocolo de producción de gametocitos en medio suplementado con AlbuMax que presentó buenos resultados. A lo largo del tiempo se introdujeron varias mejoras como el cambio de cepa, de medio de cultivo y de condiciones de incubación, modificaciones que consiguieron incrementar las gametocitemias significativamente.



El ensayo bioluminiscente de ATP es un excelente método para explorar la viabilidad de los gametocitos como también otros microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis* y células de mamíferos. La **Figura 24** describe de forma esquemática el ensayo. El ATP juega un papel fundamental en los intercambios energéticos de los sistemas biológicos, es el principal donante de energía libre y se produce en todas las células metabólicamente activas. Este parámetro es actualmente considerado como una herramienta para determinar la integridad funcional de las células vivas. Los daños celulares que conducen a la muerte celular resultan en un rápido descenso del ATP citoplásmico [72].

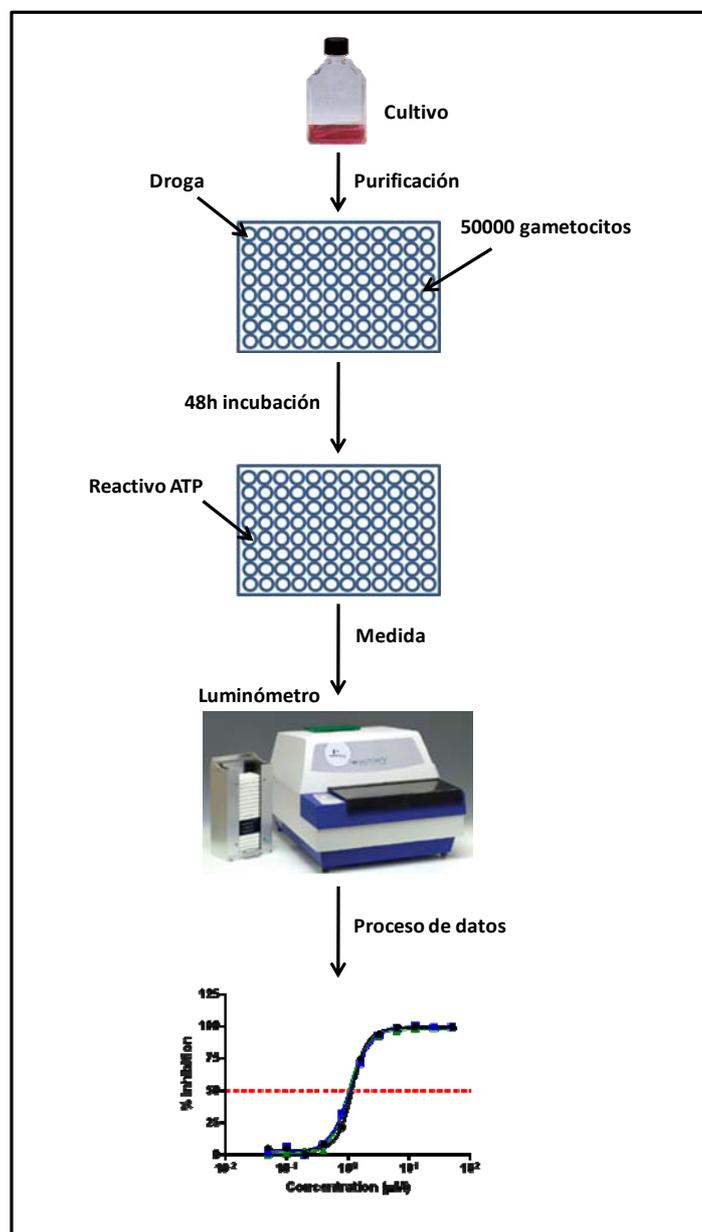


Figura 24. Esquema del ensayo bioluminiscente de ATP en formato de placa de 96 pocillos



3.1.1. Producción de gametocitos

Se llevó a cabo la implementación de modificaciones en la metodología de producción de gametocitos con el objeto de incrementar el rendimiento y alcanzar una producción robusta y eficaz. Los gametocitos maduros fueron generados en un medio de cultivo suplementado con AlbuMax II. La opción de utilizar este concentrado de albúmina bovina rica en lípidos en lugar del suplemento estándar, suero humano, ofrecía varias ventajas como el abaratamiento de los costes y fundamentalmente la disminución de la variabilidad entre sueros procedentes de distintos donantes, mejorando así la reproducibilidad de los ensayos. El medio también fue suplementado con hipoxantina durante todo el proceso de obtención de gametocitos y en los días finales se optó por la inclusión de N-acetil-D-glucosamina y Bistrateno A con el objeto de evitar una nueva invasión de glóbulos rojos por los merozoitos presentes y consecuentemente disminuir el número de formas asexuales indeseadas en la muestra final de gametocitos. En estas condiciones se obtuvieron gametocitemias entre 1 y 2% compuestas mayoritariamente por gametocitos en estado IV y V entre los días 15 y 18. El protocolo está descrito en el punto 4.15.1.

Siguiendo este método, diferentes cepas de *P. falciparum* fueron testadas para determinar cuál de ellas era la más apropiada en términos de producción de gametocitos. Las cepas estudiadas fueron 3D7A, W2, NF54 y 3D7HT-GFP. En este abanico de cepas se pudieron establecer diferencias que condujeron a la selección de la cepa 3D7HT-GFP como la más apropiada por su capacidad de producir gametocitos. El perfil de gametocitogénesis de la cepa *P. falciparum* 3D7HT-GFP se muestra en la **Figura 25**, donde los valores representados provienen de determinaciones por microscopia. El número de formas asexuales se incrementó hasta obtener un máximo el día 11 de cultivo. Desde ese momento en adelante, se produce un rápido descenso hasta alcanzar una parasitemia de formas asexuales próxima a cero en el día 17. Las formas sexuales se detectaron por primera vez el día 7 y la gametocitemia alcanzó un pico de 1,69% el día 13. Los gametocitos, inicialmente en estadios tempranos, evolucionaron hacia estadios maduros alcanzando las formas IV y V a partir del día 15 en adelante, siendo más del 70% gametocitos en estadios IV-V. A partir del día 20 se observó una caída en el número de gametocitos probablemente debida a una disminución de su viabilidad.



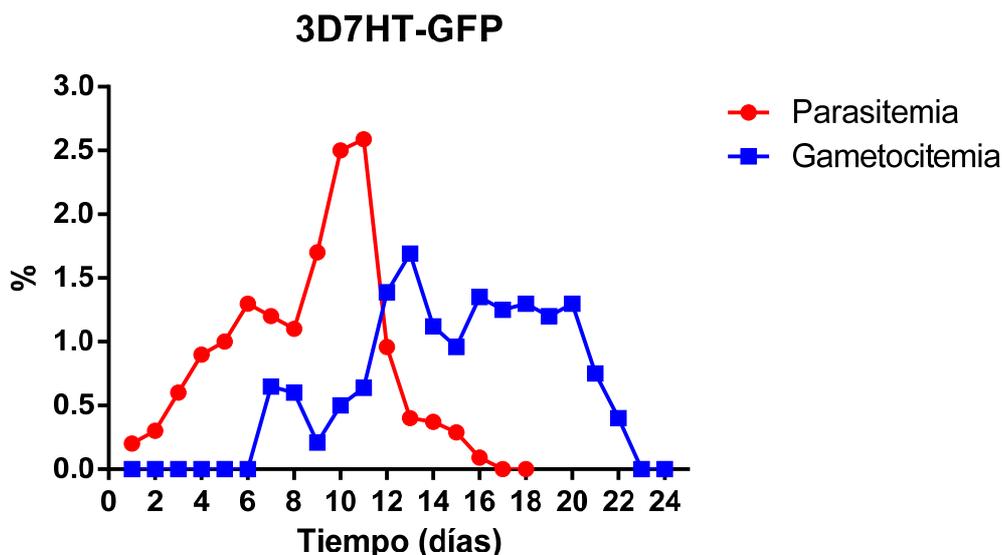


Figura 25. Cinética de la parasitemia. Estadios asexuales representados por puntos rojos y gametocitemia (estadios 1-5), cuadrados azules

3.1.2. Proceso de purificación

Nuestro cultivo está compuesto por un 1-2% de gametocitos maduros pero también por un 99-98% de eritrocitos sin infectar, que contienen una concentración intracelular de ATP que interfiere en la lectura del ensayo. Por lo tanto, fue necesario eliminar los eritrocitos de los cultivos. Se llevaron a cabo varias pruebas utilizando el detergente saponina para lisar selectivamente los eritrocitos, conservando la integridad de los gametocitos, pero aunque se ensayaron múltiples combinaciones de tiempos de exposición, temperatura y concentración de saponina, fue imposible determinar unas condiciones apropiadas para nuestro objetivo ya que los gametocitos quedaban dañados tras los tratamientos de saponina. En consecuencia, se decidió recurrir a otra metodología de eliminación de los eritrocitos no infectados. En un primer paso, se sometió la muestra a un colchón de Nycoprep que separa los eritrocitos no parasitados de los que albergan gametocitos maduros, en función de su diferente densidad, quedando en el fondo del tubo los glóbulos rojos no infectados y los gametocitos maduros separados en una fracción.

A pesar de que la mayoría de los glóbulos rojos fueron eliminados, las muestras presentaban todavía una cantidad de eritrocitos demasiado alta. Un segundo paso de purificación fue preciso por lo que se realizó una separación por columna magnética (**Figura 26**). La utilización de esta técnica se basa en la capacidad de todas las especies



de *Plasmodium* para degradar la hemoglobina (con Fe^{2+} , complejo diamagnético) a hemozoína (Fe^{+3} , complejo paramagnético) [73].

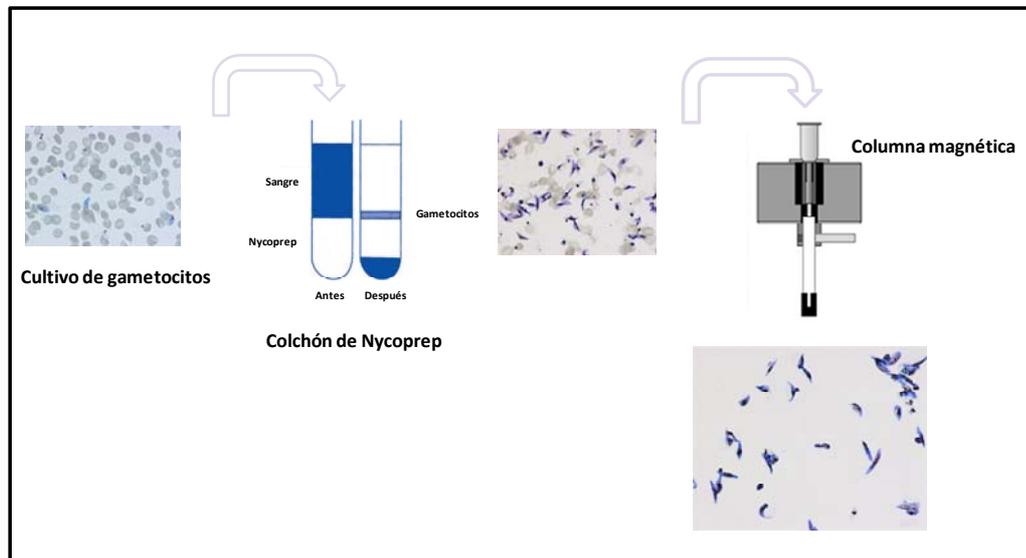


Figura 26. Purificación de los gametocitos en dos pasos

Así pues, los eritrocitos que albergan gametocitos y que tienen el hierro del grupo hemo en su forma oxidada (Fe^{3+}) fueron retenidos por la columna magnética mientras que en un primer paso de lavado los glóbulos rojos no parasitados, hierro en forma reducida (Fe^{2+}), fueron eluidos. Esta muestra contenía más de un 70% de gametocitos en estados IV-V de maduración (**Figura 27**).

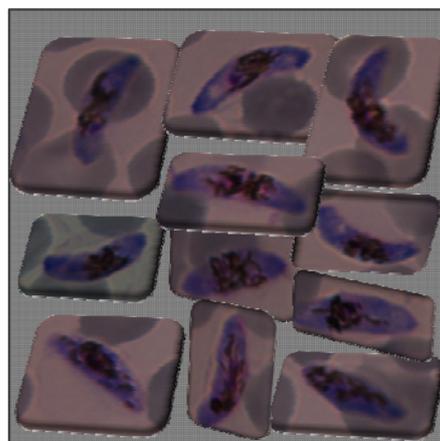


Figura 27. Gametocitos maduros (estadios IV y V)

Con el objeto de verificar la viabilidad y funcionalidad de los gametocitos tras haber sido sometidos a estos dos pasos de purificación, se llevó a cabo la valoración de los niveles de ATP intracelulares, la morfología y la respuesta a estímulos que deberían desencadenar la exflagelación de los gametocitos masculinos. Estas pruebas se llevaron a cabo después de la purificación y no se apreciaron efectos significativos sobre ninguno de los parámetros observados.

3.1.3. Desarrollo del ensayo y validación

Una vez alcanzado el objetivo de la producción de cantidades suficientes de gametocitos maduros, puros y viables, se desarrolló un ensayo a gran escala basado en la medida de sus niveles de ATP. El objetivo fue la utilización de este ensayo para medir la viabilidad de los gametocitos tras la exposición a compuestos con posible actividad antimalárica. Los niveles de ATP fueron medidos por la metodología basada en la reacción bioluminiscente luciferina-luciferasa descrita en [74]. En primer lugar, para valorar la robustez y la calidad de este ensayo, se calcularon los valores de Z-prima (Z') obtenidos a partir de un número significativo de muestras. Este factor es un parámetro estadístico que proporciona una herramienta muy útil para la comparación y evaluación de la calidad de un ensayo [75]. Su valor se calcula a partir de la media de las muestras y sus desviaciones estándar.

$$\text{Factor } Z' = 1 - \frac{3 (\text{SD}_{\text{control}} + \text{SD}_{\text{fondo}})}{|\text{Media}_{\text{control}} - \text{Media}_{\text{fondo}}|}$$

El valor medio del factor Z' de este ensayo de bioluminiscencia fue calculado obteniendo 0,68 (±0.02) lo que indica una excelente calidad según los criterios de la **Tabla 1**.

Tabla 1. Interpretación de los valores del parámetro Z'

Factor Z'	Interpretación
1,0	Los factores Z' ideales no deben exceder 1
Entre 1,0-0,5	Un ensayo excelente
Entre 0,5-0	Un ensayo marginal
Menor de 0	Existe demasiado solapamiento entre los controles negativos y positivos



Para determinar si la cuantificación de ATP proporciona una lectura directamente proporcional al número de parásitos viables, se compararon los recuentos al microscopio con los niveles de ATP. Una alta correlación significa que el ensayo es fiable y en el caso de este ensayo el R^2 fue de 0,99 como se muestra en la **Figura 28**.

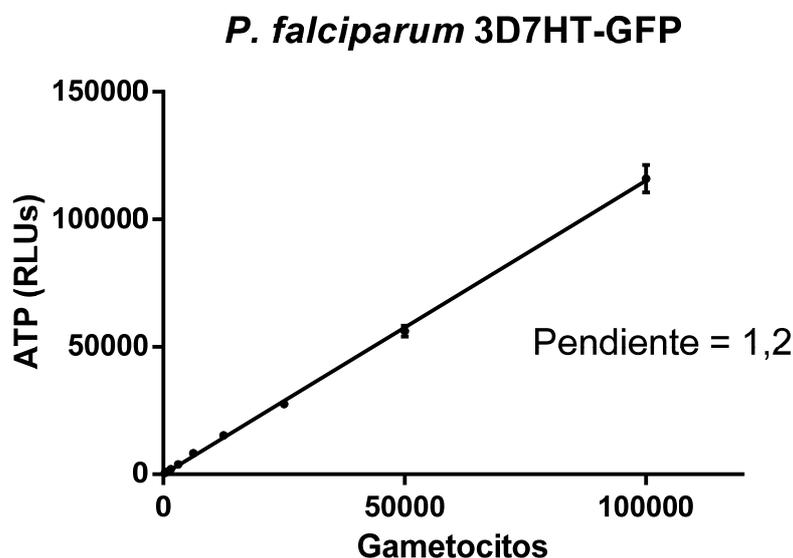


Figura 28. Relación entre señal de luminiscencia (nivel de ATP) y número de parásitos

Para validar el ensayo se evaluaron 6 drogas con actividad frente a *Plasmodium*: epoxomicina, dihidroartemisinina, artesunato, primaquina, cloroquina y azul de metileno. Se representaron curvas dosis-respuesta tras la exposición a los antimaláricos antes referidos, mediante la cuantificación del ATP intracelular y a partir de ellas se calcularon los valores de IC_{50} . Esta abreviatura corresponde con el término en inglés “Inhibitory Concentration 50” y representa la cantidad de una sustancia capaz de inhibir un determinado parámetro o función biológica, a la mitad. Los valores de IC_{50} obtenidos en el ensayo de ATP fueron comparados con aquellos generados en paralelo utilizando el método tradicional de cuantificación de gametocitos por microscopía. Como ejemplo, las curvas obtenidas para artesunato y azul de metileno se muestran en la **Figura 29** mientras que todos los valores de IC_{50} se muestran en la **Tabla 2**. Los valores de IC_{50} obtenidos se ajustan a los descritos en la bibliografía como reflejan las referencias que aparecen en el punto 3.1.4.



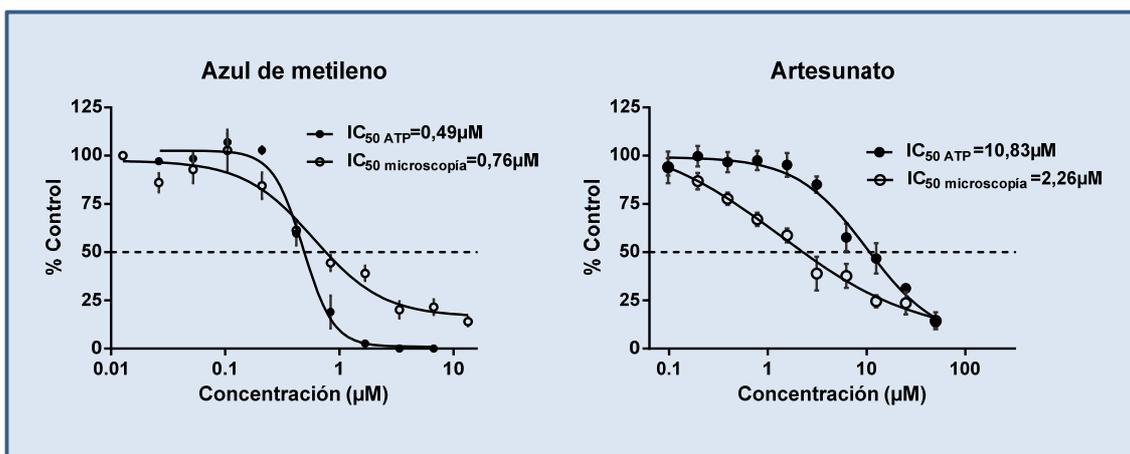


Figura 29. Comparación de las curvas dosis-respuesta de artesunato y azul de metileno. Los datos fueron obtenidos con el ensayo bioluminiscente de ATP (círculos negros) y por recuento al microscopio (círculos abiertos). Cada punto representa la media de 4 réplicas y su desviación estándar

El examen al microscopio ofreció valores de IC_{50} comparables a aquellos obtenidos con el ensayo de bioluminiscencia de ATP en todos los casos. Se esperaban algunas diferencias ya que uno de los principales inconvenientes es que todos los parásitos son contados, incluyendo parásitos no viables que representan falsos positivos. Incluso teniendo en cuenta esta desviación, el perfil activo/inactivo observado en las curvas dosis-respuesta calculadas a partir de las observaciones microscópicas soportan los resultados proporcionados por el ensayo bioluminiscente de ATP y, en consecuencia, validaron esta nueva técnica.

Tabla 2. Comparación de la actividad frente a gametocitos maduros (IC_{50}) utilizando el ensayo bioluminiscente de ATP o el recuento de microscopía

Compuestos	IC_{50} gametocitos (μM)	
	Examen microscópico	Método ATP
Cloroquina	28,4	23,47
Artesunato	2,26	10,83
Azul de metileno	0,76	0,49
Primaquina	87,9	20,9
Dihidroartemisinina	2,47	3,56
Epoxomicina	0,0052	0,00042



3.1.4. Evaluación de compuestos

Una vez validado el ensayo con 6 moléculas antimaláricas, como se muestra en la **Tabla 2**, se acometió el estudio del resto de compuestos del grupo de 16 mediante la determinación de la IC₅₀ frente a gametocitos maduros de la cepa 3D7HT-GFP de *P. falciparum* (sólo mediante el ensayo de ATP) y frente a formas asexuales de la misma y de la cepa de referencia 3D7A (en un ensayo de incorporación de hipoxantina tritiada) para confirmar que las dos tienen el mismo comportamiento. Además se realizaron estudios de citotoxicidad (**Tabla 3**) para investigar la selectividad de los compuestos entendida ésta como el cociente entre el valor de IC₅₀ en célula de mamífero (línea HepG2) y en gametocitos de *P. falciparum*. El análisis de los resultados se presenta a continuación.

La cloroquina mata al parásito inhibiendo la formación de hemozoína y por degradación de glutatión. La ausencia de estos procesos en los estadios IV y V pueden explicar la inactividad reportada de la cloroquina [76]. La IC₅₀ de la cloroquina observada en nuestro ensayo de bioluminiscencia de ATP (23,47 µM) está en conformidad con los valores reportados en la literatura.

La primaquina ha sido descrita como un compuesto que actúa destruyendo la estructura interna de la mitocondria de *P. falciparum*. El mecanismo por el cual la primaquina ejerce este efecto permanece desconocido. Parece que su actividad depende en gran parte de la formación de metabolitos más activos a partir del compuesto parental [77]. Durante mucho tiempo se ha pensado que esta 8-aminoquinolina reduce la prevalencia de los gametocitos circulantes en la sangre periférica de individuos infectados además de prevenir la exflagelación de los gametocitos masculinos [78, 79]. La IC₅₀ en gametocitos maduros (20,9 µM) y en formas asexuales (>10 µM) descritas en este estudio están en concordancia con la literatura. Debido a la ausencia de metabolitos activos en los ensayos *in vitro*, la primaquina se mostró inactiva en nuestro ensayo.

Algunos de los compuestos que actúan sobre el metabolismo de la hemoglobina fueron evaluados: halofantrina, lumefantrina e isoquina. El mecanismo exacto por el cual halofantrina y lumefantrina ejercen su acción antimalárica no está bien definido. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la halofantrina se une *in vitro* a plasmepsina, una enzima que degrada la hemoglobina y a hematina mientras que la



lumefantrina inhibe la formación de β -hematina mediante la formación de un complejo con hemina. Halofantrina también se ha descrito como inhibidor de la endocitosis de la hemoglobina hacia la vacuola digestiva [36]. La isoquina, por otra parte, fue desarrollada como un compuesto potencialmente seguro como alternativa a la amodiaquina, que es un sustituto efectivo pero tóxico de la cloroquina. Halofantrina, isoquina y lumefantrina (empleadas en la combinación con artemeter) son activas en estadios asexuales de cepas resistentes a cloroquina [80-82] pero no tienen actividad significativa en gametocitos maduros (IC_{50} 6,7; 28,5 y mayor de 50 μ M, respectivamente) [83].

La terapia pironaridina-artesunato es una combinación basada en artemisininas prometedora para el tratamiento de las formas no complicadas de malaria causada por *P. falciparum*. Se cree que la pironaridina inhibe el desarrollo del parásito por su capacidad para inhibir la formación de β -hematina. Ha demostrado tener una alta actividad *in vitro* frente a cepas de *P. falciparum* sensibles y resistentes a cloroquina [84]. Se ha reportado alguna actividad frente a gametocitos [85] pero probablemente sea debida a un efecto sobre los gametocitos jóvenes ya que su IC_{50} obtenida frente a gametocitos maduros por el ensayo bioluminiscente de ATP es de 3,2 μ M.

Los dos derivados de artemisinina utilizados en este estudio, dihidroartemisinina y artesunato no mostraron actividad significativa frente a gametocitos maduros ofreciendo valores de IC_{50} de 3,56 μ M y 10,83 μ M, respectivamente. La actividad de las artemisininas frente a estas formas del parásito es aún controvertida si bien parece que el mecanismo de acción está relacionado con la generación de radicales de vida corta que inactivan la *Pf*ATP6 del retículo endoplásmico [86]. Se han publicado valores de IC_{50} para el artesunato de 108 nM [87] o de 260 nM [88]. Se encuentran publicados valores IC_{50} de 1 μ M para artemisinina en gametocitos tardíos [89] y de un 70,4% de inhibición a 1 μ M por parte de su metabolito, la dihidroartemisinina [90]. Estas diferencias pueden verse debidas a posibles efectos de los derivados de artemisinina sobre gametocitos tempranos mientras que sobre estadios maduros ya no haya efecto; ciertamente, se debe realizar trabajo adicional para dilucidar este tema.

Sobre la quinina y la mefloquina, al igual que para otras quinolinas, no se ha elucidado totalmente su mecanismo de acción. La hipótesis más aceptada sobre la acción de la quinina está basada en datos procedentes de otra droga muy relacionada con ella que es la mefloquina [91, 92]. Estos datos sugieren que su principal modo de



acción puede ser la inhibición de la ingestión de la hemoglobina mediante el bloqueo de los procesos endocitóticos [93]. Aunque estos compuestos son activos frente a las formas asexuales de cepas de *P. falciparum* sensibles y resistentes a cloroquina [80, 94, 95], ni la quinina (IC₅₀ mayor de 50 µM) ni la mefloquina (IC₅₀ 4,7 µM) mostraron buena actividad frente a gametocitos maduros.

La familia de compuestos antifolato es un grupo importante dentro de los antimaláricos de la cual la pirimetamina es un miembro destacado. El compuesto fue introducido en este ensayo como un control interno ya que la cepa *P. falciparum* 3D7HT-GFP contiene un *cassette* de selección que le confiere resistencia a las drogas que actúan sobre la DHFR. La droga, como era de esperar, no manifestó ningún efecto sobre los gametocitos maduros de esta cepa resistente.

Se debe resaltar que la atovaquona, que es utilizada con cierta frecuencia actualmente en la combinación con proguanil (Malarone®), mostró un potente efecto *in vitro* sobre las formas asexuales eritrocíticas de *P. falciparum* (IC₅₀ 1,8 nM) pero no mostró actividad frente a gametocitos maduros según los resultados obtenidos por el ensayo de ATP (IC₅₀ 16,10 µM) y publicaciones previas [87]. Se ha indicado que la atovaquona inhibe la transmisión en algunas publicaciones [83, 96] pero no se ha encontrado efecto sobre los gametocitos maduros [97]. No se observaron efectos citotóxicos a la máxima concentración ensayada, por causa de la escasa solubilidad de la atovaquona en el medio de cultivo.

La epoxomicina es un conocido inhibidor de proteasoma con un potente efecto sobre los gametocitos [90]. En el presente estudio también presentó una actividad muy alta tanto en el ensayo bioluminiscente de ATP (0,42 nM) como en el de microscopía (5,2 nM). Sin embargo, el valor de IC₅₀ en las células HepG2 (3 nM) se encontraba en el mismo rango dando a entender una total ausencia de selectividad. La inhibición del proteasoma tiene un efecto tóxico en el parásito pero su función es también esencial en las células de mamífero, por lo que considerando la citotoxicidad causada por la epoxomicina en las líneas humanas HepG2 y A549 y en la de ratón 3T3 [98] su uso en clínica no se considera.

El azul de metileno fue la primera droga totalmente sintética utilizada en medicina. En 1891 fue empleada para el tratamiento de malaria y esta aplicación ha sido recientemente recuperada [99, 100]. Se ha explorado su uso en combinación con



cloroquina y derivados de artemisinina [101]. Este colorante ha sido identificado como un inhibidor específico de la glutatión reductasa de *P. falciparum* [45] y bloquea la polimerización de hemo en la vacuola digestiva siendo activo frente a todos los estadios asexuales. Se han reportado datos prometedores en ensayos clínicos y también ha sido publicado su efecto *in vitro* sobre gametocitos maduros [99, 101-103]. En nuestro estudio se evaluó el efecto del azul de metileno sobre gametocitos IV-V obteniendo una IC_{50} de 0,49 μM mientras que en la línea celular HepG2 fue de 6,52 μM lo que supone un buen dato de actividad pero también una citotoxicidad alta.

La cicloheximida es un inhibidor de la síntesis de proteínas en organismos eucarióticos que actúa interfiriendo la actividad peptidil transferasa del ribosoma 60S, bloqueando la elongación traduccional. Existe evidencia experimental de su actividad antimalárica [104] pero no mostró apenas actividad cuando se ensayó frente a gametocitos IV-V (IC_{50} 6,23 μM) como se encontraba descrito anteriormente [105].

Las formas asexuales del parásito también son sensibles a la acción de compuestos que actúan sobre el apicoplasto. La azitromicina es un antibiótico perteneciente a los macrólidos, derivado de la eritromicina. No está licenciado su uso como agente antimalárico pero ha mostrado actividad *in vitro* frente a *P. falciparum* [106]. Esta droga parece tener algún efecto en el desarrollo del parásito en el mosquito [107] pero no lo tiene sobre gametocitos maduros en el presente estudio (IC_{50} 28,45 μM) ni en otros experimentos [108].



Tabla 3. Actividad *in vitro* de los compuestos frente a estadios asexuales, gametocitos maduros y citotoxicidad en la línea celular HepG2

Compuestos	IC ₅₀ (μM)			Citotoxicidad
	Actividad en formas asexuales (3D7A)	Actividad en formas asexuales (3D7HT-GFP)	Actividad en gametocitos maduros	
4-Aminoquinolinas				
Cloroquina	0,006 ± 0,0002	0,007 ± 0,002	23,47 ± 2,66	51,84 ± 7,86
Primaquina	> 10	> 10	20,90 ± 4,65	>50
Isoquina	0,009 ± 0,0016	0,0044 ± 0,0032	28,5 ± 2,12	17,07 ± 6,3
Pironaridina	0,0045 ± 0,0015	0,00080 ± 0,0001	3,25 ± 0,92	5,95 ± 0,92
Artemisinina Endoperóxidos				
Artesunato	0,037 ± 0,025	0,054 ± 0,03	12,41 ± 3,07	>50
Dihidroartemisinín	0,0028 ± 0,0007	0,013 ± 0,003	3,56 ± 0,95	>50
Amino alcoholes				
Quinina	0,066 ± 0,018	0,106 ± 0,040	>50	>50
Mefloquina	0,026 ± 0,017	0,028 ± 0,0014	4,70 ± 2,10	11 ± 0,26
Lumefantrina	0,0032 ± 0,00014	0,00165 ± 0,00007	>50	>50
Halofantrina	0,0011 ± 0,0005	0,0012 ± 0,0005	6,70 ± 0,42	>50
Inhibidores DHFR-TS				
Primetamina	0,0025 ± 0,0009	33,66 ± 6,72*	>50	>50
Hidroxi-naftoquinonas				
Atovaquona	0,0007 ± 0,0004	0,0018 ± 0,0002	16,10 ± 2,12	>40 ^a
Inhibidores proteasoma				
Epoxomicina	0,008 ± 0,001	0,0098 ± 0,0017	0,00042 ± 0,00011	0,003 ± 0,0005
Colorantes				
Azul de metileno	0,011 ± 0,008	0,010 ± 0,0018	0,47 ± 0,19	6,52 ± 1,31
Inhibidores síntesis proteínas				
Azitromicina	> 10	> 10	28,45 ± 0,64	>50
Cicloheximida	0,198 ± 0,0017	0,194 ± 0,0077	6,23 ± 2,46	2,95 ± 0,35

La inhibición de la incorporación de precursores radiactivos de nucleótidos por el parásito sirvió como indicador de la actividad antimalárica frente a estadios asexuales mientras que la actividad en gametocitos fue determinada con el ensayo de ATP. Por último, la citotoxicidad se evaluó utilizando el ensayo basado en la reducción de resazurina. Todos los resultados están expresados como el valor medio de la IC₅₀ ± la desviación estándar (3 a 6 experimentos independientes).

^a límite de solubilidad.

*resistencia a la pirimetamina debida a un *cassette* de selección en el episoma que contiene el gen GFP.

3.1.5. Conclusiones de los resultados

En el momento en que se comenzó a trabajar en el ensayo bioluminiscente de ATP apenas había alternativas a la microscopía.

Gracias al apoyo de organizaciones oficiales, entidades filantrópicas y empresas privadas, otros grupos pusieron sus esfuerzos en el desarrollo de nuevos métodos para determinar la viabilidad de los gametocitos. A continuación figura una breve revisión actualizada de los más destacables.



- La citometría de flujo se propuso para evaluar *in vitro* la actividad gametocitocida de drogas antiplasmodio pero este método presenta la desventaja de que cada muestra debe ser procesada de forma individual con costosos equipos [89]. Aunque supone un avance sobre la microscopía, el uso de la citometría no permite una valoración a gran escala de la actividad en gametocitos maduros.
- Otro ensayo prometedor se basó en la fluorescencia del “alamar blue” reducido [90]. Sin embargo, se han reportado varios inconvenientes asociados a la cantidad de gametocitos requeridos [109] y al hecho de que no cuantifica exclusivamente las formas más maduras de los gametocitos.
- Método basado en la especificidad de forma (expresión de *Pfs16*) y medida de ATP [110]. Este método presenta varios defectos metodológicos como el uso de gametocitos congelados, cuya viabilidad y funcionalidad puede ser incierta, y precisa de una cepa con modificación genética para el aislamiento de los gametocitos.
- Ensayos con cepas modificadas genéticamente que expresan proteínas fluorescentes o que emplean marcadores de viabilidad como el MitoTracker Red CM-H₂XRos mediante microscopía confocal de fluorescencia [111].
- Combinación de un ensayo de viabilidad con naranja de acridina y de un ensayo funcional de activación a gametos [112].
- Medida de viabilidad basada en la expresión de luciferasa por cepas transformadas genéticamente [113].
- Evaluación de la viabilidad y funcionalidad por determinación de la expresión de una proteína de superficie de gametos femeninos, *Pfs25*, mediante análisis de imagen [114].
- El ensayo “Dual Gamete Formation Assay (DGFA)” que simula *in vitro* los estadios iniciales de *Plasmodium* en el “SMFA” midiendo la capacidad de gametocitos masculinos y femeninos de transformarse en sus correspondientes gametos [115].

Comparado con otros métodos descritos para evaluar la actividad frente a gametocitos maduros, la técnica bioluminiscente de ATP ofrece varias ventajas:

1. El ensayo bioluminiscente de ATP es altamente sensible siendo capaz de detectar un número tan bajo de gametocitos como $1,25 \times 10^4$ por pocillo (en una



placa de 384 pocillos) incluso si estas células, como es el caso, muestran una baja actividad metabólica.

2. La señal del método es una señal homogénea, proveniente de toda la población sometida al tratamiento. Esto no ocurre en el caso, por ejemplo, de las determinaciones realizadas por microscopía donde sólo se analiza parte de la población que puede no ser absolutamente representativa.
3. La metodología de ATP no es subjetiva y no se ve sometida a la habilidad del operador como ocurre en el caso de la microscopía, que puede verse influida por la variabilidad entre personas a la hora de hacer un recuento.
4. Se supera el problema, que se presenta en microscopía, de distinguir entre parásitos viables o no viables, si ambos mantienen su forma, criterio utilizado en microscopía.
5. La lectura de la luminiscencia es extremadamente rápida y requiere muy pocos pasos de manipulación. La placa se lee instantáneamente y no se necesita emplear tiempo en incubaciones como ocurre con técnicas del tipo de la reducción del “alamar blue”.
6. Se puede valorar directamente la actividad del compuesto sobre cualquier cepa del parásito o incluso sobre aislados clínicos sin necesidad de utilizar cepas transformadas con genes indicadores.
7. Esta técnica se puede realizar en placas de 384 pocillos lo que la convierte en una buena herramienta para ensayos de un alto número de compuestos.
8. Se ofrecen los resultados de actividad de 16 compuestos frente a gametocitos pertenecientes a distintas familias químicas. Tan sólo dos de ellos muestran una actividad en un rango inferior a 1 μM : epoxomicina y azul de metileno.
9. El trabajo realizado para desarrollar y validar el ensayo bioluminiscente de ATP frente a gametocitos maduros de *P. falciparum* mediante esta nueva técnica, fue publicado con el fin de compartir con la comunidad científica esta herramienta de búsqueda de nuevas moléculas tan necesarias para luchar contra la enfermedad [116].



3.2. Estudio de la actividad frente a gametocitos de la colección TCAMS

GlaxoSmithKline publicó una lista de 13533 compuestos con actividad sobre las formas asexuales llamada Tres Cantos Antimalarial Set (TCAMS) [117], resultante del cribado de casi dos millones de compuestos pertenecientes a la colección de GSK. El TCAMS está formado por moléculas prometedoras con potente actividad antimalárica y con propiedades físico-químicas adecuadas para dar comienzo a proyectos dirigidos al descubrimiento de drogas de administración oral [118].

En la búsqueda de alcanzar el último objetivo de erradicar la malaria, se necesitan herramientas más efectivas. Esto incluye no sólo vacunas más eficaces y drogas antimaláricas innovadoras, con nuevos mecanismos de acción que demuestren actividad frente a los parásitos resistentes sino también compuestos con potencial para bloquear la transmisión de la enfermedad.

Para determinar la actividad de los compuestos de la colección frente a gametocitos maduros se eligió el método bioluminiscente de ATP por sus ventajas sobre otros métodos, entre las que se destaca su capacidad para ser utilizado en la evaluación de grandes colecciones de compuestos.

3.2.1. Ensayo fenotípico frente a gametocitos maduros

El protocolo de investigación que se siguió en este trabajo consistió en la aplicación de una cascada de filtros biológicos y físico-químicos cada vez más exigente.

Al final del proceso se priorizó un panel de moléculas en base a sus propiedades biológicas y a su desarrollabilidad como fármaco. La aplicación de esos filtros no es una garantía absoluta de éxito pero está dirigido a reducir el riesgo de fracaso en el desarrollo de nuevas drogas.



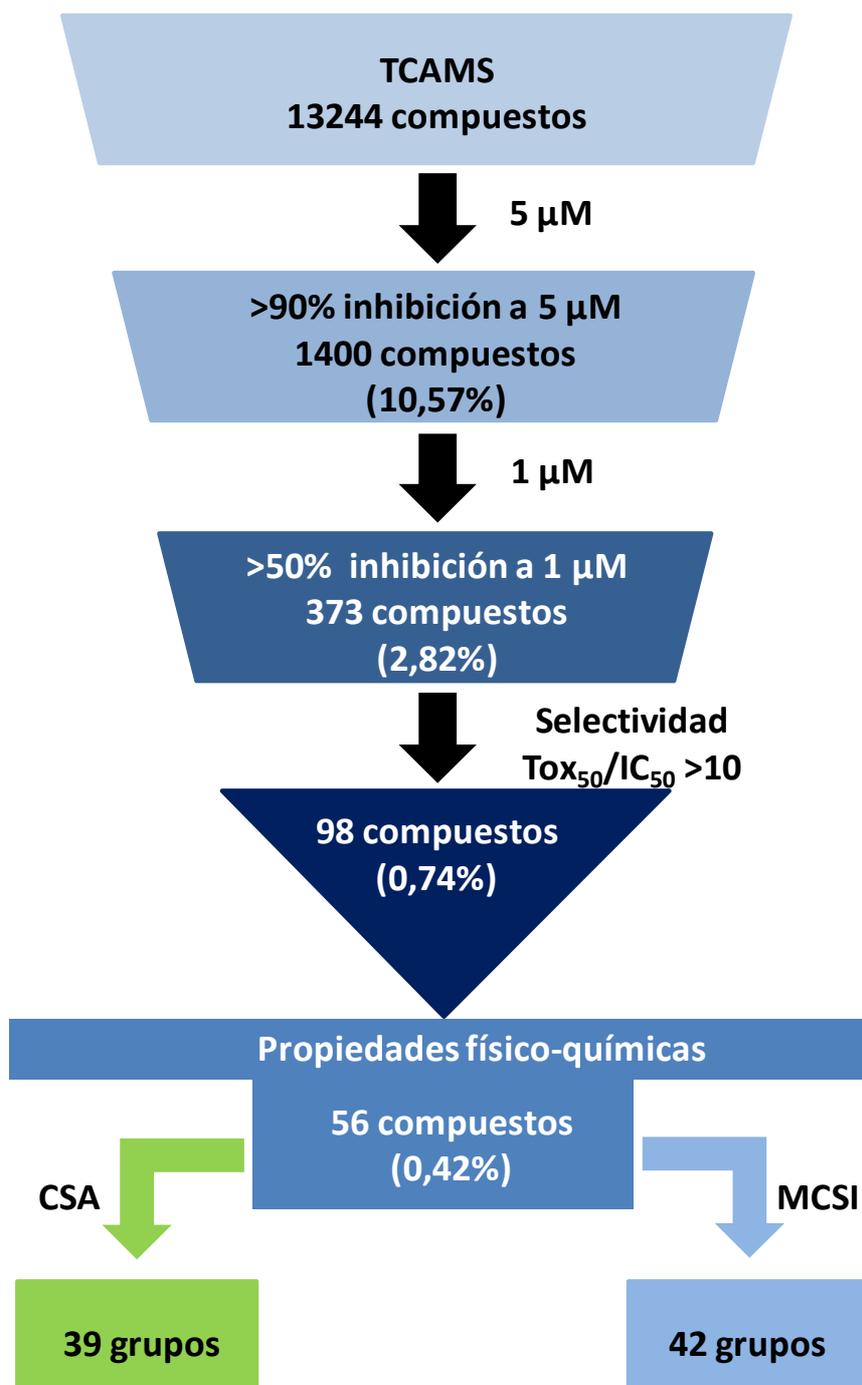


Figura 30. Descripción de los pasos críticos seguidos para identificar y priorizar compuestos positivos a partir del TCAMS

Se comenzó por ensayar por triplicado los compuestos de la colección a una concentración única, 5 μM , mediante el método bioluminiscente de ATP (**Anexo II**). 1400 compuestos (tasa de obtención de moléculas positivas 10,57%) ofrecieron una inhibición con respecto al control igual o mayor del 90% por lo que fueron seleccionados para la siguiente fase. Este número resultó ser bastante alto por lo que se decidió cribar de entre ellos aquellos más potentes para lo cual se testaron, también por



triplicado, a una concentración más exigente, 1 μM . Se identificaron 373 moléculas (tasa de obtención de moléculas positivas 2,82%) que presentaron una inhibición del contenido de ATP igual o mayor del 50% del control.

Con el fin de confirmar que las inhibiciones observadas respondían a disminuciones reales de los niveles de ATP del parásito y no eran debidas a una posible interferencia en el ensayo de lectura acoplado, se llevó a cabo un experimento en el que se reprodujo la reacción bioluminiscente pero sin parásitos, siendo el ATP aportado en concentración conocida y suficiente para inducir la reacción en presencia del compuesto a 50 μM , concentración 10 veces superior a la más alta testada. Se ensayó un panel de 167 compuestos no detectándose ninguna actividad inhibitoria sobre la reacción BacTiter-Glo de ningún compuesto *per se* (**Tabla 4**).

Para determinar la potencia de estos compuestos, se ensayaron en un rango de concentraciones con el fin de establecer curvas dosis-respuesta a partir de las cuales determinar el valor de IC_{50} . Estos ensayos tuvieron un valor medio del factor Z' de 0,55. La correlación entre el porcentaje de inhibición obtenido a 1 μM y los valores de IC_{50} para cada compuesto fue excelente. Esto sugiere una alta fiabilidad de los ensayos a punto único (**Figura 31**).



Tabla 4. Ensayo secundario sin parásito. Los resultados se expresan como los porcentajes sobre el control de vehículo, obtenidos tras realizar la reacción luciferina-luciferasa con el kit BacTiter-Glo en presencia de un panel de 167 compuestos

Ensayo de interferencia de ATP					
TCAMS ID	% Control	TCAMS ID	% Control	TCAMS ID	% Control
TCMDC-133940	100	TCMDC-124807	100	TCMDC-141784	100
TCMDC-123927	100	TCMDC-132279	100	TCMDC-134383	100
TCMDC-139286	100	TCMDC-125133	100	TCMDC-138723	98
TCMDC-123886	100	TCMDC-139278	100	TCMDC-125491	96
TCMDC-137621	100	TCMDC-139607	100	TCMDC-138493	100
TCMDC-140496	100	TCMDC-137734	100	TCMDC-137261	100
TCMDC-142246	100	TCMDC-132873	100	TCMDC-141633	100
TCMDC-133932	100	TCMDC-125153	100	TCMDC-132295	99
TCMDC-133343	100	TCMDC-124840	100	TCMDC-137961	95
TCMDC-134180	100	TCMDC-124436	100	TCMDC-140633	96
TCMDC-125846	100	TCMDC-132248	100	TCMDC-124917	93
TCMDC-137907	100	TCMDC-134265	100	TCMDC-132867	100
TCMDC-131563	100	TCMDC-141558	100	TCMDC-139790	100
TCMDC-136560	100	TCMDC-137908	100	TCMDC-124478	100
TCMDC-133929	100	TCMDC-124776	99	TCMDC-133351	100
TCMDC-136467	100	TCMDC-123792	100	TCMDC-138754	97
TCMDC-140137	100	TCMDC-123813	99	TCMDC-139725	93
TCMDC-125854	100	TCMDC-125045	92	TCMDC-135853	92
TCMDC-137802	100	TCMDC-139606	98	TCMDC-137569	100
TCMDC-125778	100	TCMDC-135406	100	TCMDC-123769	100
TCMDC-141449	100	TCMDC-132815	100	TCMDC-135397	100
TCMDC-133924	100	TCMDC-136289	100	TCMDC-132251	100
TCMDC-125539	100	TCMDC-124930	100	TCMDC-139817	94
TCMDC-140136	100	TCMDC-138539	98	TCMDC-132479	94
TCMDC-137456	100	TCMDC-135561	93	TCMDC-125531	95
TCMDC-123729	100	TCMDC-137979	94	TCMDC-132869	100
TCMDC-140964	100	TCMDC-125702	100	TCMDC-139800	100
TCMDC-141450	100	TCMDC-140558	100	TCMDC-124285	100
TCMDC-133923	100	TCMDC-124791	100	TCMDC-124011	100
TCMDC-138186	100	TCMDC-125200	100	TCMDC-138757	100
TCMDC-135244	99	TCMDC-139839	100	TCMDC-138616	100
TCMDC-137453	100	TCMDC-135122	95	TCMDC-132294	98
TCMDC-136678	100	TCMDC-139659	98	TCMDC-137905	100
TCMDC-125114	99	TCMDC-137723	100	TCMDC-137479	100
TCMDC-136642	99	TCMDC-132859	100	TCMDC-135398	100
TCMDC-133920	100	TCMDC-141785	100	TCMDC-125521	100
TCMDC-124805	100	TCMDC-138205	100	TCMDC-140545	100
TCMDC-135308	98	TCMDC-137913	100	TCMDC-140553	100
TCMDC-123885	100	TCMDC-135478	98	TCMDC-138218	100
TCMDC-124799	100	TCMDC-132663	95	TCMDC-132872	100
TCMDC-125142	99	TCMDC-134432	100	TCMDC-134230	100
TCMDC-142218	97	TCMDC-140559	100	TCMDC-131812	100
TCMDC-123865	100	TCMDC-124790	100	TCMDC-137612	100
TCMDC-135184	100	TCMDC-134991	100	TCMDC-131549	100
TCMDC-134670	100	TCMDC-138771	97	TCMDC-132009	100
TCMDC-133872	100	TCMDC-135110	98	TCMDC-123680	100
TCMDC-124800	100	TCMDC-141552	95	TCMDC-132066	100
TCMDC-124918	100	TCMDC-138494	100	TCMDC-137476	100
TCMDC-124064	100	TCMDC-132860	100	TCMDC-125289	100
TCMDC-136349	100	TCMDC-123493	100	TCMDC-134315	100
TCMDC-125802	100	TCMDC-137004	98	TCMDC-140546	100
TCMDC-133941	100	TCMDC-137952	100	TCMDC-140555	100
TCMDC-137483	100	TCMDC-134719	97	TCMDC-137442	100
TCMDC-136244	100	TCMDC-136727	97	TCMDC-139652	93
TCMDC-125550	100	TCMDC-132863	100	TCMDC-137319	85
TCMDC-137813	100	TCMDC-140560	100	TCMDC-137631	91



Como se puede ver en la **Figura 31**, casi el 70% de los compuestos ensayados en dosis-respuesta presentaron una IC_{50} inferior a $1 \mu M$ mientras que para un 18% de ellos este valor se encontraba entre 1 y $2 \mu M$ (una dilución de diferencia). En consecuencia, casi todos los compuestos identificados como positivos en el ensayo a punto único de $1 \mu M$ re-testaron en la determinación de su valor de IC_{50} .

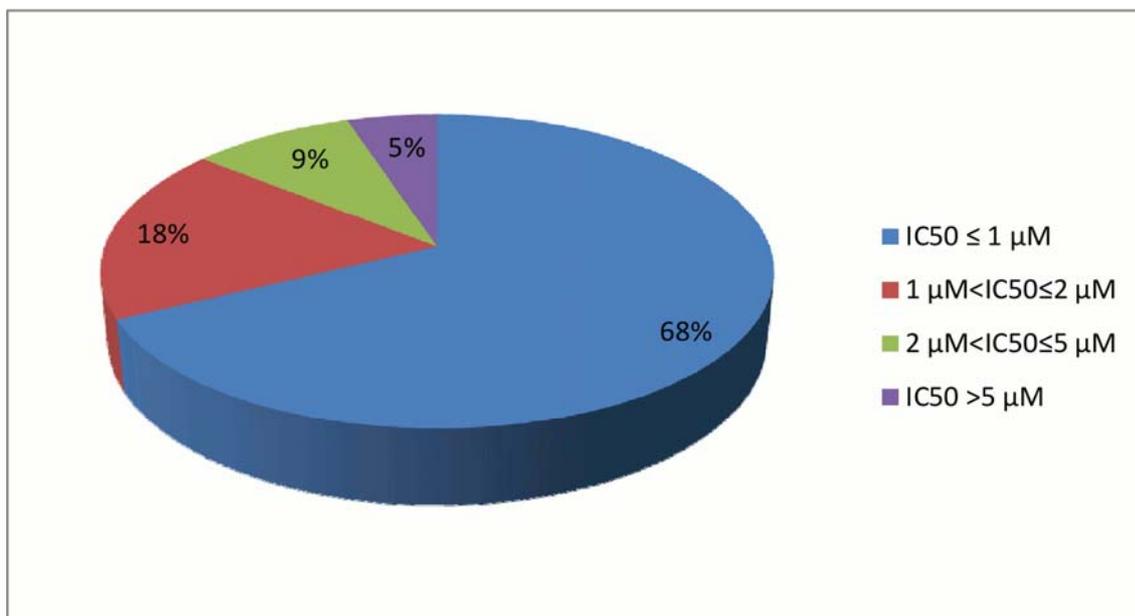


Figura 31. Distribución relativa de los compuestos positivos primarios basada en la IC_{50} frente a gametocitos de *P. falciparum*

3.2.2. Determinación de la citotoxicidad en células HepG2

Con el fin de asegurar la exclusión temprana de moléculas potencialmente tóxicas de la cascada de progresión, los 373 compuestos con actividad dual frente a las formas asexuales y sexuales del parásito fueron testados sobre la línea celular humana HepG2 para averiguar su citotoxicidad tras 48 horas de exposición, utilizando el mismo marcador que se empleó para establecer el efecto sobre los parásitos, el ensayo bioluminiscente de ATP. El cociente entre los valores de IC_{50} en la línea celular y en los gametocitos determina la especificidad de cada compuesto que será mayor cuanto más alto sea este número (**Tabla 5**).

Es interesante resaltar que el porcentaje de compuestos que presentaron una inhibición mayor del 50% en la línea celular HepG2 fue mucho menor en la colección completa del TCAMS (14,55%) que en la selección de 373 compuestos con actividad a $1 \mu M$ (51,81%). Esto puede deberse a que los gametocitos maduros son formas



quiescentes, que no se dividen, mientras que las formas asexuales son células en crecimiento con un metabolismo muy activo. Los compuestos que simultáneamente actúan frente a gametocitos y a estadios asexuales pueden estar afectando procesos celulares básicos también presentes en las células de mamífero. Esta hipótesis sugiere que para descubrir moléculas activas frente a gametocitos puede ser recomendable estudiar colecciones de compuestos que no hayan sido previamente filtradas por su actividad en estadios asexuales.

No obstante, es muy esperanzador que el 26,3% de los 373 compuestos con actividad dual mostraron un cociente de selectividad mayor de 10, indicando la existencia de dianas específicas tanto para las formas asexuales como para los estadios sexuales, pero que no están presentes en las células de mamífero.

Como se puede deducir de la **Tabla 6**, no se ha encontrado correlación significativa entre la potencia de los compuestos en gametocitos comparada con la actividad en formas asexuales [117]. Esta observación puede ser explicada por una serie de factores. En primer lugar, los datos de inhibición fueron obtenidos por métodos muy diferentes, determinación de lactato deshidrogenasa de *P. falciparum* para las formas asexuales y contenido de ATP para los gametocitos. Además, puede haber diferencias en la susceptibilidad a la droga según el estadio del ciclo vital o incluso diferentes dianas implicadas en formas asexuales o sexuales.



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-123475	1,17	0,150	>25	>21
TCMDC-123493	0,56	0,20	2,95	5
TCMDC-123680	0,14	0,01	8,7	62
TCMDC-123729	0,20	-	6,93	35
TCMDC-123769	7,98	1,12	>25	>3
TCMDC-123792	1,79	0,19	>25	>14
TCMDC-123813	0,36	0,05	6,5	18
TCMDC-123865	0,26	0,11	>25	>96
TCMDC-123885	0,67		20,8	31
TCMDC-123886	0,50	0,64	>25	>50
TCMDC-123927	0,65	0,12	2,69	4
TCMDC-124000	1,30	-	>10	>8
TCMDC-124011	0,02	-	12,8	8
TCMDC-124064	3,27	1,35	5,2	2
TCMDC-124065	2,02	0,49	6	3
TCMDC-124120	0,30	0,10	3,1	10
TCMDC-124174	1,20	-	6,8	6
TCMDC-124178	1,09	0,31	>25	>23
TCMDC-124285	0,25	0,07	7	28
TCMDC-124286	1,50	0,33	6,1	4



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-124379	0,44	0,28	24,1	55
TCMDC-124436	0,11	0,07	>25	>237
TCMDC-124478	0,91	0,51	>50	>55
TCMDC-124542	0,30	-	>25	>83
TCMDC-124594	0,60	0,31	9,6	16
TCMDC-124776	1,11	0,05	7,83	7
TCMDC-124790	0,92	0,20	>25	>27
TCMDC-124791	0,47	0,03	>25	>53
TCMDC-124799	0,78	0,45	6,15	8
TCMDC-124800	1,66	0,21	11,47	7
TCMDC-124805	0,26	0,09	14,11	55
TCMDC-124807	1,53	0,77	6,94	5
TCMDC-124840	>10	-	>25	3
TCMDC-124917	1,90	0,36	>25	>13
TCMDC-124918	1,94	1,00	>25	>13
TCMDC-124930	>10	-	18,8	<2
TCMDC-125004	0,19	0,01	10,3	56
TCMDC-125045	2,09	0,15	>25	>12
TCMDC-125114	0,67	0,49	49,31	74
TCMDC-125133	0,54	0,32	>50	>93



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-125142	0,14	0,17	3,78	26
TCMDC-125153	2,66	1,66	>25	>9
TCMDC-125200	0,84	0,03	>25	30
TCMDC-125289	0,43	0,12	>25	>58
TCMDC-125487	0,270	0,03	>25	>93
TCMDC-125491	0,14	0,09	20	140
TCMDC-125504	0,17	0,06	0,19	1
TCMDC-125520	<0,0098	-	12,8	>1306
TCMDC-125521	0,12	0,03	23,35	195
TCMDC-125522	0,07	0,03	9,1	130
TCMDC-125531	0,35	0,12	21,03	61
TCMDC-125539	0,50	0,11	>25	>50
TCMDC-125550	0,59	0,15	>25	>43
TCMDC-125702	3,32	0,62	>25	>8
TCMDC-125752	0,11	0,12	0,7	6
TCMDC-125769	0,04	0,01	>25	>577
TCMDC-125778	>5	-	>25	5
TCMDC-125802	1,31	0,35	14,82	11
TCMDC-125846	0,10	-	3,02	30
TCMDC-125849	0,12	0,02	17,68	152



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-125854	0,16	0,18	3,04	19
TCMDC-131267	0,17	0,07	3,25	19
TCMDC-131270	0,13	0,07	3,23	26
TCMDC-131271	0,53	0,43	13,5	25
TCMDC-131272	0,26	0,16	6,2	24
TCMDC-131281	0,55	0,05	8,19	15
TCMDC-131284	0,53	0,08	6,1	12
TCMDC-131288	3,00	-	14,3	5
TCMDC-131456	1,40	-	0,87	1
TCMDC-131549	0,92	0,23	4,7	5
TCMDC-131551	0,27	0,05	3,1	12
TCMDC-131560	0,27	-	1,91	7
TCMDC-131563	0,55	0,16	1,79	3
TCMDC-131806	0,84	0,46	43,6	52
TCMDC-131807	0,37	0,04	>25	>68
TCMDC-131808	3,44	1,69	>25	>7
TCMDC-131811	0,38	0,06	22,9	61
TCMDC-131812	1,03	0,21	>25	>24
TCMDC-131816	0,37	0,06	>25	>68
TCMDC-131817	0,79	-	>25	>32



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (µM) media	SD	IC ₅₀ (µM)	
TCMDC-131819	0,30	0,03	No disponible	-
TCMDC-131821	0,62	0,01	12,4	20
TCMDC-131825	0,30	0,01	>25	>83
TCMDC-132009	0,83	0,91	3,28	4
TCMDC-132012	0,30	0,06	8,94	30
TCMDC-132017	5,60	-	4,58	1
TCMDC-132030	0,49	0,09	3,3	7
TCMDC-132045	0,22	0,05	3,2	15
TCMDC-132051	0,77	0,14	7,75	10
TCMDC-132052	0,33	0,02	3,1	10
TCMDC-132055	0,27	0,20	4,37	16
TCMDC-132056	0,55	0,12	4,11	7
TCMDC-132065	0,45	0,02	6	13
TCMDC-132066	0,54	0,10	6,67	12
TCMDC-132071	1,95	-	>25	>13
TCMDC-132088	0,46	0,06	4,51	10
TCMDC-132105	0,18	0,03	7,7	44
TCMDC-132241	2,15	1,07	8	4
TCMDC-132248	1,38	0,21	8,28	6
TCMDC-132251	1,14	0,06	16,6	15



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-132279	1,24	0,96	7,5	6
TCMDC-132289	2,69	0,59	7,4	3
TCMDC-132294	1,21	0,68	6,5	5
TCMDC-132295	0,72	0,48	11,4	16
TCMDC-132479	1,68	1,20	11,4	7
TCMDC-132663	3,50	-	22,22	6
TCMDC-132809	0,86	0,59	24	28
TCMDC-132811	0,86	0,02	24,3	28
TCMDC-132815	0,48	0,39	21,82	45
TCMDC-132859	0,71	0,53	19,3	27
TCMDC-132860	0,74	0,25	19,63	27
TCMDC-132862	1,29	0,37	6,9	5
TCMDC-132863	1,45	0,94	24,16	17
TCMDC-132864	1,08	0,37	17,5	16
TCMDC-132867	0,84	0,72	13,4	16
TCMDC-132869	0,53	0,42	>25	>47
TCMDC-132872	0,86	0,28	12,62	15
TCMDC-132873	0,50	0,18	7,76	16
TCMDC-133343	1,24	0,41	>25	>20
TCMDC-133351	1,18	0,49	>25	>21



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-133435	7,52	5,91	6,4	1
TCMDC-133727	7,42	2,50	11,2	2
TCMDC-133872	0,83	0,15	7,25	9
TCMDC-133920	0,29	0,24	13,1	45
TCMDC-133923	0,46	0,34	3,87	8
TCMDC-133924	0,46	0,14	5,3	12
TCMDC-133929	0,27	0,09	3,7	14
TCMDC-133932	0,14	0,12	3,79	27
TCMDC-133940	0,43	0,04	5,2	12
TCMDC-133941	0,51	0,42	3,4	7
TCMDC-134051	>10	-	13,4	<1
TCMDC-134180	6,90	4,38	>25	>3
TCMDC-134230	>10	-	14,8	<2
TCMDC-134265	2,07	1,46	>25	>12
TCMDC-134315	0,38	0,21	11,66	30
TCMDC-134383	1,62	0,31	12,9	8
TCMDC-134432	1,26	0,43	7,22	6
TCMDC-134437	0,46	0,21	5,3	12
TCMDC-134441	0,31	0,04	6,4	21
TCMDC-134442	0,42	0,07	4,9	12



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-134443	0,34	0,03	7,4	22
TCMDC-134445	0,69	0,11	8,3	12
TCMDC-134446	0,61	0,11	11,3	19
TCMDC-134447	0,23	0,07	9,5	41
TCMDC-134670	2,51	0,23	>25	>110
TCMDC-134684	1,04	1,05	3,4	3
TCMDC-134690	0,26	0,02	<1,56	<6
TCMDC-134719	2,78	0,83	>25	>9
TCMDC-134776	>10	0,00	13,6	<1
TCMDC-134862	>10	0,00	11,1	<1
TCMDC-134893	5,30	-	6,3	1
TCMDC-134991	0,70	0,03	3,15	5
TCMDC-135110	2,51	2,04	>25	>10
TCMDC-135122	0,70	0,20	6,94	10
TCMDC-135184	1,43	1,49	>25	>18
TCMDC-135234	3,04	1,91	>25	>8
TCMDC-135244	0,30	0,19	<1,56	<5
TCMDC-135281	0,35	0,11	3,5	10
TCMDC-135308	2,66	-	>25	>9
TCMDC-135397	0,61	0,31	>25	>41



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-135398	0,15	-	3,23	12
TCMDC-135406	0,72	0,60	5,58	8
TCMDC-135478	0,67	0,26	7,16	11
TCMDC-135496	1,25	0,30	3,72	3
TCMDC-135561	3,37	1,34	4,37	1
TCMDC-135853	0,90	0,39	3,1	3
TCMDC-136011	2,39	1,02	3,1	1
TCMDC-136190	0,44	0,13	5,9	14
TCMDC-136193	2,17	0,02	14,5	7
TCMDC-136195	3,52	0,02	24,7	7
TCMDC-136216	1,40	-	5,61	4
TCMDC-136244	0,71	0,13	6,81	10
TCMDC-136259	4,35	5,08	6,4	1
TCMDC-136289	0,53	0,37	>25	>47
TCMDC-136307	0,47	0,11	>25	>53
TCMDC-136349	0,85	0,40	6,97	8
TCMDC-136384	2,42	0,18	6,7	3
TCMDC-136467	0,90	-	5,87	7
TCMDC-136481	>10	-	6,5	<1
TCMDC-136560	1,64	1,63	>25	>15



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-136642	0,33	0,13	>25	>77
TCMDC-136656	3,28	0,53	6,6	2
TCMDC-136678	0,33	0,23	16,66	50
TCMDC-136727	0,95	0,63	4,73	5
TCMDC-136869	1,66	-	12,5	8
TCMDC-137004	5,44	4,26	1,58	0
TCMDC-137169	0,10	0,03	2,8	28
TCMDC-137197	0,69	0,03	3,67	5
TCMDC-137198	0,14	0,01	1,62	12
TCMDC-137201	0,22	0,13	6,2	28
TCMDC-137255	1,02	0,08	5,8	6
TCMDC-137259	0,21	-	4,9	23
TCMDC-137261	0,33	0,14	>25	>75
TCMDC-137274	0,37	0,11	5,3	14
TCMDC-137281	2,80	-	3,04	1
TCMDC-137281	0,67	0,36	2,8	4
TCMDC-137282	0,03	0,01	3	113
TCMDC-137317	1,37	0,31	3,3	2
TCMDC-137319	0,08	0,01	<1,56	<19
TCMDC-137324	0,15	0,03	0,75	5

Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-137340	0,25	0,01	<1,56	<6
TCMDC-137354	2,30	-	4,49	2
TCMDC-137442	0,75	0,18	19	25
TCMDC-137452	0,22	-	1,6	7
TCMDC-137453	0,31	0,36	12,8	41
TCMDC-137455	0,24	-	3,53	15
TCMDC-137456	0,45	0,12	6,8	15
TCMDC-137457	0,28	0,04	14	50
TCMDC-137461	0,55	-	19	35
TCMDC-137476	1,88	1,72	19,33	10
TCMDC-137479	1,32	0,61	3,39	3
TCMDC-137483	0,91	0,08	5,8	6
TCMDC-137503	0,05	-	>25	>500
TCMDC-137569	1,19	0,03	12,68	11
TCMDC-137578	0,66	-	5	8
TCMDC-137612	0,42	0,10	6,1	14
TCMDC-137614	0,51	0,43	>25	>49
TCMDC-137615	0,29	0,20	>25	>86
TCMDC-137619	0,31	0,27	5,39	17
TCMDC-137621	0,05	0,04	1,9	36



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-137631	0,51	0,05	3,06	6
TCMDC-137703	0,89	0,25	6,3	7
TCMDC-137723	0,39	0,29	6,6	17
TCMDC-137734	1,21	1,32	5,5	5
TCMDC-137750	1,03	0,42	2,9	3
TCMDC-137751	1,08	0,30	3,74	3
TCMDC-137759	0,17	0,02	<1,56	<9
TCMDC-137763	0,23	-	1,65	7
TCMDC-137771	0,14	0,03	20,07	143
TCMDC-137791	0,70	-	1,75	3
TCMDC-137795	1,05	0,21	4,7	4
TCMDC-137796	0,29	0,19	3,4	12
TCMDC-137797	0,67	0,20	3	4
TCMDC-137802	0,28	-	3,74	13
TCMDC-137803	0,47	0,44	>25	>54
TCMDC-137813	1,45	1,31	1,6	1
TCMDC-137816	0,37	0,01	3,04	8
TCMDC-137817	0,42	0,03	3,83	9
TCMDC-137827	1,15	0,54	3,2	3
TCMDC-137832	0,41	0,09	5,5	14



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-137838	0,50	-	3,19	6
TCMDC-137842	0,31	0,05	3,2	10
TCMDC-137843	0,32	0,03	4,25	13
TCMDC-137845	0,50	-	3	6
TCMDC-137848	0,08	0,03	3,1	39
TCMDC-137853	0,06	0,02	3	55
TCMDC-137869	0,08	0,02	3,36	40
TCMDC-137895	1,50	1,96	>25	>17
TCMDC-137903	2,35	0,50	7,5	3
TCMDC-137905	0,23	0,11	5,72	25
TCMDC-137907	0,16	0,08	17	106
TCMDC-137908	0,05	0,03	4,68	94
TCMDC-137909	0,11	0,01	6,28	60
TCMDC-137913	0,96	0,50	16,4	17
TCMDC-137914	1,11	0,18	13,7	12
TCMDC-137915	0,25	0,20	3,59	14
TCMDC-137935	0,79	-	5,32	7
TCMDC-137939	0,75	0,57	2,7	4
TCMDC-137944	0,11	0,05	3,39	32
TCMDC-137952	0,08	0,02	2,6	31



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-137953	1,54	0,86	3,2	2
TCMDC-137961	>5	-	3,14	<1
TCMDC-137963	0,48	0,08	3,3	7
TCMDC-137965	0,14		2,38	17
TCMDC-137966	0,34	0,04	3,1	9
TCMDC-137972	0,10	0,02	1,88	18
TCMDC-137977	0,55	0,07	3,26	6
TCMDC-137979	1,30	-	5,65	4
TCMDC-137984	0,21	0,04	3,85	19
TCMDC-138009	0,80	0,30	9,92	12
TCMDC-138015	0,25	0,06	3,1	12
TCMDC-138172	0,40	-	<1,56	<4
TCMDC-138177	2,00	0,18	9,5	5
TCMDC-138186	0,22	0,08	8,18	38
TCMDC-138205	0,48	0,27	3,11	6
TCMDC-138218	0,20	0,07	14,47	72
TCMDC-138334	0,30		7,62	25
TCMDC-138370	4,87	5,73	13,6	3
TCMDC-138399	0,33	0,01	7,57	23
TCMDC-138416	0,48	-	3,6	8



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-138493	0,22	0,05	4,49	20
TCMDC-138494	0,40	0,06	10,59	26
TCMDC-138539	2,68	-	4,2	2
TCMDC-138616	0,32	0,05	5,17	16
TCMDC-138676	0,40	-	0,8	2
TCMDC-138677	0,60	-	<1,56	<3
TCMDC-138723	1,42	-	>25	>18
TCMDC-138754	0,11	0,01	4,33	39
TCMDC-138757	0,02	0,00	<1,56	<88
TCMDC-138771	0,63	0,11	6,59	10
TCMDC-138854	2,93	0,91	3,7	1
TCMDC-138859	1,17	1,39	3,3	3
TCMDC-138958	0,68	0,14	3	4
TCMDC-138967	0,70	-	4,4	6
TCMDC-138967	0,47	0,45	2,6	6
TCMDC-139064	1,83	0,45	9,4	5
TCMDC-139204	1,08	0,27	3,4	3
TCMDC-139222	1,00	0,04	>25	>25
TCMDC-139278	0,27	0,12	2,98	11
TCMDC-139286	0,56	0,12	13,98	25



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (µM) media	SD	IC ₅₀ (µM)	
TCMDC-139559	1,43	0,39	>25	>17
TCMDC-139597	8,63	-	3,8	0,4
TCMDC-139606	1,27	0,34	5,27	4
TCMDC-139607	0,68	0,21	<1,56	<2
TCMDC-139648	0,61	0,49	4,18	7
TCMDC-139652	1,02	0,21	7,08	7
TCMDC-139659	0,57	0,09	3,15	6
TCMDC-139678	1,40	0,18	2,3	2
TCMDC-139725	0,26	0,24	17,3	67
TCMDC-139750	0,62	0,01	2,4	4
TCMDC-139790	0,31	0,02	3,3	11
TCMDC-139798	0,82	0,02	4,5	6
TCMDC-139799	1,66	0,11	6,59	4
TCMDC-139800	0,43	0,05	3,2	7
TCMDC-139805	0,61	0,05	3,5	6
TCMDC-139816	0,30	0,01	4,18	14
TCMDC-139817	0,57	0,18	6,75	12
TCMDC-139819	0,42	0,05	4,5	11
TCMDC-139839	0,47	0,19	17,2	36
TCMDC-139844	1,39	0,29	3,5	3



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-140009	5,43	0,27	4,1	1
TCMDC-140017	0,10	0,01	<1,56	<16
TCMDC-140123	0,41	0,16	3,99	10
TCMDC-140136	0,20	-	7,21	36
TCMDC-140137	1,45	0,30	2,95	2
TCMDC-140483	1,56	0,82	>25	>16
TCMDC-140496	1,71	1,27	5	3
TCMDC-140532	0,78	0,04	7,54	10
TCMDC-140541	0,56	0,32	7,47	13
TCMDC-140543	0,81	0,05	7,17	9
TCMDC-140544	0,74	0,18	6,39	9
TCMDC-140545	0,63	0,46	6,65	11
TCMDC-140546	1,00	0,24	6,99	7
TCMDC-140553	0,54	0,35	5,5	10
TCMDC-140554	0,60	-	4,55	8
TCMDC-140555	0,81	0,38	7,5	9
TCMDC-140558	0,70	0,16	>25	>36
TCMDC-140559	0,54	0,33	5,39	10
TCMDC-140560	0,54	0,06	6	11
TCMDC-140567	0,85	0,36	7,1	8



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (µM) media	SD	IC ₅₀ (µM)	
TCMDC-140568	0,89	0,10	5,6	6
TCMDC-140592	0,66	0,31	15,78	24
TCMDC-140605	0,18	0,03	14,26	81
TCMDC-140608	>10	-	6,6	<1
TCMDC-140618	1,31	0,55	7,42	6
TCMDC-140626	0,35	0,23	6,4	18
TCMDC-140628	1,66	1,07	1,81	1
TCMDC-140633	1,78	0,50	16,75	9
TCMDC-140643	0,41	0,26	18,24	44
TCMDC-140677	0,59	0,42	6,13	10
TCMDC-140737	0,50	0,08	6,8	14
TCMDC-140964	0,17	0,04	14,4	83
TCMDC-141357	3,43	0,33	6,7	2
TCMDC-141381	0,27	0,17	7,5	28
TCMDC-141443	0,39	0,04	6,7	17
TCMDC-141446	1,00	0,20	6,47	6
TCMDC-141449	0,63	0,36	6,2	10
TCMDC-141450	0,99	0,77	7,8	8
TCMDC-141552	0,90	0,17	9,27	10
TCMDC-141558	3,71	0,79	5,4	1
TCMDC-141583	3,48	1,29	9,5	3
TCMDC-141592	2,34	0,30	4,2	2



Tabla 5. Resultados de IC₅₀ en gametocitos de *P. falciparum*, en la línea celular HepG2 y la proporción entre ambos (cont.)

TCAMS ID	IC ₅₀ <i>Pf</i> gametocitos		Citotoxicidad en HepG2	IC ₅₀ HepG2/IC ₅₀ <i>P. falciparum</i>
	IC ₅₀ (μM) media	SD	IC ₅₀ (μM)	
TCMDC-141633	1,00	0,81	17,3	17
TCMDC-141784	0,23	0,06	8,47	37
TCMDC-141785	1,13	0,88	3,52	3
TCMDC-141931	1,18	0,16	14,5	12
TCMDC-141973	0,27	0,07	7,8	29
TCMDC-142070	9,41	0,72	0,19	0
TCMDC-142218	0,77	0,54	7,86	10
TCMDC-142246	0,21	0,09	12,6	61
TCMDC-142289	0,41	0,07	8,03	20
TCMDC-142295	0,20	-	11,7	59
TCMDC-142296	0,60	0,23	7,6	13

A partir de estos 373 compuestos se llevó a cabo una nueva selección en base a dos parámetros: tener una IC₅₀ frente a gametocitos menor de 2 μM y que el cociente entre citotoxicidad en HepG2 y actividad en *P. falciparum* fuese mayor de 10. Como resultado de este filtro, 98 compuestos (tasa de éxito 0,74%) fueron progresados para subsiguientes análisis (**Tabla 6**)



Tabla 6. Compuestos seleccionados por su potencia frente a *P. falciparum* y su selectividad comparada con células de mamífero

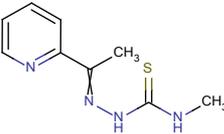
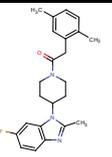
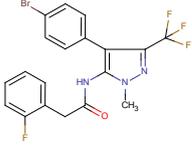
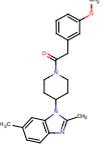
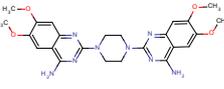
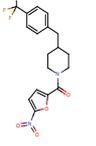
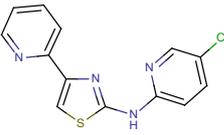
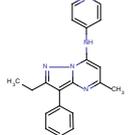
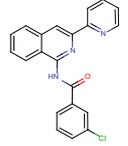
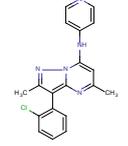
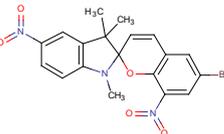
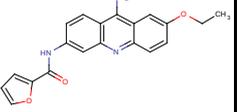
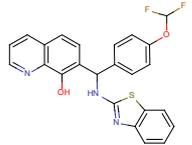
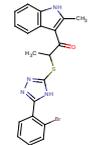
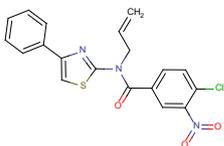
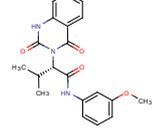
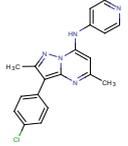
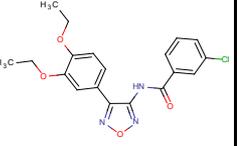
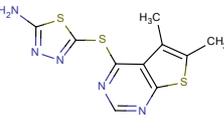
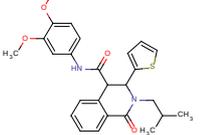
TCAMS ID	Estructura	TCAMS ID	Estructura
TCMDC-123475		TCMDC-124790	
TCMDC-123792		TCMDC-124791	
TCMDC-123865		TCMDC-124805	
TCMDC-123885		TCMDC-124917	
TCMDC-123886		TCMDC-124918	
TCMDC-124178		TCMDC-125004	
TCMDC-124379		TCMDC-125114	
TCMDC-124436		TCMDC-125133	
TCMDC-124478		TCMDC-125200	
TCMDC-124542		TCMDC-125289	



Tabla 6. Compuestos seleccionados por su potencia frente a *P. falciparum* y su selectividad comparada con células de mamífero (cont.)

TCAMS ID	Estructura	TCAMS ID	Estructura
TCMDC-125487		TCMDC-131271	
TCMDC-125491		TCMDC-131806	
TCMDC-125520		TCMDC-131807	
TCMDC-125521		TCMDC-131811	
TCMDC-125531		TCMDC-131812	
TCMDC-125539		TCMDC-131816	
TCMDC-125550		TCMDC-131817	
TCMDC-125769		TCMDC-131821	
TCMDC-125802		TCMDC-131825	
TCMDC-125849		TCMDC-132071	



Tabla 6. Compuestos seleccionados por su potencia frente a *P. falciparum* y su selectividad comparada con células de mamífero (cont.)

TCAMS ID	Estructura	TCAMS ID	Estructura
TCMDC-132251		TCMDC-132869	
TCMDC-132295		TCMDC-132872	
TCMDC-132809		TCMDC-133343	
TCMDC-132811		TCMDC-133351	
TCMDC-132815		TCMDC-133920	
TCMDC-132859		TCMDC-134315	
TCMDC-132860		TCMDC-134446	
TCMDC-132863		TCMDC-135184	
TCMDC-132864		TCMDC-135397	
TCMDC-132867		TCMDC-136289	



Tabla 6. Compuestos seleccionados por su potencia frente a *P. falciparum* y su selectividad comparada con células de mamífero (cont.)

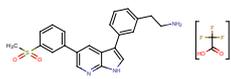
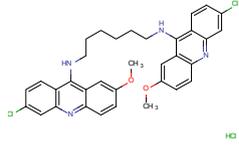
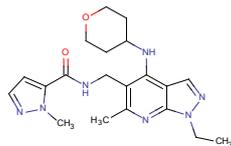
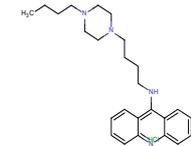
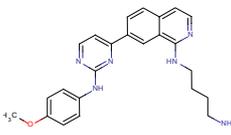
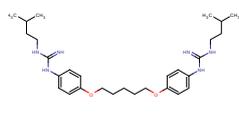
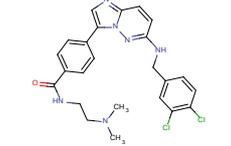
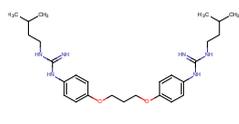
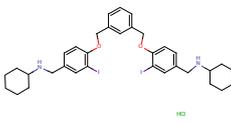
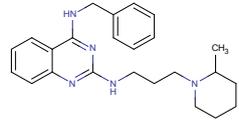
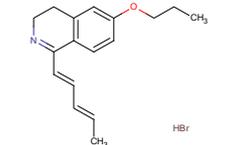
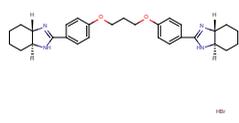
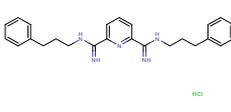
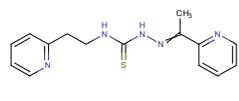
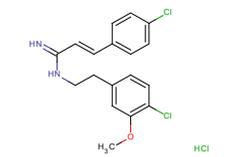
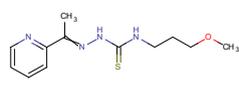
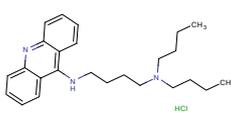
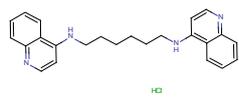
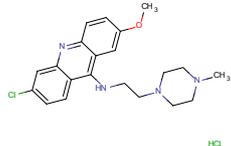
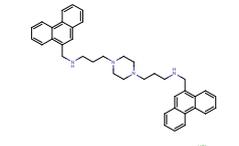
TCAMS ID	Estructura	TCAMS ID	Estructura
TCMDC-136307		TCMDC-137503	
TCMDC-136560		TCMDC-137569	
TCMDC-136642		TCMDC-137614	
TCMDC-136678		TCMDC-137615	
TCMDC-137261		TCMDC-137771	
TCMDC-137442		TCMDC-137803	
TCMDC-137453		TCMDC-137895	
TCMDC-137457		TCMDC-137907	
TCMDC-137461		TCMDC-137913	
TCMDC-137476		TCMDC-137914	



Tabla 6. Compuestos seleccionados por su potencia frente a *P. falciparum* y su selectividad comparada con células de mamífero (cont.)

TCAMS ID	Estructura	TCAMS ID	Estructura
TCMDC-138218		TCMDC-140592	
TCMDC-138494		TCMDC-140605	
TCMDC-138723		TCMDC-140643	
TCMDC-139222		TCMDC-140964	
TCMDC-139286		TCMDC-141633	
TCMDC-139559		TCMDC-141931	
TCMDC-139725		TCMDC-142246	
TCMDC-139839		TCMDC-142295	
TCMDC-140483		TCMDC-140558	



3.2.3. Filtrado químico, búsqueda de análogos y selección de moléculas desarrollables como fármacos

El panel de 98 compuestos seleccionados fue reducido en base a sus propiedades físico-químicas con el fin de escoger las moléculas con más posibilidades de ser desarrolladas como fármacos. Este proceso se realizó en base a criterios como un peso molecular ≤ 500 , $cLogP \leq 5$, número de anillos aromáticos ≤ 4 , número de enlaces con rotación libre ≤ 10 , número de aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno ≤ 10 y número de donadores de enlaces por puentes de hidrógeno ≤ 5 (**Figura 30**). Estos compuestos y sus principales propiedades físico-químicas se presentan en la **Tabla 7**.



Tabla 7. Principales propiedades fisico-químicas del panel de 98 compuestos. *anillos*: número de anillos aromáticos; *carga* = carga de la molécula; *clogp* = cLogP; *rmc*: refractividad molar calculada; *aeh*: número de aceptores de enlaces de hidrógeno; *deh*: número de donadores de enlaces de hidrógeno; *a pesados*: número de átomos pesados; *peso mol*: peso molecular; *er*: número de enlaces rotatorios; *aspt*: área de la superficie polar topológica

TCAM ID	anillos	carga	clogp	rmc	aeh	deh	apesados	peso mol	er	aspt
TCMDC-125521	2	0	2,816	8,056	3	2	19	274,32	1	49,31
TCMDC-125520	2	0	4,1	9,432	3	2	21	298,41	3	49,31
TCMDC-131271	3	0	5,203	13,061	2	4	31	441	13	64,52
TCMDC-123475	1	0	1,21	6,457	3	2	14	208,28	1	49,31
TCMDC-131806	2	0	7,032	16,771	2	4	40	587,63	13	102,96
TCMDC-131807	2	0	6,664	17,508	0	6	42	617,66	15	127,02
TCMDC-131811	2	0	8,322	18,081	2	6	44	641,68	11	127,02
TCMDC-131812	2	0	9,11	18,436	2	6	44	645,71	17	127,02
TCMDC-131816	2	0	10,174	19,992	0	6	48	738,62	15	127,02
TCMDC-131817	2	0	8,718	18,436	0	6	44	645,71	19	127,02
TCMDC-131821	2	0	14,136	23,129	0	6	54	826,82	27	127,02
TCMDC-131825	2	0	4,664	13,877	0	1	35	478,62	7	52,19
TCMDC-125531	2	0	4,948	13,902	0	1	35	480,64	7	52,19
TCMDC-125491	3	0	7,882	15,392	2	0	38	516,67	14	59,08
TCMDC-125487	2	0	3,885	8,996	3	2	20	304,8	2	49,31
TCMDC-132071	2	0	3,929	9,981	1	0	28	413,82	4	38,77
TCMDC-132251	3	0	4,379	15,207	2	2	38	535,7	10	79,9
TCMDC-132295	3	0	3,698	14,472	2	2	37	527,65	11	79,9
TCMDC-132809	5	0	5,644	13,53	1	3	32	438,59	7	66,73
TCMDC-132811	5	0	6,048	13,768	1	3	36	486,53	6	66,73
TCMDC-132815	5	0	5,029	13,257	1	3	32	418,53	6	66,73
TCMDC-132859	4	0	4,751	12,793	1	3	31	411,54	7	55,98
TCMDC-132860	4	0	5,102	12,808	1	3	32	429,53	7	55,98
TCMDC-132863	4	0	5,102	12,808	1	3	32	429,53	7	55,98
TCMDC-132864	4	0	5,901	13,303	1	3	35	479,54	6	55,98
TCMDC-132867	4	0	5,381	13,256	1	3	32	425,57	6	55,98
TCMDC-132869	4	0	5,204	12,617	1	3	31	435,56	7	55,98
TCMDC-132872	4	0	5,901	13,303	1	3	35	479,54	7	55,98
TCMDC-133343	3	0	1,943	9,975	3	2	26	370,42	3	102,51
TCMDC-133351	3	0	2,048	9,611	3	1	25	355,41	3	95,17
TCMDC-125289	3	0	4,561	13,096	2	1	33	464,58	7	67,87
TCMDC-125200	3	0	4,079	10,024	3	1	27	387,82	7	86,48
TCMDC-133920	4	0	7,614	15,029	1	1	36	478,67	7	35,16
TCMDC-125133	3	0	3,694	10,232	3	2	27	367,4	5	93,19
TCMDC-125114	4	0	4,772	11,31	3	2	27	441,34	5	74,43
TCMDC-125004	4	0	4,229	9,896	1	2	26	347,37	4	90,38
TCMDC-124918	4	0	4,375	9,983	3	1	25	349,82	2	55,11
TCMDC-124917	4	0	4,44	9,955	3	1	25	329,4	2	55,11
TCMDC-134315	4	0	3,069	10,926	1	2	27	357,45	2	70,83
TCMDC-125550	4	0	5,904	12,759	3	2	32	444,91	5	71,45
TCMDC-134446	3	0	7,047	13,709	1	1	32	467,07	6	32,34
TCMDC-124805	2	0	3,701	9,009	2	0	27	382,33	4	79,27
TCMDC-124791	3	0	3,194	11,124	2	0	28	377,48	5	47,36
TCMDC-124790	3	0	3,893	10,987	2	0	28	379,47	4	38,13
TCMDC-135184	4	0	4,17	12,345	3	2	31	431,51	5	94,31
TCMDC-135397	4	0	5,847	15,792	3	2	40	577,09	9	92,79
TCMDC-123792	3	0	4,206	10,028	2	1	28	456,23	3	46,92
TCMDC-123886	4	0	4,878	10,336	3	1	26	359,81	3	54,88
TCMDC-123865	4	0	3,765	13,352	4	2	36	492,53	6	147
TCMDC-123885	3	0	3,314	7,747	3	1	19	288,76	3	50,7



Tabla 7. Principales propiedades fisico-químicas del panel de 98 compuestos. *anillos*: número de anillos aromáticos; *carga* = carga de la molécula; *clogp* = cLogP; *rmc*: refractividad molar calculada; *aeH*: número de aceptores de enlaces de hidrógeno; *deH*: número de donadores de enlaces de hidrógeno; *a pesados*: número de átomos pesados; *peso mol*: peso molecular; *er*: número de enlaces rotatorios; *aspt*: área de la superficie polar topológica (cont.)

TCAM ID	anillos	carga	clogp	rmc	aeH	deH	apesados	peso mol	er	aspt
TCMDC-136289	5	0	6,002	12,255	4	1	31	406,48	3	68,52
TCMDC-136307	4	0	2,724	11,25	3	2	28	391,49	5	88,84
TCMDC-136560	3	0	0,859	10,964	4	2	29	397,47	6	98,89
TCMDC-136642	4	0	4,216	12,344	2	3	31	414,5	8	97,98
TCMDC-124542	3	0	2,274	7,764	4	1	18	295,41	2	77,58
TCMDC-136678	4	0	4,863	13,314	3	2	33	483,39	7	74,56
TCMDC-124478	4	0	4,625	9,983	3	1	25	349,82	1	55,11
TCMDC-124436	3	0	4,086	10,646	3	0	27	399,85	5	79,02
TCMDC-125539	4	0	4,229	8,367	3	0	19	301,41	2	38,67
TCMDC-124379	5	0	5,673	12,107	3	2	32	449,47	6	67,27
TCMDC-137261	3	0	10,28	18,433	0	2	40	764,52	12	42,52
TCMDC-137442	1	0	4,827	8,439	1	0	19	255,35	5	21,59
TCMDC-137453	3	0	4,435	12,33	1	4	30	399,53	10	84,65
TCMDC-137457	2	0	5,517	9,957	0	2	23	349,25	5	45,11
TCMDC-137461	3	0	7,44	12,156	0	1	28	377,57	12	28,16
TCMDC-137476	3	0	4,261	11,137	0	1	27	384,9	5	40,63
TCMDC-137503	6	0	11,37	17,266	0	2	42	599,55	11	68,3
TCMDC-137569	3	0	5,073	12,348	0	1	29	390,56	9	31,4
TCMDC-137614	2	0	6,063	15,248	0	6	37	510,71	14	114,28
TCMDC-137615	2	0	5,249	14,32	0	6	35	482,66	12	114,28
TCMDC-137771	3	0	6,217	12,032	2	2	29	389,54	8	53,08
TCMDC-137803	2	0	8,067	14,105	0	2	35	472,62	6	67,24
TCMDC-137895	2	0	1,81	9,221	4	2	21	299,39	4	62,2
TCMDC-137907	1	0	1,589	8,002	4	2	18	266,36	5	58,54
TCMDC-137913	4	0	6,422	11,674	0	2	28	370,49	9	49,84
TCMDC-137914	6	0	7,816	18,815	0	2	44	580,8	12	30,54
TCMDC-138218	6	0	10,312	16,339	0	2	40	571,5	9	68,3
TCMDC-124178	2	0	6,252	10,588	2	0	28	446,25	0	104,11
TCMDC-138494	3	0	5,651	14,733	3	2	37	504,67	10	84,43
TCMDC-138723	4	0	4,666	14,279	4	3	38	520,58	8	155,79
TCMDC-139222	4	0	6,978	12,682	2	2	31	435,95	7	57,62
TCMDC-139286	3	0	4,321	10,039	0	2	25	337,42	8	69,4
TCMDC-139559	4	0	3,005	13,44	3	8	34	492,58	5	190,71
TCMDC-139725	5	0	5,365	12,245	4	2	30	428,53	3	75,62
TCMDC-139839	2	0	7,204	15,947	2	3	38	525,77	17	96
TCMDC-140483	2	0	3,879	12,99	0	2	30	408,62	11	30,54
TCMDC-140558	2	0	6,15	16,559	1	1	39	532,8	15	38,82
TCMDC-140592	3	0	5,702	14,323	1	2	34	458,64	11	47,61
TCMDC-140605	3	0	4,975	16,656	1	2	40	539,75	11	50,85
TCMDC-140643	3	0	4,545	14,574	0	2	34	456,67	12	30,54
TCMDC-125802	4	0	5,792	11,479	5	3	31	416,39	4	146,08
TCMDC-125769	3	0	3,061	7,719	3	1	19	268,34	3	50,7
TCMDC-140964	5	0	8,082	19,365	4	0	52	718,76	15	76,26
TCMDC-141633	3	0	5,786	12,94	3	3	36	505,51	8	85,42
TCMDC-141931	4	0	3,806	15,548	3	3	39	543,06	5	105,28
TCMDC-125849	2	0	4,948	13,902	0	1	35	480,64	7	52,19
TCMDC-142246	1	0	2,338	4,815	1	0	10	263,91	0	17,07
TCMDC-142295	3	0	3,313	7,925	1	1	21	281,27	2	97,87



El resultado de esta selección sobre 98 moléculas fue una lista de 56 compuestos (tasa de obtención de moléculas positivas 0,52%) con actividad frente a gametocitos maduros, selectividad sobre el parásito frente a células de mamífero y un perfil de propiedades físico-químicas adecuadas para ser desarrollados como fármacos. Su actividad biológica y sus propiedades físico-químicas se muestran en las **Figuras 32 y 33**, respectivamente.

Las tasas de obtención de moléculas positivas obtenidas en este trabajo de evaluación de los compuestos TCAMS ensayados a 5 μM (10,57%) y a 1 μM (2,82%) son altas comparadas con los valores típicos en evaluaciones de compuestos al azar (0,1-5%) [119]. Estos elevados índices pueden ser explicados como resultado de un enriquecimiento de las propiedades antimaláricas de la colección de salida ya que el TCAMS está enteramente compuesto por moléculas activas frente a estadios asexuales de *Plasmodium*.

TCAMS ID	IC ₅₀ (μM)		
	Pf Gametocitos	Pf estadios asexuales	Citotoxicidad HepG2
TCMDC-125520	<0.0098	0,72	13
TCMDC-125769	0,04	1,00	>25
TCMDC-124436	0,11	0,40	>25
TCMDC-125849	0,12	0,14	18
TCMDC-125521	0,12	0,77	23
TCMDC-137771	0,14	0,95	20
TCMDC-137907	0,16	0,30	17
TCMDC-125004	0,19	0,80	10
TCMDC-142295	0,20	0,37	12
TCMDC-142246	0,21	0,79	13
TCMDC-124805	0,26	0,17	14
TCMDC-123865	0,26	0,15	>25
TCMDC-125487	0,27	0,60	>25
TCMDC-133920	0,29	0,14	13
TCMDC-124542	0,30	0,40	>25
TCMDC-131825	0,30	0,31	>25
TCMDC-137453	0,31	1,38	13
TCMDC-136642	0,33	0,75	>25
TCMDC-136678	0,33	0,91	17
TCMDC-125531	0,35	0,21	21
TCMDC-134315	0,38	0,59	12
TCMDC-125289	0,43	0,20	>25
TCMDC-124791	0,47	0,11	>25
TCMDC-136307	0,47	1,56	>25
TCMDC-123886	0,50	0,75	>25
TCMDC-125539	0,50	0,73	>25
TCMDC-132869	0,53	0,78	>25
TCMDC-125133	0,54	0,27	>25
TCMDC-139286	0,56	1,28	14
TCMDC-134446	0,61	1,16	11
TCMDC-123885	0,67	0,77	21
TCMDC-125114	0,67	0,03	>25
TCMDC-132859	0,71	0,96	19
TCMDC-132860	0,74	0,84	20
TCMDC-137442	0,75	0,91	19
TCMDC-133872	0,83	0,18	7
TCMDC-125200	0,84	0,15	>25
TCMDC-132867	0,84	1,23	13
TCMDC-132872	0,86	0,86	13
TCMDC-124478	0,91	0,16	>25
TCMDC-124790	0,92	0,19	>25
TCMDC-139222	1,00	0,03	>25
TCMDC-132864	1,08	1,03	18
TCMDC-123475	1,17	0,27	>25
TCMDC-133351	1,18	0,19	>25
TCMDC-137569	1,19	0,17	13
TCMDC-133343	1,24	0,10	>25
TCMDC-135184	1,43	0,19	>25
TCMDC-132863	1,45	0,90	24
TCMDC-137895	1,50	0,32	>25
TCMDC-136560	1,64	0,53	>25
TCMDC-123792	1,79	0,16	>25
TCMDC-137476	1,88	0,12	19
TCMDC-124917	1,90	0,20	>25
TCMDC-124918	1,94	0,65	>25
TCMDC-132071	1,95	0,44	>25

Figura 32. Perfil biológico de los 56 compuestos priorizados. Las barras y la intensidad de color representan la potencia del compuesto frente a los gametocitos de *P. falciparum*, estadios asexuales y citotoxicidad



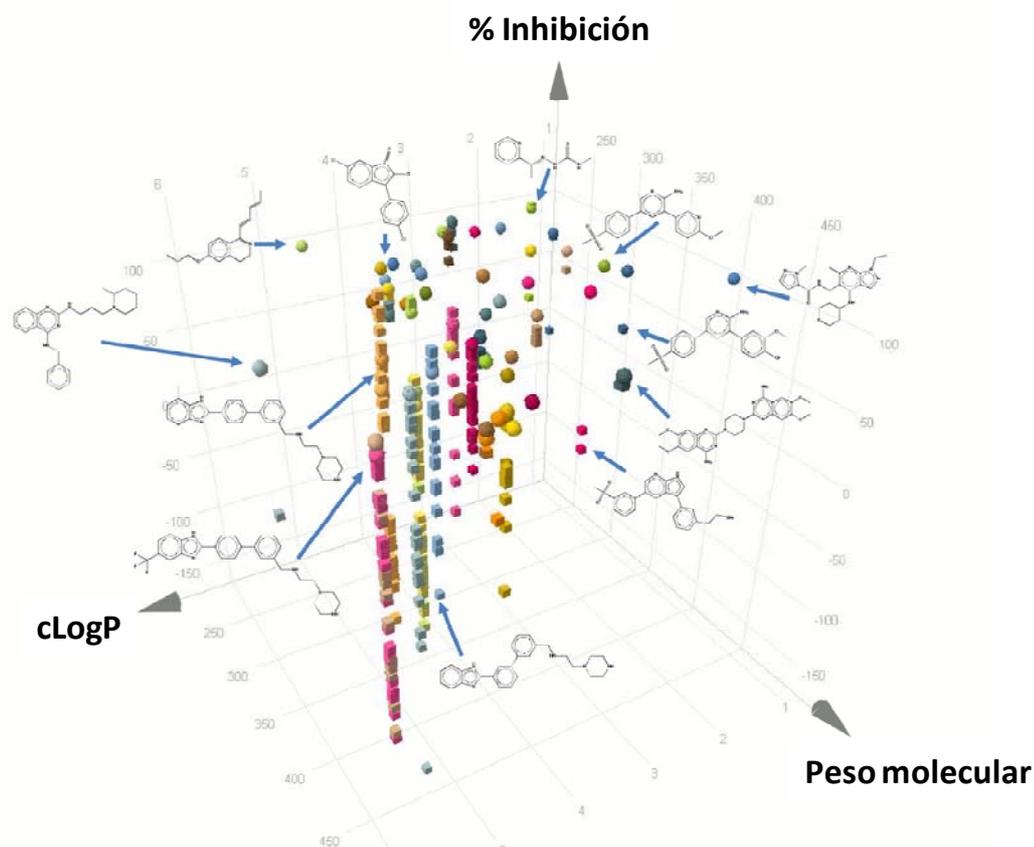


Figura 33. Representación en tres dimensiones de las estructuras, propiedades y actividad parasitológica de algunos de los 56 compuestos priorizados y sus análogos en el TCAMS. Los compuestos seleccionados están representados como esferas mientras que los correspondientes análogos (mostrados al mismo cLogP y peso molecular que sus compuestos propuestos, pero con su propio valor de inhibición) están representados como cubos

La clasificación de estructuras similares en agrupaciones se considera una herramienta útil en el proceso de descubrimiento de drogas. En este trabajo se han seguido dos aproximaciones diferentes para analizar el espacio químico del TCAMS alrededor de los 56 compuestos priorizados.

1. La Búsqueda Computacional de Análogos basada en la Similitud (CSA) identificó 25 grupos con 434 análogos asociados y 14 moléculas sin análogos o “singleton”.
2. La Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras (MCSI) identificó 36 grupos con 1252 análogos asociados dentro del TCAMS y 6 moléculas sin análogos o “singleton”.



En cada grupo químico, los análogos correspondientes presentaron diferentes patrones de sustitución alrededor de la subestructura común, maximizando las probabilidades de establecer relaciones estructura-actividad para cada subestructura química. Esto nos permite guiar la estrategia química para encontrar el mejor compuesto dentro de una serie.

Las herramientas quimioinformáticas CSA y MCSI han sido aplicadas para clasificar las moléculas seleccionadas. Mientras que el método CSA fue más eficiente para el objetivo de expansión de compuestos positivos mediante la identificación de análogos activos, la estrategia MCSI fue la aproximación de elección para construir relaciones estructura-actividad alrededor de un armazón común lo que resulta muy útil en aproximaciones basadas en ensayos fenotípicos como es el caso del TCAMS.

El análisis estructural de los compuestos positivos mostró que algunos compuestos incluían estructuras conocidas (tipo quinacrina en el TCMDC-137476 y TCMDC-137569) y doble sub-estructuras antimaláricas (tipo amodiaquina + tipo quinacrina en TCMDC-139222). Algunos otros quimiotipos descritos recientemente fueron también encontrados (tipo SAHH2 en TCMDC-123865 [120]; tipo MMV390048 en TCMDC133343 y TCMDC-133351 [121]; compuesto tipo 13 en TCMDC-125539 [122]; compuesto tipo C2-1 en TCMDC-123792 [123] y tipo SJ733 en TCMDC-125289 [124]. No obstante, la mayoría de las moléculas seleccionadas fueron nuevas estructuras no conectadas a ninguna estructura clásica o recientemente descrita.

La colección TCAMS ofrece información de dianas para cada compuesto, si se dispone de ella. Dos compuestos incluidos en el panel de 56 moléculas priorizadas (TCMDC-123885 y TCMDC-125769) han sido reportados como inhibidores de KCa2.2, un canal de potasio dependiente de calcio. Recientes análisis bioinformáticos sugieren la presencia de canales de potasio activados por calcio en el genoma de *P. falciparum* [125]. Existe, también, una anotación de diana para TCMDC-123886 que se ha reportado como un ligando del receptor de adenosina A3. Estos receptores están presentes en casi todos los organismos eucarióticos incluidos insectos y plantas [126] si bien hay pocas evidencias de receptores acoplados con proteína G (GPCRs) en *P. falciparum*. Por lo tanto, es preciso realizar más estudios para validar o excluir la adenosina A3 como diana en *P. falciparum*. Por último, TCMDC-123792, TCMDC-125289 [123, 124] y TCMDC-125133 [127], corresponden a quimiotipos que han sido caracterizados como inhibidores de una ATPasa de tipo P de *P. falciparum* (PfATP4).



Los restantes 50 compuestos priorizados carecen de información sobre sus dianas, por lo que estos resultados podrán ser usados como nuevos puntos de partida para el descubrimiento de drogas innovadoras frente a la malaria y estimular consiguientes investigaciones en la prevención de la transmisión de la enfermedad.



Tabla 8. Análisis químico de los 56 compuestos priorizados mediante los métodos CSA y MCSI. “TCAMS ID” representa la referencia de los compuestos del TCAMS. “Grupo CSA” se refiere a cada grupo de compuestos relacionados establecido mediante el modelo de “Búsqueda Computacional de Análogos basada en la Similitud”. “N GR CSA” es el número de grupo químico asignado según la aproximación CSA. “Grupo MCSI” describe a cada grupo de moléculas relacionadas establecido por la aproximación “Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras” y “N GR MCSI” indica el número de grupo según la estrategia MCSI

TCAMS ID	N GR CSA	Grupo CSA	Grupo MCSI	N GR MCS	TCAMS ID
TCMDC-132869	1			1	TCMDC-132869
TCMDC-132863; TCMDC-132872; TCMDC-132867; TCMDC-132864; TCMDC-132859; TCMDC-133920; TCMDC-132860	2			3	TCMDC-132863; TCMDC-132872
TCMDC-124791; TCMDC-124790	3			23	TCMDC-124791; TCMDC-124790
TCMDC-137771	4			10	TCMDC-137771
TCMDC-123865	5			7	TCMDC-123865
TCMDC-135184	6			9	TCMDC-135184
TCMDC-137476	7			2	TCMDC-137476
TCMDC-139222	8			33	TCMDC-139222
TCMDC-125004	9		Singleton	37	TCMDC-125004
TCMDC-137569	10			11	TCMDC-137569
TCMDC-134315	11		Singleton	38	TCMDC-134315



Tabla 8. Análisis químico de los 56 compuestos priorizados mediante los métodos CSA y MCSI. “TCAMS ID” representa la referencia de los compuestos del TCAMS. “Grupo CSA” se refiere a cada grupo de compuestos relacionados establecido mediante el modelo de “Búsqueda Computacional de Análogos basada en la Similitud”. “N GR CSA” es el número de grupo químico asignado según la aproximación CSA. “Grupo MCSI” describe a cada grupo de moléculas relacionadas establecido por la aproximación “Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras” y “N GR MCSI” indica el número de grupo según la estrategia MCSI (cont.)

TCAMS ID	N GR CSA	Grupo CSA	Grupo MCSI	N GR MCS	TCAMS ID
TCMDC-139286	12			17	TCMDC-139286
TCMDC-136642	13			22	TCMDC-136642
TCMDC-123475; TCMDC-137907; TCMDC-137895	14			21	TCMDC-123475; TCMDC-137907; TCMDC-137895
TCMDC-125521; TCMDC-125520; TCMDC-125487	15			15	TCMDC-125521; TCMDC-125520; TCMDC-125487
TCMDC-137453	16			31	TCMDC-137453
TCMDC-125769; TCMDC-123885	17			16	TCMDC-125769; TCMDC-123885
TCMDC-124436	18			18	TCMDC-124436
TCMDC-123886	19		Singleton	39	TCMDC-123886
TCMDC-123792	20			28	TCMDC-123792
TCMDC-124478; TCMDC-124918; TCMDC-124917	21			26	TCMDC-124478; TCMDC-124918; TCMDC-124917
TCMDC-136560	22			34	TCMDC-136560



Tabla 8. Análisis químico de los 56 compuestos priorizados mediante los métodos CSA y MCSI. “TCAMS ID” representa la referencia de los compuestos del TCAMS. “Grupo CSA” se refiere a cada grupo de compuestos relacionados establecido mediante el modelo de “Búsqueda Computacional de Análogos basada en la Similitud”. “N GR CSA” es el número de grupo químico asignado según la aproximación CSA. “Grupo MCSI” describe a cada grupo de moléculas relacionadas establecido por la aproximación “Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras” y “N GR MCSI” indica el número de grupo según la estrategia MCSI (cont.)

TCAMS ID	N GR CSA	Grupo CSA	Grupo MCSI	N GR MCS	TCAMS ID
TCMDC-125114	23			35	TCMDC-125114
TCMDC-134446	24			8	TCMDC-134446
TCMDC-125289	25			19	TCMDC-125289
TCMDC-125133	26			36	TCMDC-125133
TCMDC-125200	27			12	TCMDC-125200
TCMDC-136678	28			13	TCMDC-136678
TCMDC-131825; TCMDC-125849; TCMDC-125531	29			24	TCMDC-131825; TCMDC-125849; TCMDC-125531
TCMDC-132071	30			29	TCMDC-132071
TCMDC-137442	31			30	TCMDC-137442
TCMDC-133343; TCMDC-133351	32			25	TCMDC-133343; TCMDC-133351



Tabla 8. Análisis químico de los 56 compuestos priorizados mediante los métodos CSA y MCSI. “TCAMS ID” representa la referencia de los compuestos del TCAMS. “Grupo CSA” se refiere a cada grupo de compuestos relacionados establecido mediante el modelo de “Búsqueda Computacional de Análogos basada en la Similitud”. “N GR CSA” es el número de grupo químico asignado según la aproximación CSA. “Grupo MCSI” describe a cada grupo de moléculas relacionadas establecido por la aproximación “Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras” y “N GR MCSI” indica el número de grupo según la estrategia MCSI (cont.)

TCAMS ID	N GR CSA	Grupo CSA	Grupo MCSI	N GR MCS	TCAMS ID
TCMDC-136307	33			14	TCMDC-136307
TCMDC-124011	34		Singleton	40	TCMDC-124011
TCMDC-124805	35			32	TCMDC-124805
TCMDC-142295	36		Singleton	41	TCMDC-142295
TCMDC-125539	37			20	TCMDC-125539
TCMDC-124542	38			27	TCMDC-124542
TCMDC-142246	39		Singleton	42	TCMDC-142246
				4	TCMDC-132867; TCMDC-132864
				5	TCMDC-133872
				6	TCMDC-132859; TCMDC-133920; TCMDC-132860



3.2.4. Confirmación del potencial de bloqueo de la transmisión mediante el ensayo “Standard Membrane Feeding Assay”

Aunque se encuentran publicados varios métodos para valorar la actividad antimalárica frente a gametocitos y han sido empleados para evaluar nuevos compuestos [111, 115, 128-131], son muy pocos los que han sido validados mediante ensayos de infectividad en mosquito. La actividad gametocitocida detectada por el ensayo de ATP fue validada *ex vivo* utilizando el “Standard Membrane Feeding Assay”. Se determinó la actividad de una selección de seis moléculas en la prevención del desarrollo del ciclo de *P. falciparum* en el mosquito. Esta elección buscó diferentes niveles de actividad frente a los gametocitos, que variaban en un rango de 0,12 a 1,17 μM , y la representación de diversidad estructural dentro del espacio de los compuestos que presentaron propiedades para ser desarrollados como fármacos. Las moléculas fueron seleccionadas para ser evaluadas en mosquitos *Anopheles stephensi* y su potencial actividad para bloquear la transmisión de la enfermedad fue determinada como el porcentaje de reducción en la prevalencia de la infección y la intensidad media de ooquistes comparada con los controles tratados con DMSO. Como paso previo, se exploró la capacidad de estos compuestos para inhibir la exflagelación de los gametos masculinos. Tras la exposición de los gametocitos a una concentración equivalente al valor de IC_{90} obtenido en el ensayo de ATP, los seis compuestos bloquearon la exflagelación (superior al 88% de inhibición como se muestra en la **Tabla 9**). La **Figura 34** y la **Tabla 9** muestran la capacidad de los compuestos seleccionados para prevenir la transmisión de *P. falciparum* por los mosquitos. La prevalencia de la infección tras exponer los gametocitos a los compuestos varió entre el 5% y 0%, lo que corresponde a un bloqueo de la transmisión entre 95% y 100% (**Figura 34**).

La prevalencia de la infección observada en mosquitos sin tratar (control) fue del 94%. La inhibición de la infección en el mosquito mostró una excelente correlación con los valores de IC_{90} obtenidos *in vitro* (**Tabla 9**). Todos los compuestos produjeron una reducción del 100% en el número medio de ooquistes, demostrando una excepcional actividad en la prevención de la infección de los mosquitos *Anopheles stephensi*. Estos hallazgos apoyan fuertemente el valor predictivo de esta metodología.



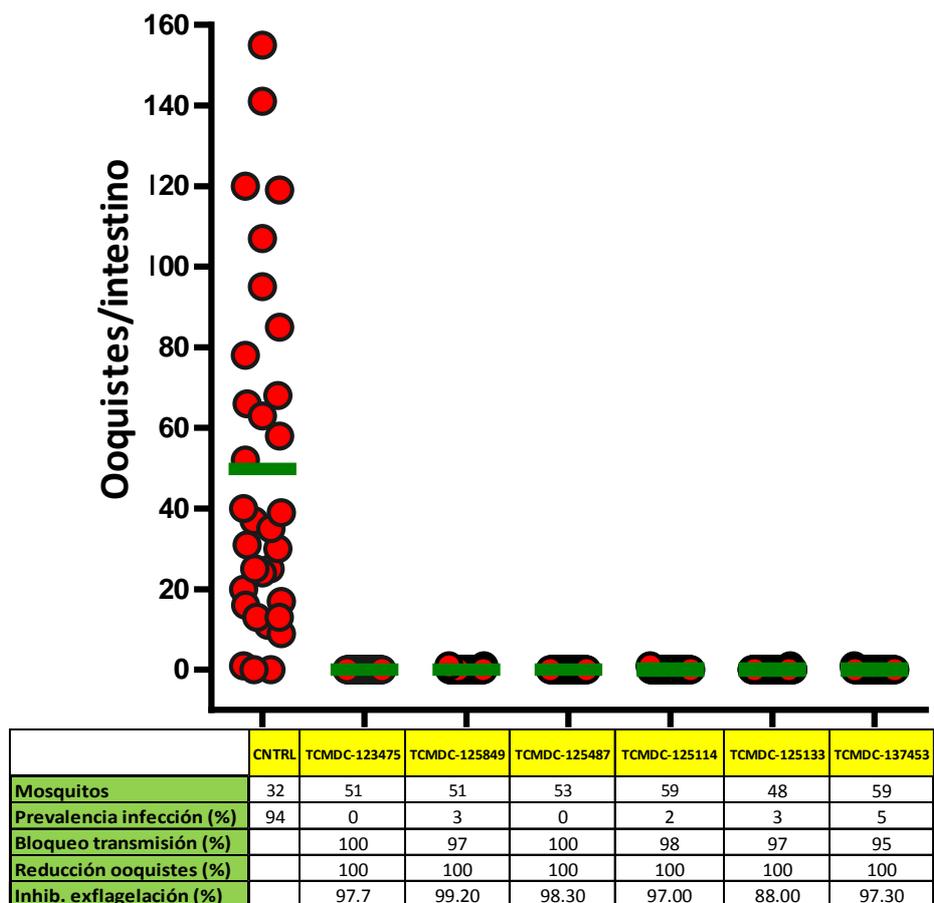
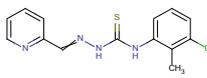
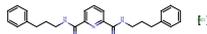
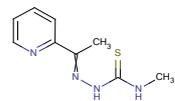
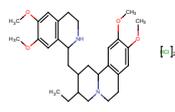
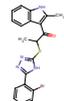


Figura 34. Efecto de los compuestos seleccionados del TCAMS sobre la intensidad de ooquistes tras el tratamiento de gametocitos maduros durante 48 horas. En la figura, cada punto rojo representa el número total de ooquistes en un intestino de mosquito. La línea verde simboliza el valor medio de la intensidad de ooquistes en la infección. La tabla debajo de la gráfica muestra el número total de mosquitos alimentados con la sangre parasitada y que han sido diseccionados por cada tratamiento, el porcentaje de prevalencia de la infección y el consiguiente porcentaje de bloqueo de la transmisión, el porcentaje de reducción de ooquistes y el porcentaje de inhibición de la exflagelación tras 48 horas de tratamiento de los gametocitos. Los porcentajes se han calculado mediante su normalización con el grupo control. Los compuestos mostraron una disminución estadísticamente representativa de la distribución de ooquistes comparada con el control ($p < 0,0001$). Los datos mostrados son representativos de uno de los dos experimentos independientes realizados



Tabla 9. Resumen de los datos biológicos de los 6 compuestos evaluados en el SMFA

TCAMS ID	Estructura	Nº de grupo		IC ₅₀ frente a gametocitos (µM)	IC ₉₀ frente a gametocitos (µM)	% Inhib. exflagelación a la IC ₉₀	% Prevalencia infección	% Reducción ooquistes SMFA
		CSA	MCSI					
TCMDC-125487		15	15	0,27	2	98,3	1	100
TCMDC-125133		26	36	0,54	2,5	88	3	100
TCMDC-137453		16	31	0,31	2	97,3	5	100
TCMDC-123475		14	21	1,17	10	97,7	0	100
TCMDC-125849		29	24	0,12	2	99,2	3	100
TCMDC-125114		23	35	0,67	2,5	97	2	100

La Malaria Box es una colección compuesta por moléculas que provienen del St. Jude Children's Research Hospital, Novartis-GNF, colecciones comerciales y GlaxoSmithKline (140 moléculas pertenecientes al TCAMS). Esta colección ha sido evaluada frente a gametocitos por varios grupos [111, 115, 130, 131], presentando un bajo grado de coincidencia entre ellos. Un total de 53 compuestos del TCAMS fueron identificados en los diferentes ensayos. Cuando se compararon con las moléculas que nosotros priorizamos sólo se encontraron 15 productos en común lo que indica un alto grado de novedad química para el set de compuestos presentados en este trabajo.

Sin embargo, ¿cómo encontrar respuesta a esa falta de coincidencia entre los resultados generados por distintos grupos de investigación? Esta pregunta guió nuestro abordaje posterior.



3.3. Influencia de las condiciones experimentales

Los ensayos que se emplean en la búsqueda de nuevas moléculas con efecto en formas sexuales se basan en el uso de diferentes marcadores y metodologías. La ausencia de estandarización de los métodos de producción de gametocitos y de las técnicas de ensayo es la razón de que no se puedan comparar los resultados generados por distintos grupos de investigación. La idea más aceptada es que estas discrepancias en la identificación de nuevas moléculas se pueden producir porque cada ensayo valora diferentes rutas metabólicas del parásito. Además, potenciales compuestos antimaláricos se podrían perder porque son evaluados en un solo ensayo [132].

La hipótesis de este trabajo defiende que todos los métodos de viabilidad validados deberían ser capaces de identificar las mismas moléculas activas frente a gametocitos, teniendo en cuenta las limitaciones que las formas sexuales de *Plasmodium* presentan (metabolismo bajo, no proliferación). Una metodología está compuesta por un marcador específico y por unas determinadas condiciones experimentales como son los medios de cultivo o el tiempo de exposición del parásito al compuesto, entre otros, que pueden afectar significativamente a los resultados. Esta consideración hace surgir la pregunta de qué resultados se obtendrían si cada marcador se ensayara en distintas combinaciones de condiciones experimentales (**Figura 35**). Esto permitiría determinar el peso de cada uno de los factores de la metodología experimental sobre los resultados.

En este trabajo se investigaron cinco métodos para medir la viabilidad de los gametocitos, bien aceptados por la comunidad científica y publicados en revistas de prestigio, que son empleados por diferentes grupos de investigación.

La cepa empleada para realizar este estudio comparativo, *P. falciparum* NF54HT GFP-luc, es una cepa derivada de NF54 que ha sido modificada genéticamente en el laboratorio del Dr. Kappe (Seattle Biomedical Research Institute) para que exprese la proteína verde fluorescente (GFP) y el enzima luciferasa de las luciérnagas, lo que nos permitió realizar ensayos de análisis de imagen y de luminiscencia producida en la reacción luciferina-luciferasa. Estas proteínas se producen bajo el control del promotor constitutivo “factor de elongación 1 alfa” (EF1 α) [133] a lo largo de todo el ciclo vital del parásito.



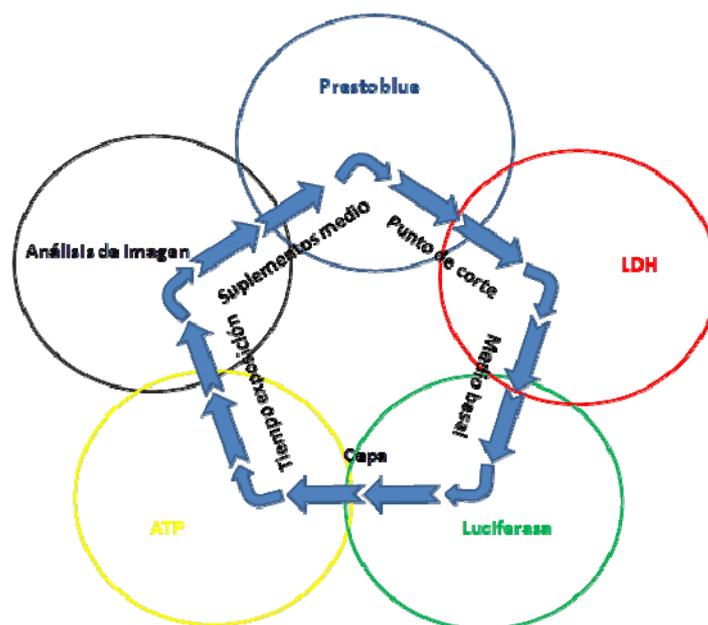


Figura 35. Representación de las interacciones entre métodos de viabilidad y condiciones experimentales

En el diseño de la batería de condiciones experimentales se intentó que los factores experimentales más comunes descritos en la bibliografía quedaran representados (**Figura 36**).

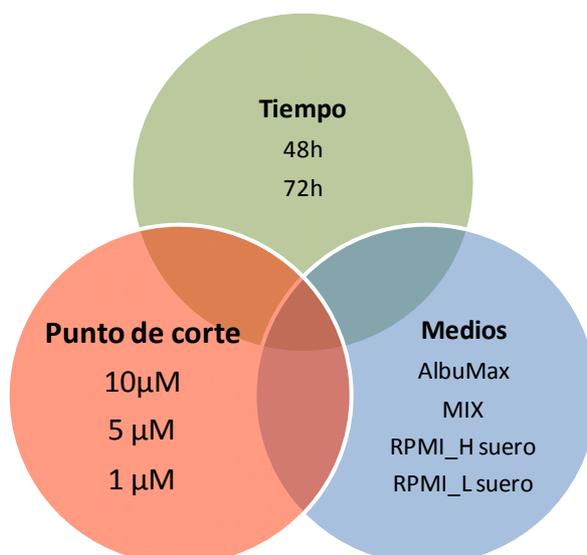


Figura 36. Valores de las condiciones experimentales que se han empleado en este estudio

Con este diseño experimental se testaron 23 compuestos procedentes del set de 56 moléculas priorizadas en el estudio del TCAMS [134] y que demostraron tener



actividad frente a gametocitos con el método bioluminiscente de ATP. La descripción de los medios de cultivo está en la sección de Trabajo Experimental (4.5.).

La selección de estos compuestos sobre el total de 56 se basó únicamente en la disponibilidad de producto sólido. Además se incluyó el compuesto NITD609 por su gran potencia frente a formas sexuales; molécula de la que se ha descrito su diana que es *PfATP4*, implicada en la homeostasis de sodio [135]. Cuatro compuestos control fueron ensayados: epoxomicina, azul de metileno, thiostrepton y lumefantrina.

3.3.1. Influencia de la cepa de *P. falciparum* utilizada

Nuestra referencia para este estudio comparativo fueron los datos obtenidos con la medida de ATP, la cepa *P. falciparum* 3D7A, 48 horas de exposición y medio RPMI_H suplementado con AlbuMax [134]. En estas condiciones experimentales fueron identificados los 23 compuestos en cuestión. Puesto que este trabajo comparativo se realizó con la cepa NF54HT GFP-luc, el primer paso consistió en investigar si el uso de una cepa u otra podía modificar los resultados. En las **Tablas 10-12** se muestran los resultados a 1, 5 y 10 μM , respectivamente, con las cepas de *P. falciparum* 3D7A, NF54HT GFP-luc y su parental NF54. La cepa 3D7A es un clon de la cepa NF54 obtenido por dilución límite [136].



Tabla 10. Resultados del ensayo bioluminiscente de ATP (% inhibición), tras 48 horas de exposición con tres cepas de *P. falciparum* a una concentración de 1 μ M de los compuestos

Compuesto	Concentración (μ M)	<i>Pf</i> NF54			<i>Pf</i> 3D7A			<i>Pf</i> NF54HT GFP-luc		
		Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición	Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición	Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición
TCMDC-125521	1	38	29	34	59	62	61	52	46	49
TCMDC-125520	1	79	79	79	84	83	84	78	81	79
TCMDC-131825	1	66	69	68	66	59	62	65	66	66
TCMDC-125531	1	71	75	73	74	71	73	71	69	70
TCMDC-125487	1	39	37	38	55	53	54	43	53	48
TCMDC-132071	1	-3	1	-1	15	19	17	-7	7	0
TCMDC-125133	1	41	46	43	61	59	60	52	57	54
TCMDC-125114	1	38	48	43	75	76	75	65	63	64
TCMDC-134315	1	96	94	95	91	92	92	84	85	85
TCMDC-124791	1	81	79	80	88	87	88	78	76	77
NITD609	1	93	92	92	94	92	93	86	87	86
TCMDC-136307	1	59	70	65	63	63	63	85	85	85
TCMDC-136642	1	58	48	53	43	47	45	28	30	29
TCMDC-124436	1	98	98	98	97	97	97	92	93	93
TCMDC-123792	1	39	63	51	74	55	64	50	52	51
TCMDC-137442	1	60	92	76	75	77	76	61	64	63
TCMDC-137453	1	92	91	92	88	91	89	57	58	58
TCMDC-137476	1	43	41	42	45	54	49	49	68	58
TCMDC-137569	1	29	36	33	51	38	44	9	7	8
TCMDC-124478	1	58	53	55	65	59	62	59	59	59
TCMDC-125849	1	73	67	70	70	67	69	71	73	72
TCMDC-142246	1	89	91	90	93	90	91	91	92	92
TCMDC-142295	1	97	98	97	96	96	96	97	97	97
TCMDC-124790	1	52	52	52	70	65	68	56	54	55



Tabla 11. Resultados del ensayo bioluminiscente de ATP (% inhibición), tras 48 horas de exposición con tres cepas de *P. falciparum* a una concentración de 5 μ M de los compuestos

Compuesto	Concentración (μ M)	<i>Pf</i> NF54			<i>Pf</i> 3D7A			<i>Pf</i> NF54HT GFP-luc		
		Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición	Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición	Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición
TCMDC-125521	5	84	79	81	89	90	90	88	88	88
TCMDC-125520	5	89	84	87	89	90	89	91	91	91
TCMDC-131825	5	92	93	92	89	87	88	89	90	90
TCMDC-125531	5	95	96	96	95	92	93	90	91	90
TCMDC-125487	5	72	62	67	76	78	77	96	78	87
TCMDC-132071	5	59	59	59	79	79	79	62	62	62
TCMDC-125133	5	88	85	87	91	89	90	78	80	79
TCMDC-125114	5	90	88	89	92	93	92	82	84	83
TCMDC-134315	5	99	98	98	97	97	97	95	96	95
TCMDC-124791	5	96	93	95	94	95	95	87	89	88
NITD609	5	91	87	89	94	93	93	84	87	85
TCMDC-136307	5	95	95	95	97	96	96	95	94	94
TCMDC-136642	5	98	98	98	98	97	97	93	93	93
TCMDC-124436	5	97	99	98	97	99	98	96	97	96
TCMDC-123792	5	83	90	86	94	92	93	79	65	72
TCMDC-137442	5	99	100	100	100	99	99	98	98	98
TCMDC-137453	5	99	100	99	100	98	99	98	99	98
TCMDC-137476	5	96	97	96	97	98	98	94	94	94
TCMDC-137569	5	98	98	98	98	97	97	95	95	95
TCMDC-124478	5	89	91	90	97	97	97	87	86	87
TCMDC-125849	5	95	95	95	94	95	95	91	92	92
TCMDC-142246	5	98	99	99	99	99	99	99	99	99
TCMDC-142295	5	98	99	99	99	98	99	99	99	99
TCMDC-124790	5	88	88	88	92	93	92	80	82	81



Tabla 12. Resultados del ensayo bioluminiscente de ATP (% inhibición), tras 48 horas de exposición con tres cepas de *P. falciparum* a una concentración de 10 μ M de los compuestos

Compuesto	Concentración (μ M)	<i>Pf</i> NF54			<i>Pf</i> 3D7A			<i>Pf</i> NF54HT GFP-luc		
		Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición	Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición	Rep 1	Rep 2	Media % Inhibición
TCMDC-125521	10	82	79	80	87	90	88	88	86	87
TCMDC-125520	10	82	77	79	85	85	85	88	88	88
TCMDC-131825	10	94	95	95	94	93	93	92	92	92
TCMDC-125531	10	97	98	97	96	96	96	92	92	92
TCMDC-125487	10	69	56	63	67	72	70	76	79	77
TCMDC-132071	10	79	73	76	86	87	87	70	72	71
TCMDC-125133	10	91	91	91	93	93	93	84	85	85
TCMDC-125114	10	92	92	92	95	94	95	86	87	87
TCMDC-134315	10	99	100	99	97	97	97	97	98	97
TCMDC-124791	10	95	95	95	97	95	96	89	91	90
NITD609	10	91	85	88	94	93	94	82	82	82
TCMDC-136307	10	96	98	97	99	98	99	96	96	96
TCMDC-136642	10	98	99	98	97	97	97	98	98	98
TCMDC-124436	10	98	98	98	97	97	97	96	96	96
TCMDC-123792	10	91	86	88	95	95	95	80	81	81
TCMDC-137442	10	99	99	99	99	99	99	98	98	98
TCMDC-137453	10	99	99	99	98	99	99	99	98	99
TCMDC-137476	10	98	98	98	99	97	98	95	96	95
TCMDC-137569	10	98	98	98	97	98	98	97	97	97
TCMDC-124478	10	96	97	97	99	98	98	93	95	94
TCMDC-125849	10	97	97	97	97	96	97	94	94	94
TCMDC-142246	10	98	100	99	99	98	99	99	99	99
TCMDC-142295	10	99	99	99	99	99	99	99	99	99
TCMDC-124790	10	89	91	90	95	94	94	85	85	85



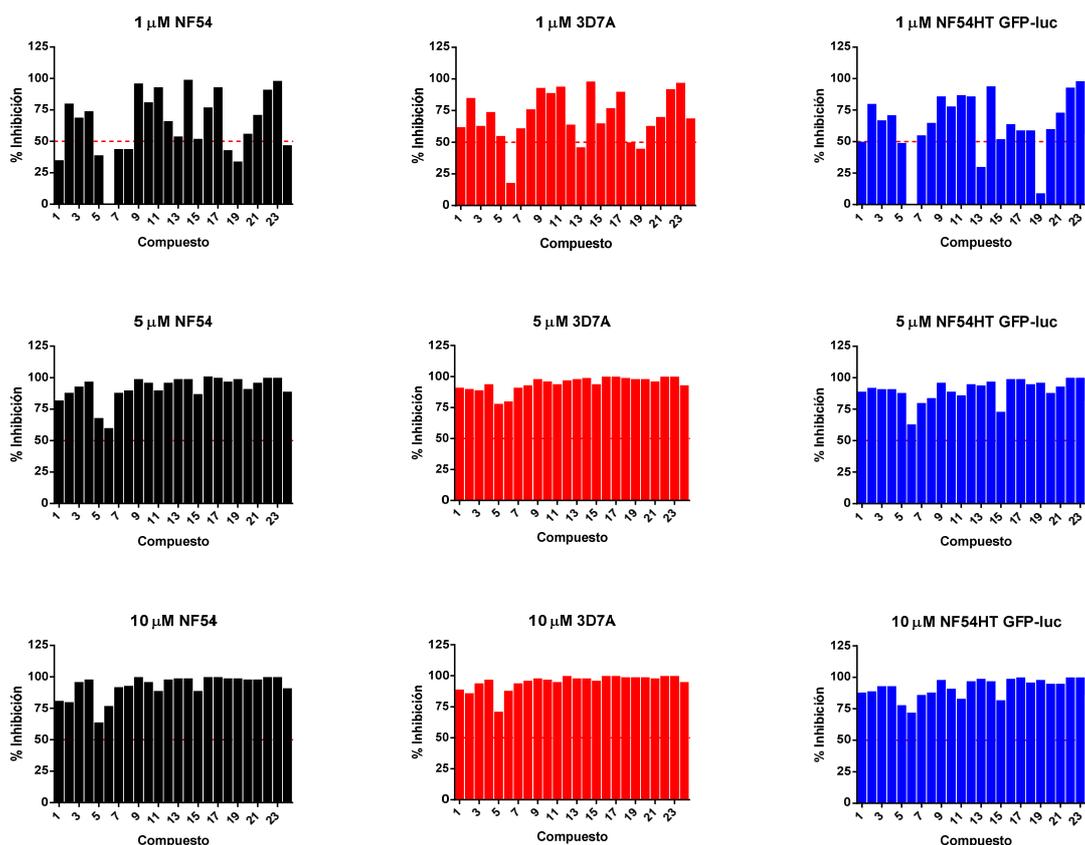


Figura 37. Representación gráfica de los porcentajes de inhibición a las 3 concentraciones utilizadas en el ensayo para las cepas en comparación

El compuesto TCMDC-132071 presenta baja inhibición (17%) en la cepa 3D7A a 1 μM , sin embargo se ha mantenido en este estudio porque ya se describió en la publicación del cribado del TCAMS [134] que si bien resultó positivo en el ensayo a punto único de concentración 1 μM (inhibición mayor del 50%), cuando fue ensayado en dosis-respuesta ofreció un valor de IC_{50} de 1,95 μM . Se observa que otro compuesto queda en un 44% de inhibición, TCMDC-137569, lo que puede ser explicado de la misma forma que para el anterior ya que su IC_{50} fue de 1,19 μM .

Realmente, cuando se repiten ensayos siempre se observa cierta variación en los valores, especialmente si trabajamos a punto único. Diferencias de un $\pm 10\%$ en porcentajes de inhibición o de una dilución $\frac{1}{2}$ en los cálculos de IC_{50} son absolutamente normales y aceptables.

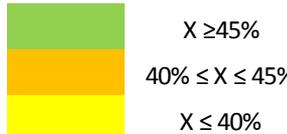
Si bien a 5 y 10 μM todos los compuestos ensayados en las tres cepas muestran una inhibición claramente superior al 50%, en el caso de la concentración 1 μM se destacan 8 compuestos con ciertas diferencias que, atendiendo a lo comentado en el



párrafo anterior, tampoco deben suponer rasgos significativos de diferencia entre las cepas. No obstante, se presenta su análisis en la **Tabla 13**. En color verde se identifican las celdas con inhibiciones superiores al 45%, es decir con una diferencia insignificante con relación al punto de corte 50%; en color naranja, los valores comprendidos entre 40 y 45% de inhibición, algo más distante del punto de corte pero dentro de un margen razonable del 10%; por último, aquellos inferiores al 40% de inhibición, que ya se separan significativamente.

Tabla 13. Porcentajes de inhibición a 1 μM de los 8 compuestos que no alcanzan el 50% de inhibición en alguna de las 3 cepas ensayadas

Porcentajes de inhibición a 1 μM			
TCAM ID	NF54	3D7A	NF54HT GFP-luc
TCMDC-125521	34	61	49
TCMDC-125487	38	54	48
TCMDC-132071	0	17	0
TCMDC-125133	43	60	54
TCMDC-125114	43	75	64
TCMDC-136642	53	45	29
TCMDC-137476	42	49	58
TCMDC-137569	33	44	8



X \geq 45%
 40% \leq X \leq 45%
 X \leq 40%

Los perfiles de las tres cepas son exactamente iguales a 5 y 10 μM así como para 16 compuestos a 1 μM . La observación de los 8 compuestos restantes a 1 μM parece indicar pequeñas diferencias de sensibilidad ya que en una evaluación a punto de corte 1 μM , dando un margen de un 10%, en la cepa NF54 se perderían 3 compuestos mientras que en la NF54HT GFP-luc se perderían 2 moléculas con relación a la cepa 3D7A, que hemos considerado de referencia al ser identificados estos compuestos en ella.

También los cuatro compuestos control fueron ensayados en las tres cepas ofreciendo los resultados que se muestran en la **Tabla 14**.



Tabla 14. Valores de IC₅₀ de los compuestos control testados en las 3 cepas de *P. falciparum*

Compuesto	<i>P. falciparum</i> IC ₅₀ (μM)		
	3D7A	NF54	NF54HT GFP-luc
Epoxomicina	0,002	0,002	0,002
Thiostrepton	0,226	0,391	0,243
Azul de metileno	4,217	6,33	5,291
Lumefantrina	>10	>10	>10

Los valores de IC₅₀ obtenidos en las 3 cepas son muy similares. A la vista de todos los datos presentados, se puede concluir que la elección de cualquiera de estas tres cepas no supondría cambios significativos en los resultados finales.

A continuación se muestran los resultados en *P. falciparum* NF54HT GFP-luc obtenidos con cada uno de los 5 marcadores utilizados en las distintas condiciones experimentales.

3.3.2. Ensayo bioluminiscente de ATP

Este método está basado en la medida del contenido de ATP de los gametocitos como indicador del número de parásitos vivos que hay en la muestra [116]. Se trata de una reacción luciferina-luciferasa (**Figura 38**) en la que un sustrato luminiscente, la luciferina, es oxidada por la acción catalizadora del enzima luciferasa con el aporte de energía necesario para la reacción en forma de ATP, como se ha descrito en el capítulo 3.1.

Este experimento se realizó por duplicado. Los resultados obtenidos, media y desviación estándar, empleando como marcador el contenido de ATP de los gametocitos, se muestran en la **Tabla 15**.

3.3.3. Ensayo de expresión de luciferasa

La presencia de los productos de expresión génica de esta cepa, luciferasa y GFP, permite su utilización como indicador de la viabilidad del parásito [113, 137]. En base a la presencia de la proteína fluorescente, se diseñó el ensayo de análisis de imagen mientras que la medida de la actividad del enzima luciferasa fue el núcleo del presente experimento.



La expresión del gen de la luciferasa confirma que los procesos de transcripción y traducción del parásito son funcionales. Por otra parte, la actividad luciferasa manifestada por los gametocitos indica que la membrana celular permanece íntegra pues la luciferasa es bastante inestable fuera del entorno intracelular.

Se trata de un ensayo bioluminiscente, al igual que el descrito en el punto anterior. La luciferasa intracelular se cuantifica mediante la adición de un tampón que contiene detergente para lisar las células y el sustrato para iniciar la reacción, que es la luciferina. Este experimento se realizó por duplicado.

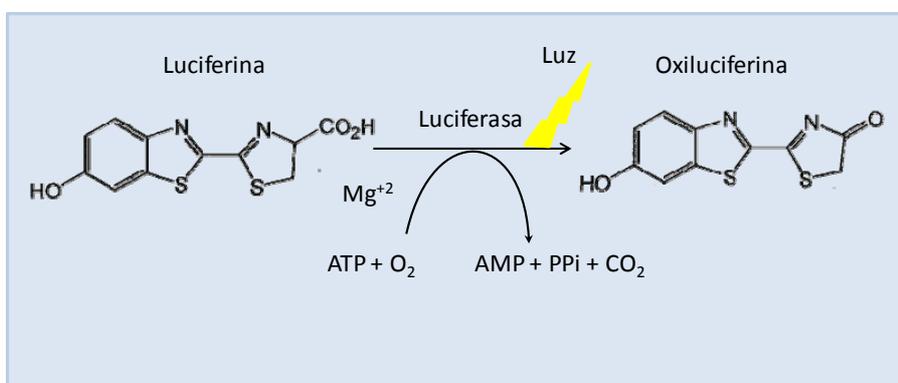


Figura 38. Reacción bioluminiscente que se produce por oxidación de la luciferina por el enzima luciferasa

Los datos arrojados por el marcador de expresión de luciferasa, media y desviación estándar, se presentan en la **Tabla 16**.

3.3.4. Ensayo de reducción de PrestoBlue

El citosol de las células viables presenta un ambiente reductor. El reactivo PrestoBlue se sirve de ese poder reductor para medir la viabilidad de las células de forma cuantitativa. Es una solución basada en resazurina que en su estado oxidado es de color azul y no fluorescente. Una vez añadido a las células viables, PrestoBlue se convierte a su forma reducida que es de color rosa-rojo y es altamente fluorescente (resorufina) (**Figura 39**). Esta conversión es proporcional al número de parásitos metabólicamente activos [90]. La medida puede efectuarse por fluorescencia (535 nm emisión/615 nm excitación) o por absorbancia (570 nm y normalización a 600 nm).



Este experimento se realizó por duplicado. Los porcentajes de inhibición obtenidos con este método se muestran en la **Tabla 17** como media y desviación estándar.

Para células de mamífero, la incubación con este reactivo es muy corta, no más de 2 horas, sin embargo el bajo metabolismo de los gametocitos obliga a prolongar el tiempo de incubación a 24 horas para disponer de una señal adecuada. La baja toxicidad de este reactivo permite hacer la incubación en este tiempo sin consecuencias negativas para las células.

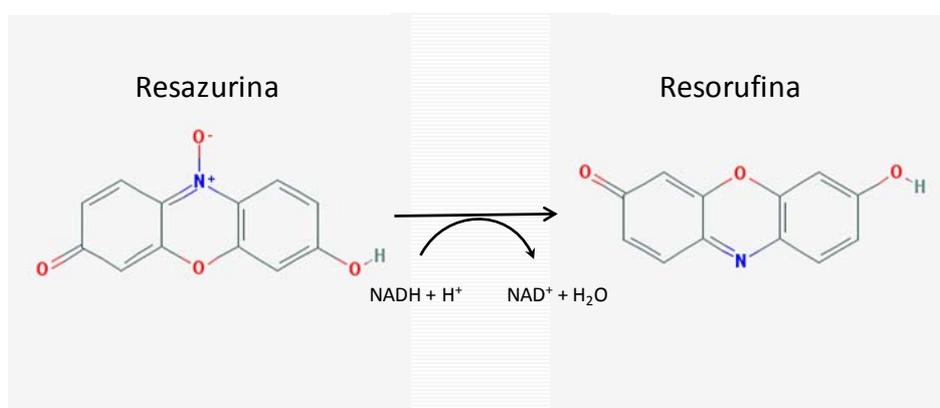


Figura 39. Conversión de resazurina en la forma fluorescente resorufina

3.3.5. Ensayo de contenido de pLDH

Lactato deshidrogenasa es un enzima que está presente en la mayoría de las células vivas y su función es catalizar la interconversión de ácido pirúvico a lactato con la consiguiente interconversión de NADH a NAD⁺ [138, 139]. El piruvato es el producto final de la glucólisis y se transforma en lactato en condiciones de bajo oxígeno. El enzima presenta una inhibición por realimentación por lo que altas concentraciones de lactato hacen disminuir la conversión de piruvato a lactato. En este método se utiliza un análogo de NAD⁺, el 3-acetilpiridina adenina dinucleótido, APAD⁺, que reacciona específicamente con la LDH de *Plasmodium* (pLDH). En el caso de gametocitos, la señal es bastante baja ya que su metabolismo es muy reducido, no proliferan y sólo hay señal procedente de aquellos parásitos que permanecen vivos tras el periodo de incubación fijado. La detección del ensayo se basa en una reacción acoplada que consiste en la oxidación del producto de la pLDH, APADH, a APAD⁺ por la actuación de la enzima diaforasa. En esta reacción la sal de tetrazolio NBT (Nitroazul



de tetrazolio) es reducida a NBF (Nitroazul de formazán) como se muestra en la **Figura 40**.

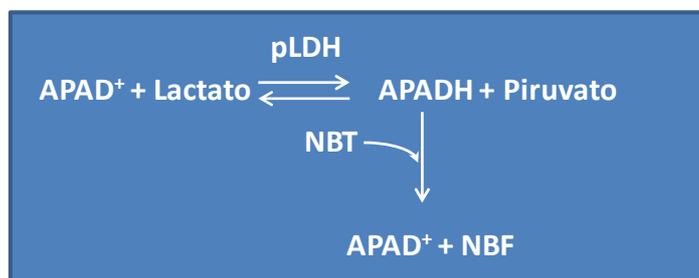


Figura 40. Reacción catalizada por la pLDH que da origen a una sustancia coloreada que permite la cuantificación de la enzima

Dado que se han empleado cofactores con los que el enzima de *Plasmodium* actúa con mayor eficiencia de la que lo haría el enzima humana, en el primer experimento que se realizó, el fondo fue calculado con parásitos lisados (como para el resto de los marcadores) asumiendo que los eritrocitos presentes en los pocillos control y en los tratados con droga apenas contribuirían a la señal procedente de esas muestras, sin embargo no se obtuvieron buenos resultados.

Los valores del fondo fueron muy bajos (sobre 0,07) y la media de los controles sin droga ascendió a valores en torno a 0,8. La proporción entre ambos resultó ser excelente, pero el problema consistió en que la señal procedente de pocillos conteniendo drogas capaces de inhibir casi el 100% de la viabilidad, era muy alta. Esto indicaba claramente que se estaba cuantificando LDH procedente de eritrocitos, que no estaba presente en los pocillos de fondo por haber sido lisados a tiempo cero, pero sí contribuía a la señal en todos los pocillos con droga dando un dato de inhibición erróneo. El compuesto afectaba a los gametocitos pero no a los glóbulos rojos y esa señal permanecía como fondo en todas las muestras.

El diseño del experimento tuvo que ser replanteado. En un segundo ensayo, el fondo consistió en muestras tratadas con un control gametocitocida, epoxomicina a 400 nM, que destruye los gametocitos pero no afecta a los eritrocitos. En este caso, la señal procedente de un fondo bien trazado fue sustraída de todas las muestras ofreciendo valores de inhibición realmente comparables con los ofrecidos por otros métodos. Este experimento se realizó por duplicado.



Los resultados obtenidos por cuantificación de la pLDH se muestran como media y desviación estándar, en la **Tabla 18**.

3.3.6. Ensayo de análisis de imagen

La expresión de la proteína fluorescente verde por la cepa modificada genéticamente se utilizó como marcador para el método de análisis de imagen [111]. Desafortunadamente, los eritrocitos presentan autofluorescencia en el mismo rango de longitud de onda en que emite la GFP. Se intentó marcar el núcleo de los gametocitos para tener una tinción diferencial con los glóbulos rojos y así facilitar el diseño de un algoritmo para identificar y cuantificar los gametocitos viables, pero tras probar con DAPI, Hoechst 33258, Hoechst 33342 y SYTO no se consiguió una tinción homogénea de los núcleos. Diferentes concentraciones y tiempos de incubación fueron ensayados sin resultado satisfactorio. Algunos autores han descrito que los gametocitos maduros de *Plasmodium* son Feulgen negativo [140] si bien cuando entran en la fase de gametogénesis son fuertemente positivos. Esta tinción se emplea en histología para identificar material cromosómico o ADN en las células. Evidentemente, los gametocitos tienen ADN, pero debe encontrarse en un estado especial que impide ser identificado mediante tinciones clásicas de material genético.

En estas circunstancias, se decidió basar el algoritmo solamente en la morfología de los gametocitos, más alargada que ancha, que es muy diferente a la de los eritrocitos. El algoritmo fue capaz de distinguir perfectamente los gametocitos como se muestra en la imagen de la **Figura 41**.

Dado que la morfología iba a ser pieza clave en este método, fue necesario asegurar su mantenimiento una vez extraídas las placas del incubador para su lectura. Por ello, se probaron diferentes fijadores y condiciones de fijación. El punto más sensible fue que las muestras no sufrieran un descenso de temperatura durante todo el proceso de fijación, por lo que el fijador se añadió precalentado y las placas se mantuvieron en el incubador durante 1 hora antes de transferirlas a 4°C para la sedimentación del parásito y posterior lectura al día siguiente.

Las pruebas con paraformaldehído no fueron exitosas pues este fijador aportaba mucho fondo blanquecino a las imágenes. El fijador finalmente seleccionado fue el glutaraldehído a una concentración final de 0,1% por resultar ser la más adecuada de toda una batería testada. La adición de concentraciones en torno al 1% de glutaraldehído



modificaba la densidad final de la muestra impidiendo su correcta sedimentación por gravedad sobre el fondo de la placa. Esta situación forzaba a centrifugar las placas, con el resultado de una distribución no homogénea de los gametocitos. Teniendo en cuenta que en este método se analizan una serie de campos del pocillo, el hecho de no estar regularmente distribuidos conduce a un sesgo en el recuento de los gametocitos.

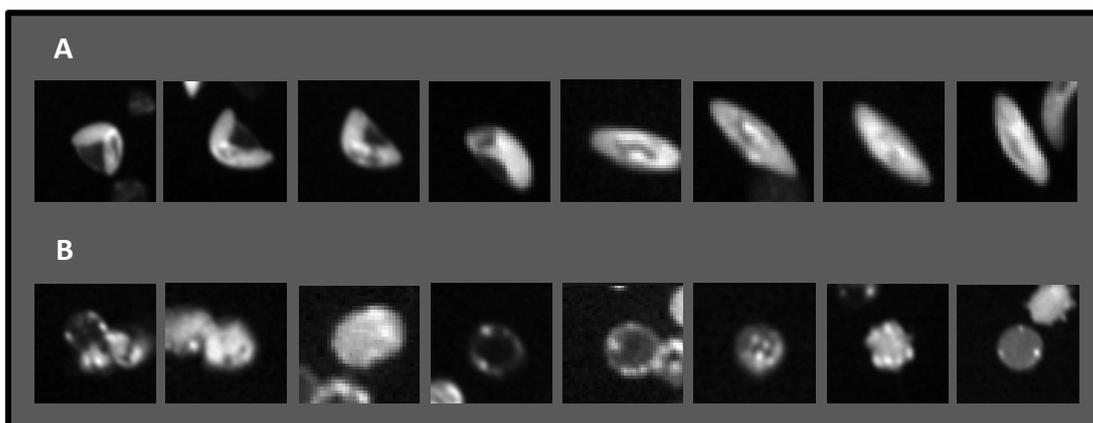


Figura 41. Imágenes de gametocitos. A: Buena morfología y consecuentemente identificados por el algoritmo como tales. B: Eritrocitos y otras formas que presentan más intensidad y que podrían ser gametocitos pero que han perdido su forma alargada, bien por activación o bien por otros motivos. Estos últimos no fueron cuantificados por el algoritmo

En este método se ha observado que los gametocitos con morfología apropiada van desapareciendo de forma espontánea a lo largo del tiempo y que la velocidad de desaparición es diferente según el medio de cultivo en el que se encuentren. Este asunto será discutido en capítulos posteriores (3.3.10.).

Otro de los parámetros críticos en este ensayo basado en la imagen fue la determinación del número óptimo de gametocitos y de eritrocitos por pocillo. La razón de su importancia es que un número excesivo de ambos supondría el solapamiento de los parásitos y de los glóbulos rojos, impidiendo al algoritmo discriminar entre ellos mientras que un número muy bajo ofrecería recuentos que no tendrían significación estadística. El número de gametocitos se ajusta tras un recuento, pero el número de eritrocitos que los acompañan no se puede modificar ya que son aquellos que se extraen contaminando la banda aislada en la purificación por densidad. Es muy importante retirar de forma muy selectiva la banda, sin portar en lo posible medio que se encuentre por arriba o por debajo de la misma ya que en esas fases podemos encontrar muy pocos

gametocitos pero sí eritrocitos, empobreciendo la proporción de gametocitos en la muestra.

Se optimizó el número de ellos a tiempo cero (7000 por pocillo, placa 384) y con ese valor se realizó el trabajo experimental con todos los compuestos, medios, tiempos y concentraciones.

Al leer las placas sorprendió que en los medios RPMI_L suero y RPMI_H suero se encontrara un número aceptable de gametocitos mientras que en los medios AlbuMax y MIX este número era tan bajo que no se pudieron considerar los resultados de esos experimentos. Este inesperado problema obligó a repetir el ensayo en los medios AlbuMax y MIX, poniendo inicialmente un número mayor de gametocitos (12000 por pocillo, placa 384). Partiendo de esta cantidad, los valores de las lecturas fueron adecuados. El experimento en medios RPMI_H suero y RPMI_L suero se realizó por duplicado mientras que en AlbuMax y en MIX sólo se ensayó una réplica.

Los resultados obtenidos por el método de análisis de imagen, media y desviación estándar (en los casos de dos réplicas) se muestran en la **Tabla 19**.

Cuatro compuestos control fueron ensayados en curvas dosis-respuesta con los 5 métodos. Los valores de IC_{50} se muestran en la **Tabla 20**.



Tabla 15. Porcentajes de inhibición obtenidos con el ensayo bioluminiscente de ATP en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-125521	10	67	3,7	98	0,0	97	0,5	94	1,3	94	0,3	99	0,7	99	0,1	98	1,0
TCMDC-125521	5	55	0,3	95	0,4	97	0,4	72	2,8	95	0,1	99	0,8	99	0,1	96	0,4
TCMDC-125521	1	15	1,1	67	2,1	93	1,7	28	1,2	59	2,1	90	6,4	98	0,3	68	0,5
TCMDC-125520	10	80	0,3	99	0,3	89	2,0	96	0,1	95	0,3	100	0,2	96	0,4	100	0,3
TCMDC-125520	5	82	0,1	99	0,0	94	1,9	97	0,0	98	0,3	100	0,2	99	0,7	100	0,5
TCMDC-125520	1	69	0,8	94	0,1	97	0,5	73	2,1	96	0,2	98	0,9	99	0,0	93	0,5
TCMDC-131825	10	95	0,5	30	1,2	80	6,6	56	2,3	99	0,0	51	14,4	87	2,4	77	0,5
TCMDC-131825	5	92	0,3	7	1,7	64	11,6	16	7,2	99	0,5	34	2,6	76	2,6	47	1,5
TCMDC-131825	1	75	0,0	1	1,6	14	0,0	0	0,0	97	0,1	6	6,4	21	4,5	10	14,7
TCMDC-125531	10	97	0,1	77	0,4	85	5,0	84	0,6	100	0,0	89	2,6	91	1,2	95	0,3
TCMDC-125531	5	94	0,1	47	2,4	80	3,7	64	0,4	99	0,1	72	0,8	88	2,5	81	0,8
TCMDC-125531	1	77	1,3	5	0,9	36	7,8	3	1,9	98	0,8	11	2,1	51	5,6	25	14,9
TCMDC-125487	10	58	3,6	98	0,3	92	1,3	93	1,4	87	0,2	99	0,1	97	0,6	98	0,6
TCMDC-125487	5	54	0,8	96	0,2	94	0,4	74	4,8	91	1,2	98	0,5	97	0,2	97	1,2
TCMDC-125487	1	21	2,4	64	0,7	91	2,7	31	3,9	74	1,1	87	5,0	96	0,4	67	6,4
TCMDC-132071	10	41	51,1	51	3,4	32	18,8	42	3,8	90	0,2	50	7,5	29	7,7	39	6,8
TCMDC-132071	5	50	3,8	18	1,6	11	2,4	8	8,5	68	0,7	13	6,3	14	3,3	8	3,7
TCMDC-132071	1	0	0,6	3	2,2	0	0,0	0	0,0	2	2,9	3	2,3	2	3,1	4	5,5
TCMDC-125133	10	89	1,0	85	1,3	24	11,3	74	0,3	99	0,4	95	0,8	44	7,9	93	3,1
TCMDC-125133	5	83	0,2	76	0,4	24	0,3	61	2,7	97	0,6	88	1,4	44	11,9	81	2,4
TCMDC-125133	1	36	1,3	30	0,2	6	7,7	17	3,9	62	8,5	34	0,3	7	5,5	15	7,2
TCMDC-125114	10	90	0,4	86	0,6	17	23,6	73	2,4	99	0,5	96	0,4	40	10,3	93	2,9
TCMDC-125114	5	86	0,2	78	0,1	14	1,6	59	1,1	98	0,6	92	1,4	39	11,0	82	2,8
TCMDC-125114	1	44	0,8	38	1,3	21	2,7	24	5,9	74	6,5	48	5,8	38	8,6	24	5,3
TCMDC-134315	10	98	0,6	95	0,7	87	2,7	92	0,5	100	0,1	98	0,2	91	0,7	98	1,0
TCMDC-134315	5	98	0,2	96	0,3	89	1,6	95	0,6	100	0,1	99	0,2	90	1,0	98	0,6
TCMDC-134315	1	72	2,8	34	1,8	32	11,3	24	2,6	96	3,8	51	3,0	31	3,2	41	7,3
TCMDC-124791	10	94	0,8	89	0,2	16	8,0	83	1,9	100	0,0	97	0,1	41	11,2	97	1,5
TCMDC-124791	5	92	0,7	85	0,7	19	6,4	75	3,0	99	0,1	96	0,1	46	13,9	95	1,5
TCMDC-124791	1	76	0,9	62	0,8	20	0,2	49	0,8	93	1,5	73	0,6	29	3,3	64	8,3
NITD609	10	93	0,0	90	0,1	11	15,0	82	4,4	99	0,0	96	0,0	35	14,8	97	1,8
NITD609	5	92	1,8	71	25,4	0	0,0	81	3,2	98	1,1	95	0,6	35	11,9	96	2,5
NITD609	1	93	0,3	84	5,5	3	4,3	80	2,0	98	0,1	95	0,8	42	10,0	96	1,2
TCMDC-136307	10	97	0,1	97	0,2	88	1,6	96	0,2	100	0,4	99	0,4	90	1,0	99	0,6
TCMDC-136307	5	96	1,1	94	0,2	83	0,2	95	0,1	99	0,1	97	0,0	89	1,4	98	0,5
TCMDC-136307	1	64	1,0	0	1,0	12	5,9	73	2,2	88	6,0	9	1,4	42	19,5	75	1,9



Tabla 15. Porcentajes de inhibición obtenidos con el ensayo bioluminiscente de ATP en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición (cont.)

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-136642	10	99	0,2	96	0,2	90	0,9	97	0,7	100	0,3	97	0,7	92	1,3	98	1,0
TCMDC-136642	5	97	0,4	89	0,3	80	7,3	88	4,3	100	0,2	95	0,5	88	0,2	94	0,8
TCMDC-136642	1	17	7,4	23	2,2	24	15,7	29	0,6	78	1,4	38	10,8	28	2,3	41	0,5
TCMDC-124436	10	95	0,2	93	0,5	84	2,4	91	1,5	99	0,2	96	0,7	89	2,8	97	1,2
TCMDC-124436	5	96	0,5	92	0,6	82	6,8	88	0,5	99	0,3	96	0,2	89	2,0	96	0,9
TCMDC-124436	1	94	0,6	70	0,5	67	23,2	68	4,6	98	0,1	88	4,3	79	5,6	87	5,5
TCMDC-123792	10	74	13,1	83	4,2	23	8,6	78	2,3	99	0,6	92	4,0	47	8,9	93	3,9
TCMDC-123792	5	63	25,3	76	0,6	22	3,8	57	15,1	92	1,0	72	0,9	45	7,0	82	2,4
TCMDC-123792	1	28	27,5	40	0,6	9	0,0	29	17,3	51	8,3	55	2,6	23	0,6	45	0,3
TCMDC-137442	10	99	0,1	97	0,2	87	0,5	97	0,0	100	0,2	98	0,6	92	1,3	97	0,9
TCMDC-137442	5	99	0,1	97	0,5	92	2,2	98	0,0	100	0,3	98	0,5	94	0,9	98	0,5
TCMDC-137442	1	51	13,6	34	15,1	78	14,0	10	3,9	85	0,5	56	3,9	81	6,1	30	0,8
TCMDC-137453	10	99	0,1	99	0,2	96	0,8	99	0,2	99	0,1	99	0,1	98	1,0	99	0,6
TCMDC-137453	5	100	0,0	98	0,0	91	2,0	99	0,2	100	0,0	99	0,0	94	1,5	99	0,5
TCMDC-137453	1	84	3,6	83	0,1	27	14,1	74	0,7	98	0,1	94	0,0	29	2,2	89	1,8
TCMDC-137476	10	97	0,2	94	0,1	89	2,6	94	0,6	99	0,0	97	0,5	91	1,0	97	0,7
TCMDC-137476	5	93	0,6	76	0,5	72	18,8	83	3,4	99	0,1	94	0,8	81	2,3	95	1,1
TCMDC-137476	1	23	0,4	4	2,4	16	15,1	2	2,5	53	3,7	8	1,2	7	8,1	11	9,6
TCMDC-137569	10	98	0,3	96	0,2	82	8,8	96	0,7	99	0,2	98	0,7	92	1,7	98	0,7
TCMDC-137569	5	95	0,1	88	1,6	35	20,1	87	2,3	99	0,2	97	0,4	82	6,5	97	1,4
TCMDC-137569	1	29	5,9	29	4,0	1	0,9	13	0,4	76	1,4	55	4,7	1	1,5	52	8,7
TCMDC-124478	10	96	0,1	95	0,6	78	8,9	86	1,4	99	0,0	98	0,2	83	2,7	95	1,2
TCMDC-124478	5	85	3,0	74	1,1	59	15,8	58	1,1	98	0,5	91	2,3	52	0,4	77	7,7
TCMDC-124478	1	43	4,6	29	4,8	24	8,2	11	2,2	82	1,6	36	2,6	23	3,1	29	9,3
TCMDC-125849	10	61	49,1	79	0,9	81	1,8	87	1,1	99	0,2	90	0,9	89	1,1	96	1,2
TCMDC-125849	5	29	19,9	45	8,2	51	44,5	69	0,1	98	0,1	70	4,2	88	1,6	84	1,0
TCMDC-125849	1	80	0,9	8	6,9	35	10,7	4	5,7	78	25,9	7	2,1	48	9,0	29	0,4
TCMDC-142246	10	98	0,3	93	0,6	91	0,3	94	1,3	99	0,0	97	1,3	95	1,5	97	0,7
TCMDC-142246	5	97	0,3	89	1,6	87	1,9	86	1,1	99	0,5	95	0,6	90	2,3	95	0,5
TCMDC-142246	1	88	2,6	90	0,4	73	4,9	88	0,5	97	0,3	97	0,8	83	3,2	96	0,3
TCMDC-142295	10	99	0,2	99	0,2	96	0,1	99	0,3	99	0,3	99	0,1	99	0,4	100	0,5
TCMDC-142295	5	99	0,1	98	0,1	95	0,4	99	0,2	99	0,2	100	0,2	98	0,4	99	0,5
TCMDC-142295	1	95	0,0	88	0,4	88	3,2	89	1,7	99	0,3	97	0,3	94	1,0	97	0,4
TCMDC-124790	10	89	0,2	82	0,8	15	2,7	70	1,9	98	0,2	94	0,7	47	7,5	92	0,2
TCMDC-124790	5	83	0,5	73	1,1	21	1,8	61	1,6	97	0,0	89	0,8	41	5,7	82	0,7
TCMDC-124790	1	47	7,9	35	2,1	7	3,6	19	1,9	76	0,2	40	4,8	12	2,7	33	6,0



Tabla 16. Porcentajes de inhibición obtenidos con el ensayo bioluminiscente de luciferasa en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-125521	10	101	3,5	101	0,8	100	0,3	100	0,7	101	2,4	101	0,9	100	0,9	100	0,3
TCMDC-125521	5	101	0,1	100	1,3	100	0,5	101	0,1	100	3,1	101	1,2	101	0,6	100	0,1
TCMDC-125521	1	74	13,7	91	1,1	100	1,1	100	0,7	98	0,8	99	1,2	100	0,4	100	0,0
TCMDC-125520	10	103	1,5	100	0,3	101	0,5	100	1,2	99	2,4	100	2,0	100	1,1	101	0,8
TCMDC-125520	5	101	4,8	100	0,2	100	1,2	100	1,7	100	0,9	99	0,7	100	0,2	100	0,4
TCMDC-125520	1	95	3,4	99	1,3	100	0,4	100	0,5	100	1,3	99	0,7	100	0,3	100	0,5
TCMDC-131825	10	102	2,5	91	0,5	97	0,6	100	0,2	98	0,3	97	2,9	100	0,3	99	0,6
TCMDC-131825	5	100	1,6	69	8,7	96	3,2	97	2,1	101	0,6	74	0,3	98	0,9	99	0,1
TCMDC-131825	1	96	2,3	73	-	56	6,4	36	2,2	102	3,1	10	11,2	37	0,8	39	0,2
TCMDC-125531	10	101	1,8	98	1,0	99	0,0	100	0,0	98	1,8	99	0,5	100	1,0	100	0,5
TCMDC-125531	5	99	1,7	99	1,8	99	0,6	100	1,1	101	1,6	99	1,7	99	0,4	100	1,4
TCMDC-125531	1	97	5,7	62	3,6	90	2,1	92	2,4	100	1,7	60	4,0	89	1,5	93	1,1
TCMDC-125487	10	100	4,9	102	0,6	101	0,6	100	0,5	101	1,6	100	2,5	100	0,8	100	0,2
TCMDC-125487	5	98	1,4	99	0,0	98	0,2	100	0,5	100	2,4	99	1,6	101	0,0	99	0,1
TCMDC-125487	1	79	9,5	95	0,7	99	0,4	99	0,2	96	0,0	99	0,2	100	0,5	100	0,5
TCMDC-132071	10	93	3,1	95	7,4	36	11,1	95	2,5	97	2,9	90	1,5	35	4,4	89	6,9
TCMDC-132071	5	73	11,2	76	23,4	4	5,8	80	4,1	81	0,7	68	4,6	6	7,8	62	2,7
TCMDC-132071	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
TCMDC-125133	10	95	3,4	99	0,5	71	5,3	100	0,2	99	1,7	98	1,3	80	1,0	100	0,5
TCMDC-125133	5	98	1,3	99	0,8	62	1,0	99	0,2	100	2,4	99	1,4	72	6,0	99	0,2
TCMDC-125133	1	59	1,1	77	2,2	19	9,9	72	2,2	64	1,0	80	2,8	9	2,9	65	1,2
TCMDC-125114	10	101	1,1	101	0,2	72	1,8	101	0,3	101	1,0	98	1,5	80	1,2	100	0,3
TCMDC-125114	5	99	2,8	100	1,3	70	7,3	100	0,7	99	3,6	99	0,2	80	1,5	100	0,0
TCMDC-125114	1	82	3,3	91	2,8	57	0,7	91	2,3	87	5,6	93	3,0	68	7,2	93	2,1
TCMDC-134315	10	100	0,4	100	0,0	100	0,8	100	1,2	101	0,1	100	1,8	101	0,4	100	0,4
TCMDC-134315	5	98	4,5	100	0,5	97	1,9	100	0,2	100	0,9	100	1,3	100	1,2	100	0,9
TCMDC-134315	1	87	6,7	68	1,7	36	7,6	93	1,4	90	12,4	82	0,7	48	2,2	88	12,4
TCMDC-124791	10	102	0,1	100	2,3	76	10,0	100	1,1	101	0,9	99	0,5	85	3,7	100	0,7
TCMDC-124791	5	99	2,8	100	3,1	70	1,9	100	1,0	100	0,9	99	2,1	81	0,7	99	0,5
TCMDC-124791	1	99	3,8	95	0,9	52	5,9	97	0,9	99	2,8	98	0,4	53	3,7	97	0,4
NITD609	10	101	3,1	101	0,7	67	1,3	100	0,0	99	3,2	101	1,2	80	3,7	100	0,7
NITD609	5	101	2,4	100	1,3	67	0,4	100	0,7	98	3,3	100	0,4	80	3,3	99	0,9
NITD609	1	103	0,2	99	0,8	70	3,7	99	1,4	101	0,2	99	2,3	78	1,2	100	0,7
TCMDC-136307	10	97	1,8	99	0,8	97	0,8	100	0,7	100	2,0	100	0,1	101	0,2	100	0,3
TCMDC-136307	5	96	4,2	95	0,4	65	4,1	98	0,7	99	1,0	100	1,1	89	2,1	100	0,8
TCMDC-136307	1	83	4,4	10	4,5	0	0,0	90	2,4	83	2,6	17	0,3	0	0,0	93	1,6



Tabla 16. Porcentajes de inhibición obtenidos con el ensayo bioluminiscente de luciferasa en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición (cont.)

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-136642	10	100	1,0	98	0,5	93	1,0	100	1,0	98	1,8	99	2,1	98	0,8	98	0,4
TCMDC-136642	5	93	2,0	87	0,3	73	1,8	88	1,1	99	1,7	92	2,1	88	10,4	95	0,3
TCMDC-136642	1	25	2,0	39	8,4	8	11,2	21	7,4	48	8,0	44	7,7	22	3,4	37	6,4
TCMDC-124436	10	101	1,4	100	1,3	98	0,4	100	1,1	100	2,0	99	0,5	100	0,6	101	0,2
TCMDC-124436	5	96	6,1	98	1,0	97	2,3	99	0,2	101	0,2	100	0,8	98	1,9	99	1,0
TCMDC-124436	1	100	1,7	98	1,1	57	6,4	93	1,6	101	1,3	98	3,7	93	7,3	98	1,1
TCMDC-123792	10	99	0,5	98	1,0	74	3,0	99	2,6	100	2,4	100	1,0	83	0,9	99	1,0
TCMDC-123792	5	97	3,3	97	2,0	72	10,4	99	0,5	99	1,4	100	1,3	78	1,1	98	2,1
TCMDC-123792	1	65	2,7	97	1,4	28	4,0	75	0,7	78	9,7	86	2,7	27	13,6	84	2,3
TCMDC-137442	10	98	5,2	99	1,0	100	1,0	100	0,7	100	1,3	99	0,3	99	1,5	101	0,5
TCMDC-137442	5	101	0,5	99	0,8	99	1,9	101	0,0	101	1,6	99	1,2	100	0,2	100	0,5
TCMDC-137442	1	52	3,1	99	2,6	86	0,1	98	2,5	66	2,6	95	5,1	89	0,3	94	0,6
TCMDC-137453	10	101	2,4	100	0,0	98	1,3	100	0,2	99	1,4	100	0,2	100	0,2	100	1,2
TCMDC-137453	5	99	2,8	101	1,1	98	2,9	100	0,7	99	0,6	100	1,1	100	1,9	101	0,7
TCMDC-137453	1	62	8,4	81	1,5	10	2,2	65	6,2	81	1,1	94	5,2	39	0,6	74	3,8
TCMDC-137476	10	99	5,1	99	0,0	98	0,0	100	0,0	99	0,2	100	1,3	100	0,0	100	0,3
TCMDC-137476	5	99	4,1	96	3,3	100	0,0	101	0,2	99	2,8	101	0,2	100	0,8	100	0,5
TCMDC-137476	1	93	6,7	52	2,1	76	6,1	97	0,2	99	1,4	94	1,4	85	0,6	98	0,4
TCMDC-137569	10	98	4,6	100	1,0	98	0,6	100	0,5	98	1,4	100	1,8	100	0,3	101	0,2
TCMDC-137569	5	99	0,5	100	0,8	86	1,5	99	0,5	100	2,8	100	0,3	97	1,4	100	0,5
TCMDC-137569	1	63	12,6	84	2,4	34	12,9	83	0,4	83	6,3	91	4,8	30	6,3	87	0,6
TCMDC-124478	10	97	1,8	100	0,5	92	3,8	100	0,0	99	3,6	99	0,7	95	2,1	101	0,0
TCMDC-124478	5	87	5,4	97	1,1	72	0,7	96	3,4	95	2,6	99	0,5	75	7,2	94	3,5
TCMDC-124478	1	37	0,8	42	1,0	22	11,5	35	2,0	56	12,2	56	4,6	30	7,0	39	2,4
TCMDC-125849	10	96	5,5	99	0,8	99	0,8	99	1,9	101	0,5	99	0,7	100	1,5	100	1,1
TCMDC-125849	5	101	3,1	95	4,0	98	2,3	99	1,6	99	1,7	99	0,7	100	0,7	99	1,0
TCMDC-125849	1	99	7,4	60	4,2	89	1,1	93	2,1	98	1,4	55	0,2	91	0,2	91	0,7
TCMDC-142246	10	99	0,2	100	2,0	101	1,0	100	0,3	100	3,5	99	0,4	100	0,4	100	1,2
TCMDC-142246	5	102	0,7	100	1,8	100	1,2	100	0,2	101	1,3	98	3,6	99	1,5	100	0,4
TCMDC-142246	1	101	1,1	101	0,2	99	0,0	100	0,9	102	0,8	101	1,0	99	2,9	101	0,7
TCMDC-142295	10	101	1,4	99	1,0	100	1,0	99	0,2	96	2,9	100	1,3	99	0,6	100	0,5
TCMDC-142295	5	99	1,7	99	0,5	101	0,6	101	1,4	99	3,2	100	0,8	100	0,2	101	0,2
TCMDC-142295	1	102	0,1	100	0,3	100	0,2	102	0,4	99	2,0	100	1,3	100	0,1	100	0,5
TCMDC-124790	10	98	3,3	97	3,4	69	3,8	99	0,7	99	1,6	100	0,4	76	2,1	99	0,5
TCMDC-124790	5	96	1,6	97	0,7	64	3,0	98	0,9	98	0,3	98	1,0	66	3,3	99	0,6
TCMDC-124790	1	65	3,1	61	7,7	14	7,8	73	2,5	69	7,6	71	2,3	7	0,5	62	6,1



Tabla 17. Porcentajes de inhibición obtenidos por la reducción del reactivo PrestoBlue en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Mediio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-125521	10	78	2,6	77	5,8	80	1,2	85	0,4	76	1,9	85	3,3	85	0,9	90	0,6
TCMDC-125521	5	73	1,1	65	7,1	67	1,2	71	1,6	68	0,1	73	2,7	73	1,6	81	0,5
TCMDC-125521	1	32	0,4	26	5,8	30	0,6	35	1,2	23	2,9	28	5,1	34	1,5	44	2,5
TCMDC-125520	10	81	2,0	83	2,6	73	0,5	82	3,9	79	1,0	87	0,9	77	2,4	87	0,8
TCMDC-125520	5	80	2,6	71	0,6	73	1,3	77	1,2	76	0,9	84	2,3	82	0,0	84	1,9
TCMDC-125520	1	50	1,4	26	6,7	30	2,6	38	1,7	47	0,8	30	4,4	32	0,3	48	2,0
TCMDC-131825	10	82	0,3	19	2,5	38	0,1	44	3,5	87	0,8	25	1,8	43	0,7	50	2,6
TCMDC-131825	5	82	0,3	8	0,3	24	0,6	25	0,7	88	0,6	10	1,0	27	0,1	30	4,3
TCMDC-131825	1	66	0,2	1	1,3	8	2,5	2	3,2	71	0,8	4	0,7	5	0,8	1	1,8
TCMDC-125531	10	81	0,6	44	3,3	49	0,4	67	0,3	88	0,8	57	3,1	58	1,3	79	0,9
TCMDC-125531	5	82	0,2	29	4,4	40	0,9	50	3,0	89	0,4	35	2,5	47	0,3	63	4,3
TCMDC-125531	1	72	1,5	8	0,6	19	1,3	20	1,3	79	1,8	8	0,1	18	0,8	20	0,9
TCMDC-125487	10	75	2,7	80	4,8	75	0,7	79	2,0	77	0,4	87	1,6	76	2,1	86	1,0
TCMDC-125487	5	70	0,1	64	7,4	66	6,9	68	0,4	70	0,4	71	3,0	71	3,7	82	1,8
TCMDC-125487	1	32	0,9	25	4,6	28	0,9	31	3,9	27	2,3	25	3,6	27	2,9	41	1,4
TCMDC-132071	10	64	2,2	40	9,1	12	0,9	55	1,6	53	2,4	38	5,1	21	12,5	58	2,8
TCMDC-132071	5	47	4,7	16	10,6	5	1,6	32	7,9	27	0,0	14	1,3	8	0,5	40	6,5
TCMDC-132071	1	0	0,1	1	0,6	3	3,1	2	0,8	0	0,0	1	1,7	0	0,8	1	0,1
TCMDC-125133	10	84	2,1	79	2,5	28	0,3	81	1,0	83	0,9	80	1,6	28	0,1	84	1,6
TCMDC-125133	5	79	2,0	69	5,4	20	1,7	73	3,5	75	0,6	73	1,8	21	1,0	78	1,7
TCMDC-125133	1	19	2,2	16	3,9	6	0,2	25	8,2	12	3,1	17	5,4	5	1,2	21	2,3
TCMDC-125114	10	84	3,0	78	1,0	33	1,7	81	1,2	85	1,8	79	0,8	34	0,5	84	1,3
TCMDC-125114	5	82	0,4	71	5,0	30	2,4	77	1,0	82	2,1	76	1,5	33	1,1	82	2,0
TCMDC-125114	1	24	1,3	23	4,2	17	1,5	29	14,8	20	2,7	25	2,0	17	0,5	38	2,8
TCMDC-134315	10	76	2,0	74	1,5	44	0,2	74	1,4	86	1,1	80	0,7	58	2,7	85	0,8
TCMDC-134315	5	82	1,0	73	1,0	46	0,1	75	0,1	88	1,1	84	0,4	57	0,6	86	1,0
TCMDC-134315	1	37	2,5	31	2,4	15	2,5	36	1,7	56	7,2	43	3,1	22	0,8	34	4,4
TCMDC-124791	10	86	1,9	82	1,3	34	1,5	83	1,6	87	1,2	82	0,7	35	0,5	85	0,9
TCMDC-124791	5	89	0,1	79	2,3	29	1,8	81	0,2	87	0,1	80	0,5	31	1,5	85	1,5
TCMDC-124791	1	66	2,6	50	6,7	9	5,2	56	3,6	58	4,2	55	4,0	12	1,4	58	1,8
NITD609	10	89	1,7	87	0,5	41	0,7	88	0,4	88	1,0	88	0,7	42	1,1	91	0,6
NITD609	5	91	1,4	85	1,0	40	1,2	87	0,4	88	1,4	87	1,0	42	0,6	90	0,9
NITD609	1	89	1,8	84	0,9	34	4,2	85	1,5	85	9,1	85	1,2	35	6,6	89	0,5
TCMDC-136307	10	83	1,6	80	3,5	47	0,9	82	1,0	88	1,7	90	0,5	61	1,1	89	0,5
TCMDC-136307	5	79	0,2	62	7,6	20	0,5	71	2,4	79	1,6	79	1,9	24	1,0	84	0,2
TCMDC-136307	1	26	4,3	6	0,3	4	1,6	13	0,2	16	3,4	13	2,5	3	3,8	16	1,1



Tabla 17. Porcentajes de inhibición obtenidos por la reducción del reactivo PrestoBlue en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición (cont.)

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-136642	10	81	1,0	67	5,8	47	0,7	76	0,8	83	1,4	75	4,0	52	0,4	81	1,1
TCMDC-136642	5	68	1,1	51	5,6	32	0,0	59	3,5	68	1,7	63	4,1	36	2,1	68	0,1
TCMDC-136642	1	10	2,9	9	2,2	9	0,1	12	3,8	10	4,5	17	1,7	9	2,6	15	2,8
TCMDC-124436	10	88	2,2	79	0,5	58	0,2	84	1,3	94	2,0	84	0,4	61	0,4	89	0,4
TCMDC-124436	5	87	1,5	77	0,5	57	0,1	82	0,4	92	1,2	84	0,0	60	0,0	88	1,1
TCMDC-124436	1	76	0,4	68	4,7	53	0,1	78	1,3	88	2,7	80	0,5	55	0,5	82	1,8
TCMDC-123792	10	57	36,5	73	3,8	22	3,5	81	1,0	76	11,0	74	3,5	26	0,5	79	4,7
TCMDC-123792	5	41	14,2	65	13,2	24	0,0	80	0,2	66	19,2	68	14,9	25	0,2	66	9,0
TCMDC-123792	1	15	4,5	35	10,9	13	3,0	36	11,8	16	6,7	46	4,0	10	2,1	30	10,5
TCMDC-137442	10	98	2,3	92	0,2	87	0,5	94	0,4	100	0,9	93	0,4	88	0,7	95	0,2
TCMDC-137442	5	99	2,9	92	0,4	80	0,2	95	0,4	100	0,9	93	0,4	82	0,1	96	0,7
TCMDC-137442	1	27	6,7	34	13,6	19	3,4	50	15,4	39	6,4	35	1,8	19	1,1	43	0,2
TCMDC-137453	10	102	2,3	94	0,0	74	0,8	97	0,2	103	1,0	96	0,6	79	0,0	97	0,1
TCMDC-137453	5	99	2,6	89	1,9	53	2,2	93	1,3	99	1,1	92	0,9	62	0,8	94	0,1
TCMDC-137453	1	37	3,0	36	1,5	19	1,2	37	3,5	33	6,4	48	3,3	22	0,0	47	0,8
TCMDC-137476	10	93	2,6	73	2,7	52	1,1	87	0,9	100	1,3	88	0,3	68	1,8	91	0,3
TCMDC-137476	5	82	1,0	42	7,9	25	0,8	76	1,5	95	1,4	59	9,3	40	3,1	79	0,8
TCMDC-137476	1	1	1,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	14	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
TCMDC-137569	10	91	2,1	81	2,5	49	0,9	84	1,8	94	0,8	89	0,4	59	0,4	91	0,6
TCMDC-137569	5	79	1,6	67	3,4	29	1,0	72	1,6	84	1,2	80	2,4	40	0,7	81	0,9
TCMDC-137569	1	17	3,7	15	2,5	1	0,3	16	7,4	16	3,0	26	4,6	1	0,3	19	1,9
TCMDC-124478	10	93	2,1	89	1,8	54	1,9	92	1,1	93	0,7	93	0,5	60	0,2	94	0,2
TCMDC-124478	5	80	4,2	77	3,4	34	1,7	79	3,3	77	1,5	82	2,8	39	1,0	83	1,1
TCMDC-124478	1	36	1,0	29	1,1	11	0,4	31	1,5	26	3,4	33	0,5	13	0,8	34	1,6
TCMDC-125849	10	81	1,9	46	6,9	50	0,3	65	5,6	88	0,9	60	8,1	58	0,3	81	0,9
TCMDC-125849	5	82	1,0	31	2,9	41	0,0	52	5,0	89	1,8	38	3,8	46	0,3	66	0,3
TCMDC-125849	1	75	1,0	7	2,7	19	2,6	25	2,4	59	23,9	13	1,9	18	1,2	26	2,0
TCMDC-142246	10	85	0,3	83	4,6	68	1,2	87	2,2	84	0,9	89	2,2	75	0,2	92	0,1
TCMDC-142246	5	79	0,7	70	2,9	50	1,5	75	0,7	81	1,6	80	0,9	57	1,2	85	0,1
TCMDC-142246	1	82	2,6	67	0,8	40	0,3	73	1,9	87	2,4	76	0,1	60	20,0	106	35,2
TCMDC-142295	10	99	2,8	92	1,0	92	0,0	95	0,3	101	0,1	93	0,2	93	0,0	96	0,7
TCMDC-142295	5	99	2,5	91	1,0	87	0,1	94	0,1	100	1,0	94	0,1	91	0,0	96	0,5
TCMDC-142295	1	83	0,6	61	5,5	44	0,1	77	3,0	87	2,0	80	5,2	63	1,3	86	1,4
TCMDC-124790	10	84	2,2	73	2,9	24	0,8	76	0,9	85	0,2	75	0,6	26	0,1	79	0,3
TCMDC-124790	5	81	0,0	66	4,5	20	1,2	72	0,9	80	0,8	70	2,7	19	1,1	78	0,1
TCMDC-124790	1	28	2,1	12	7,3	5	1,2	27	2,5	12	0,2	15	4,2	2	0,0	26	0,9



Tabla 18. Porcentajes de inhibición obtenidos por la cuantificación del enzima LDH de *Plasmodium* en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Mediio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-125521	10	94	8,9	89	4,4	111	13,1	51	15,1	88	12,9	96	2,2	96	7,4	62	16,6
TCMDC-125521	5	78	4,6	49	17,6	94	0,6	36	14,3	95	10,2	85	0,2	83	6,5	47	14,8
TCMDC-125521	1	14	3,2	36	8,7	44	9,6	14	3,2	36	1,9	31	15,4	41	14,0	9	12,1
TCMDC-125520	10	111	8,5	117	14,9	101	5,8	62	21,4	97	9,0	104	0,7	103	0,9	75	12,2
TCMDC-125520	5	97	12,8	116	19,3	122	1,2	51	23,1	102	8,3	103	1,0	113	6,2	61	11,3
TCMDC-125520	1	23	4,0	41	18,0	37	0,9	13	6,2	88	5,9	47	0,6	66	2,0	12	9,2
TCMDC-131825	10	100	2,6	32	17,3	45	13,4	56	20,1	100	6,7	68	3,4	57	5,5	64	14,2
TCMDC-131825	5	99	1,6	22	26,1	38	2,2	45	25,4	102	9,7	52	1,1	48	3,3	52	12,4
TCMDC-131825	1	70	10,2	0	0,0	4	3,1	12	3,9	91	5,3	2	2,2	16	8,2	4	8,1
TCMDC-125531	10	99	3,4	59	11,6	70	6,6	60	29,7	99	7,2	85	1,5	69	9,1	82	8,1
TCMDC-125531	5	98	6,3	49	1,1	59	1,8	58	21,3	102	7,3	71	1,2	59	14,4	69	14,4
TCMDC-125531	1	68	15,0	19	8,6	27	2,1	34	18,6	92	7,3	36	2,8	42	6,3	37	8,3
TCMDC-125487	10	85	6,2	115	14,5	106	2,6	71	32,1	100	8,3	109	2,9	108	2,5	74	17,4
TCMDC-125487	5	70	8,4	100	18,9	110	4,2	54	22,6	103	5,8	98	1,3	106	10,1	66	9,7
TCMDC-125487	1	13	3,2	48	22,4	38	3,0	19	9,5	52	0,9	53	1,1	64	11,9	16	6,4
TCMDC-132071	10	59	2,6	76	0,8	34	3,9	59	22,6	84	2,7	80	3,9	24	10,8	62	16,4
TCMDC-132071	5	39	6,8	54	21,0	18	8,8	45	15,4	56	4,1	53	0,6	16	12,8	29	15,8
TCMDC-132071	1	7	7,4	9	12,4	0	0,0	4	3,8	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0
TCMDC-125133	10	95	7,7	110	35,8	71	8,3	101	42,5	114	4,8	125	0,5	72	3,8	111	12,2
TCMDC-125133	5	70	10,9	98	31,9	59	13,7	90	32,1	107	4,2	121	0,5	61	11,9	106	11,8
TCMDC-125133	1	30	5,6	33	6,1	12	1,2	33	18,3	43	6,8	47	1,3	18	1,0	25	17,1
TCMDC-125114	10	104	1,1	138	0,1	79	3,4	101	41,8	114	6,6	121	1,2	87	3,1	110	9,1
TCMDC-125114	5	86	4,1	130	11,2	68	5,7	94	39,7	110	7,1	118	1,1	89	6,7	106	8,9
TCMDC-125114	1	23	4,5	55	5,3	28	2,8	31	14,9	55	4,6	69	3,3	41	7,1	28	15,9
TCMDC-134315	10	109	10,9	76	15,6	110	12,2	72	28,3	104	9,3	98	0,7	100	5,2	94	1,6
TCMDC-134315	5	101	0,2	88	7,5	82	14,1	66	28,4	100	2,7	98	7,3	75	14,9	93	1,9
TCMDC-134315	1	31	10,5	25	1,4	10	1,2	37	25,1	45	7,0	42	4,2	4	5,0	39	6,3
TCMDC-124791	10	118	2,7	97	54,9	66	5,4	106	44,8	117	6,6	120	0,7	85	10,3	109	8,4
TCMDC-124791	5	112	1,7	68	88,5	57	6,7	100	42,6	116	5,9	119	2,6	83	0,4	109	8,4
TCMDC-124791	1	56	1,7	61	42,0	30	8,3	64	26,6	94	6,6	97	0,2	28	3,8	79	13,6
NITD609	10	124	5,6	134	0,7	88	8,1	101	37,2	116	7,6	125	2,7	98	8,2	112	9,9
NITD609	5	128	2,3	146	8,4	97	23,9	104	41,6	118	9,2	124	1,5	98	8,7	113	8,2
NITD609	1	125	1,5	137	5,4	94	19,5	103	41,4	118	5,5	124	1,1	96	4,4	114	9,0
TCMDC-136307	10	82	1,0	84	21,3	40	11,4	52	25,3	98	7,6	95	0,7	79	10,4	84	3,9
TCMDC-136307	5	76	4,1	72	24,7	17	3,1	44	17,1	96	7,0	85	3,0	44	13,1	81	2,5
TCMDC-136307	1	46	8,3	17	31,9	0	0,0	46	26,4	78	10,2	10	0,5	0	0,0	51	34,3



Tabla 18. Porcentajes de inhibición obtenidos por la cuantificación del enzima LDH de *Plasmodium* en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición (cont.)

Compuesto	Concentración (µM)	48h								72h							
		Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD	Media AlbuMax	SD	Medio RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	Media MIX	SD
TCMDC-136642	10	125	2,2	122	18,2	155	36,7	93	35,4	103	6,9	100	5,3	103	6,9	93	6,6
TCMDC-136642	5	67	3,1	93	27,1	92	17,5	62	19,1	85	6,9	83	9,8	57	12,6	76	5,2
TCMDC-136642	1	14	1,2	36	33,5	8	6,3	23	14,4	27	7,1	24	1,2	6	7,2	22	3,3
TCMDC-124436	10	122	0,4	94	19,3	141	3,2	84	36,4	99	6,3	97	0,2	107	1,7	95	3,9
TCMDC-124436	5	122	0,4	90	19,6	134	9,7	82	36,4	100	7,2	98	2,8	100	0,3	94	1,9
TCMDC-124436	1	111	2,4	67	31,5	110	4,9	76	33,9	97	9,0	88	4,8	84	4,4	87	3,8
TCMDC-123792	10	86	1,5	123	3,3	66	1,7	102	45,1	112	3,9	123	0,8	76	5,3	109	5,3
TCMDC-123792	5	69	7,1	114	17,4	48	3,3	87	32,1	106	8,3	120	1,7	60	3,0	103	9,4
TCMDC-123792	1	26	0,9	71	12,2	19	3,0	41	20,4	37	44,5	93	9,4	30	1,1	58	10,4
TCMDC-137442	10	155	5,9	141	15,6	190	16,4	103	44,1	115	8,1	120	0,1	139	2,9	109	3,5
TCMDC-137442	5	152	4,0	138	8,1	202	20,1	103	40,4	115	9,3	116	2,5	139	5,0	110	2,8
TCMDC-137442	1	48	3,4	96	22,9	91	1,8	82	36,1	89	0,9	101	0,6	84	12,5	72	21,9
TCMDC-137453	10	173	9,4	174	10,4	255	28,5	130	53,4	120	7,1	133	2,5	153	8,7	123	10,0
TCMDC-137453	5	163	3,4	162	15,1	194	21,0	127	54,2	120	7,6	129	2,1	133	7,9	117	12,3
TCMDC-137453	1	45	15,1	97	28,7	31	8,6	64	26,1	63	1,7	90	3,8	32	1,6	77	18,7
TCMDC-137476	10	85	8,5	50	16,1	95	1,1	71	29,3	114	9,0	106	0,1	85	17,4	101	5,5
TCMDC-137476	5	52	6,8	34	13,9	39	0,9	48	19,2	104	5,9	74	5,5	36	28,5	84	10,8
TCMDC-137476	1	2	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,6	0	0,0	0	0,0	14	12,9
TCMDC-137569	10	126	2,7	88	24,4	122	12,5	94	38,0	111	6,5	112	2,3	101	6,5	107	7,7
TCMDC-137569	5	88	13,0	76	21,7	66	12,8	93	40,4	103	3,9	104	1,6	70	16,5	96	4,7
TCMDC-137569	1	4	2,5	7	3,0	5	1,6	15	10,0	32	14,0	34	5,1	2	1,1	20	13,0
TCMDC-124478	10	107	5,0	99	4,9	100	6,9	76	29,5	85	6,8	102	2,0	78	14,1	88	3,7
TCMDC-124478	5	78	8,3	96	20,1	62	5,7	74	35,5	79	7,2	83	2,0	45	9,9	78	8,4
TCMDC-124478	1	29	11,8	49	18,7	9	12,6	29	23,8	49	0,4	45	3,1	14	0,5	39	13,4
TCMDC-125849	10	94	5,8	64	12,5	70	17,9	51	15,7	97	4,6	88	7,2	74	1,5	85	3,1
TCMDC-125849	5	84	4,2	52	15,0	64	11,1	49	22,4	95	7,8	68	0,0	64	4,2	71	6,7
TCMDC-125849	1	59	6,8	23	15,7	44	8,4	22	8,1	87	6,9	37	0,2	42	14,7	38	4,2
TCMDC-142246	10	123	9,4	120	0,7	183	28,3	95	39,3	107	7,9	117	0,4	123	8,3	99	6,2
TCMDC-142246	5	109	0,6	106	4,2	169	22,0	92	35,2	102	10,5	107	0,6	111	12,5	96	4,4
TCMDC-142246	1	81	4,9	73	0,0	82	35,8	55	14,6	97	6,4	88	4,9	76	7,5	86	5,2
TCMDC-142295	10	148	7,3	143	21,2	193	19,6	107	43,0	116	9,4	121	4,7	139	6,1	112	9,5
TCMDC-142295	5	143	3,0	123	5,5	157	16,4	99	37,2	117	9,3	114	1,0	125	7,5	108	6,1
TCMDC-142295	1	94	5,4	104	26,0	77	16,4	71	23,4	102	8,7	89	0,8	87	8,2	87	3,1
TCMDC-124790	10	96	4,5	117	16,1	48	6,8	98	40,9	117	5,4	121	1,3	66	0,2	109	9,0
TCMDC-124790	5	75	1,5	97	23,5	43	0,6	85	38,1	111	5,9	120	0,4	50	0,4	103	7,8
TCMDC-124790	1	15	10,3	17	9,3	7	9,7	28	2,7	46	0,3	51	12,8	0	0,0	20	16,4



Tabla 19. Porcentajes de inhibición obtenidos por el método de análisis de imagen en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición

Compuesto	Concentración (µM)	48h						72h					
		AlbuMax	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	MIX	AlbuMax	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	MIX
TCMDC-125521	10	88	81	1,3	96	3,0	89	81	87	3,5	97	2,4	86
TCMDC-125521	5	89	92	1,4	93	0,4	83	70	91	1,8	95	0,1	76
TCMDC-125521	1	31	66	0,1	96	0,7	45	60	94	6,2	94	9,1	92
TCMDC-125520	10	96	92	0,2	95	1,2	89	64	88	2,5	92	1,6	81
TCMDC-125520	5	75	94	0,8	92	1,5	83	71	92	2,2	93	6,3	87
TCMDC-125520	1	47	96	4,1	96	3,4	79	54	96	1,1	98	4,1	96
TCMDC-131825	10	73	20	1,8	52	8,5	73	66	52	22,0	72	1,2	36
TCMDC-131825	5	69	5	3,2	30	9,7	30	74	22	3,3	42	6,9	38
TCMDC-131825	1	55	0	0,0	0	0,1	0	62	12	17,2	0	0,0	0
TCMDC-125531	10	77	46	15,2	56	6,1	76	86	76	1,9	81	5,6	80
TCMDC-125531	5	78	29	6,4	54	12,5	53	54	56	4,4	74	15,6	55
TCMDC-125531	1	44	2	3,3	16	2,3	39	69	11	15,2	19	6,6	3
TCMDC-125487	10	77	89	1,7	92	3,1	87	88	90	1,3	92	8,5	83
TCMDC-125487	5	58	91	7,0	91	2,1	91	64	92	3,9	96	1,1	85
TCMDC-125487	1	0	80	4,9	96	0,7	53	38	87	9,7	96	1,1	68
TCMDC-132071	10	67	70	1,3	26	11,6	63	86	72	2,7	34	14,0	71
TCMDC-132071	5	61	29	6,6	3	4,0	38	72	74	37,0	0	0,0	51
TCMDC-132071	1	0	4	5,1	5	7,5	3	9	0	0,0	0	0,0	0
TCMDC-125133	10	93	90	2,9	29	26,4	97	79	89	4,4	73	22,8	91
TCMDC-125133	5	76	90	2,9	30	6,5	90	54	94	2,1	32	29,3	84
TCMDC-125133	1	60	24	28,6	11	15,2	60	67	43	3,1	0	0,0	54
TCMDC-125114	10	82	94	4,5	76	15,2	95	66	96	4,0	82	10,3	88
TCMDC-125114	5	90	94	6,4	72	44,8	81	56	94	1,0	64	14,2	93
TCMDC-125114	1	61	21	5,5	3	4,9	54	61	47	6,4	8	11,8	45
TCMDC-134315	10	88	90	1,1	76	7,8	86	78	91	3,8	85	4,2	94
TCMDC-134315	5	80	86	2,6	75	0,5	82	72	93	3,0	89	2,9	97
TCMDC-134315	1	24	34	8,9	9	12,8	26	26	43	39,9	7	5,0	4
TCMDC-124791	10	81	95	2,1	62	10,7	95	78	96	1,0	86	8,9	91
TCMDC-124791	5	91	95	4,1	39	2,3	93	60	95	2,1	43	42,7	101
TCMDC-124791	1	80	75	3,7	5	5,3	56	60	84	14,0	1	1,7	76
NITD609	10	82	96	2,9	78	9,6	93	92	67	41,4	87	12,8	83
NITD609	5	99	87	14,7	78	1,5	100	90	97	0,1	81	22,0	82
NITD609	1	93	98	2,1	77	5,4	99	73	98	1,9	76	22,3	96
TCMDC-136307	10	59	84	1,7	76	8,3	84	48	86	4,6	85	4,2	83
TCMDC-136307	5	55	79	5,5	66	1,8	82	62	82	1,3	86	2,0	85
TCMDC-136307	1	59	1	2,0	0	0,0	50	50	4	6,4	7	5,1	68



Tabla 19. Porcentajes de inhibición obtenidos por el método de análisis de imagen en cuatro medios de cultivo, tres concentraciones y dos tiempos de exposición (cont.)

Compuesto	Concentración (µM)	48h						72h					
		AlbuMax	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	MIX	AlbuMax	Media RPMI_H suero	SD	Media RPMI_L suero	SD	MIX
TCMDC-136642	10	70	91	0,4	90	2,7	73	54	91	3,3	93	0,7	83
TCMDC-136642	5	55	76	1,9	75	4,2	43	59	89	0,6	71	20,4	76
TCMDC-136642	1	14	32	8,5	29	1,9	31	0	47	9,0	32	12,0	13
TCMDC-124436	10	62	82	1,9	75	1,3	73	49	87	3,6	81	7,4	65
TCMDC-124436	5	58	76	9,9	73	6,8	84	41	91	8,5	82	7,2	68
TCMDC-124436	1	58	62	4,2	60	8,5	73	39	81	5,3	72	2,5	87
TCMDC-123792	10	75	62	32,1	12	3,0	82	57	93	5,3	17	23,9	86
TCMDC-123792	5	53	69	28,4	28	23,4	86	71	95	2,1	11	10,1	79
TCMDC-123792	1	37	35	4,0	3	1,6	46	65	59	17,3	20	27,9	64
TCMDC-137442	10	57	93	2,9	93	0,4	71	41	91	4,4	96	1,6	55
TCMDC-137442	5	87	97	0,9	97	1,3	86	51	95	2,0	95	1,9	75
TCMDC-137442	1	53	49	4,1	65	3,8	57	49	61	14,4	39	16,5	53
TCMDC-137453	10	77	96	2,7	95	3,0	96	54	96	1,0	97	1,2	87
TCMDC-137453	5	84	97	2,7	92	4,8	99	76	95	2,1	97	2,4	90
TCMDC-137453	1	58	90	5,4	44	2,0	66	50	94	3,1	54	13,9	86
TCMDC-137476	10	63	86	3,6	71	1,8	84	68	89	1,7	85	6,1	85
TCMDC-137476	5	61	73	0,6	36	11,1	72	79	89	0,6	72	7,1	89
TCMDC-137476	1	24	17	23,8	11	15,0	0	23	31	43,7	0	0,2	21
TCMDC-137569	10	75	89	2,6	60	0,6	82	72	92	0,2	87	10,9	81
TCMDC-137569	5	87	68	6,9	46	2,2	83	61	94	4,0	64	15,2	83
TCMDC-137569	1	71	40	5,9	7	9,7	47	61	61	24,5	19	17,5	61
TCMDC-124478	10	51	94	4,5	61	4,2	83	70	94	0,1	82	13,9	67
TCMDC-124478	5	66	77	1,3	35	5,5	55	55	91	5,3	46	46,7	59
TCMDC-124478	1	33	27	3,3	3	4,0	7	8	26	9,2	2	2,8	31
TCMDC-125849	10	86	62	8,6	60	6,7	82	87	86	10,8	88	5,6	88
TCMDC-125849	5	91	40	18,3	69	28,4	69	86	73	41,2	80	4,6	78
TCMDC-125849	1	83	45	63,1	55	50,9	37	71	41	19,6	1	0,7	42
TCMDC-142246	10	89	90	0,8	82	5,0	88	80	96	3,0	90	9,4	87
TCMDC-142246	5	77	91	2,7	81	2,0	91	63	93	3,2	92	10,6	98
TCMDC-142246	1	77	75	3,1	33	17,0	86	69	96	4,0	80	1,7	94
TCMDC-142295	10	35	95	2,9	99	0,8	68	37	93	3,0	98	4,1	83
TCMDC-142295	5	32	90	0,4	95	1,2	67	15	91	1,2	98	1,4	62
TCMDC-142295	1	58	82	9,8	78	10,0	82	17	92	2,9	88	3,7	89
TCMDC-124790	10	66	94	4,7	36	18,1	90	62	95	4,1	74	22,0	71
TCMDC-124790	5	87	94	5,8	15	8,0	82	72	96	1,0	40	13,9	73
TCMDC-124790	1	52	38	2,2	11	14,6	36	64	36	0,4	10	14,8	28



Tabla 20. Valores de IC₅₀ (μM) de los compuestos control ensayados en los 5 métodos

ATP	48 h				72 h			
	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX
Epoxomicina	0,002	0,003	0,003	0,003	0,002	0,002	0,002	0,002
Azul de metileno	5,291	4,082	4,600	6,347	1,050	1,382	3,765	2,239
Thiostrepton	0,243	0,554	0,835	0,791	0,194	0,302	0,273	0,352
Lumefantrina	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

Luciferasa	48 h				72 h			
	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX
Epoxomicina	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Azul de metileno	6,194	0,579	5,419	2,184	4,609	0,422	1,354	2,563
Thiostrepton	0,333	0,260	0,278	0,200	0,313	0,215	0,211	0,187
Lumefantrina	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

PrestoBlue	48 h				72 h			
	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX
Epoxomicina	0,003	0,004	0,005	0,004	0,003	0,003	0,009	0,002
Azul de metileno	1,848	4,725	8,579	3,248	2,491	2,435	7,516	1,790
Thiostrepton	0,506	2,409	>10	0,734	7,726	>10	6,656	0,469
Lumefantrina	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

LDH	48 h				72 h			
	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX
Epoxomicina	0,008	0,008	0,022	0,005	0,008	0,003	0,007	0,003
Azul de metileno	4,643	3,347	5,776	6,495	1,381	1,922	4,286	2,288
Thiostrepton	0,851	0,436	0,643	1,005	0,412	0,313	0,386	0,474
Lumefantrina	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

Análisis imagen	48 h				72 h			
	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX	AlbuMax	RPMI_H suero	RPMI_L suero	MIX
Epoxomicina	0,003	0,004	0,008	0,005	0,005	0,002	0,002	0,002
Azul de metileno	>10	1,665	8,261	10	>10	0,628	4,147	3,212
Thiostrepton	1,430	0,850	1,414	0,445	0,620	0,317	0,784	0,453
Lumefantrina	10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10



Con respecto a los datos de compuestos control, la epoxomicina y lumefantrina arrojaron valores de IC₅₀ similares en los 5 métodos (**Tabla 20**). El azul de metileno, en los métodos “Expresión de luciferasa” y “Análisis de imagen” manifestó un mayor efecto en el medio RPMI_H suplementado con suero. Por último, el thioestrepton, en el método “PrestoBlue” presentó, sobre todo en los medios suplementados con suero, menos efecto sobre los gametocitos.

3.3.7. Proporciones de señal entre control y fondo de ensayo a 48 y 72 horas

Con este trabajo se pretendió examinar el estado metabólico de los gametocitos tras ser incubados 48 y 72 horas en función de la señal proporcionada por el control de vehículo (gametocitos con la cantidad de disolvente, DMSO, que aportan los compuestos a las demás muestras) y el fondo. Se calculó la proporción entre los dos valores para cada método y medio y también se evaluó la estabilidad de esas señales a lo largo del tiempo.

3.3.7.1. Ensayo bioluminiscente de ATP: controles

Los resultados se presentan en la **Tabla 21** y su representación gráfica en la **Figura 42**.

Tabla 21. Señal del control y del fondo del ensayo bioluminiscente de ATP y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas. Los valores de media (expresados como “unidades relativas de luminiscencia”) y su desviación estándar (SD) proceden de dos réplicas

Medio de ensayo	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
48 horas					
AlbuMax	46290	651	158	12	293
RPMI_H suero	49920	427	271	30	184
RPMI_L suero	49120	3448	192	126	256
MIX	45304	6333	318	22	142
72 horas					
AlbuMax	39742	407	113	43	352
RPMI_H suero	32183	1606	160	52	201
RPMI_L suero	39010	2791	166	3	235
MIX	35790	3551	211	110	170



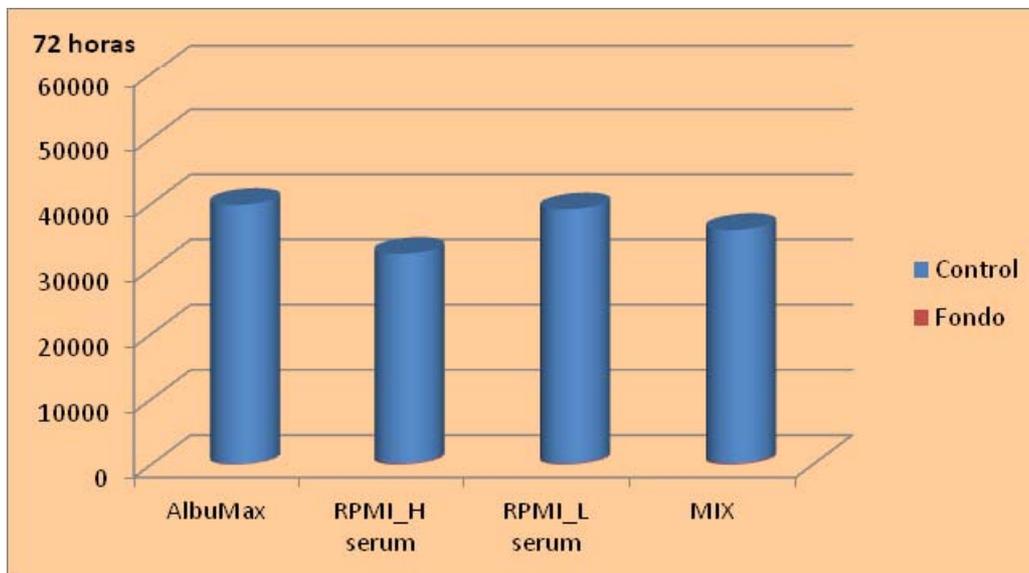
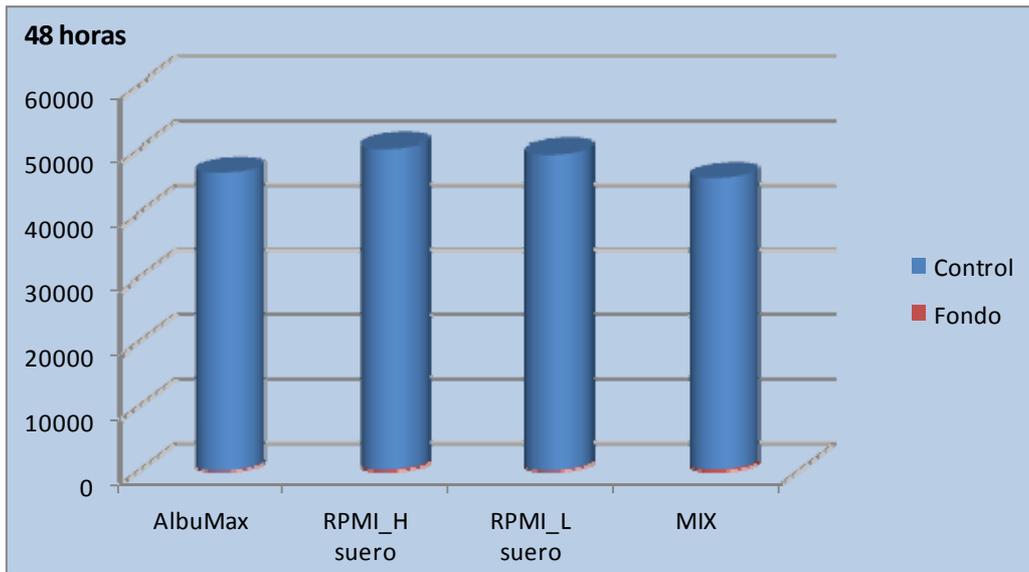


Figura 42. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (RLUs) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de ATP

La señal de las muestras control es alta y disminuye muy ligeramente si se compara la emitida a 48 horas con la de 72 horas, por lo que el estado de los gametocitos parece saludable en ambos tiempos. El cociente entre señal de control y fondo es excelente, oscilando alrededor de 200. No se aprecian diferencias significativas entre los distintos medios de ensayo.

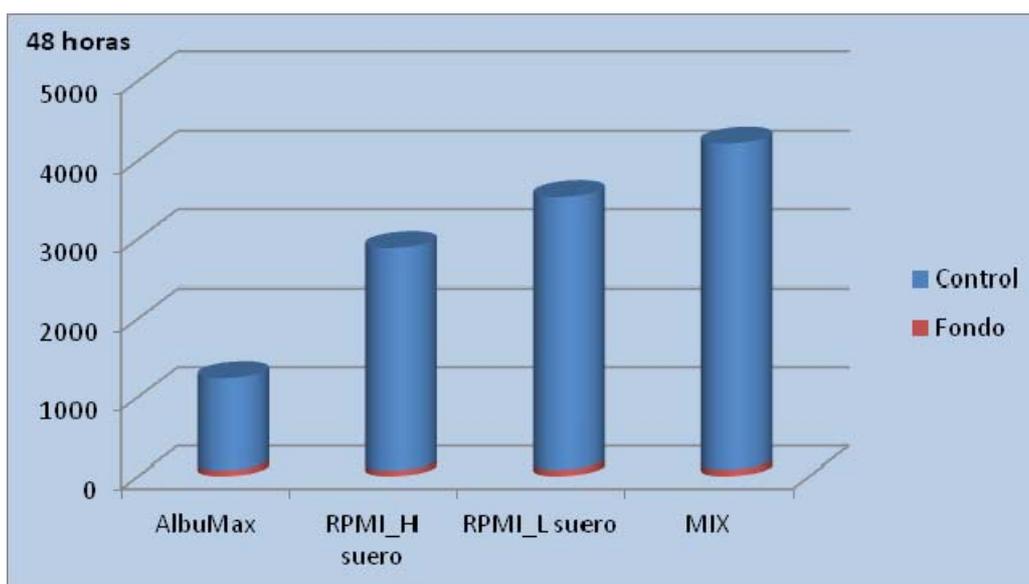
3.3.7.2. Ensayo de expresión de luciferasa: controles

Los resultados se presentan en la **Tabla 22** y su representación gráfica en la **Figura 43**.

Tabla 22. Señal del control y del fondo del ensayo de expresión de luciferasa y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas. Los valores de media (expresados como “unidades relativas de luminiscencia”) y su desviación estándar (SD) proceden de dos réplicas

Medio de ensayo 48 horas	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
AlbuMax	1163	178	75	3	16
RPMI_H suero	2811	69	71	8	40
RPMI_L suero	3455	99	81	5	43
MIX	4135	93	85	1	49

Medio de ensayo 72 horas	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
AlbuMax	2001	117	74	25	27
RPMI_H suero	3047	309	69	18	44
RPMI_L suero	4158	562	78	12	53
MIX	4262	144	75	1	57



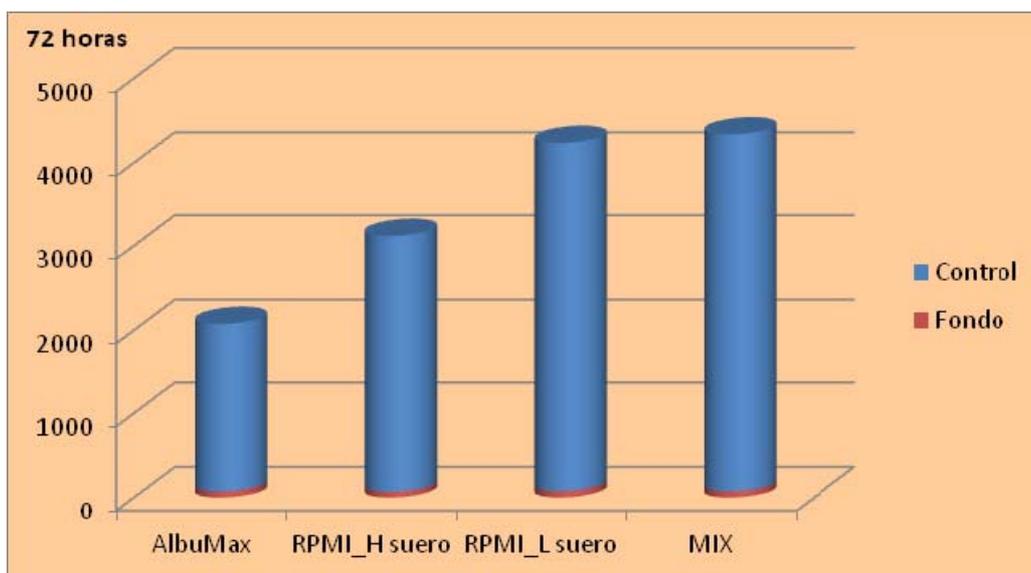


Figura 43. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (RLUs) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de expresión de luciferasa

El análisis de los resultados indica que la señal, en términos absolutos, es más baja que en el ensayo de ATP, si bien la proporción entre control y fondo sigue siendo muy satisfactoria. Estas señales apenas disminuyen en los tiempos estudiados indicando un buen estado de los gametocitos tanto a 48 como a 72 horas. En este método si se aprecia cierta diferencia entre medios de ensayo, siendo el AlbuMax el que menos señal proporciona, seguido del RPMI_H suero; los otros dos medios se comportan de manera similar.

3.3.7.3. Ensayo de reducción del PrestoBlue: controles

Los resultados se presentan en la **Tabla 23** y su representación gráfica en la **Figura 44**.

Tabla 23. Señal del control y del fondo del ensayo de reducción del PrestoBlue y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas. Los valores de media (expresados como “unidades relativas de fluorescencia”) y desviación estándar corresponden a dos réplicas

Medio de ensayo	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
48 horas					
AlbuMax	1395811	34916	482441	19016	3
RPMI_H suero	1267804	55027	329124	14915	4
RPMI_L suero	2134223	18391	356831	2110	6
MIX	1771435	1053	443144	1320	4



Medio de ensayo 72 horas	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
AlbuMax	1430567	4208	479210	3303	3
RPMI_H suero	1358335	30085	349827	9529	4
RPMI_L suero	2204686	123442	354493	22052	6
MIX	1808546	43978	445969	9152	4

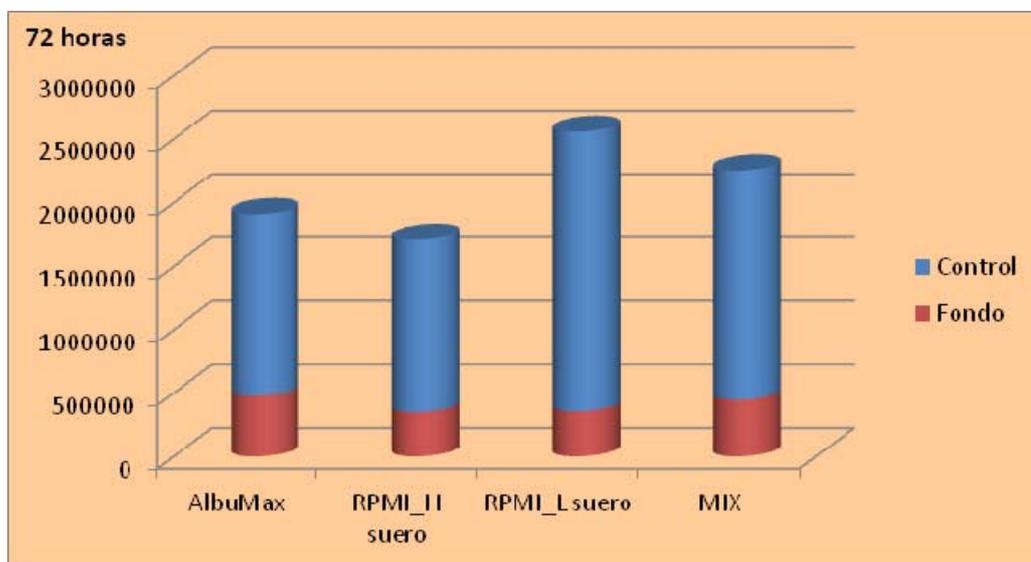
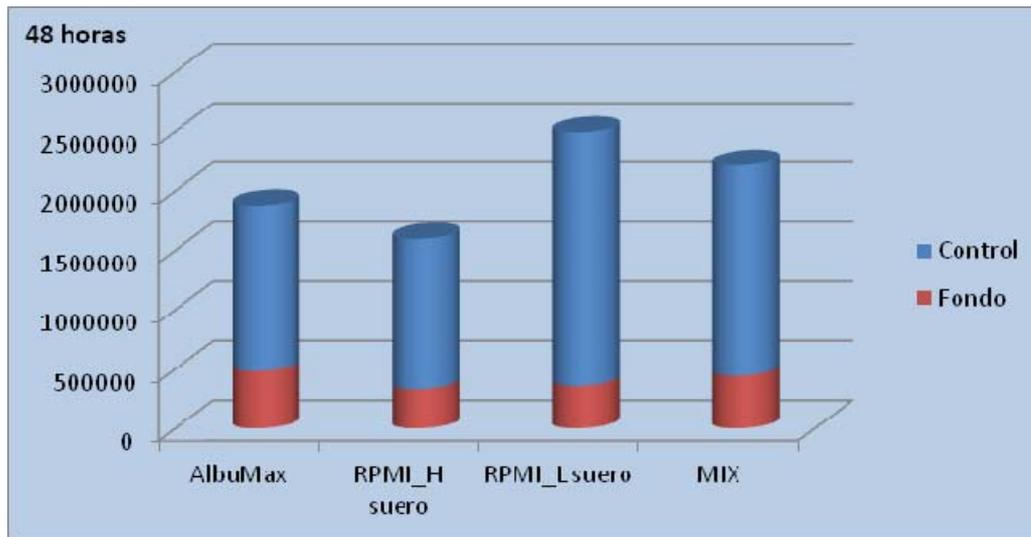


Figura 44. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (RFUs) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de reducción del PrestoBlue

El ensayo de reducción del PrestoBlue presenta valores de fondo extremadamente altos lo que hace disminuir ostensiblemente la proporción entre el control y éstos. A pesar de ello, los resultados fueron muy consistentes y fiables. De nuevo, la señal es estable en el tiempo indicando que el estado metabólico de los gametocitos a 72 horas es tan bueno como a 48 horas. Se aprecia un incremento significativo de señal en las muestras incubadas en medio RPMI_L suero sobre los demás. Este método es poco sensible y se necesita una cantidad alta de gametocitos por muestra, haciendo laboriosa su producción para los experimentos.

3.3.7.4. Ensayo de contenido de LDH: controles

Los resultados se presentan en la **Tabla 24** y su representación gráfica en la **Figura 45**.

Tabla 24. Señal del control y del fondo del ensayo de contenido de LDH y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas. Los valores de media (expresados como unidades de absorbancia) y su desviación estándar corresponden a dos réplicas

Medio de ensayo	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
48 horas					
AlbuMax	0,767	0,127	0,375	0,041	2,0
RPMI_H suero	0,688	0,148	0,369	0,113	1,9
RPMI_L suero	0,700	0,045	0,502	0,050	1,4
MIX	0,524	0,076	0,147	0,138	3,6
72 horas					
AlbuMax	0,629	0,015	0,175	0,023	3,6
RPMI_H suero	0,458	0,046	0,170	0,011	2,7
RPMI_L suero	0,679	0,017	0,336	0,014	2,0
MIX	0,474	0,018	0,167	0,000	2,8



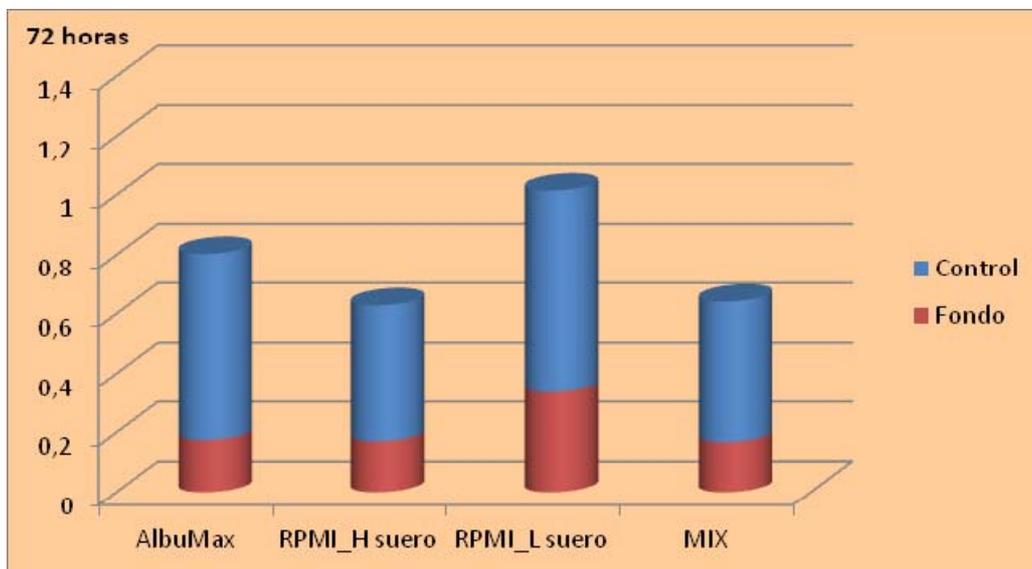
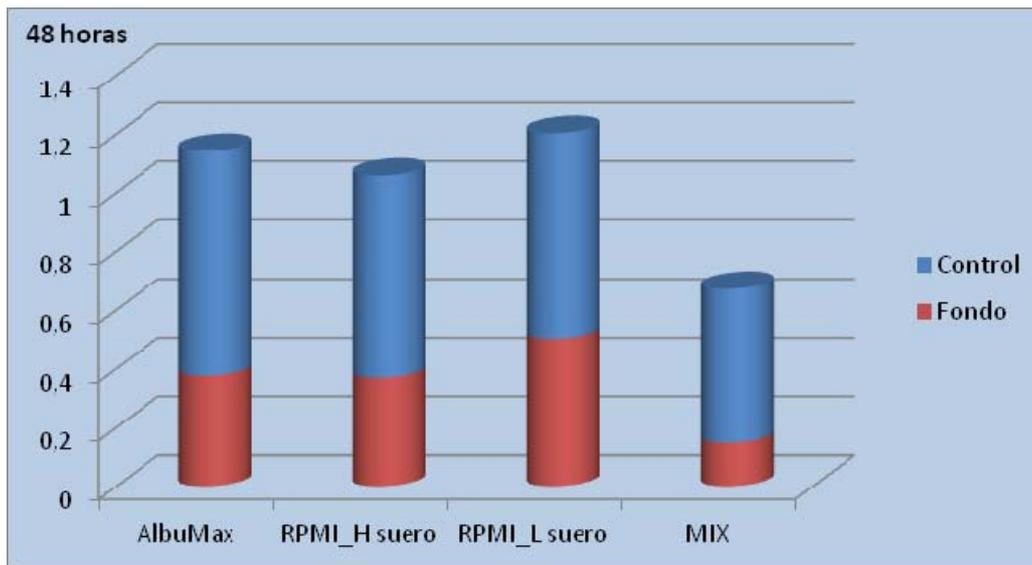


Figura 45. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (absorbancia) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de contenido de LDH

El método de medida de LDH muestra valores de fondo muy altos haciendo que el cociente entre control y fondo disminuya de manera similar al método de reducción de PrestoBlue. Esta señal de fondo debe provenir de la LDH liberada por los eritrocitos ya que pruebas realizadas con muestras lisadas a tiempo cero ofrecen señales de fondo del orden de 0,06 mientras que las procedentes de muestras tratadas con epoxomicina (con eritrocitos viables) arrojan valores alrededor de 0,4. El hecho de que se añada a la reacción APAD⁺ y que la LDH de *Plasmodium* utilice más eficientemente este cofactor que el NAD⁺ debería hacer que los valores de fondo fueran bajos, pero los resultados obtenidos no van en esa línea. Este racional se cumple para formas asexuales del



parásito, que se dividen activamente y alcanzan contenidos de LDH muy altos en los controles distanciándose significativamente de los valores de fondo más que en el caso de los gametocitos, que por ser formas quiescentes, se comportan de manera distinta.

De los resultados obtenidos no se desprende una diferencia clara entre medios ni tiempos.

Otra consideración importante que hay que tener en cuenta con este método es que la cantidad de gametocitos por pocillo necesaria para alcanzar una señal suficiente, es muy alta; no es un método sensible. Esto complica la realización de los experimentos ya que hay que producir muchos gametocitos y puede estar relacionado también con los valores de fondo altos ya que las muestras llevan bastantes eritrocitos al no diluir apenas la suspensión inicial de parásitos.

3.3.7.5. Ensayo de análisis de imagen-Opera: controles

La denominación de “Opera”, que se aplicará para el método de análisis de imagen en futuras ocasiones por ser un término más breve, responde al nombre del equipo con el que se procesan las muestras “Opera QEHS microplate confocal imaging system” de PerkinElmer. Los resultados se presentan en la **Tabla 25** y su representación gráfica en la **Figura 46**.

Tabla 25. Señal del control y del fondo del ensayo de análisis de imagen (Opera) y la proporción entre ambos, en placas incubadas durante 48 y 72 horas. Los valores de media (expresados como número de parásitos contabilizados) y su desviación estándar corresponden a dos réplicas excepto para los medios AlbuMax y MIX para las que sólo hay un resultado

Medio de ensayo 48 horas	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
AlbuMax	160	-	24	-	7
RPMI_H suero	116	1	2	0	74
RPMI_L suero	156	16	6	0	27
MIX	171	-	16	-	11

Medio de ensayo 72 horas	Control vehículo		Fondo		Control/Fondo
	Media	SD	Media	SD	
AlbuMax	125	-	19	-	7
RPMI_H suero	70	5	1	1	61
RPMI_L suero	82	10	5	0	18
MIX	121	-	10	-	12



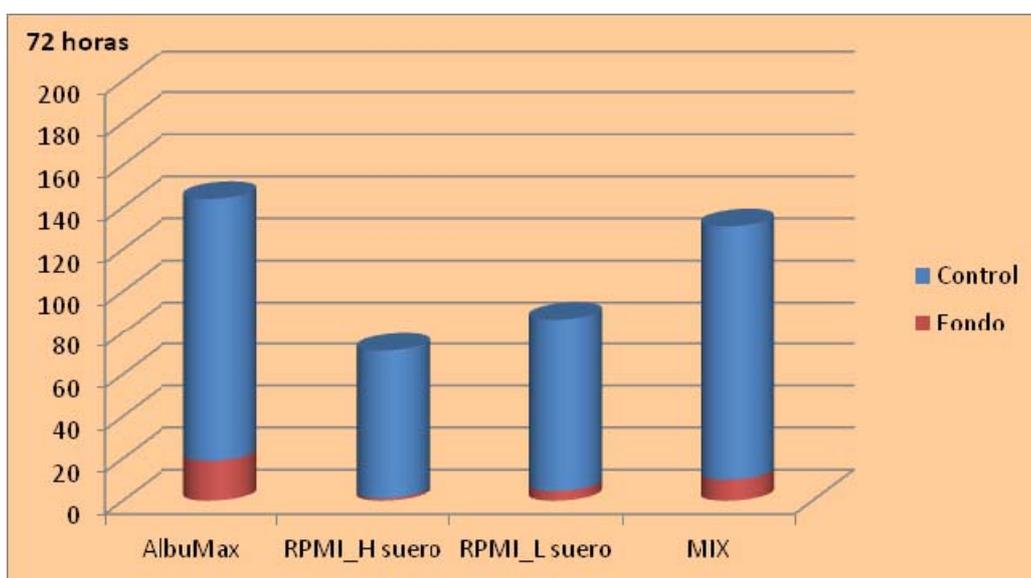
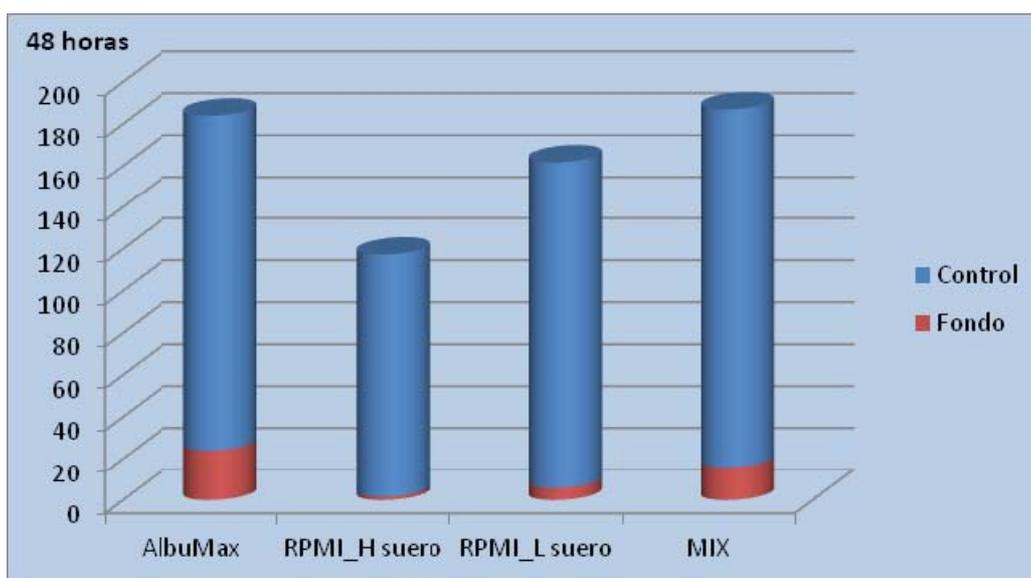


Figura 46. Representación gráfica de las señales del control y del fondo (número gametocitos) en los cuatro medios testados, a 48 y 72 horas de incubación, para el ensayo de análisis de imagen (Opera)

En el método de análisis de imagen (Opera) se observa una disminución del número de gametocitos identificados por el algoritmo a lo largo del tiempo. Por este motivo ha sido necesario comenzar con números más altos de gametocitos a tiempo cero para los medios AlbuMax y MIX ya que la señal tras la exposición al producto era demasiado baja para ser considerada válida. No es posible comparar entre medios ya que los datos mostrados corresponden a dos densidades celulares iniciales diferentes;



una más alta para los medios AlbuMax y MIX y otra más baja para los dos medios restantes.

Los valores de fondo son muy bajos gracias al buen diseño del algoritmo que permitió distinguir perfectamente los gametocitos con morfología apropiada de otras formas como eritrocitos o gametocitos con morfología alterada. Esto proporciona cocientes entre señal de control y de fondo aceptables si bien queda patente que en los medios donde desaparecen los gametocitos a un ritmo más rápido, también es más baja esta proporción.

En base a los datos obtenidos por análisis de imagen, parece existir una diferencia en el estado de los gametocitos según el medio de ensayo en que se incuban si bien esta afirmación entraría en conflicto con lo observado en los otros 4 métodos metabólicos estudiados anteriormente, en los que la señal es bastante estable a lo largo del tiempo y, salvo mínimas diferencias, presenta un comportamiento muy parecido independientemente del medio en que se han incubado los gametocitos.

En posteriores capítulos (3.3.10.) se van a describir algunos experimentos destinados a obtener más información sobre estas observaciones.

3.3.8. Valores de Z-prima obtenidos en los 5 métodos

Se calcularon los valores medios del parámetro Z-prima para los diferentes métodos, medios y tiempos. Esta medida (que fue definida en el punto 3.1.3.) refleja la calidad del ensayo.

En la **Tabla 26** se presentan los valores de Z-prima para cada caso.

Tabla 26. Valores del parámetro de calidad Z-prima para los 5 métodos, 4 medios de ensayo y 2 tiempos de incubación

Medio	Réplica	48 horas									
		ATP		Luciferasa		PrestoBlue		LDH		Opera	
		Valor	Media	Valor	Media	Valor	Media	Valor	Media	Valor	Media
AlbuMax	1	0,89	0,89	0,45	0,45	0,94	0,93	0,66	0,65	0,38	0,38
	2	0,89		0,45		0,91		0,63		-	
RPMI_H suero	1	0,89	0,87	0,65	0,68	0,91	0,90	-1,89	-	0,43	0,48
	2	0,85		0,70		0,88		0,65		0,53	
RPMI_L suero	1	0,84	0,86	0,71	0,71	0,94	0,94	0,42	-	0,58	0,58
	2	0,87		0,71		0,93		-0,64		0,57	
MIX	1	0,87	0,86	0,69	0,70	0,87	0,89	0,91	0,91	0,43	0,43
	2	0,85		0,70		0,90		0,91		-	



Medio	Réplica	72 horas									
		ATP		Luciferasa		PrestoBlue		LDH		Opera	
		Valor	Media	Valor	Media	Valor	Media	Valor	Media	Valor	Media
AlbuMax	1	0,90	0,90	0,63	0,66	0,93	0,94	0,82	0,54	0,39	0,39
	2	0,89		0,68		0,94		0,26		-	
RPMI_H suero	1	0,80	0,83	0,75	0,73	0,91	0,90	0,51	0,59	0,54	0,48
	2	0,86		0,71		0,88		0,67		0,41	
RPMI_L suero	1	0,88	0,89	0,67	0,72	0,95	0,96	0,28	0,47	0,42	0,42
	2	0,89		0,76		0,97		0,65		0,41	
MIX	1	0,80	0,80	0,74	0,73	0,89	0,91	0,70	0,71	0,43	0,43
	2	0,80		0,71		0,92		0,72		-	

El cálculo del parámetro Z' revela un excelente comportamiento de todos los métodos empleados. Tan sólo se pueden destacar dos valores anómalos en el ensayo de contenido de LDH a tiempo 48 horas, que figuran en rojo, y que se desvían mucho del resto por lo que no se considera que se puedan tener en cuenta para calcular la media en esos casos. El motivo de estos valores tan bajos es la escasa diferencia entre la señal del control y del fondo, lo que ocurre especialmente en el método de LDH.



3.3.9. Análisis de los datos

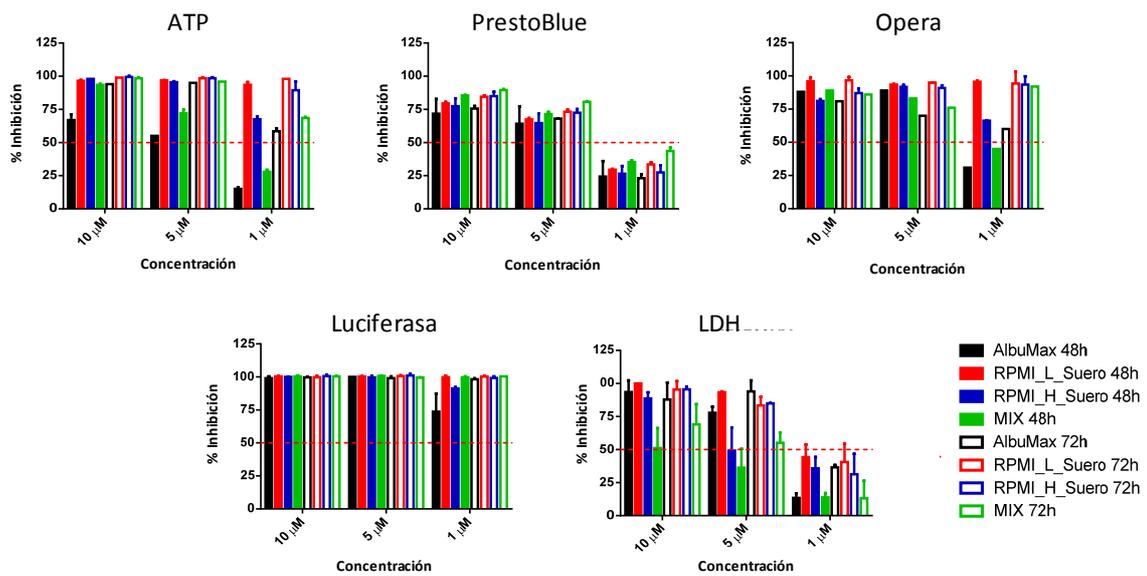
3.3.9.1. Diagramas de barras y tablas de porcentajes de inhibición

Hasta este punto, se han recogido muchos datos porcentuales (**Tablas 15-19**) en distintas condiciones experimentales que se deben analizar e interpretar. La inclusión de datos de IC_{50} hubiera ofrecido un estudio más concluyente, pero el volumen de trabajo que representa quedó fuera del alcance de esta investigación.

En general, los diferentes métodos ofrecieron resultados muy parecidos y sólo en determinados casos aparecieron valores discordantes, relacionados con la asociación método-medio.

Los resultados de las **Tablas 15-19** fueron analizados identificando como compuestos positivos aquellos que inhibieron igual o más del 45% del control. Se ha representado, para cada uno de los compuestos ensayados, gráficos de barras de los porcentajes de inhibición alcanzados para cada uno en las diferentes condiciones experimentales ensayadas para cada marcador (ATP, PrestoBlue, Análisis de imagen-Opera, Luciferasa y LDH). Estos resultados se muestran también en las correspondientes tablas que reflejan porcentajes de inhibición por medio de ensayo (AlbuMax, RPMI_H suero, RPMI_L suero y MIX). Aparecen marcados en color verde aquellos puntos que superan el punto de corte mencionado (45% inhibición). Estos datos se pueden encontrar en las **Figuras 47 a 70**.





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	67	94	101	101	78	76	94	88	88	81
5	55	95	101	100	73	68	78	95	89	70
1	15	59	74	98	32	23	14	36	31	60

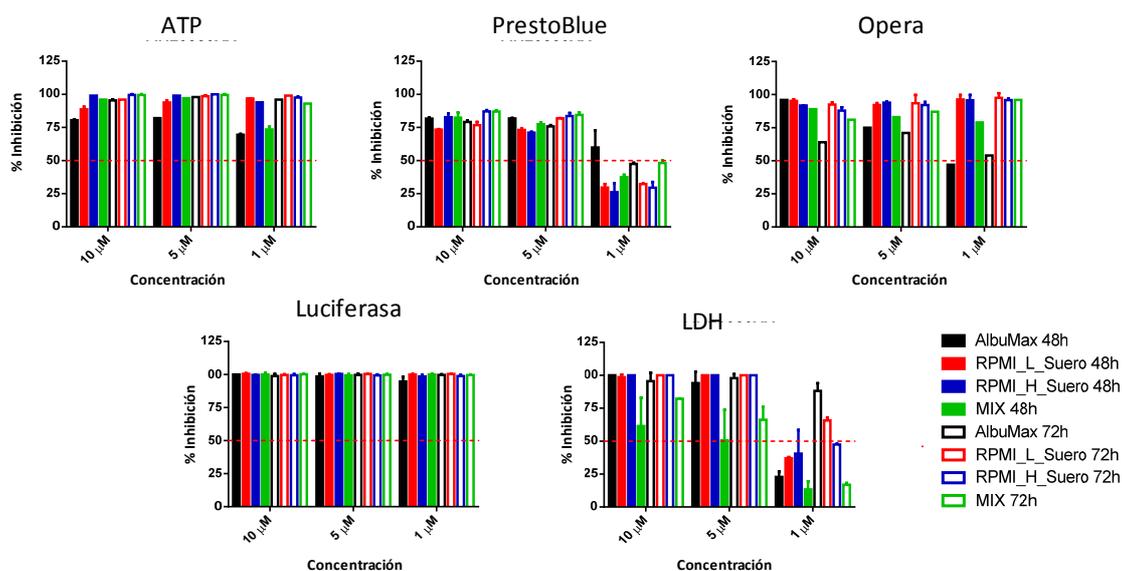
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	98	99	101	101	77	85	89	96	81	87
5	95	99	100	101	65	73	49	85	92	91
1	67	90	91	99	26	28	36	31	66	94

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	99	100	100	80	85	111	96	96	97
5	97	99	100	101	67	73	94	83	93	95
1	93	98	100	100	30	34	44	41	96	94

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	94	98	100	100	85	90	51	62	89	86
5	72	96	101	100	71	81	36	47	83	76
1	28	68	100	100	35	44	14	8	45	92

Figura 47. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125521





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	80	95	103	99	81	79	111	97	96	64
5	82	98	101	100	80	76	97	102	75	71
1	69	96	95	100	50	47	23	88	47	54

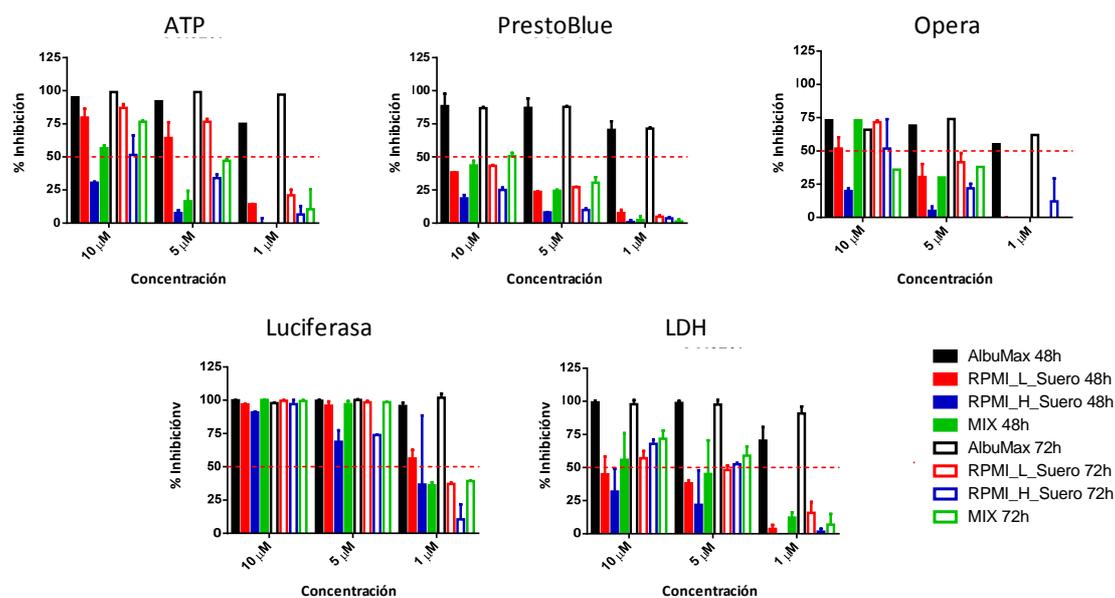
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	100	100	100	83	87	117	104	92	88
5	99	100	100	99	71	84	116	103	94	92
1	94	98	99	99	26	30	41	47	96	96

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	89	96	101	100	73	77	101	103	95	92
5	94	99	100	100	73	82	122	113	92	93
1	97	99	100	100	30	32	37	66	96	98

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	100	100	101	82	87	62	75	89	81
5	97	100	100	100	77	84	51	61	83	87
1	73	93	100	100	38	48	13	12	79	96

Figura 48. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125520





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	95	99	102	98	82	87	100	100	73	66
5	92	99	100	101	82	88	99	102	69	74
1	75	97	96	102	66	71	70	91	55	62

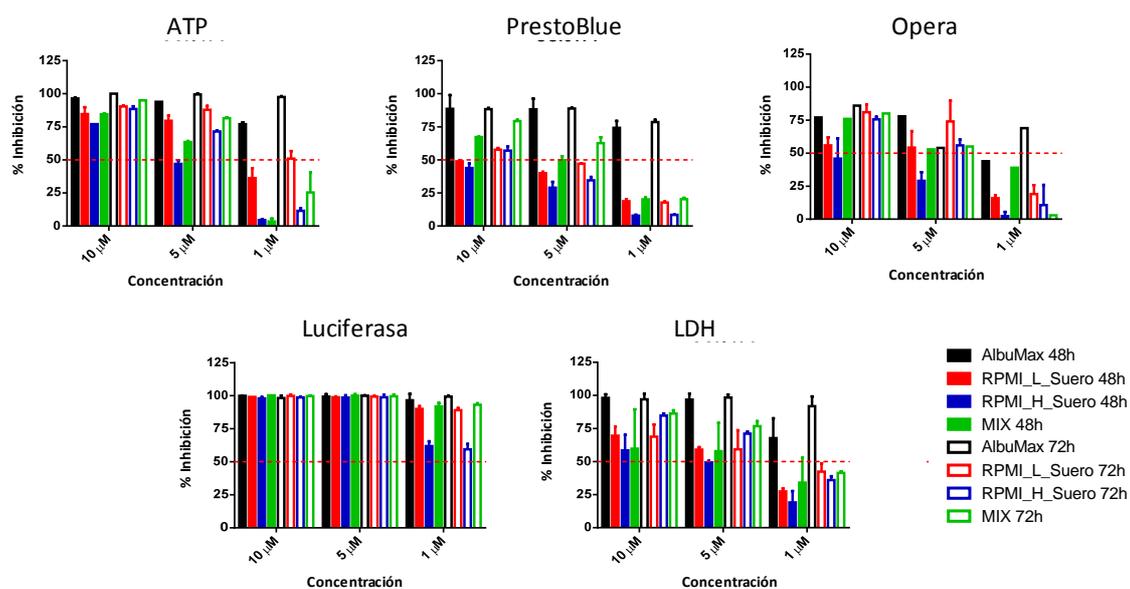
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	30	51	91	97	19	25	32	68	86	83
5	7	34	69	74	8	10	22	52	68	83
1	0	6	73	10	0	4	0	0	79	93

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	80	87	97	100	38	43	45	57	97	91
5	64	76	96	98	24	27	38	48	93	93
1	14	21	56	37	8	5	4	16	94	93

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	56	77	100	99	44	50	56	64	73	36
5	16	47	97	99	25	30	45	52	30	38
1	0	4	36	39	2	1	12	4	0	0

Figura 49. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-131825





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	100	101	98	81	88	99	99	77	86
5	94	99	99	101	82	89	98	102	78	54
1	77	98	97	100	72	79	68	92	44	69

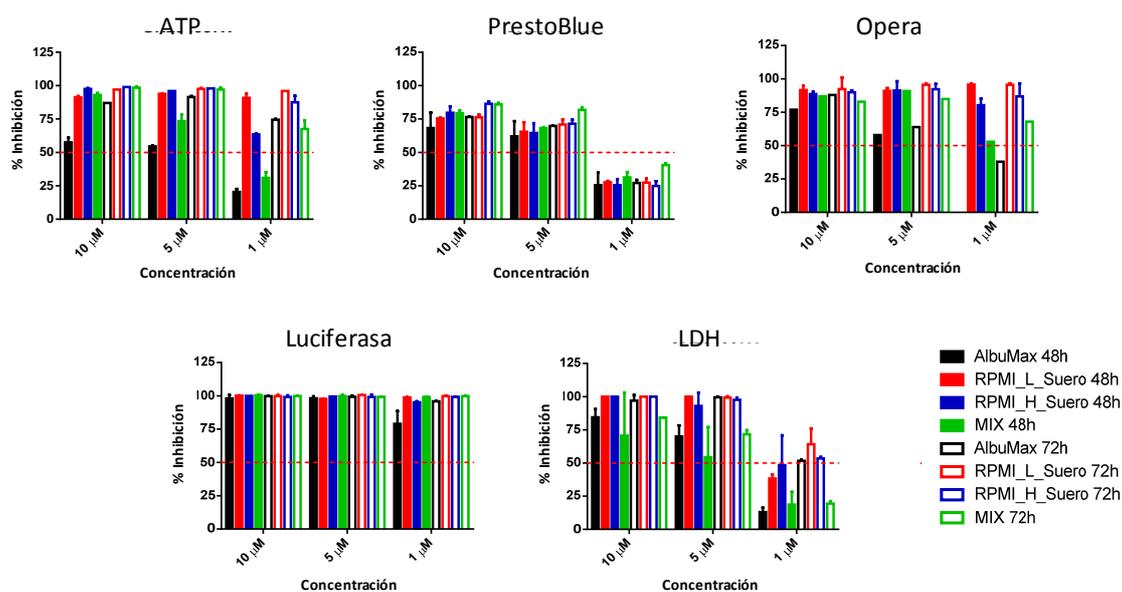
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	77	89	98	99	44	57	59	85	46	76
5	47	72	99	99	29	35	49	71	29	56
1	5	11	62	60	8	8	19	36	0	5

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	85	91	99	100	49	58	70	69	56	81
5	80	88	99	99	40	47	59	59	54	74
1	36	51	90	89	19	18	27	42	16	19

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	84	95	100	100	67	79	60	82	76	80
5	64	81	100	100	50	63	58	69	53	55
1	3	25	92	93	20	20	34	37	39	3

Figura 50. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125531





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	58	87	100	101	75	77	85	100	77	88
5	54	91	98	100	70	70	70	103	58	64
1	21	74	79	96	32	27	13	52	0	38

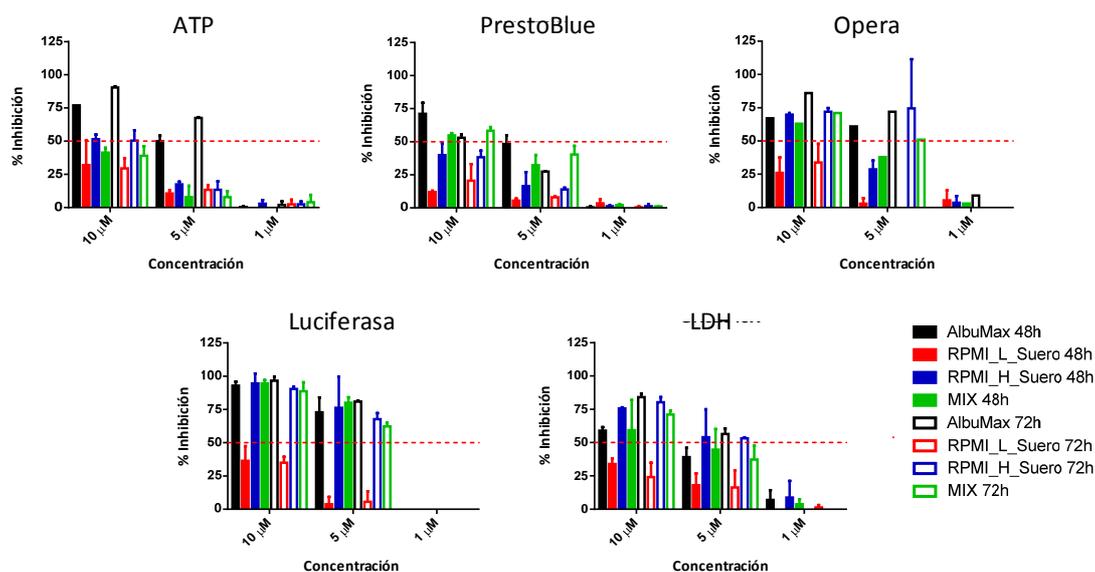
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	98	99	102	100	80	87	115	109	89	90
5	96	98	99	99	64	71	100	98	91	92
1	64	87	95	99	25	25	48	53	80	87

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	92	97	101	100	75	76	106	108	92	92
5	94	97	98	101	66	71	110	106	91	96
1	91	96	99	100	28	27	38	64	96	96

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	93	98	100	100	79	86	71	74	87	83
5	74	97	100	99	68	82	54	66	91	85
1	31	67	99	100	31	41	19	16	53	68

Figura 51. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125487





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	77	90	93	97	64	53	59	84	67	86
5	50	68	73	81	47	27	39	56	61	72
1	0	0	0	0	0	0	7	0	0	9

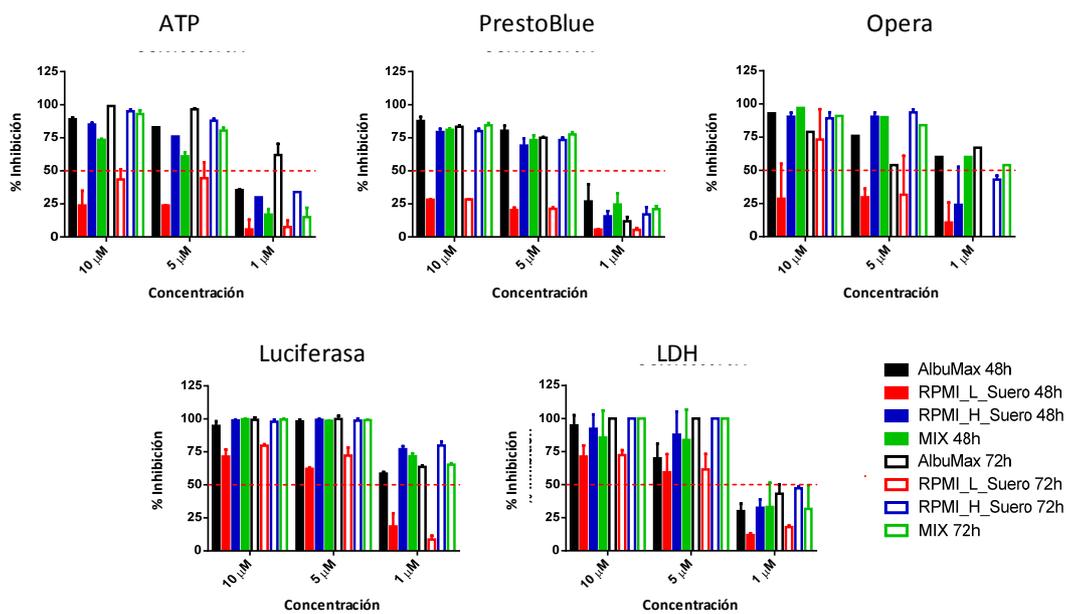
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	51	50	95	90	40	38	76	80	70	72
5	18	13	76	68	16	14	54	53	29	74
1	3	3	0	0	1	1	5	0	1	0

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	32	29	36	35	12	21	34	24	26	34
5	11	14	4	6	5	8	18	16	2	0
1	0	2	0	0	3	0	0	0	3	0

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	42	39	95	89	55	58	59	62	63	71
5	8	8	80	62	32	40	45	29	38	51
1	0	0	0	0	2	1	4	0	3	0

Figura 52. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-132071





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	89	99	95	99	84	83	95	114	93	79
5	83	97	98	100	79	75	70	107	76	54
1	36	62	59	64	19	12	30	43	60	67

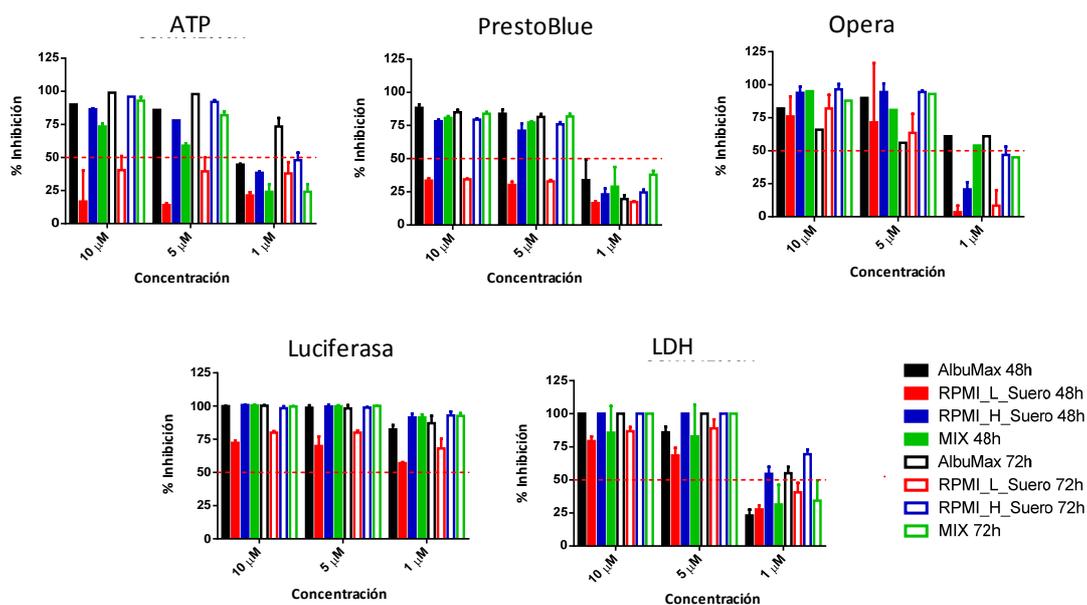
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	85	95	99	98	79	80	110	125	90	89
5	76	88	99	99	69	73	98	121	90	94
1	30	34	77	80	16	17	33	47	24	43

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	24	44	71	80	28	28	71	72	29	73
5	24	44	62	72	20	21	59	61	30	32
1	6	7	19	9	6	5	12	18	7	0

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	74	93	100	100	81	84	101	111	97	91
5	61	81	99	99	73	78	90	106	90	84
1	17	15	72	65	25	21	33	25	60	54

Figura 53. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125133





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	90	99	101	101	84	85	104	114	82	66
5	86	98	99	99	82	82	86	110	90	56
1	44	74	82	87	24	20	23	55	61	61

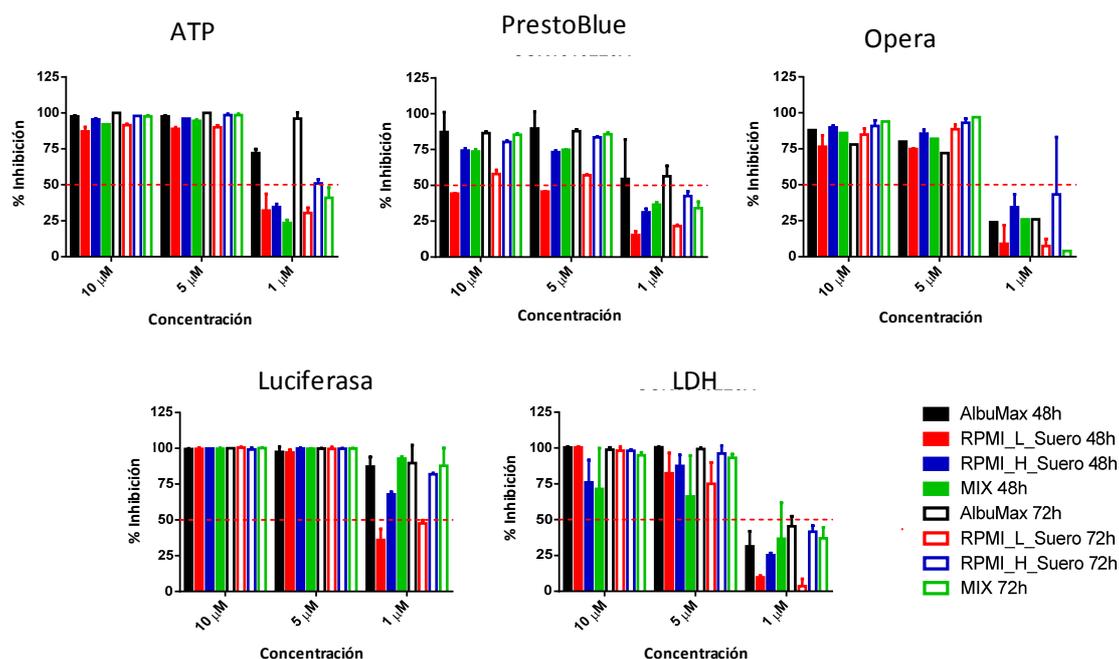
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	86	96	101	98	78	79	138	121	94	96
5	78	92	100	99	71	76	130	118	94	94
1	38	48	91	93	23	25	55	69	21	47

Concentración (μM)	RPMI L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	15	40	72	80	33	34	79	87	76	82
5	14	39	70	80	30	33	68	89	72	64
1	21	38	57	68	17	17	28	41	0	0

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	73	93	101	100	81	84	101	110	95	88
5	59	82	100	100	77	82	94	106	81	93
1	24	24	91	93	29	38	31	28	54	45

Figura 54. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125114





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	98	100	100	101	76	86	109	104	88	78
5	98	100	98	100	82	88	101	100	80	72
1	72	96	87	90	37	56	31	45	24	26

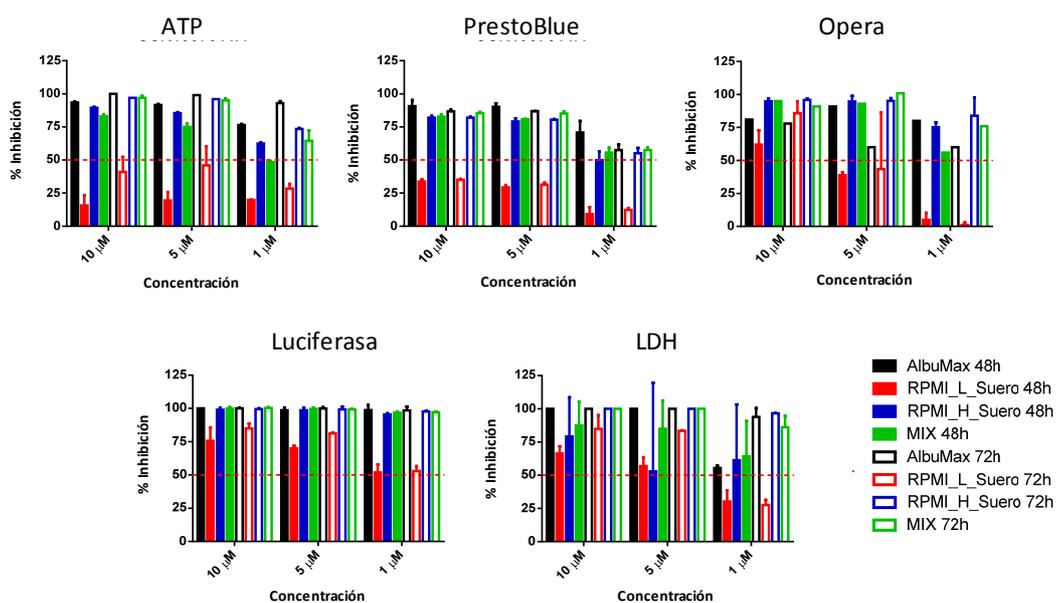
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	95	98	100	100	74	80	76	98	90	91
5	96	99	100	100	73	84	88	98	86	93
1	34	51	68	82	31	43	25	42	34	43

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	87	91	100	101	44	58	110	100	76	85
5	89	90	97	100	46	57	82	75	75	89
1	32	31	36	48	15	22	10	1	5	7

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	92	98	100	100	74	85	72	94	86	94
5	95	98	100	100	75	86	66	93	82	97
1	24	41	93	88	36	34	37	39	26	4

Figura 55. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-134315





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	94	100	102	101	86	87	118	117	81	78
5	92	99	99	100	89	87	112	116	91	60
1	76	93	99	99	66	58	56	94	80	60

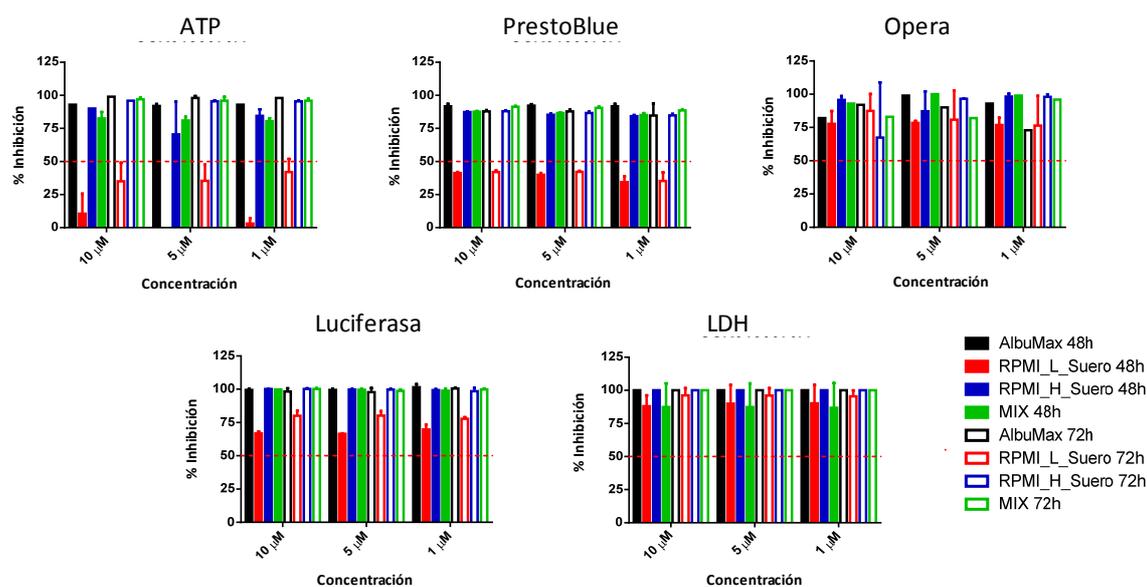
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	89	97	100	99	82	82	97	120	95	96
5	85	96	100	99	79	80	68	119	95	95
1	62	73	95	98	50	55	61	97	75	84

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	16	41	76	85	34	35	66	85	62	86
5	19	46	70	81	29	31	57	83	39	43
1	20	29	52	53	9	12	30	28	5	0

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	83	97	100	100	83	85	106	109	95	91
5	75	95	100	99	81	85	100	109	93	101
1	49	64	97	97	56	58	64	79	56	76

Figura 56. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-124791





Concentración (μM)	AbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	93	99	101	99	89	88	124	116	82	92
5	92	98	101	98	91	88	128	118	99	90
1	93	98	103	101	89	85	125	118	93	73

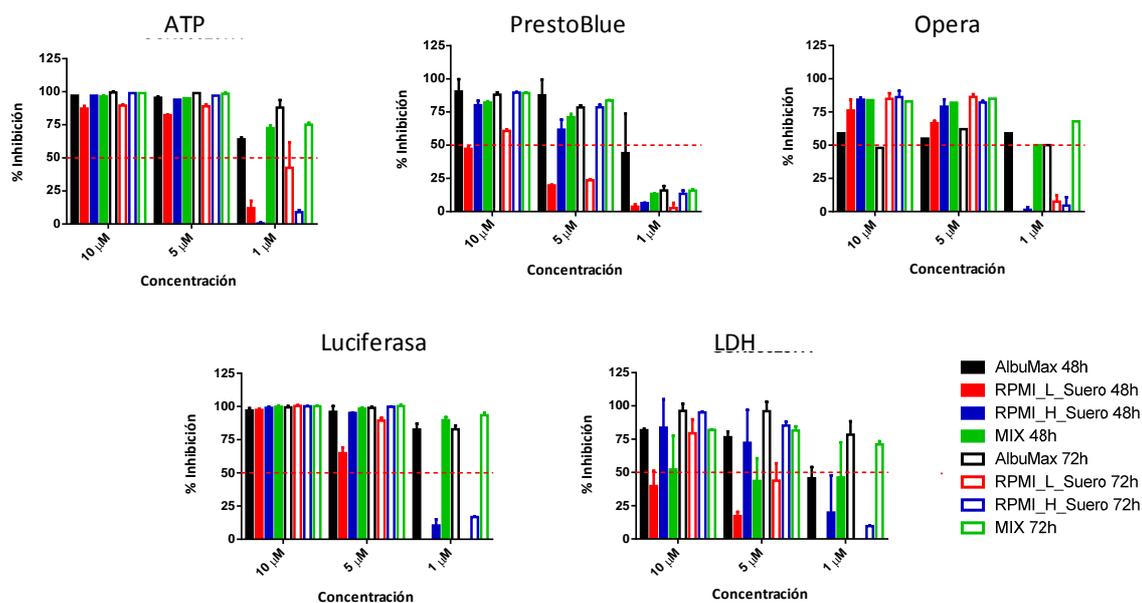
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	90	96	101	101	87	88	134	125	96	67
5	71	95	100	100	85	87	146	124	87	97
1	84	95	99	99	84	85	137	124	98	98

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	7	35	67	80	41	42	88	98	78	87
5	0	35	67	80	40	42	97	98	78	81
1	0	42	70	78	34	35	94	96	77	76

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	82	97	100	100	88	91	101	112	93	83
5	81	96	100	99	87	90	104	113	100	82
1	80	96	99	100	85	89	103	114	99	96

Figura 57. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto NITD609





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	100	97	100	83	88	82	98	59	48
5	96	99	96	99	79	79	76	96	55	62
1	64	88	83	83	26	16	46	78	59	50

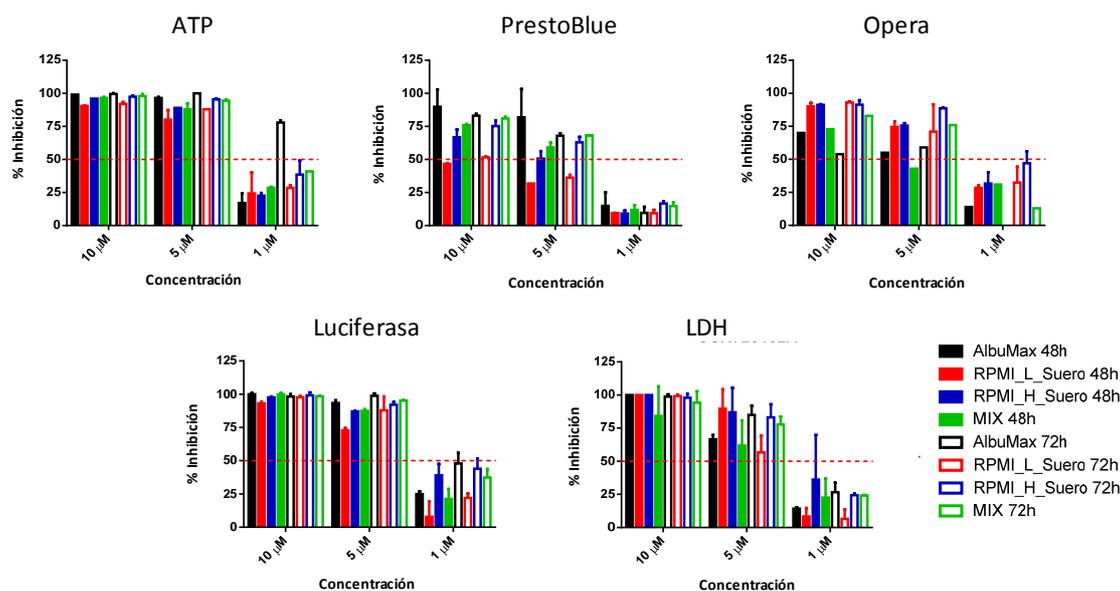
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	99	99	100	80	90	84	95	84	86
5	94	97	95	100	62	79	72	85	79	82
1	0	9	10	17	6	13	17	10	0	4

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	88	90	97	101	47	61	40	79	76	85
5	83	89	65	89	20	24	17	44	66	86
1	12	42	0	0	4	2	0	0	0	7

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	99	100	100	82	89	52	84	84	83
5	95	98	98	100	71	84	44	81	82	85
1	73	75	90	93	13	16	46	51	50	68

Figura 58. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-136307





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	100	100	98	81	83	125	103	70	54
5	97	100	93	99	68	68	67	85	55	59
1	17	78	25	48	10	10	14	27	14	0

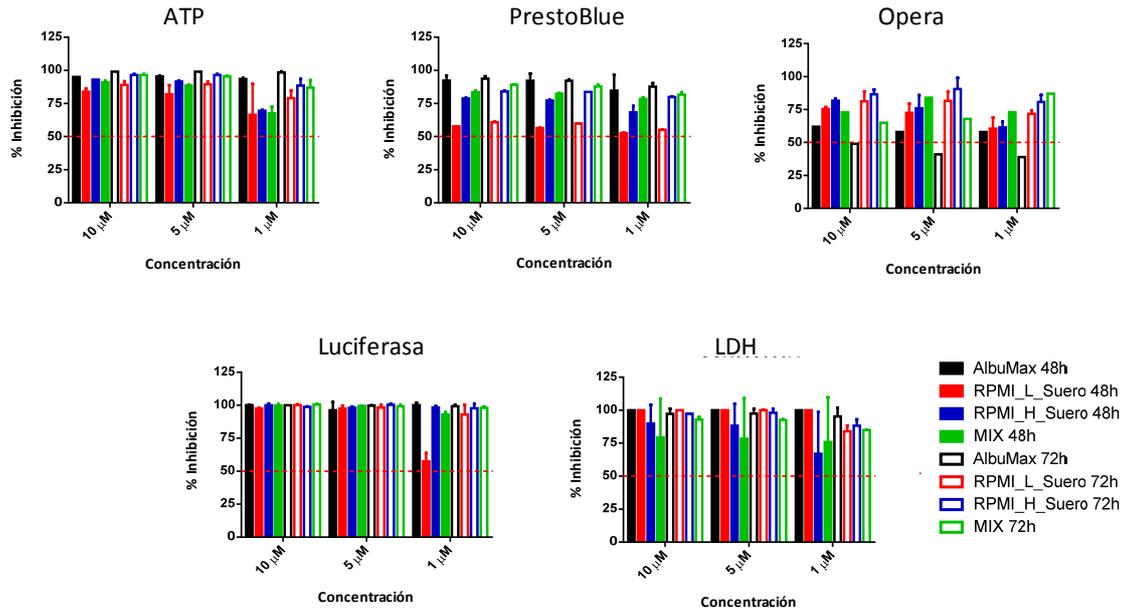
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	97	98	99	67	75	122	100	100	91
5	89	95	87	92	51	63	93	83	83	89
1	23	38	39	44	9	17	36	24	24	47

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	90	92	93	98	47	52	155	103	90	93
5	80	88	73	88	32	36	92	57	75	71
1	24	28	8	22	9	9	8	6	29	32

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	98	100	98	76	81	93	93	73	83
5	88	94	88	95	59	68	62	76	43	76
1	29	41	21	37	12	15	23	22	31	13

Figura 59. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-136642





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	95	99	101	100	88	94	122	99	62	49
5	96	99	96	101	87	92	122	100	58	41
1	94	98	100	101	76	88	111	97	58	39

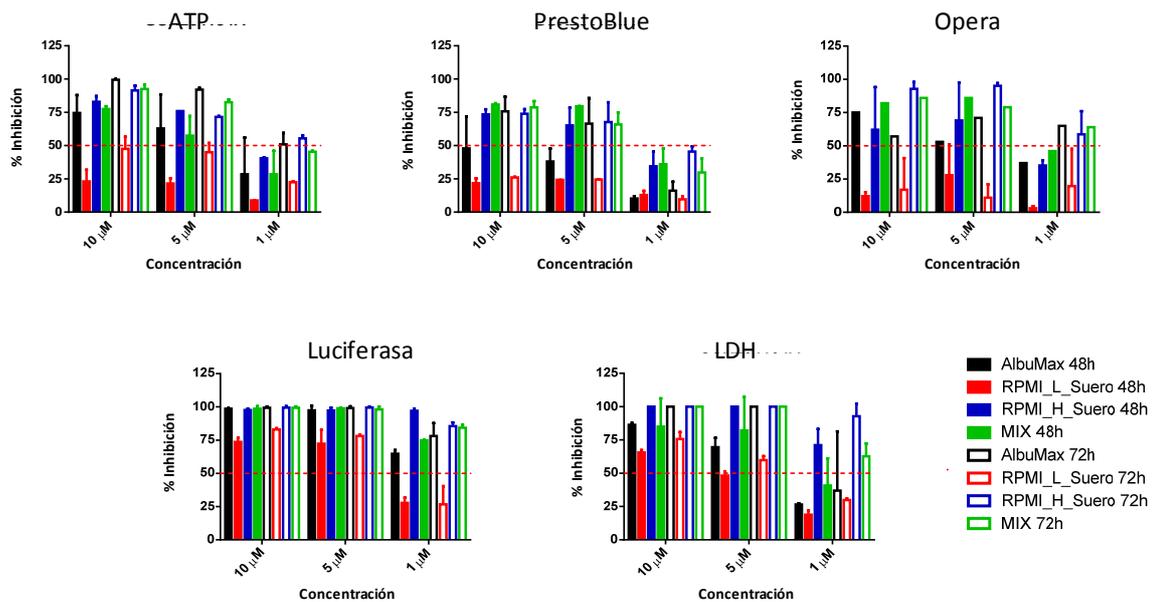
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	93	96	100	99	79	84	94	97	82	87
5	92	96	98	100	77	84	90	98	76	91
1	70	88	98	98	68	80	67	88	62	81

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	84	89	98	100	58	61	141	107	75	81
5	82	89	97	98	57	60	134	100	73	82
1	67	79	57	93	53	55	110	84	60	72

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	91	97	100	101	84	89	84	95	73	65
5	88	96	99	99	82	88	82	94	84	68
1	68	87	93	98	78	82	76	87	73	87

Figura 60. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-124436





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	74	99	99	100	57	76	86	112	75	57
5	63	92	97	99	41	66	69	106	53	71
1	28	51	65	78	15	16	26	37	37	65

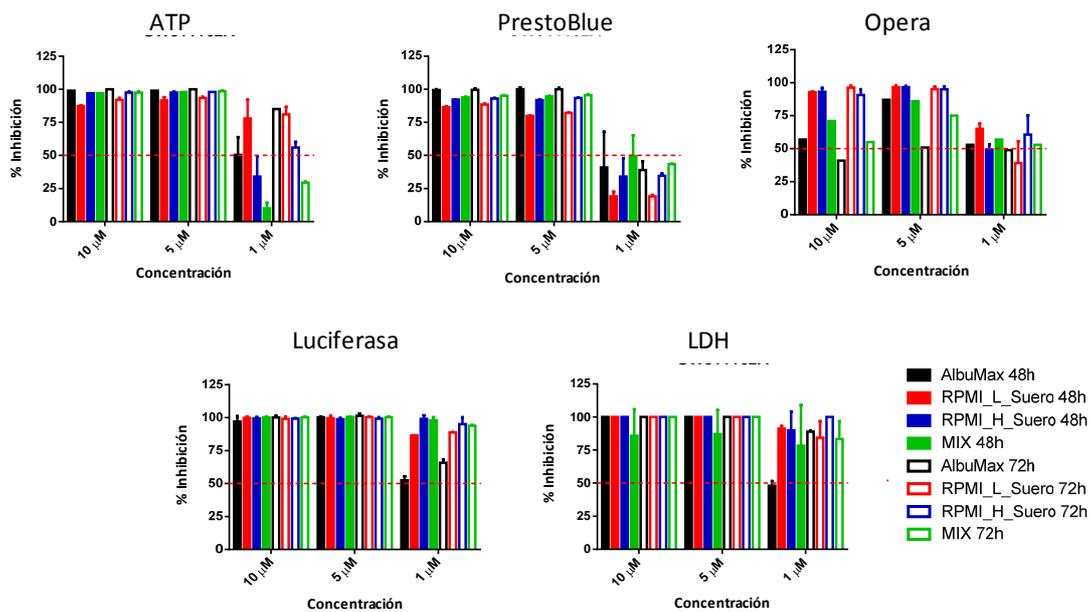
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	83	92	98	100	73	74	123	123	62	93
5	76	72	97	100	65	68	114	120	69	95
1	40	55	97	86	35	46	71	93	35	59

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	23	47	74	83	22	26	66	76	12	13
5	22	45	72	78	24	25	48	60	28	11
1	9	23	28	27	13	10	19	30	3	0

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	78	93	99	99	81	79	102	109	82	86
5	57	82	99	98	80	66	87	103	86	79
1	29	45	75	84	36	30	41	58	46	64

Figura 61. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-123792





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	100	98	100	98	100	155	115	57	41
5	99	100	101	101	99	100	152	115	87	51
1	51	85	52	66	27	39	48	89	53	49

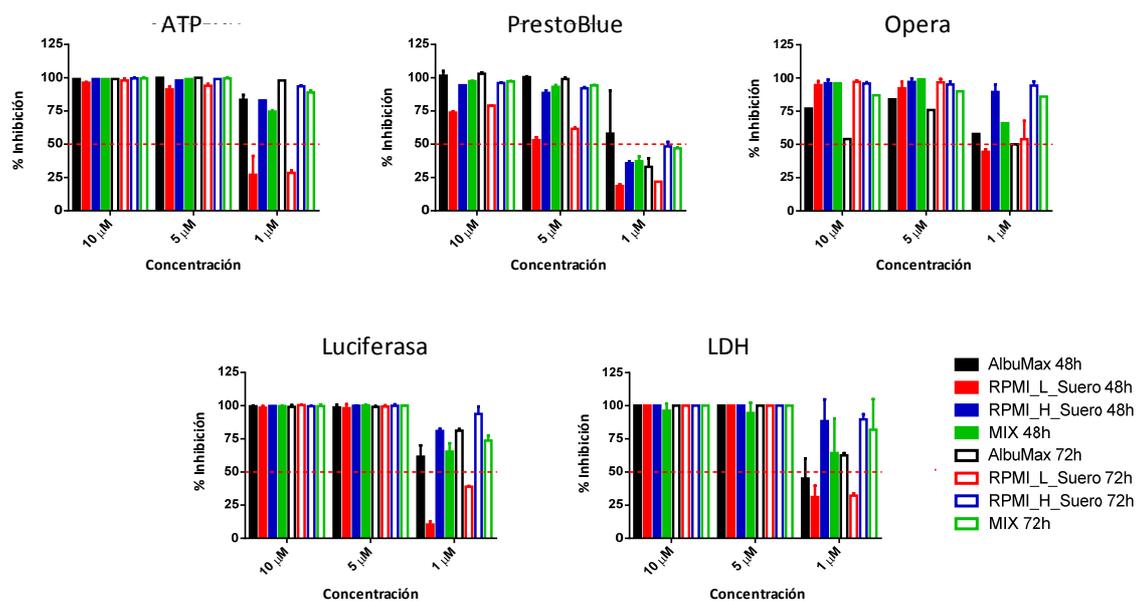
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	98	99	99	92	93	141	120	93	91
5	97	98	99	99	92	93	138	116	97	95
1	34	56	99	95	34	35	96	101	49	61

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	87	92	100	99	87	88	190	139	93	96
5	92	94	99	100	80	82	202	139	97	95
1	78	81	86	89	19	19	91	84	65	39

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	97	100	101	94	95	103	109	71	55
5	98	98	101	100	95	96	103	110	86	75
1	10	30	98	94	50	43	82	72	57	53

Figura 62. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-137442





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	99	101	99	102	103	173	120	77	54
5	100	100	99	99	99	99	163	120	84	76
1	84	98	62	81	37	33	45	63	58	50

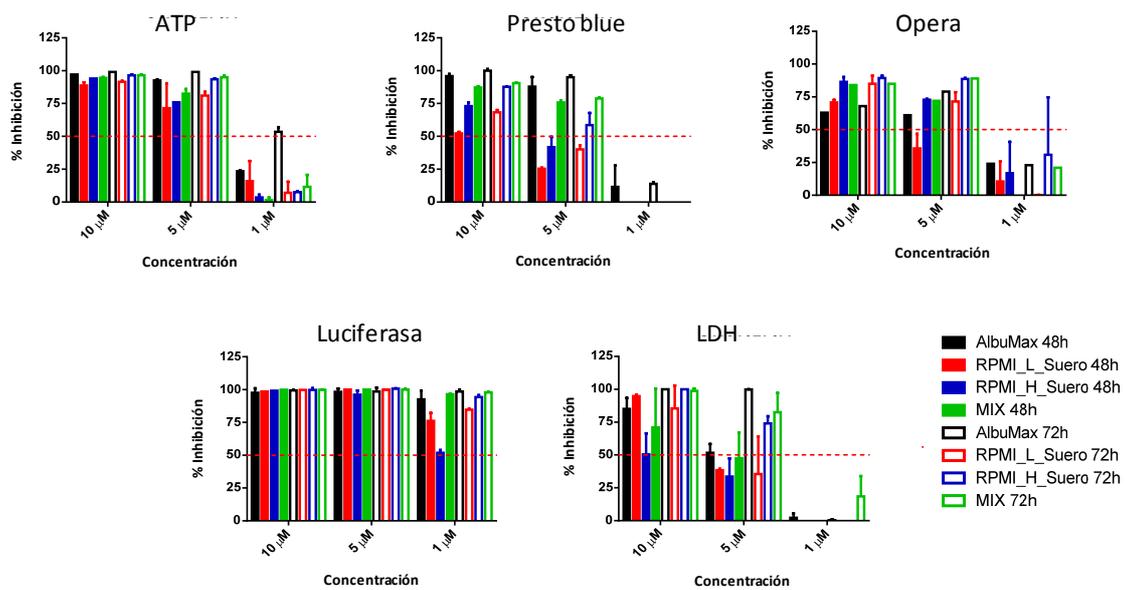
Concentración (μM)	RPMI_Hsuero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	99	100	100	94	96	174	133	96	96
5	98	99	101	100	89	92	162	129	97	95
1	83	94	81	94	36	48	97	90	90	94

Concentración (μM)	RPMI_Lsuero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	98	98	100	74	79	255	153	95	97
5	91	94	98	100	53	62	194	133	92	97
1	27	29	10	39	19	22	31	32	44	54

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	99	100	100	97	97	130	123	96	87
5	99	99	100	101	93	94	127	117	99	90
1	74	89	65	74	37	47	64	77	66	86

Figura 63. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-137453





Concentración (µM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	97	99	99	99	93	100	85	114	63	68
5	93	99	99	99	82	95	52	104	61	79
1	23	53	93	99	0	14	0	0	24	23

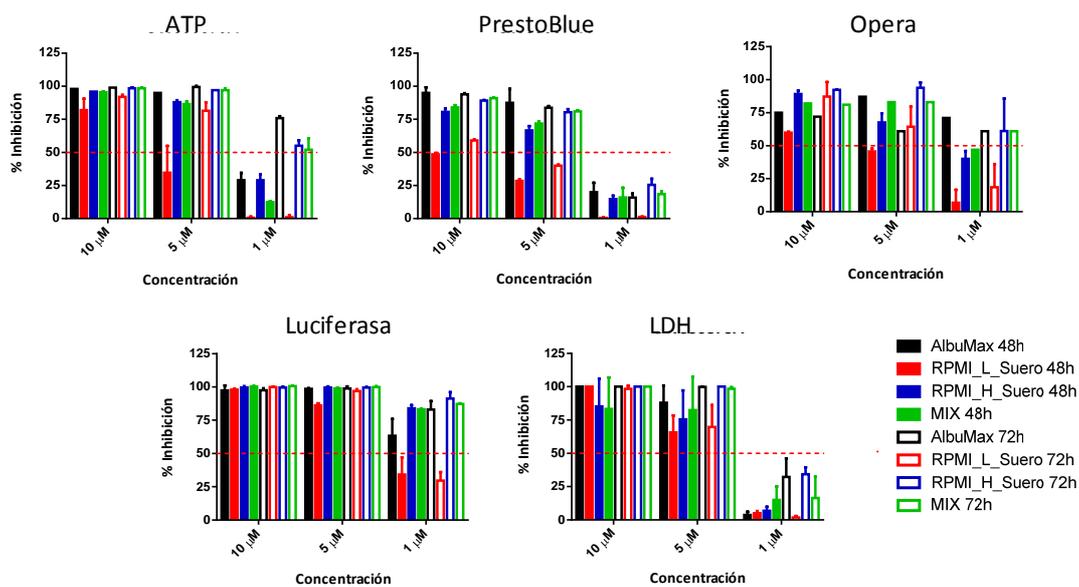
Concentración (µM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	94	97	99	100	73	88	50	106	86	89
5	76	94	96	101	42	59	34	74	73	89
1	4	8	52	94	0	0	0	0	17	31

Concentración (µM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	89	91	98	100	52	68	95	85	71	85
5	72	81	100	100	25	40	39	36	36	72
1	16	7	76	85	0	0	0	0	10	0

Concentración (µM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	94	97	100	100	87	91	71	101	84	85
5	83	95	101	100	76	79	48	84	72	89
1	0	11	97	98	0	0	0	14	0	21

Figura 64. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-137476





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	98	99	98	98	91	94	126	111	75	72
5	95	99	99	100	79	84	88	103	87	61
1	29	76	63	83	17	16	4	32	71	61

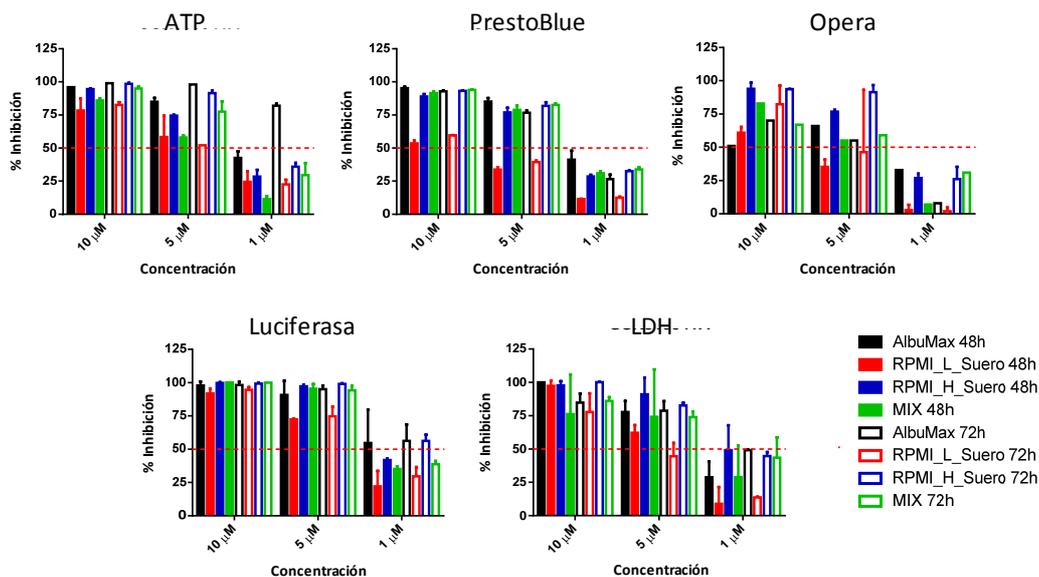
Concentración (μM)	RPMI H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	98	100	100	81	89	88	112	89	92
5	88	97	100	100	67	80	76	104	68	94
1	29	55	84	91	15	26	7	34	40	61

Concentración (μM)	RPMI L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	82	92	98	100	49	59	122	101	60	87
5	35	82	86	97	29	40	66	70	46	64
1	0	0	34	30	1	1	5	2	2	19

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	98	100	101	84	91	94	107	82	81
5	87	97	99	100	72	81	93	96	83	83
1	13	52	83	87	16	19	15	20	47	61

Figura 65. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-137569





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	99	97	99	93	93	107	85	51	70
5	85	98	87	95	80	77	78	79	66	55
1	43	82	37	56	36	26	29	49	33	8

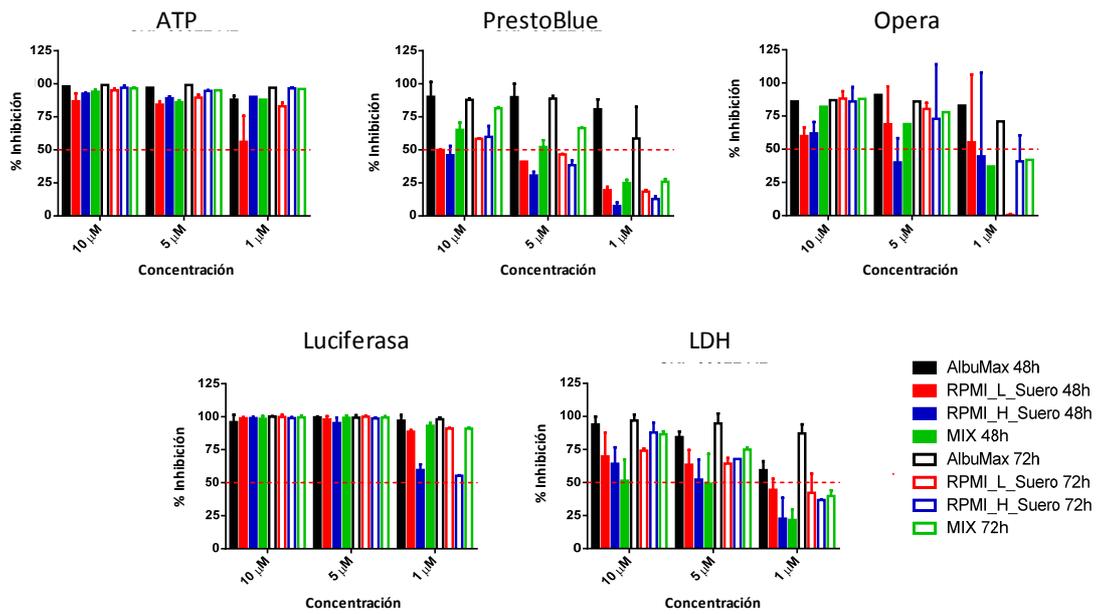
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	95	98	100	99	89	93	99	102	94	94
5	74	91	97	99	77	82	96	83	77	91
1	29	36	42	56	29	33	49	45	27	26

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	78	83	92	95	54	60	100	78	61	82
5	59	52	72	75	34	39	62	45	35	46
1	24	23	22	30	11	13	9	14	0	0

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	86	95	100	101	92	94	76	88	83	67
5	58	77	96	94	79	83	74	78	55	59
1	11	29	35	39	31	34	29	39	7	31

Figura 66. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-124478





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	61	99	96	101	81	88	94	97	86	87
5	29	98	101	99	82	89	84	95	91	86
1	80	78	99	98	75	59	59	87	83	71

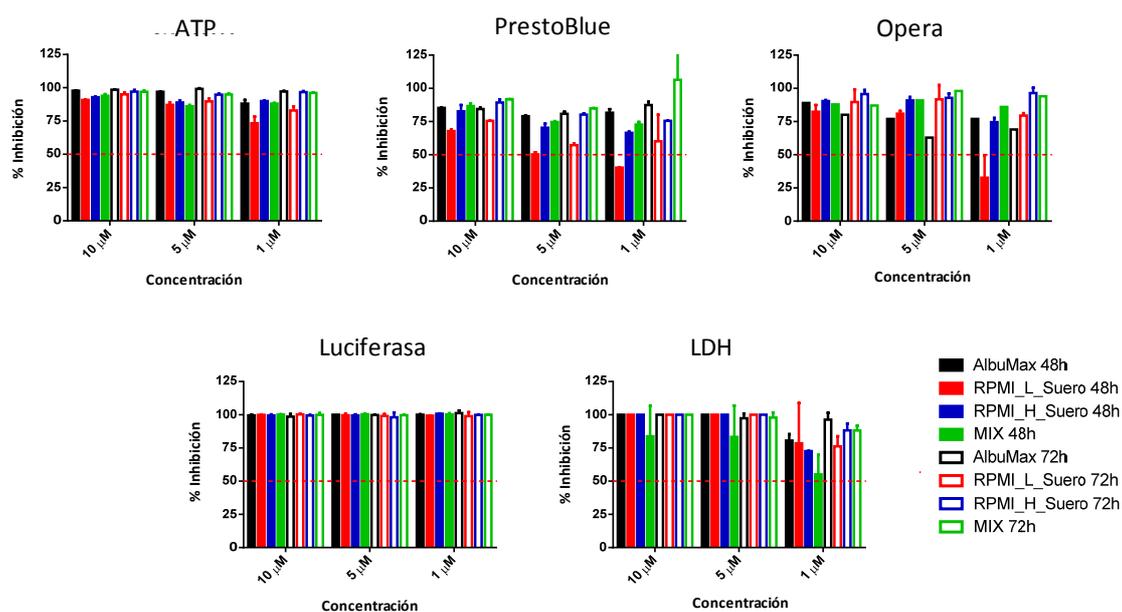
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	79	90	99	99	83	89	64	88	95	93
5	45	70	95	99	70	80	52	68	90	91
1	8	7	60	55	67	76	23	37	82	92

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	81	89	99	100	68	75	70	74	99	98
5	51	88	98	100	50	57	64	64	95	98
1	35	48	89	91	40	60	44	42	78	88

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	87	96	99	100	87	92	51	85	82	88
5	69	84	99	99	75	85	49	71	69	78
1	3	29	93	91	73	106	22	38	37	42

Figura 67. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-125849





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	98	99	99	100	85	84	123	107	89	80
5	97	99	102	101	79	81	109	102	77	63
1	88	97	101	102	82	87	81	97	77	69

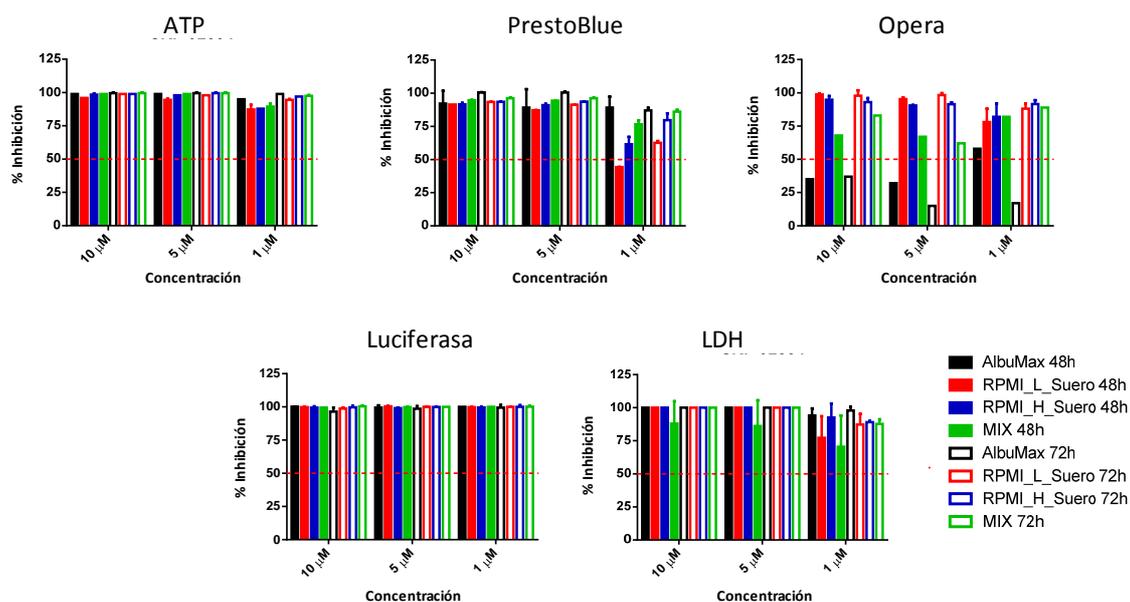
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	93	97	100	99	83	89	120	117	90	96
5	89	95	100	98	70	80	106	107	91	93
1	90	97	101	101	67	76	73	88	75	96

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	91	95	101	100	68	75	183	123	82	90
5	87	90	100	99	50	57	169	111	81	92
1	73	83	99	99	40	60	82	76	33	80

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	94	97	100	100	87	92	95	99	88	87
5	86	95	100	100	75	85	92	96	91	98
1	88	96	100	101	73	106	55	86	86	94

Figura 68. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-142246





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	99	101	96	99	101	148	116	35	37
5	99	99	99	99	99	100	143	117	32	15
1	95	99	102	99	83	87	94	102	58	17

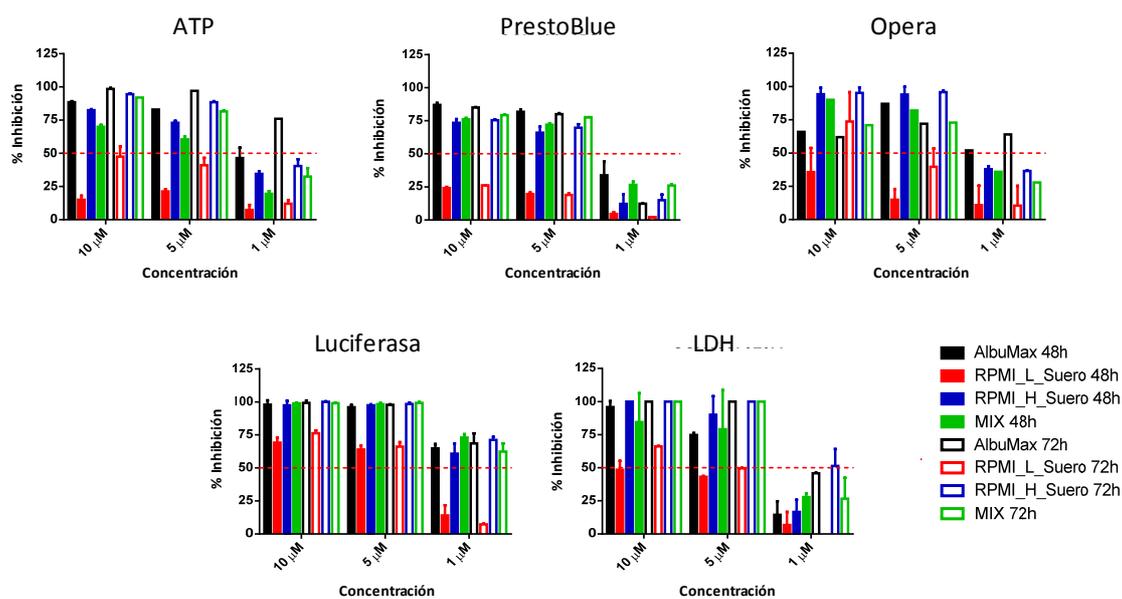
Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	99	99	100	92	93	143	121	95	93
5	98	100	99	100	91	94	123	114	90	91
1	88	97	100	100	61	80	104	89	82	92

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	96	99	100	99	92	93	193	139	99	98
5	95	98	101	100	87	91	157	125	95	98
1	88	94	100	100	44	63	77	87	78	88

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	99	100	99	100	95	96	107	112	68	83
5	99	99	101	101	94	96	99	108	67	62
1	89	97	102	100	77	86	71	87	82	89

Figura 69. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-142295





Concentración (μM)	AlbuMax									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	89	98	98	99	84	85	96	117	66	62
5	83	97	96	98	81	80	75	111	87	72
1	47	76	65	69	28	12	15	46	52	64

Concentración (μM)	RPMI_H suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	82	94	97	100	73	75	117	121	94	95
5	73	89	97	98	66	70	97	120	94	96
1	35	40	61	71	12	15	17	51	38	36

Concentración (μM)	RPMI_L suero									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	15	47	69	76	24	26	48	66	36	74
5	21	41	64	66	20	19	43	50	15	40
1	7	12	14	7	5	2	6	0	11	0

Concentración (μM)	MIX									
	ATP		Luciferasa		PB		LDH		Opera	
	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h	48 h	72 h
10	70	92	99	99	76	79	98	109	90	71
5	61	82	98	99	72	78	85	103	82	73
1	19	33	73	62	27	26	28	20	36	28

Figura 70. Representación gráfica y tablas de porcentajes para el compuesto TCMDC-124790



El número de productos con inhibición igual o superior al 45% fue registrado para cada combinación de condiciones experimentales (por ejemplo, una combinación puede ser: método ATP, medio AlbuMax, 10 μ M y 48 horas exposición), mostrándose los datos en la **Tabla 27**.

Tabla 27. Número de compuestos identificados como positivos en cada condición experimental y método

Concentración_tiempo	Medios	ATP	Luciferase	PB	LDH	Opera	Media medios
10 μ M_48h	AlbuMax	24	24	24	24	23	24
	MIX	23	24	23	24	24	24
	RPMI_L suero	17	23	15	22	20	19
	RPMI_H suero	23	24	21	23	24	23
Media métodos		22	24	21	23	23	22
5 μ M_48h	AlbuMax	24	24	23	23	23	23
	MIX	22	24	22	22	21	22
	RPMI_L suero	16	23	9	20	17	17
	RPMI_H suero	22	24	20	22	22	22
Media métodos		21	24	19	22	21	21
1 μ M_48h	AlbuMax	13	21	9	11	15	14
	MIX	9	21	7	8	15	12
	RPMI_L suero	8	14	1	5	9	7
	RPMI_H suero	10	20	6	10	12	12
Media métodos		10	19	6	9	13	11

Concentración_tiempo	Medios	ATP	Luciferase	PB	LDH	Opera	Media medios
10 μ M_72h	AlbuMax	24	24	24	24	23	24
	MIX	23	24	24	24	23	24
	RPMI_L serum	17	23	16	23	22	20
	RPMI_H serum	24	24	22	24	24	24
Media métodos		22	24	22	24	23	23
5 μ M_72h	AlbuMax	24	24	23	24	22	23
	MIX	23	24	22	23	23	23
	RPMI_L serum	18	23	11	21	19	18
	RPMI_H serum	22	24	21	24	23	23
Media métodos		22	24	19	23	22	22
1 μ M_72h	AlbuMax	23	23	10	17	16	18
	MIX	13	20	8	9	15	13
	RPMI_L serum	10	15	4	7	10	9
	RPMI_H serum	15	21	8	13	15	14
Media métodos		15	20	8	12	14	14



Estos valores pueden ser representados también en forma gráfica para facilitar la comprensión de los mismos y la obtención de conclusiones. Por una parte se puede ver la influencia del método empleado (**Figura 71**) o del medio de ensayo (**Figura 72**).

El método de reducción de Presto Blue parece más refractario a la hora de identificar compuestos activos. Sin embargo, el análisis de la **Tabla 27** pone de manifiesto que la disminución de la suma total de compuestos, detectados por este método, proviene fundamentalmente del recuento de bajo número de positivos en el medio RPMI_L suero.

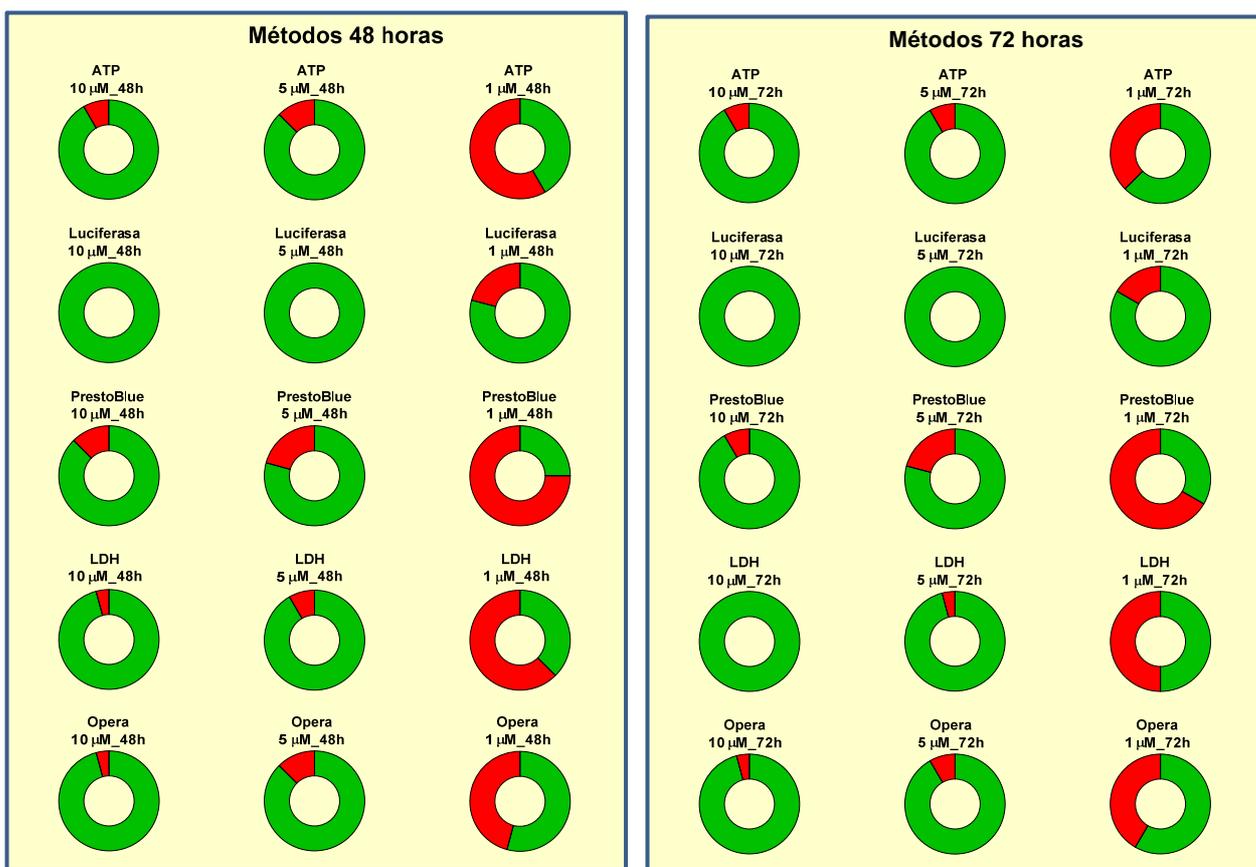


Figura 71. Gráficos de sectores que muestran la proporción de compuestos positivos (verde) frente a los inactivos (rojo) en los diferentes métodos, concentraciones y tiempos

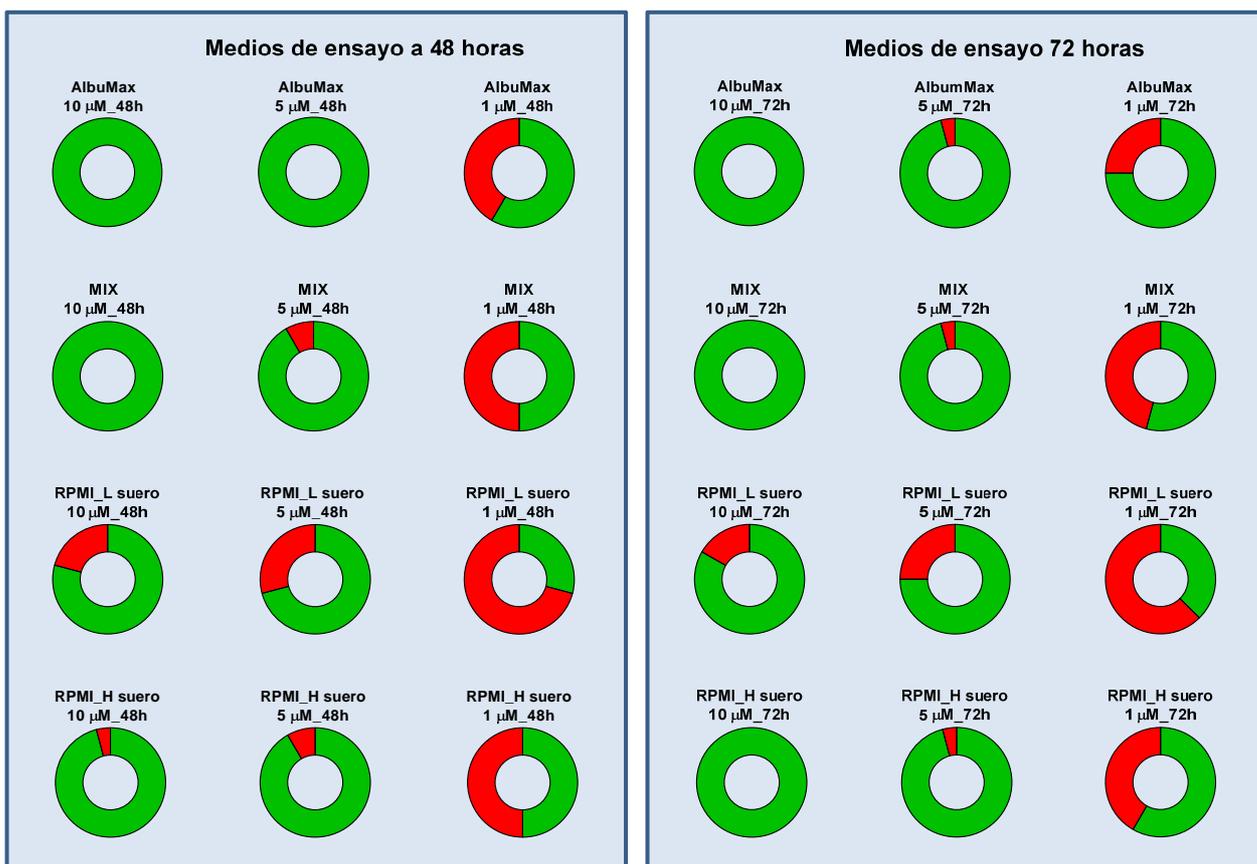


Figura 72. Gráficos de sectores que muestran la proporción de compuestos positivos (verde) frente a los inactivos (rojo) en los diferentes medios, concentraciones y tiempos

La observación de estos datos sería suficiente para alcanzar varias conclusiones, pero se ha querido añadir el estudio de los resultados mediante un método estadístico que se conoce como “Razón de momios”.

3.3.9.2. Razón de momios

La razón de momios es un estudio estadístico muy empleado en epidemiología que se define como la posibilidad de que una condición se presente en un grupo frente al riesgo de que ocurra en otro.

En nuestro caso, este estudio midió el efecto de una condición particular sobre el resultado final (ser identificado como compuesto positivo o no) frente al efecto del resto de condiciones. Se empleó una distribución chi-cuadrado y se analizó cuánto se separó el valor real del esperado si se atuviera a dicha distribución. Si el valor estimado no ejerce una influencia significativa sobre el resultado, éste debe quedar entre el “valor alto” y el “valor bajo”. En este intervalo siempre se encuentra el valor “1”. Si se

distancia por encima del “valor alto” o por debajo del “valor bajo” es porque el factor influye (positiva o negativamente) mientras que si el valor real queda cerca del valor esperado es que ese parámetro no ejerce efecto, es indiferente.

A continuación se presentan los resultados del estudio de razón de momios con este grupo de compuestos. Se muestran los resultados en forma de tablas y representación gráfica. En las tablas se pueden distinguir varias columnas:

- Compuesto: Identificación de la molécula.
- Columna de parámetro: Método, Medio, Concentración o Tiempo.
- Estimado: Valor estimado según la correspondiente distribución chi-cuadrado.
- Bajo: Valor más bajo del intervalo establecido para esa condición y compuesto en particular.
- Alto: Valor más alto del intervalo establecido para esa condición y compuesto en particular
- Error: Amplitud del intervalo.
- MB: Marca de valor bajo. El valor “1” no se encuentra en el intervalo porque el límite inferior ya lo excede. Indica que la condición que se está examinando favorece la identificación del compuesto como positivo.
- MA: Marca de valor alto. El valor “1” no se encuentra en el intervalo porque el límite superior no lo alcanza. Indica que la condición que se está examinando perjudica la identificación del compuesto como positivo.

Cuanto más próximo se encuentre el valor estimado a “1” menos influencia tendrá el parámetro en estudio sobre los resultados, se consideraría como indiferente.

Si bien los datos obtenidos arrojan conclusiones muy claras, a nivel estadístico conviene tener en cuenta que los valores de IC_{50} son más precisos que los porcentajes de inhibición así como que el grupo de compuestos estudiado no está compuesto por moléculas elegidas al azar, sino que proceden de un filtrado por actividad dual, así todos los compuestos son activos frente a formas asexuales y sexuales del parásito, y su número no es muy elevado. Debido a estas causas, el intervalo entre “valor alto” y “valor bajo”, es decir el “error” es amplio.



3.3.9.2.1. Influencia del método

Tabla 28. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del método

Compuesto	Método	Estimado	Bajo	Alto	Error	MB	MA
TCMDC-125521	ATP	1,157	0,695	1,848	0,691	0	0
TCMDC-125520	ATP	1,144	0,703	1,793	0,649	0	0
TCMDC-131825	ATP	1,005	0,544	1,740	0,735	0	0
TCMDC-125531	ATP	1,079	0,626	1,774	0,695	0	0
TCMDC-125487	ATP	1,098	0,661	1,749	0,651	0	0
TCMDC-132071	ATP	0,686	0,256	1,529	0,842	0	0
TCMDC-125133	ATP	0,776	0,405	1,372	0,597	0	0
TCMDC-125114	ATP	0,777	0,416	1,349	0,572	0	0
TCMDC-134315	ATP	1,095	0,634	1,801	0,706	0	0
TCMDC-124791	ATP	0,919	0,536	1,497	0,578	0	0
NITD609	ATP	0,809	0,467	1,325	0,516	0	0
TCMDC-136307	ATP	1,172	0,687	1,914	0,742	0	0
TCMDC-136642	ATP	1,123	0,629	1,900	0,777	0	0
TCMDC-124436	ATP	1,042	0,643	1,626	0,584	0	0
TCMDC-123792	ATP	0,884	0,482	1,520	0,635	0	0
TCMDC-137442	ATP	0,971	0,581	1,552	0,581	0	0
TCMDC-137453	ATP	1,044	0,630	1,659	0,615	0	0
TCMDC-137476	ATP	1,053	0,592	1,774	0,721	0	0
TCMDC-137569	ATP	1,006	0,576	1,667	0,661	0	0
TCMDC-124478	ATP	1,053	0,592	1,774	0,721	0	0
TCMDC-125849	ATP	1,130	0,695	1,771	0,641	0	0
TCMDC-142246	ATP	1,042	0,643	1,626	0,584	0	0
TCMDC-142295	ATP	1,091	0,672	1,706	0,615	0	0
TCMDC-124790	ATP	0,800	0,417	1,418	0,618	0	0
TCMDC-125521	Luciferasa	1,028	0,629	1,621	0,593	0	0
TCMDC-125520	Luciferasa	0,903	0,556	1,414	0,511	0	0
TCMDC-131825	Luciferasa	1,168	0,677	1,935	0,767	0	0
TCMDC-125531	Luciferasa	1,172	0,713	1,864	0,692	0	0
TCMDC-125487	Luciferasa	0,975	0,598	1,532	0,557	0	0
TCMDC-132071	Luciferasa	1,312	0,639	2,527	1,214	0	0
TCMDC-125133	Luciferasa	1,222	0,725	1,986	0,764	0	0
TCMDC-125114	Luciferasa	1,250	0,758	1,996	0,746	0	0
TCMDC-134315	Luciferasa	1,122	0,676	1,795	0,673	0	0
TCMDC-124791	Luciferasa	0,988	0,606	1,553	0,566	0	0
NITD609	Luciferasa	0,926	0,569	1,451	0,525	0	0
TCMDC-136307	Luciferasa	0,928	0,544	1,512	0,585	0	0
TCMDC-136642	Luciferasa	0,890	0,499	1,504	0,613	0	0
TCMDC-124436	Luciferasa	0,823	0,508	1,281	0,459	0	0
TCMDC-123792	Luciferasa	1,161	0,691	1,880	0,719	0	0
TCMDC-137442	Luciferasa	0,915	0,563	1,432	0,518	0	0
TCMDC-137453	Luciferasa	0,875	0,534	1,379	0,504	0	0
TCMDC-137476	Luciferasa	1,337	0,808	2,146	0,809	0	0
TCMDC-137569	Luciferasa	1,039	0,622	1,670	0,631	0	0
TCMDC-124478	Luciferasa	0,899	0,513	1,498	0,600	0	0
TCMDC-125849	Luciferasa	0,893	0,550	1,396	0,503	0	0
TCMDC-142246	Luciferasa	0,823	0,508	1,281	0,459	0	0
TCMDC-142295	Luciferasa	0,861	0,531	1,345	0,483	0	0
TCMDC-124790	Luciferasa	1,266	0,750	2,064	0,798	0	0
TCMDC-125521	PrestoBlue	0,969	0,541	1,631	0,662	0	0
TCMDC-125520	PrestoBlue	1,066	0,622	1,732	0,667	0	0
TCMDC-131825	PrestoBlue	0,514	0,212	1,054	0,540	0	0
TCMDC-125531	PrestoBlue	0,925	0,495	1,603	0,678	0	0
TCMDC-125487	PrestoBlue	0,923	0,516	1,550	0,627	0	0
TCMDC-132071	PrestoBlue	0,698	0,235	1,638	0,940	0	0
TCMDC-125133	PrestoBlue	0,885	0,450	1,593	0,708	0	0
TCMDC-125114	PrestoBlue	0,812	0,414	1,454	0,643	0	0
TCMDC-134315	PrestoBlue	1,020	0,557	1,748	0,728	0	0
TCMDC-124791	PrestoBlue	1,082	0,622	1,781	0,699	0	0
NITD609	PrestoBlue	1,019	0,587	1,673	0,654	0	0
TCMDC-136307	PrestoBlue	0,937	0,502	1,626	0,689	0	0



Tabla 28. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del método (cont.)

Compuesto	Método	Estimado	Bajo	Alto	Error	MB	MA
TCMDC-136642	PrestoBlue	1,102	0,586	1,929	0,827	0	0
TCMDC-124436	PrestoBlue	1,317	0,811	2,060	0,742	0	0
TCMDC-123792	PrestoBlue	0,847	0,432	1,521	0,674	0	0
TCMDC-137442	PrestoBlue	0,938	0,533	1,554	0,616	0	0
TCMDC-137453	PrestoBlue	1,019	0,587	1,673	0,654	0	0
TCMDC-137476	PrestoBlue	0,946	0,494	1,673	0,727	0	0
TCMDC-137569	PrestoBlue	0,925	0,495	1,603	0,678	0	0
TCMDC-124478	PrestoBlue	1,036	0,553	1,807	0,771	0	0
TCMDC-125849	PrestoBlue	1,349	0,821	2,131	0,781	0	0
TCMDC-142246	PrestoBlue	1,245	0,760	1,958	0,713	0	0
TCMDC-142295	PrestoBlue	1,303	0,794	2,053	0,751	0	0
TCMDC-124790	PrestoBlue	0,912	0,464	1,645	0,732	0	0
TCMDC-125521	LDH	0,714	0,392	1,213	0,499	0	0
TCMDC-125520	LDH	0,848	0,496	1,375	0,528	0	0
TCMDC-131825	LDH	1,008	0,546	1,745	0,737	0	0
TCMDC-125531	LDH	1,009	0,578	1,672	0,663	0	0
TCMDC-125487	LDH	0,972	0,574	1,570	0,598	0	0
TCMDC-132071	LDH	1,290	0,594	2,562	1,272	0	0
TCMDC-125133	LDH	1,090	0,612	1,840	0,750	0	0
TCMDC-125114	LDH	0,994	0,560	1,668	0,674	0	0
TCMDC-134315	LDH	0,951	0,537	1,592	0,641	0	0
TCMDC-124791	LDH	1,115	0,671	1,778	0,662	0	0
NITD609	LDH	1,176	0,722	1,846	0,670	0	0
TCMDC-136307	LDH	0,881	0,490	1,490	0,609	0	0
TCMDC-136642	LDH	1,041	0,575	1,778	0,737	0	0
TCMDC-124436	LDH	1,045	0,645	1,631	0,586	0	0
TCMDC-123792	LDH	1,204	0,694	1,991	0,788	0	0
TCMDC-137442	LDH	1,161	0,714	1,822	0,661	0	0
TCMDC-137453	LDH	1,047	0,632	1,664	0,617	0	0
TCMDC-137476	LDH	0,755	0,395	1,333	0,578	0	0
TCMDC-137569	LDH	0,869	0,483	1,468	0,599	0	0
TCMDC-124478	LDH	1,223	0,705	2,025	0,803	0	0
TCMDC-125849	LDH	0,783	0,453	1,282	0,498	0	0
TCMDC-142246	LDH	1,045	0,645	1,631	0,586	0	0
TCMDC-142295	LDH	1,094	0,674	1,711	0,617	0	0
TCMDC-124790	LDH	1,127	0,631	1,906	0,779	0	0
TCMDC-125521	Opera	1,183	0,717	1,877	0,695	0	0
TCMDC-125520	Opera	1,102	0,677	1,726	0,625	0	0
TCMDC-131825	Opera	1,324	0,759	2,210	0,886	0	0
TCMDC-125531	Opera	0,835	0,464	1,410	0,575	0	0
TCMDC-125487	Opera	1,057	0,637	1,684	0,626	0	0
TCMDC-132071	Opera	1,082	0,480	2,191	1,109	0	0
TCMDC-125133	Opera	1,047	0,588	1,767	0,720	0	0
TCMDC-125114	Opera	1,181	0,691	1,934	0,753	0	0
TCMDC-134315	Opera	0,847	0,471	1,431	0,585	0	0
TCMDC-124791	Opera	0,945	0,558	1,528	0,582	0	0
NITD609	Opera	1,129	0,693	1,772	0,643	0	0
TCMDC-136307	Opera	1,129	0,661	1,843	0,714	0	0
TCMDC-136642	Opera	0,921	0,500	1,590	0,669	0	0
TCMDC-124436	Opera	0,896	0,543	1,415	0,519	0	0
TCMDC-123792	Opera	0,924	0,512	1,570	0,646	0	0
TCMDC-137442	Opera	1,054	0,642	1,662	0,608	0	0
TCMDC-137453	Opera	1,067	0,650	1,683	0,617	0	0
TCMDC-137476	Opera	0,939	0,520	1,596	0,658	0	0
TCMDC-137569	Opera	1,188	0,703	1,924	0,736	0	0
TCMDC-124478	Opera	0,865	0,471	1,488	0,622	0	0
TCMDC-125849	Opera	0,970	0,587	1,538	0,568	0	0
TCMDC-142246	Opera	0,949	0,581	1,489	0,540	0	0
TCMDC-142295	Opera	0,778	0,456	1,259	0,481	0	0
TCMDC-124790	Opera	0,921	0,500	1,590	0,669	0	0



En la **Tabla 28** no hay evidencia de que el método pueda influir significativamente sobre el resultado (columnas MB y MA igual a cero en todos los casos).

La representación gráfica del valor estimado con su correspondiente error se presenta en la **Figura 73**. Ninguno de los métodos se separa lo suficiente de “1” como para interpretar que tiene significativa influencia sobre los resultados. El tamaño de los errores es inversamente proporcional al número de muestras estudiadas.

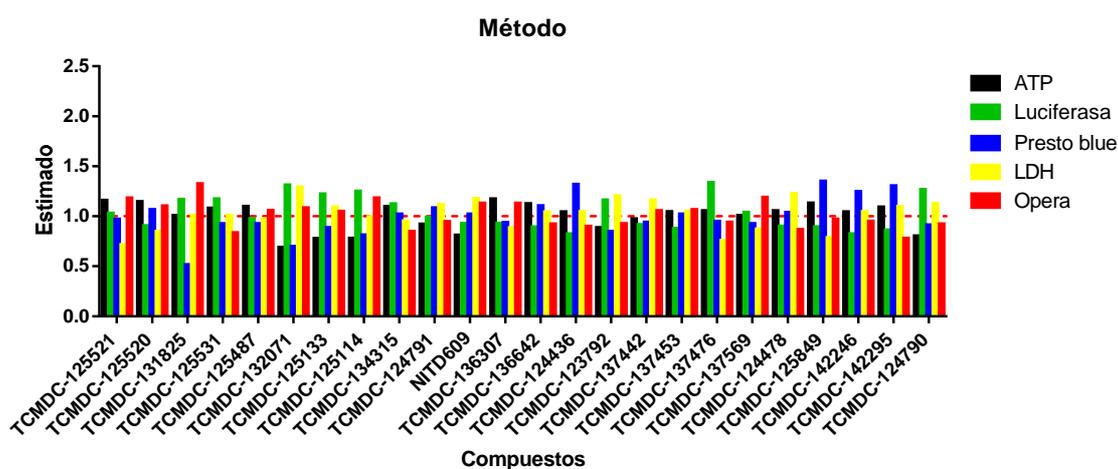


Figura 73. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia del método por la razón de momios

El empleo de cualquiera de los métodos de viabilidad investigados en este trabajo permitió identificar prácticamente los mismos compuestos.

3.3.9.2.2. Influencia de la concentración

Tabla 29. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia de la concentración de compuesto

Compuesto	Método	Estimado	Bajo	Alto	Error	MB	MA
TCMDC-125521	10uM	0,999	0,658	1,499	0,501	0	0
TCMDC-125520	10uM	0,850	0,566	1,259	0,410	0	0
TCMDC-131825	10uM	1,093	0,682	1,733	0,641	0	0
TCMDC-125531	10uM	1,129	0,734	1,722	0,594	0	0
TCMDC-125487	10uM	0,933	0,618	1,394	0,460	0	0
TCMDC-132071	10uM	2,463	1,323	4,733	2,270	1	0
TCMDC-125133	10uM	1,145	0,726	1,790	0,645	0	0
TCMDC-125114	10uM	1,060	0,680	1,634	0,574	0	0
TCMDC-134315	10uM	1,152	0,748	1,761	0,609	0	0
TCMDC-124791	10uM	0,797	0,522	1,200	0,402	0	0
NITD609	10uM	0,739	0,486	1,106	0,367	0	0
TCMDC-136307	10uM	1,152	0,748	1,761	0,609	0	0
TCMDC-136642	10uM	1,559	0,992	2,452	0,893	0	0
TCMDC-124436	10uM	0,758	0,508	1,114	0,356	0	0
TCMDC-123792	10uM	1,020	0,648	1,585	0,565	0	0
TCMDC-137442	10uM	0,863	0,574	1,280	0,417	0	0
TCMDC-137453	10uM	0,876	0,582	1,301	0,425	0	0
TCMDC-137476	10uM	1,410	0,905	2,191	0,781	0	0
TCMDC-137569	10uM	1,182	0,770	1,803	0,621	0	0
TCMDC-124478	10uM	1,410	0,905	2,191	0,781	0	0
TCMDC-125849	10uM	0,837	0,558	1,239	0,402	0	0
TCMDC-142246	10uM	0,758	0,508	1,114	0,356	0	0
TCMDC-142295	10uM	0,739	0,491	1,094	0,355	0	0
TCMDC-124790	10uM	1,199	0,758	1,883	0,684	0	0
TCMDC-125521	5uM	1,043	0,686	1,569	0,525	0	0
TCMDC-125520	5uM	0,928	0,618	1,375	0,447	0	0
TCMDC-131825	5uM	0,895	0,548	1,434	0,538	0	0
TCMDC-125531	5uM	1,069	0,690	1,637	0,567	0	0
TCMDC-125487	5uM	1,019	0,675	1,522	0,503	0	0
TCMDC-132071	5uM	1,005	0,523	1,872	0,867	0	0
TCMDC-125133	5uM	1,186	0,750	1,855	0,670	0	0
TCMDC-125114	5uM	1,156	0,742	1,783	0,627	0	0
TCMDC-134315	5uM	1,257	0,816	1,922	0,665	0	0
TCMDC-124791	5uM	0,832	0,542	1,255	0,423	0	0
NITD609	5uM	0,807	0,530	1,208	0,401	0	0
TCMDC-136307	5uM	1,038	0,668	1,594	0,556	0	0



Tabla 29. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia de la concentración de compuesto (cont.)

Compuesto	Método	Estimado	Bajo	Alto	Error	MB	MA
TCMDC-136642	5uM	1.453	0.921	2.282	0.829	0	0
TCMDC-124436	5uM	0.795	0.531	1.172	0.376	0	0
TCMDC-123792	5uM	1.056	0.670	1.645	0.588	0	0
TCMDC-137442	5uM	0.942	0.626	1.398	0.456	0	0
TCMDC-137453	5uM	0.956	0.636	1.421	0.465	0	0
TCMDC-137476	5uM	1.078	0.682	1.682	0.604	0	0
TCMDC-137569	5uM	1.121	0.726	1.714	0.593	0	0
TCMDC-124478	5uM	1.323	0.846	2.057	0.734	0	0
TCMDC-125849	5uM	0.914	0.609	1.353	0.439	0	0
TCMDC-142246	5uM	0.828	0.555	1.217	0.389	0	0
TCMDC-142295	5uM	0.806	0.536	1.195	0.388	0	0
TCMDC-124790	5uM	1.175	0.739	1.849	0.674	0	0
TCMDC-125521	1uM	0.953	0.568	1.531	0.578	0	0
TCMDC-125520	1uM	1.366	0.873	2.083	0.717	0	0
TCMDC-131825	1uM	1.037	0.580	1.759	0.722	0	0
TCMDC-125531	1uM	0.760	0.423	1.283	0.523	0	0
TCMDC-125487	1uM	1.080	0.663	1.699	0.619	0	0
TCMDC-132071*	1uM	-	-	-	-	-	-
TCMDC-125133	1uM	0.619	0.315	1.111	0.492	0	0
TCMDC-125114	1uM	0.743	0.405	1.272	0.529	0	0
TCMDC-134315	1uM	0.545	0.279	0.972	0.427	0	1
TCMDC-124791	1uM	1.657	1.064	2.526	0.870	1	0
NITD609	1uM	1.852	1.212	2.782	0.930	1	0
TCMDC-136307	1uM	0.771	0.429	1.303	0.532	0	0
TCMDC-136642	1uM	0.096	0.015	0.305	0.209	0	1
TCMDC-124436	1uM	1.832	1.220	2.711	0.878	1	0
TCMDC-123792	1uM	0.910	0.512	1.529	0.620	0	0
TCMDC-137442	1uM	1.318	0.838	2.019	0.701	0	0
TCMDC-137453	1uM	1.270	0.802	1.954	0.684	0	0
TCMDC-137476	1uM	0.486	0.233	0.905	0.420	0	1
TCMDC-137569	1uM	0.645	0.346	1.116	0.471	0	0
TCMDC-124478	1uM	0.276	0.106	0.588	0.311	0	1
TCMDC-125849	1uM	1.414	0.909	2.148	0.733	0	0
TCMDC-142246	1uM	1.758	1.167	2.606	0.848	1	0
TCMDC-142295	1uM	1.855	1.228	2.760	0.904	1	0
TCMDC-124790	1uM	0.575	0.285	1.054	0.478	0	0

*: Este compuesto no presenta ninguna inhibición a 1 μ M. No se puede comparar.

Para concentraciones de 10 y 5 μ M, sólo hay un caso, el compuesto TCMDC-132071, en el que se observó una desviación significativa. Se trata de un compuesto muy poco potente y la condición de ser ensayado a 10 μ M (concentración alta) le favorece. Por lo tanto se puede concluir que ensayar los compuestos a 5 ó 10 μ M no supone ninguna diferencia en los resultados. Para esta selección de compuestos no ocurre así cuando se disminuye a 1 μ M ya que se aprecia mayor número de casos de compuestos con mayor desviación. Cuando el número “1” aparece en la columna MB significa que el hecho de testar el compuesto a 1 μ M le favorece para ser identificado como positivo respecto a otros compuestos a la misma concentración (es un compuesto muy activo), mientras que cuando lo hace en la otra columna, la condición de haber sido ensayado a una concentración baja disminuye la probabilidad de ser calificado como positivo (es poco activo).

En la **Figura 74** se muestra la representación gráfica de este estudio.



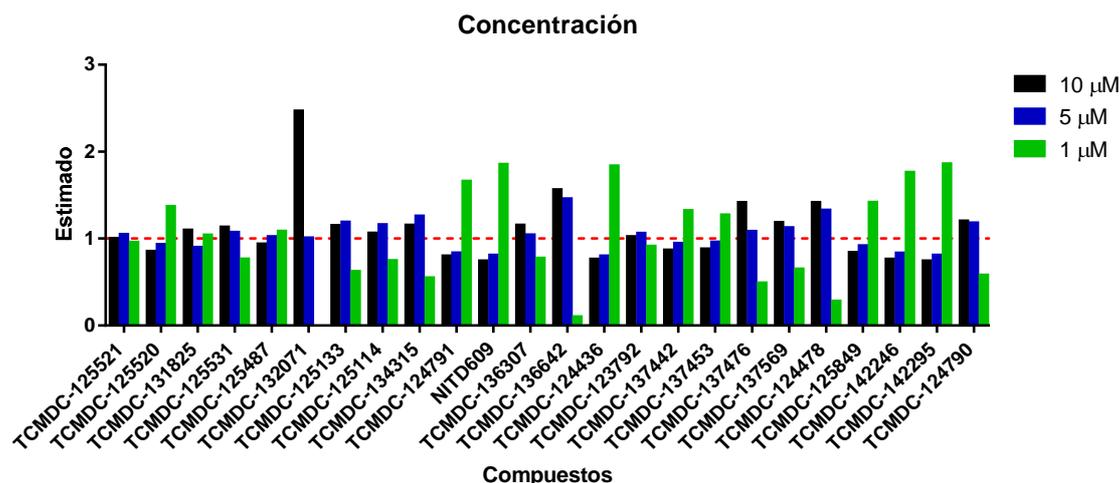


Figura 74. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia de la concentración por la razón de momios

Se confirma, con la visualización de la gráfica, que los valores que más se alejan del valor estimado “1” corresponden a las concentraciones de 1 μM.

Dado que todos los productos fueron seleccionados en el cribado del TCAMS en base a presentar un porcentaje de inhibición igual o superior al 50% a 1 μM, esta concentración es muy crítica, fue el punto de corte establecido y por lo tanto la variabilidad por encima o por debajo es más alta que para las otras dos concentraciones.

3.3.9.2.3. Influencia del tiempo de exposición

Tabla 30. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del tiempo de exposición

Compuesto	Método	Estimado	Bajo	Alto	Error	MB	MA
TCMDC-125521	48h	0,982	0,656	1,469	0,487	0	0
TCMDC-125520	48h	0,990	0,673	1,454	0,464	0	0
TCMDC-131825	48h	0,957	0,603	1,516	0,559	0	0
TCMDC-125531	48h	0,952	0,623	1,451	0,499	0	0
TCMDC-125487	48h	0,986	0,663	1,463	0,477	0	0
TCMDC-132071	48h	1,066	0,574	1,979	0,913	0	0
TCMDC-125133	48h	0,989	0,632	1,544	0,555	0	0
TCMDC-125114	48h	0,994	0,645	1,529	0,535	0	0
TCMDC-134315	48h	0,930	0,606	1,419	0,490	0	0
TCMDC-124791	48h	1,047	0,703	1,557	0,510	0	0
NITD609	48h	1,068	0,724	1,575	0,507	0	0
TCMDC-136307	48h	1,020	0,667	1,557	0,538	0	0
TCMDC-136642	48h	0,987	0,627	1,549	0,563	0	0
TCMDC-124436	48h	1,107	0,763	1,608	0,500	0	0
TCMDC-123792	48h	0,876	0,562	1,357	0,481	0	0
TCMDC-137442	48h	1,089	0,740	1,604	0,515	0	0
TCMDC-137453	48h	0,988	0,670	1,457	0,469	0	0
TCMDC-137476	48h	0,942	0,604	1,463	0,521	0	0
TCMDC-137569	48h	0,952	0,623	1,451	0,499	0	0
TCMDC-124478	48h	0,942	0,604	1,463	0,521	0	0
TCMDC-125849	48h	1,048	0,714	1,538	0,490	0	0
TCMDC-142246	48h	1,031	0,710	1,496	0,465	0	0
TCMDC-142295	48h	1,068	0,732	1,560	0,492	0	0
TCMDC-124790	48h	0,936	0,594	1,470	0,534	0	0
TCMDC-125521	72h	1,018	0,681	1,525	0,507	0	0
TCMDC-125520	72h	1,010	0,688	1,486	0,476	0	0
TCMDC-131825	72h	1,044	0,660	1,660	0,615	0	0
TCMDC-125531	72h	1,050	0,689	1,605	0,555	0	0
TCMDC-125487	72h	1,015	0,684	1,509	0,494	0	0
TCMDC-132071	72h	0,938	0,505	1,741	0,803	0	0
TCMDC-125133	72h	1,011	0,648	1,583	0,572	0	0
TCMDC-125114	72h	1,006	0,654	1,551	0,544	0	0
TCMDC-134315	72h	1,076	0,705	1,649	0,573	0	0
TCMDC-124791	72h	0,955	0,642	1,422	0,467	0	0
NITD609	72h	0,936	0,635	1,381	0,444	0	0
TCMDC-136307	72h	0,981	0,642	1,500	0,519	0	0
TCMDC-136642	72h	1,013	0,645	1,595	0,582	0	0
TCMDC-124436	72h	0,903	0,622	1,310	0,407	0	0
TCMDC-123792	72h	1,141	0,737	1,779	0,637	0	0
TCMDC-137442	72h	0,918	0,624	1,352	0,433	0	0
TCMDC-137453	72h	1,012	0,686	1,494	0,482	0	0
TCMDC-137476	72h	1,061	0,683	1,654	0,593	0	0
TCMDC-137569	72h	1,050	0,689	1,605	0,555	0	0
TCMDC-124478	72h	1,061	0,683	1,654	0,593	0	0
TCMDC-125849	72h	0,954	0,650	1,400	0,446	0	0
TCMDC-142246	72h	0,970	0,669	1,408	0,438	0	0
TCMDC-142295	72h	0,936	0,641	1,367	0,431	0	0
TCMDC-124790	72h	1,068	0,680	1,683	0,615	0	0



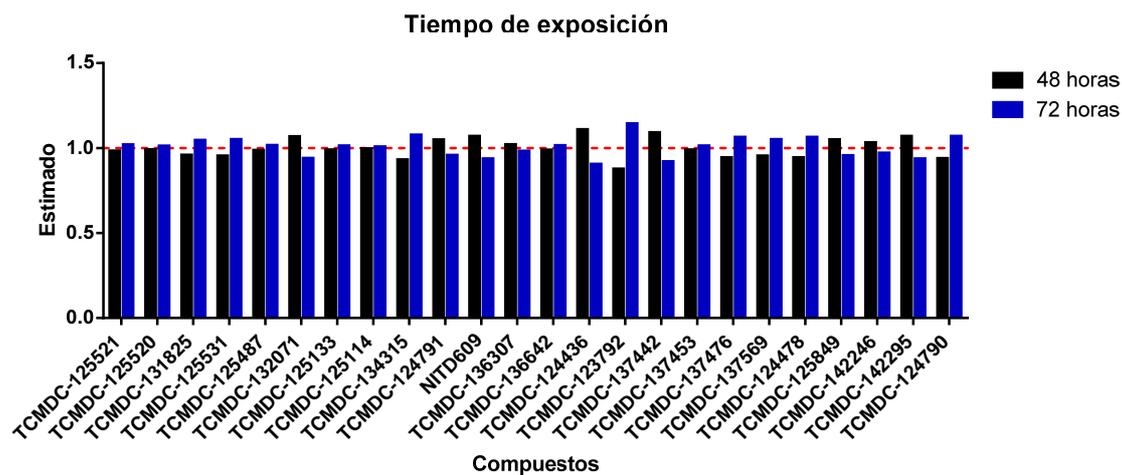


Figura 75. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia del tiempo de exposición por la razón de momios

El tiempo de exposición no influye sobre los resultados, ningún compuesto se separó significativamente del valor estimado por la distribución estadística.

3.3.9.2.4. Influencia del medio de ensayo

Tabla 31. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del medio de ensayo

Compuesto	Método	Estimado	Bajo	Alto	Error	MB	MA
TCMDC-125521	AlbuMax	0,813	0,498	1,280	0,467	0	0
TCMDC-125520	AlbuMax	0,925	0,590	1,413	0,488	0	0
TCMDC-131825	AlbuMax	1,723	1,066	2,746	1,023	1	0
TCMDC-125531	AlbuMax	1,223	0,768	1,904	0,681	0	0
TCMDC-125487	AlbuMax	0,770	0,473	1,209	0,439	0	0
TCMDC-132071	AlbuMax	1,971	1,044	3,655	1,684	1	0
TCMDC-125133	AlbuMax	1,165	0,708	1,865	0,700	0	0
TCMDC-125114	AlbuMax	1,110	0,683	1,756	0,645	0	0
TCMDC-134315	AlbuMax	1,056	0,652	1,664	0,608	0	0
TCMDC-124791	AlbuMax	1,069	0,681	1,637	0,568	0	0
NITD609	AlbuMax	0,997	0,638	1,520	0,523	0	0
TCMDC-136307	AlbuMax	1,179	0,736	1,844	0,665	0	0
TCMDC-136642	AlbuMax	1,002	0,594	1,632	0,630	0	0
TCMDC-124436	AlbuMax	0,799	0,508	1,218	0,419	0	0
TCMDC-123792	AlbuMax	0,978	0,588	1,574	0,596	0	0
TCMDC-137442	AlbuMax	0,892	0,565	1,369	0,477	0	0
TCMDC-137453	AlbuMax	0,904	0,572	1,388	0,484	0	0
TCMDC-137476	AlbuMax	0,995	0,597	1,603	0,608	0	0
TCMDC-137569	AlbuMax	0,982	0,603	1,553	0,570	0	0
TCMDC-124478	AlbuMax	0,995	0,597	1,603	0,608	0	0
TCMDC-125849	AlbuMax	0,959	0,614	1,458	0,499	0	0
TCMDC-142246	AlbuMax	0,879	0,565	1,329	0,451	0	0
TCMDC-142295	AlbuMax	0,718	0,447	1,114	0,396	0	0
TCMDC-124790	AlbuMax	1,284	0,783	2,054	0,770	0	0
TCMDC-125521	RPMI_H suero	1,007	0,626	1,571	0,564	0	0
TCMDC-125520	RPMI_H suero	0,929	0,585	1,431	0,502	0	0
TCMDC-131825	RPMI_H suero	0,642	0,342	1,123	0,481	0	0
TCMDC-125531	RPMI_H suero	0,699	0,401	1,156	0,457	0	0
TCMDC-125487	RPMI_H suero	1,058	0,667	1,631	0,573	0	0
TCMDC-132071	RPMI_H suero	1,154	0,562	2,221	1,067	0	0
TCMDC-125133	RPMI_H suero	1,142	0,684	1,846	0,704	0	0
TCMDC-125114	RPMI_H suero	1,032	0,621	1,655	0,623	0	0
TCMDC-134315	RPMI_H suero	0,984	0,594	1,573	0,589	0	0
TCMDC-124791	RPMI_H suero	1,186	0,756	1,817	0,631	0	0
NITD609	RPMI_H suero	1,107	0,708	1,688	0,581	0	0
TCMDC-136307	RPMI_H suero	0,814	0,478	1,326	0,512	0	0
TCMDC-136642	RPMI_H suero	0,972	0,565	1,602	0,630	0	0
TCMDC-124436	RPMI_H suero	0,975	0,627	1,476	0,501	0	0
TCMDC-123792	RPMI_H suero	1,373	0,847	2,174	0,801	0	0
TCMDC-137442	RPMI_H suero	0,941	0,592	1,451	0,510	0	0
TCMDC-137453	RPMI_H suero	1,054	0,670	1,613	0,559	0	0
TCMDC-137476	RPMI_H suero	0,971	0,572	1,582	0,612	0	0
TCMDC-137569	RPMI_H suero	1,028	0,626	1,633	0,605	0	0
TCMDC-124478	RPMI_H suero	1,103	0,662	1,778	0,675	0	0
TCMDC-125849	RPMI_H suero	0,965	0,611	1,479	0,514	0	0
TCMDC-142246	RPMI_H suero	0,975	0,627	1,476	0,501	0	0
TCMDC-142295	RPMI_H suero	1,024	0,657	1,554	0,530	0	0
TCMDC-124790	RPMI_H suero	1,184	0,708	1,919	0,735	0	0



Tabla 31. Tabla de resultados del estudio de razón de momios para determinar la influencia del medio de ensayo (cont.)

Compuesto	Método	Estimado	Bajo	Alto	Error	MB	MA
TCMDC-125521	RPMI_L suero	1.414	0.877	2.211	0.797	0	0
TCMDC-125520	RPMI_L suero	1.305	0.820	2.016	0.710	0	0
TCMDC-131825	RPMI_L suero	1.335	0.765	2.229	0.894	0	0
TCMDC-125531	RPMI_L suero	1.276	0.763	2.054	0.778	0	0
TCMDC-125487	RPMI_L suero	1.412	0.883	2.190	0.779	0	0
TCMDC-132071	RPMI_L suero	-	-	-	-	-	-
TCMDC-125133	RPMI_L suero	0.490	0.226	0.939	0.448	0	1
TCMDC-125114	RPMI_L suero	0.755	0.404	1.311	0.556	0	0
TCMDC-134315	RPMI_L suero	1.064	0.616	1.750	0.686	0	0
TCMDC-124791	RPMI_L suero	0.563	0.297	0.981	0.419	0	1
NITD609	RPMI_L suero	0.786	0.453	1.287	0.501	0	0
TCMDC-136307	RPMI_L suero	0.788	0.431	1.348	0.559	0	0
TCMDC-136642	RPMI_L suero	1.177	0.669	1.974	0.796	0	0
TCMDC-124436	RPMI_L suero	1.373	0.881	2.083	0.710	0	0
TCMDC-123792	RPMI_L suero	0.412	0.181	0.810	0.398	0	1
TCMDC-137442	RPMI_L suero	1.322	0.830	2.043	0.721	0	0
TCMDC-137453	RPMI_L suero	1.015	0.612	1.611	0.597	0	0
TCMDC-137476	RPMI_L suero	1.023	0.575	1.723	0.700	0	0
TCMDC-137569	RPMI_L suero	0.909	0.513	1.520	0.611	0	0
TCMDC-124478	RPMI_L suero	1.023	0.575	1.723	0.700	0	0
TCMDC-125849	RPMI_L suero	1.289	0.810	1.989	0.700	0	0
TCMDC-142246	RPMI_L suero	1.246	0.791	1.906	0.660	0	0
TCMDC-142295	RPMI_L suero	1.373	0.875	2.097	0.724	0	0
TCMDC-124790	RPMI_L suero	0.442	0.194	0.872	0.430	0	1
TCMDC-125521	MIX	0.901	0.552	1.420	0.519	0	0
TCMDC-125520	MIX	0.929	0.585	1.431	0.502	0	0
TCMDC-131825	MIX	0.586	0.305	1.039	0.453	0	0
TCMDC-125531	MIX	0.911	0.546	1.464	0.553	0	0
TCMDC-125487	MIX	0.903	0.559	1.411	0.508	0	0
TCMDC-132071	MIX	1.154	0.562	2.221	1.067	0	0
TCMDC-125133	MIX	1.215	0.733	1.955	0.740	0	0
TCMDC-125114	MIX	1.096	0.665	1.749	0.653	0	0
TCMDC-134315	MIX	0.925	0.554	1.488	0.562	0	0
TCMDC-124791	MIX	1.186	0.756	1.817	0.631	0	0
NITD609	MIX	1.107	0.708	1.688	0.581	0	0
TCMDC-136307	MIX	1.238	0.768	1.944	0.706	0	0
TCMDC-136642	MIX	0.906	0.521	1.504	0.598	0	0
TCMDC-124436	MIX	0.975	0.627	1.476	0.501	0	0
TCMDC-123792	MIX	1.297	0.795	2.060	0.763	0	0
TCMDC-137442	MIX	0.941	0.592	1.451	0.510	0	0
TCMDC-137453	MIX	1.054	0.670	1.613	0.559	0	0
TCMDC-137476	MIX	1.036	0.616	1.678	0.642	0	0
TCMDC-137569	MIX	1.089	0.668	1.722	0.633	0	0
TCMDC-124478	MIX	0.908	0.530	1.490	0.582	0	0
TCMDC-125849	MIX	0.871	0.545	1.347	0.476	0	0
TCMDC-142246	MIX	0.975	0.627	1.476	0.501	0	0
TCMDC-142295	MIX	1.024	0.657	1.554	0.530	0	0
TCMDC-124790	MIX	1.111	0.658	1.809	0.699	0	0

La representación gráfica de estos datos se presenta en la **Figura 76**.



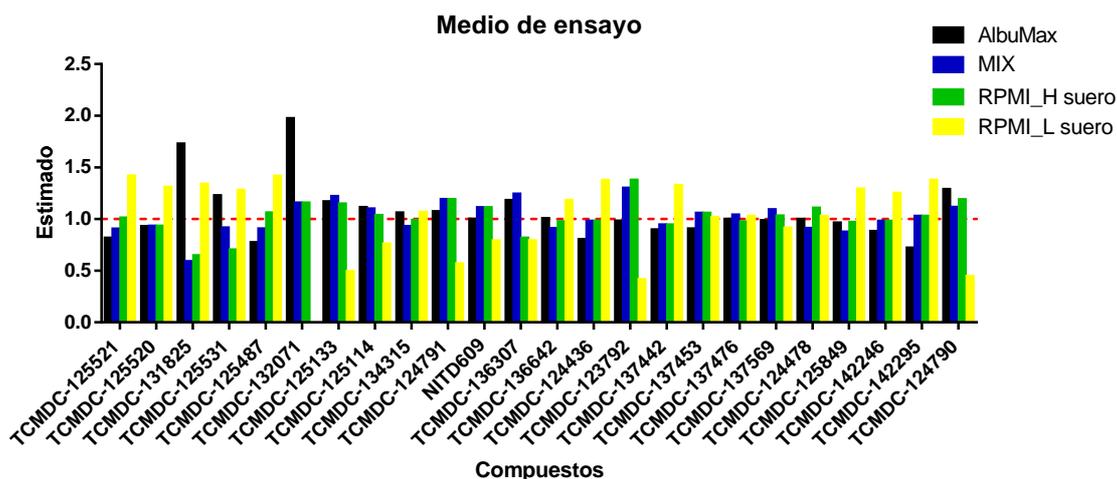


Figura 76. Representación gráfica de los valores estimados en el estudio de la influencia del medio de ensayo por la razón de momios

El medio de ensayo ejerce influencia sobre los resultados de los compuestos. Destacan dos moléculas a las que beneficia ser ensayadas en el medio AlbuMax: TCMDC-131825 y TCMDC-132071. La probabilidad de identificar el resto de compuestos en AlbuMax no aumenta ni disminuye por el hecho de ser ensayados en este medio.

El mayor efecto lo ejerce el medio RPMI_L suero. Es en este medio donde aparecen más indicadores. El producto TCMDC-132071 tiene tan poco efecto en el medio RPMI_L suero que no se puede realizar el cálculo de momios. Además hay un grupo de compuestos que se ven muy desfavorecidos cuando se ensayan en RPMI_L suero: TCMDC-125133, TCMDC-124791, TCMDC-123792 y TCMDC-124790.

Si bien el compuesto NITD609 no aparece como marcado en la tabla de análisis de momios, la observación de sus gráficas que representan los porcentajes de inhibición en los distintos medios y métodos (**Figura 57**) indica que también manifiesta un comportamiento diferente en el medio RPMI_L suero. La razón por la que no es detectado en el análisis de momios bien puede ser su alta actividad frente al parásito, lo que hace que sea identificado como positivo casi en cualquier condición. La molécula TCMDC-125114 (**Figura 54**) tiene un comportamiento parecido al NITD609 y podría incluirse en este grupo de compuestos cuya identificación como moléculas activas frente a gametocitos se ve perjudicada como resultado del uso del medio RPMI_L suero en su ensayo.



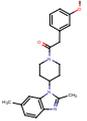
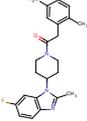
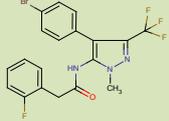
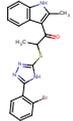
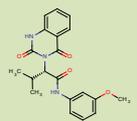
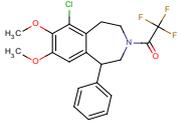
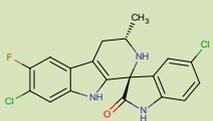
Analizando las estructuras químicas, dos de los compuestos son muy similares y pertenecen al mismo grupo químico (todas las agrupaciones por las dos aproximaciones químicas se muestran en la **Tabla 8**). Son los productos TCMDC-124791 y TCMDC-124790. El resto de moléculas han sido caracterizadas en grupos diferentes como aparece en la **Tabla 32**.

Se ha publicado que en la “Malaria Box”, colección de compuestos suministrada por la “Medicines for Malaria Venture”, se han identificado 28 compuestos pertenecientes a 16 clases químicas diferentes que provocaron la acumulación de Na⁺ en trofozoítos aislados de *P. falciparum*. Parece posible que la homeostasis de sodio dentro de los estadios intraeritrocíticos del parásito pueda estar regulada por un complejo entramado de interacciones y que esta red pueda ser perturbada en distintos puntos por una variedad de pequeñas moléculas, conduciendo finalmente a una disrupción de la homeostasis de Na⁺ [141].

Se conoce el mecanismo de acción de tres de ellos: TCMDC-123792 [123], TCMDC-125133 [127] y NITD609 [135]. Actúan alterando la homeostasis de Na⁺ en *Plasmodium*, probablemente afectando un transportador de tipo P denominado ATPasa4. Sería posible que todos los demás compuestos de comportamiento similar compartieran el mismo mecanismo de acción y que éste, de alguna forma se viera afectado por la incubación en el medio RPMI_L suero, pero este punto aún se desconoce.



Tabla 32. Estructuras y número de grupo químico de los compuestos no identificados en el medio RPMI_L suero. Las moléculas sombreadas han sido identificadas como inhibidores de *Pf*ATP4

Compuesto	Estructura	Número de grupo	
		CSA	MCSI
TCMDC-124791		3	23
TCMDC-124790		3	23
TCMDC-123792		20	28
TCMDC-125114		23	35
TCMDC-125133		26	36
TCMDC-132071		30	29
NITD609		-	-

Generalmente se asocian las diferencias de resultados a los suplementos de los medios, es decir, el hecho de que un mismo medio base como el RPMI-1640 esté suplementado con AlbuMax (origen sintético) o con suero humano puede cambiar mucho las condiciones del experimento. Sin embargo, en este caso hay dos medios suplementados con 10% de suero humano, RPMI_H suero y RPMI_L suero, que se comportan de manera distinta.

Esto excluiría la influencia del suplemento y debería buscarse la diferencia en el medio base. Ambos son RPMI-1640, Sigma R5886 e Invitrogen 13010-031, pero su preparación conlleva la adición de ciertos productos (glucosa y bicarbonato sódico) lo que conduce a mínimas diferencias en su composición final.



3.3.9.3. Diferencias entre medios de ensayo

Tabla 33. Comparación entre los componentes de los dos medios

Formulación	Invitrogen 13018-031 mg/L	Sigma R5886 mg/L
Vitaminas		
Biotina	0,2	0,2
Cloruro de colina	3	3
Pantotenato de D-calcio	0,25	0,25
Ácido fólico	1	1
Niacinamida	1	1
Ácido para-aminobenzoico	1	1
Hidrocloruro de piridoxina	1	1
Riboflavina	0,2	0,2
Hidrocloruro de tiamina	1	1
Vitamina B12	0,005	0,005
i-Inositol	35	35
Aminoácidos		
Glicina	10	10
L-Arginina	200	200
L-Asparagina	50	50
Ácido L-aspartico	20	20
L-Cistina 2HCl	65,2	65,2
Ácido L-glutámico	20	20
L-Glutamina	300	-
L-Histidina	15	15
L-Hidroxiprolina	20	20
L-Isoleucina	50	50
L-Leucina	50	50
Hidrocloruro de L-Lisina	40	40
L-Metionina	15	15
L-Fenilalanina	15	15
L-Prolina	20	20
L-Serina	30	30
L-Treonina	20	20
L-Triptófano	5	5
L-Tirosina disodio sal	28,94	28,83
L-Valina	20	20
Sales inorgánicas		
Nitrato de calcio (Ca(NO ₃) ₂ 4H ₂ O)	100	100
Sulfato de magnesio (MgSO ₄) (anhidro)	48,84	48,84
Cloruro de potasio (KCl)	400	400
Cloruro sódico (NaCl)	5500	6000
Fosfato sódico dibásico (Na ₂ HPO ₄) anhidro	800	800
Bicarbonato sódico	-	2000
Otros componentes		
D-Glucosa (Dextrosa)	2000	2000
Glutatión (reducido)	1	1
HEPES	5958	5960
Rojo fenol	5,0	5,3
Añadido		
Hipoxantina	333.3 µM	333.3 µM
Bicarbonato sódico	2000	2787
D-Glucosa	2000	-
L-Glutamina	-	300
Diferencias		
D-Glucosa	4000	2000
Bicarbonato sódico	2000	4787



La diferencia entre el medio RPMI_H suero y RPMI_L suero está en que el primero contiene 2,79 g/L de bicarbonato más que el segundo mientras que tiene 2 g/L menos de glucosa.

Conocido esto, el siguiente paso fue elegir un compuesto de los que habían presentado diferencias en este medio y ensayarlo en uno de los métodos para comparar el resultado en las siguientes variaciones de medios: RPMI_L suero, RPMI_L suero + 2,79 g/L de bicarbonato sódico, RPMI_H suero y RPMI_H suero + 2 g/L de glucosa. De esta manera se podría averiguar cuál de los dos componentes del medio base RPMI era responsable de las diferencias observadas.

Se eligió el compuesto TCMDC-125133, con el método de ATP donde las diferencias entre medios son muy patentes. La cepa empleada en los siguientes experimentos fue *P. falciparum* NF54. El tiempo de incubación fue de 48 horas y el resultado de este experimento se muestra en la **Figura 77**.

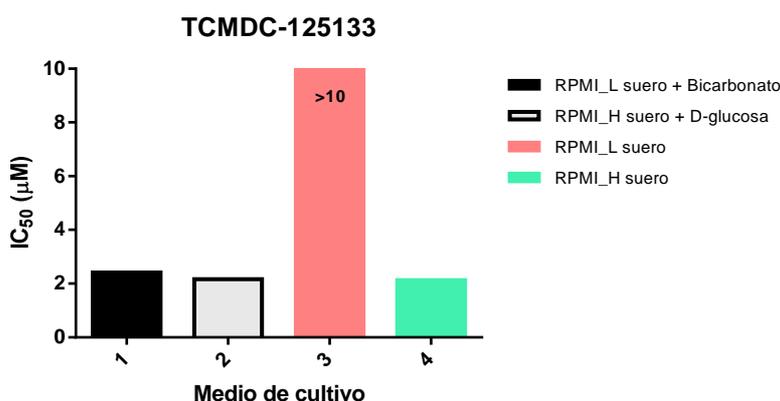


Figura 77. Representación gráfica de los valores de IC₅₀ obtenidos con el compuesto TCMDC-125133

La columna de color rosa corresponde al valor de IC₅₀ obtenido en el medio RPMI_L suero. Se fija arbitrariamente una altura de barra igual a 10 µM con el fin de poder representar este dato, pero realmente es mayor de este valor, es un compuesto absolutamente inactivo a 10 µM. En color verde la columna que simboliza la IC₅₀ del mismo compuesto pero ensayado en medio RPMI_H suero (IC₅₀=2,13 µM).

La adición de bicarbonato sódico al medio RPMI_L para conseguir la equimolaridad con el RPMI_H hace que la ausencia de actividad frente al parásito



observada para el compuesto TCMDC-125133 en el medio RPMI_L revierta y alcance un valor similar al obtenido con RPMI_H ($IC_{50}=2,41 \mu M$) como se muestra en la **Figura 77**. Sin embargo, la adición de D-glucosa al medio RPMI_H para alcanzar la misma concentración que tiene en el RPMI_L no supone ningún cambio ($IC_{50}=2,16 \mu M$). Este experimento permitió identificar la diferencia entre los dos medios que era responsable de la generación de datos tan dispares.

El bicarbonato sódico en disolución se disocia en el anión bicarbonato HCO_3^- y el catión Na^+ . Para averiguar cuál de ellos es el responsable de los diferentes resultados entre medios, se diseñó un experimento en el cual se añadió al medio RPMI_L suero la cantidad equimolar a 2,79 g/L de bicarbonato sódico (0,0332 M) de los compuestos que figuran en la **Tabla 34**.

Tabla 34. Compuestos añadidos al medio RPMI_L suero para identificar el ión responsable del cambio en el valor de IC_{50}

Compuesto	Peso molecular	Cantidad añadir final	Concentración madre	g/L
Bicarbonato sódico	84,007	0,0332 M	1,39 M (42X)	116,77
Bicarbonato potásico	100,12	0,0332 M	1,39 M (42X)	139,17
Cloruro sódico	58,4	0,0332 M	3,32 M (100X)	193,89
Cloruro potásico	74,55	0,0332 M	3,32 M (100X)	247,51

Una selección de varios compuestos identificados como afectados negativamente al ser ensayados en el medio RPMI_L suero se ensayó en las mismas condiciones que el anterior experimento, con el método de ATP y 48 horas de incubación. Los compuestos fueron: TCMDC-125133, TCMDC-125114 y NITD609, inhibidores descritos de *PfATP4*. Además se incluyó un compuesto control que actúa sobre el proteasoma del parásito, epoxomicina, y un compuesto con una diana diferente a *PfATP4* cuya identidad es confidencial y se designará como compuesto A.

Los resultados del experimento se muestran en la **Figura 78**. La adición del ión bicarbonato supone la diferencia entre actividad o inactividad del producto con diana conocida o supuesta en *ATPasa4*. Ninguno de los otros componentes añadidos al medio (sodio y potasio) ejerce influencia alguna sobre el resultado. Para compuestos con otras dianas, como la epoxomicina o el compuesto A, hay un modesto cambio de potencia en función de la concentración de bicarbonato, nada comparable al comportamiento de los otros productos. Los valores de IC_{50} han sido estimados a partir de curvas dosis-respuesta y se muestran en la **Tabla 35**.



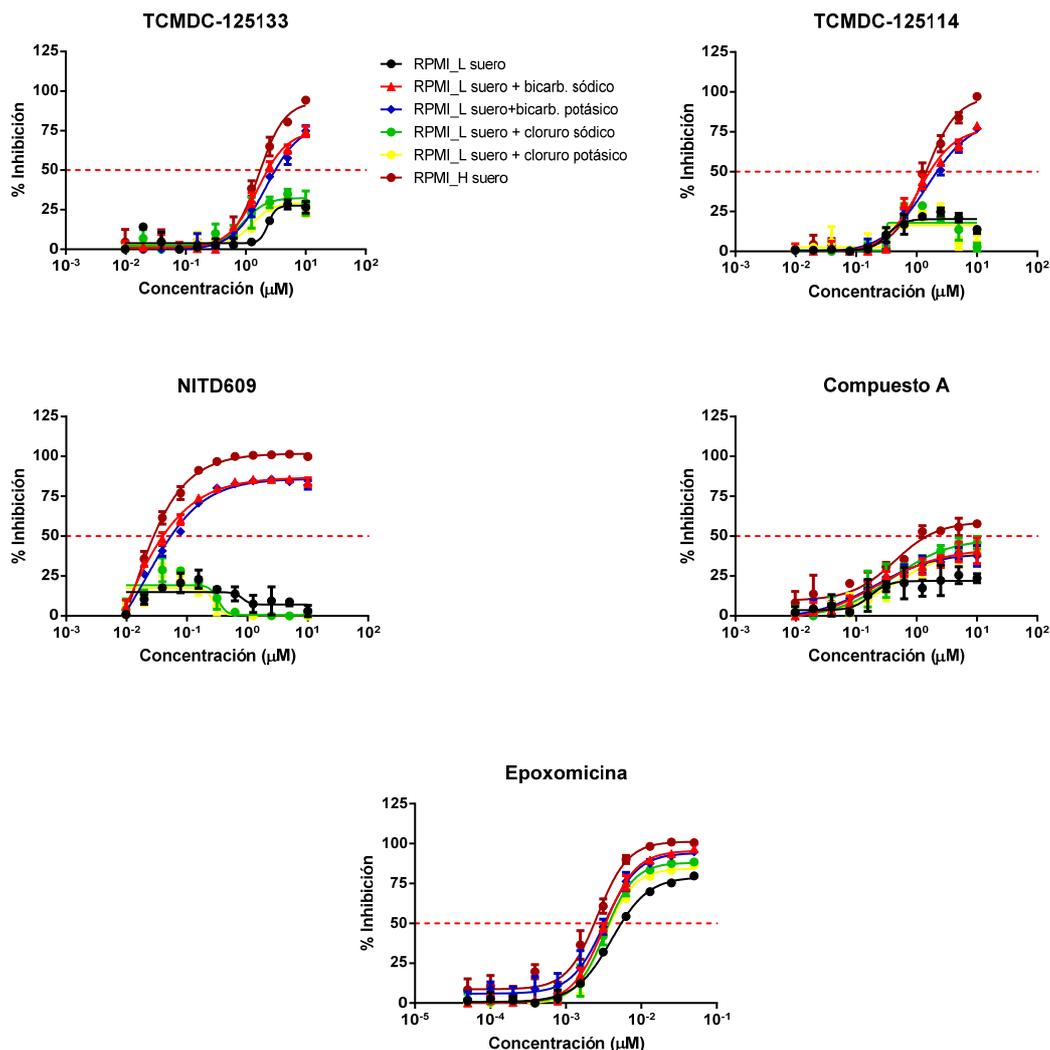


Figura 78. Representación gráfica de curvas dosis-respuesta realizadas en diferentes medios de ensayo

Tabla 35. Valores de IC₅₀ (µM) de los compuestos en medios de ensayo suplementados con distintos componentes

Compuesto	RPMI_L suero	RPMI_L suero+NaHCO ₃	RPMI_L suero+KHCO ₃	RPMI_L suero+NaCl	RPMI_L suero+KCl	RPMI_H suero
GSK1585379A	>10	2,313	3,100	>10	>10	1,750
GSK1612095A	>10	1,658	2,172	>10	>10	1,443
GSK3180079A	>10	0,040	0,054	>10	>10	0,028
GSK3531659A	>10	>10	>10	>10	>10	1,488
Epoxomicina	0,005	0,003	0,003	0,004	0,004	0,002



En base a todos los datos obtenidos para este grupo concreto de compuestos se puede concluir que:

- No hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos tras 48 ó 72 horas de incubación.
- El número de compuestos positivos identificados a 10 y a 5 μM es muy similar, mientras que la reducción de la concentración a 1 μM conlleva un notable descenso de este número. Este resultado es inherente al grupo de compuestos ensayados ya que éstos fueron elegidos en función de su actividad a 1 μM .
- El uso de diferentes marcadores de viabilidad no resulta determinante para detectar compuestos activos frente a los gametocitos de *P. falciparum*.
- La observación de las gráficas y tablas nos indica que hay un subgrupo de compuestos que no se identifican como activos cuando se ensayan en el medio RPMI_L suero. Se conoce que algunos de ellos afectan la homeostasis de Na^+ , presumiblemente actuando sobre el transportador de sodio de tipo P en *P. falciparum* (*PfATP4*), mientras que se desconoce el modo de acción de otros.
- El suplemento del medio, AlbuMax o suero humano, no afecta los resultados con este grupo de compuestos, mientras que la concentración de bicarbonato del medio base, RPMI, es fundamental para moléculas con un determinado mecanismo de acción.

3.3.10. Efectos de la concentración de bicarbonato sobre el estado de los gametocitos

La concentración en el medio de ensayo de determinados iones ejerce influencia sobre el estado y sensibilidad de los gametocitos hacia cierto tipo de compuestos. Se encuentra descrito en la literatura que una baja concentración de Na^+ en el medio de ensayo reduce la actividad de los inhibidores de *PfATP4* [123, 141]. De la misma manera, en el presente trabajo se ha descubierto que altas concentraciones de bicarbonato aumentan la eficacia de dichos inhibidores.

Pero la concentración de bicarbonato no sólo juega un papel en la sensibilidad de los gametocitos cuando son expuestos a ciertas moléculas, sino que también se ha



observado un diferente comportamiento en ausencia de compuestos, es decir en las muestras control.

Este hallazgo se reflejó en el punto 3.3.6. En el método de análisis de imagen se advirtió que con un mismo número inicial de gametocitos, tras un periodo de incubación de dos o tres días, la cantidad final de gametocitos en las muestras control había descendido con respecto a la inicial y de forma más acentuada en los parásitos incubados en los medios que contenían más bicarbonato. La disminución del número de gametocitos a lo largo del tiempo es un fenómeno normal ya que estas formas del parásito no pueden prolongar su vida indefinidamente y pasados unos días desde su maduración, si no se activan a gametos, acaban muriendo (**Figura 25**). Sin embargo, las condiciones del cultivo en que se encuentren podrían acelerar ese ritmo de desaparición.

La cepa empleada en los siguientes experimentos fue *P. falciparum* NF54, que no expresa la proteína fluorescente GFP, por lo que para los ensayos de análisis de imagen se empleó la tinción mitocondrial MitoTracker Red CM-H₂Xros.

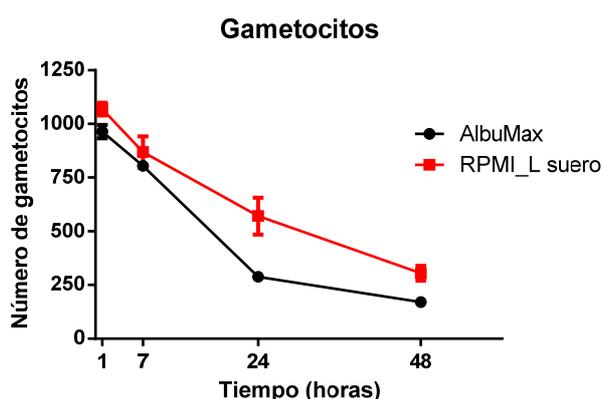


Figura 79. Cinética del número de gametocitos identificados por análisis de imagen a lo largo del tiempo

En la **Figura 79** se aprecia cómo el número de gametocitos va decreciendo con el tiempo de incubación y de forma más acentuada en el caso del medio AlbuMax.

Para confirmar este hallazgo, se realizó otro experimento de análisis de imagen cuyos resultados figuran en la **Tabla 36**. Se refleja de nuevo el mismo efecto al comparar el número de gametocitos contado en cada tipo de medio, tras 48 horas de incubación. En este experimento en particular, las diferencias observadas entre medios no son muy importantes, pero en otros casos han sido más destacadas como se observa en la **Tabla 37**.



Tabla 36. Número de gametocitos a tiempo cero y a 48 horas de incubación y la proporción de estos últimos respecto a la cantidad inicial, en distintos medios

Medio de ensayo	Tiempo de incubación		% respecto a nº inicial
	0 horas	48 horas	
Albumax	429	197	46
MIX	351	157	45
RPMI_L serum	434	282	65
RPMI_H serum	428	231	54

Se consideró como una posible causa del descenso en el número de gametocitos la acumulación de residuos procedentes del metabolismo del parásito, si bien es muy reducido, en el volumen habitual de ensayo que es 50 μL , por lo que se duplicó el volumen a 100 μL para comprobar esta posibilidad. Los resultados fueron similares en ambos volúmenes, descartando a éste como causa del efecto observado.

Tabla 37. Número de gametocitos tras 48 horas de incubación en distintos medios y dos volúmenes, determinado por análisis de imagen. El número inicial de gametocitos fue el mismo en todos los casos.

Medio de ensayo	Volumen de ensayo	
	50 μL	100 μL
AlbuMax	7	14
MIX	33	30
RPMI_L suero	80	79
RPMI_H suero	36	36

Al apuntar todos los resultados a la concentración de bicarbonato como causa de estas diferencias en el número de gametocitos tras la incubación, se diseñó un experimento en el que se añadió al medio RPMI_L suero la cantidad de bicarbonato sódico que igualaba su concentración a la del medio RPMI_H suero. Los resultados confirmaron la hipótesis de la concentración de bicarbonato como se presenta en la **Figura 80**.



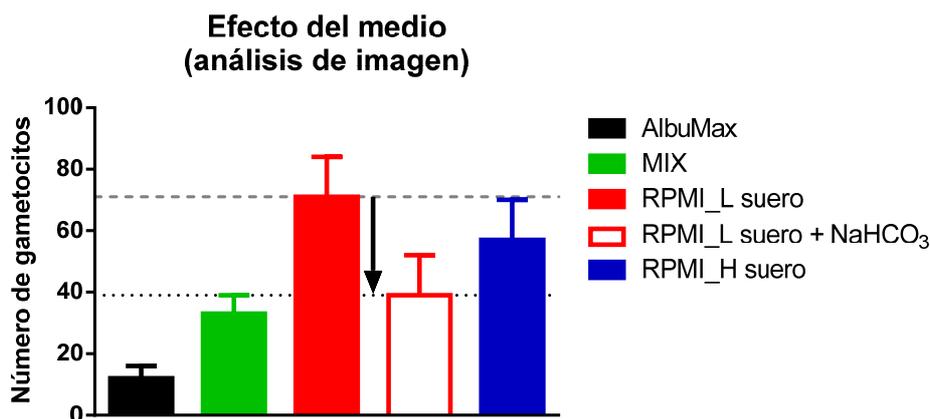


Figura 80. Efecto de la adición de bicarbonato al medio RPMI_L suero sobre el número de gametocitos tras la incubación durante 48 horas

En todos los casos hay una tendencia sostenida en cuanto al número de gametocitos cuantificado tras la incubación durante 48 ó 72 horas. Este número sigue siempre la misma progresión de mayor a menor: RPMI_L suero, RPMI_H suero, MIX y AlbuMax. Aunque la concentración de bicarbonato es igual en los últimos tres medios mencionados, la presencia de más cantidad de suero parece proteger a los gametocitos del cambio morfológico que se observa por microscopía.

Independientemente de la causa del cambio morfológico, el efecto protector del suero podría corresponder con una transferencia de colesterol de las lipoproteínas del suero a la membrana del parásito. El colesterol es un componente esencial de la membrana plasmática que contribuye a la integridad estructural de la misma. Los medios suplementados con AlbuMax también contienen colesterol, pero en menor cantidad que el suero [142] lo que podría explicar las diferencias observadas.

Se ha descrito cómo el tratamiento de los parásitos con inhibidores de *PfATP4* provoca un aumento de colesterol en la membrana del parásito. Esto se debe al influjo del ión sodio al citosol, independientemente del factor desencadenante [141]. Como se verá más adelante, se postula que una alta concentración de bicarbonato es la causa de la elevación del Na⁺ lo que desencadenaría el fenómeno de aumento de colesterol en la membrana del parásito.

Se exploró qué factores podrían estar interviniendo en la pérdida en el número de gametocitos con el tiempo. El primero que se valoró fue la posibilidad de que los gametocitos pudiesen sufrir un daño en su membrana al ser concentrados en un colchón de Nycoprep, que les hiciera más sensibles a altas concentraciones de bicarbonato. Para



evaluar esta hipótesis, se prepararon dos series de muestras que se diferenciaron solamente en que una procedía directamente del cultivo inicial mientras que la otra había recibido tratamiento con Nycoprep. La serie sin tratar procedió de un cultivo de gametocitos que se centrifugó y se resuspendió en los cuatro medios que nos ocupan. La otra serie se generó a partir del mismo cultivo inicial de gametocitos pero, en este caso, se realizó un colchón de Nycoprep para enriquecer la banda de gametocitos, se centrifugó para lavar el Nycoprep y se resuspendió también en los cuatro medios, añadiendo en este caso la cantidad suficiente de eritrocitos para alcanzar la previa a la realización del colchón de Nycoprep; este tratamiento produce la sedimentación de la mayoría de glóbulos rojos no parasitados para enriquecer la gametocitemia de la fracción de gametocitos.

Se dispusieron todas las muestras en la misma placa y fueron incubadas durante 48 horas. Se determinó la gametocitemia a tiempo cero y tras 48 horas de incubación en cada medio (**Tabla 38**).

Tabla 38. Valores de gametocitemia de muestras expuestas o no a tratamiento con Nycoprep

Tratamiento	AlbuMax		MIX		RPMI_L suero		RPMI_H suero	
	0h	48h	0h	48h	0h	48h	0h	48h
Sin Nycoprep	0,94	0,78 (83%)	1,02	0,82 (80%)	0,98	0,89 (91%)	0,85	0,61 (72%)
Nycoprep + eritrocitos	0,8	0,5 (63%)	1,3	0,88 (68%)	1,05	0,79 (75%)	1,05	0,71 (68%)

En el siguiente gráfico de barras (**Figura 81**) se encuentran representados los resultados de este último experimento en el que se comparó la reducción de gametocitos sin ningún tratamiento y tras Nycoprep (como se muestra de forma numérica en los recuentos de gametocitemia en cuatro medios de la **Tabla 38**). Se puede concluir que sin ningún tratamiento, la reducción con respecto a tiempo cero es insignificante y parecida entre los cuatro medios; tras el tratamiento con Nycoprep añadiendo eritrocitos frescos, la disminución del número de gametocitos es muy baja con respecto al grupo no procesado. El tratamiento con Nycoprep por sí mismo no justifica la caída en la cantidad de gametocitos observada en los experimentos de análisis de imagen. Estos resultados aportaron una pista sobre la influencia de la presencia o ausencia de eritrocitos sobre el estado de los gametocitos en incubación.



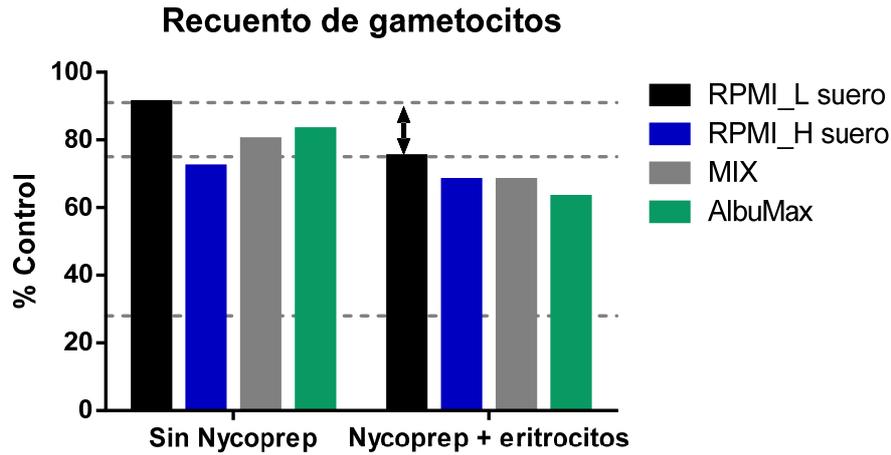


Figura 81. Comparación en la reducción de gametocitos por tratamiento con Nycoprep

Ante la evidencia de que el tratamiento con Nycoprep como tal no justificaba el descenso de gametocitos con morfología típica, se diseñó un experimento para conocer el efecto de la ausencia de eritrocitos concomitante al enriquecimiento por Nycoprep ya que se retiran muchos glóbulos rojos no parasitados en el proceso. Así, se practicó un enriquecimiento por Nycoprep a dos muestras, añadiendo eritrocitos para compensar la pérdida por el tratamiento a una de ellas mientras que la otra quedó sólo con los glóbulos rojos remanentes tras el colchón de Nycoprep. Para valorar el efecto de la presencia o ausencia de glóbulos rojos, en este caso no se utilizó la determinación de la gametocitemia sino el criterio de funcionalidad de gametocitos masculinos, es decir, la medida de los centros de exflagelación en ambas muestras tras desencadenar el proceso de diferenciación de los gametocitos a gametos. Se observa que los gametocitos incubados en compañía de pocos eritrocitos no conservan su capacidad de exflagelar.

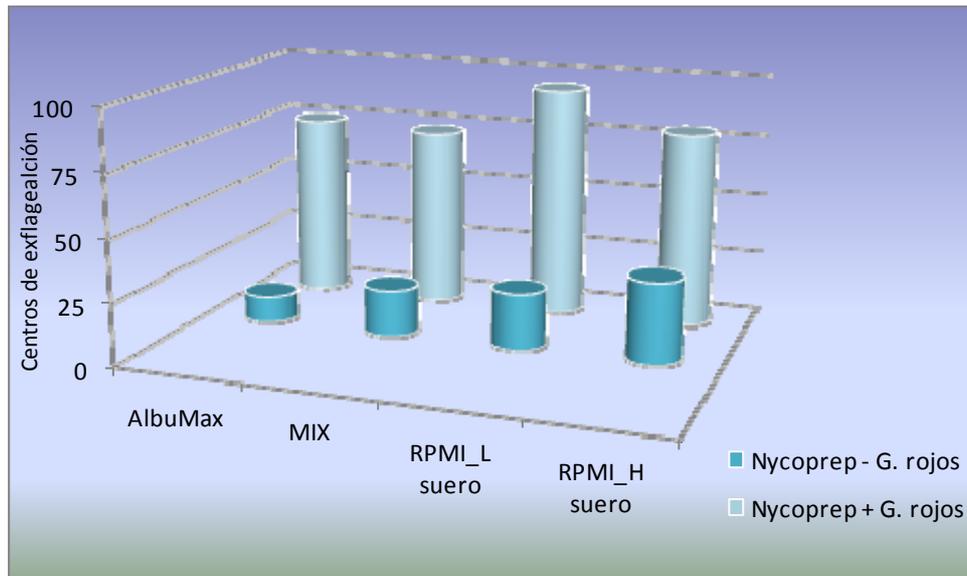


Figura 82. Efecto sobre la funcionalidad de gametocitos masculinos tras la adición o no de eritrocitos, posterior a un tratamiento con Nycoprep

Para confirmar el papel que juegan los eritrocitos durante los procesos de incubación de los gametocitos, se llevó a cabo un experimento purificando el parásito sólo con un colchón de Nycoprep para las muestras que se incubaron en presencia de eritrocitos, mientras que para las muestras incubadas en total ausencia de glóbulos rojos fue necesario realizar además un paso por columna magnética. Se cuantificaron los gametocitos y se ajustó su densidad final a $2,5 \times 10^5/\text{mL}$ en todos los casos. Una vez purificados, se incubaron en tres condiciones diferentes: sin glóbulos rojos, con una cantidad similar a la que habitualmente queda remanente tras un tratamiento de Nycoprep ($4,9 \times 10^5/\text{mL}$) y con los que podrían estar presentes en un cultivo original sin purificar ($1,25 \times 10^7/\text{mL}$). Se incubaron las muestras durante 48 horas en dos medios de comportamiento muy diferente, AlbuMax y RPMI_L suero. Tras la incubación se añadió la cantidad necesaria de glóbulos rojos frescos a la muestra que no tenía eritrocitos y a la que tenía la cantidad baja de glóbulos rojos para que ambas alcanzasen el número de eritrocitos presente en la muestra de concentración más alta, igualando las concentraciones de hematíes en las tres muestras, e inmediatamente se valoraron mediante tinción de Giemsa (cuantificación de la gametocitemia) o se midieron los centros de exflagelación por análisis de imagen. Los resultados de las **Tablas 39 y 40** indican que la ausencia de eritrocitos o su presencia en bajo número hace que se manifieste una disminución en el número de gametocitos que presentan morfología



clásica así como una reducción en la capacidad de los gametocitos masculinos para convertirse en microgametos, indicando problemas en su funcionalidad.

Tabla 39. Datos de gametocitemia a tiempo cero y tras 48 horas de incubación en presencia de distintas cantidades de eritrocitos y en dos medios de cultivo

Medio	Gametocitemia (%)			
	0h		48h	
	0 eritrocitos	0 eritrocitos	4,9x10 ⁵ /mL eritrocitos	1,25x10 ⁷ eritrocitos
AlbuMax	1,29	0,20	0,42	0,90
RPMI_L suero	1,16	0,32	0,70	0,90

Tabla 40. Datos de exflagelación de los gametocitos masculinos a tiempo cero y tras 48 horas de incubación en presencia de distintas cantidades de eritrocitos y en dos medios de cultivo

Medio	Centros de exflagelación			
	0 h		48 h	
	0 eritrocitos	0 eritrocitos	4.9x10 ⁵ eritrocitos	1.25x10 ⁷ eritrocitos
AlbuMax	19	1	3	20
RPMI_L suero	13	3	33	50

Como en experimentos anteriores, una representación gráfica ayudó a interpretar los datos numéricos (**Figuras 83 y 84**).

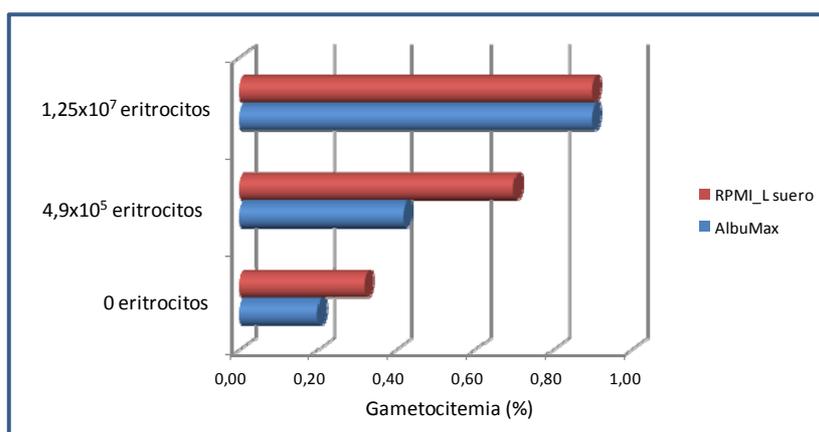


Figura 83. Representación de barras de los valores de gametocitemia tras 48 horas de incubación en medio AlbuMax y RPMI_L suero en ausencia y presencia de distintas cantidades de eritrocitos



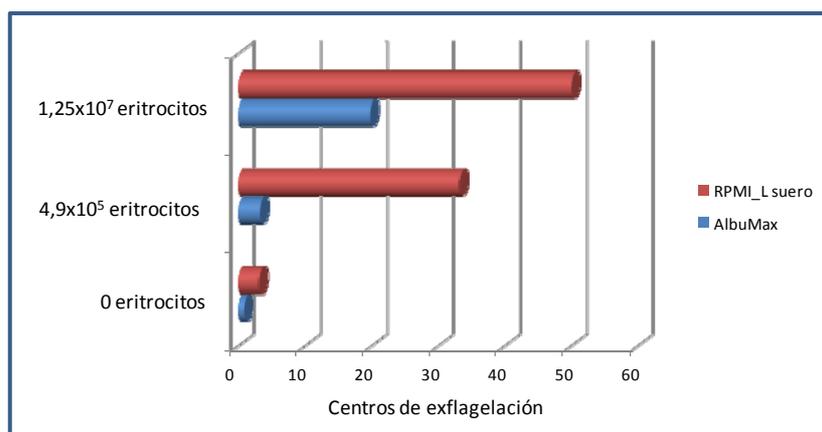


Figura 84. Representación de barras del número de centros de exflagelación tras 48 horas de incubación en medio AlbuMax y RPMI_L suero en ausencia y presencia de distintas cantidades de eritrocitos

De este experimento se puede concluir que la ausencia de glóbulos rojos o su presencia en cantidad inferior a la de los cultivos originales constituyen un entorno en el que una proporción de gametocitos pierde su morfología alargada y su capacidad de transformarse en gametos masculinos. Estos hechos ocurren con mayor intensidad en medios que contienen alta concentración de bicarbonato. Sería aventurado afirmar que los gametocitos están muertos ya que los datos obtenidos con los cuatro marcadores metabólicos (ATP, expresión de luciferasa, reducción del PrestoBlue y contenido de LDH) ofrecen señales bastante estables en el tiempo lo que no soportaría la idea de que han perdido la viabilidad durante la incubación.

En todos los métodos descritos en este trabajo, los gametocitos han sido sometidos a una purificación o enriquecimiento para realizar los ensayos, lo que significa que el número de glóbulos rojos presentes en las muestras durante la exposición a los compuestos es notablemente inferior al del cultivo original. Se está tratando con unos parásitos que presentan actividad metabólica e integridad de membrana pero algunos de ellos manifiestan un cambio morfológico que hace que no sean identificados por análisis de imagen o por tinción de Giemsa, así como una disfunción a la hora de transformarse en gametos. En estas condiciones, son mucho más sensibles a moléculas que actúan a nivel de *PfATP4*. Se podría pensar que este resultado positivo sea un artefacto pero se dispone de datos en SMFA, ensayo aceptado como el más predictivo y que está realizado en cultivo original (alto número de eritrocitos) y en medio con concentración fisiológica de bicarbonato sódico suplementado con suero, que



corroboran la capacidad de bloquear la transmisión de la malaria. En concreto, tres de las moléculas que han sido identificadas como positivas en los ensayos realizados en el medio con bicarbonato alto, NITD609 [143], TCMDC-125133 y TCMDC-125114 [134] han sido validadas en el SMFA.

Podría ocurrir que los gametocitos en esas condiciones de alta concentración de bicarbonato fueran más sensibles a los inhibidores del transportador de Na^+ y su efecto se manifestara en ensayos de viabilidad.

La presencia de elevadas concentraciones de bicarbonato de alguna manera incrementa el efecto de la inhibición del transportador de sodio. En los eritrocitos infectados se inducen nuevas rutas de permeabilidad, por lo que en el espacio intraeritrocítico las concentraciones de sodio son bastante altas [123], mientras que dentro del parásito permanecen bajas gracias al canal aniónico *PfATP4*. Cuando esta bomba se inhibe, se produce la disrupción de la homeostasis de sodio y el ión comienza a acumularse dentro del citoplasma de *Plasmodium*, conduciendo a un aumento progresivo del volumen que permite a la célula permanecer intacta durante un tiempo hasta que acaba estallando [123]. Estos experimentos se realizaron en parásitos aislados por tratamiento de saponina, es decir sin eritrocitos.

Se ha publicado el efecto del compuesto NITD609, inhibidor de *PfATP4*, sobre gametocitos en estadio II, refiriendo un claro daño en su morfología manifestado como formas redondeadas e hinchadas así como la reducción del número de gametocitos maduros tras la exposición al compuesto [143].

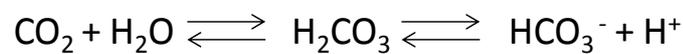
Este comportamiento recuerda a lo que se observa en los ensayos realizados en este trabajo cuando la concentración de bicarbonato es alta y hay muy pocos o ningún eritrocito. Los parásitos parecen intactos, en términos metabólicos, pero pueden perder su forma alargada al hincharse con agua, lo que se detecta en el análisis de imagen.

3.3.11. Función de los glóbulos rojos en el intercambio de gases

Los glóbulos rojos tienen como función esencial el transporte de CO_2 producido por el metabolismo celular hasta los pulmones, donde se cede este gas y se recoge O_2 para distribuir a las células en un ciclo continuo. Esto se puede realizar gracias a los cambios de afinidad de la hemoglobina por dióxido de carbono o por oxígeno en función de las circunstancias del entorno. La hemoglobina debe cargar oxígeno eficientemente en los capilares pulmonares mientras que debe desprender oxígeno en



los capilares de los tejidos. El CO₂ predominante en los tejidos, como molécula lipófila, puede difundir libremente al interior de los eritrocitos a través de la bicapa lipídica de sus membranas. Después, la anhidrasa carbónica presente en los eritrocitos cataliza la hidratación del dióxido de carbono a bicarbonato y protones. Esta enzima cataliza este proceso al igual que el inverso, ya que es una reacción reversible, pero ambos se pueden producir de forma espontánea sólo que más lentamente. La mayoría de los protones liberados se unen a la hemoglobina cambiando su afinidad por el oxígeno que es liberado para salir a los tejidos. El dióxido de carbono no convertido a bicarbonato se une a los grupos amino-terminales de la hemoglobina formando la carbamino hemoglobina. La cantidad de bicarbonato formado a una determinada presión de CO₂ aumenta con el incremento del pH celular.



Este bicarbonato formado no puede permanecer dentro del eritrocito y gracias al intercambiador aniónico Band 3 [144] se transporta desde el eritrocito al plasma donde viajará hasta los pulmones.

En el epitelio respiratorio, la secuencia de acontecimientos se invierte. El dióxido de carbono difunde desde las superficies respiratorias al ambiente. Esta difusión y el consiguiente descenso de la presión de CO₂ intracelular generan un desequilibrio en la reacción entre bicarbonato y dióxido de carbono desplazando el equilibrio hacia la deshidratación del primero para formar el segundo. Los protones necesarios para esta reacción son aportados por la hemoglobina pues se desprenden durante la unión al oxígeno.

En el plasma de la sangre venosa, no hay actividad de anhidrasa carbónica por lo que el bicarbonato viaja sin transformarse apenas en CO₂ pero en los epitelios pulmonares sí hay anhidrasa carbónica y se produce esta conversión también en el plasma, si bien no representa una gran aportación ya que la cantidad de protones presente en el plasma es limitada. El verdadero responsable de la conversión del bicarbonato en dióxido de carbono es el intercambiador aniónico pues introduce en el glóbulo rojo con gran rapidez el ión bicarbonato y dentro de la célula se convierte en CO₂ gracias a la anhidrasa carbónica para posteriormente difundir con facilidad a través de la membrana [145]. Estos procesos se representan en la **Figura 85**.

La distinta afinidad de la hemoglobina por el CO₂ y por el O₂ se explica por el efecto Bohr/Haldane. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es inversamente



proporcional a la presión parcial del CO₂ y a la acidez. Así, un aumento de la concentración de CO₂ en la sangre provoca un descenso del pH lo que hace que las proteínas de la hemoglobina liberen su carga de oxígeno. Además el CO₂ se une a los grupos amino-terminales de la hemoglobina originando la carbamino hemoglobina. Esto se conoce como efecto Bohr.

El efecto Haldane promueve la disociación del CO₂ de la hemoglobina en presencia del oxígeno en los capilares pulmonares, desplazando el dióxido de carbono al plasma para producir el intercambio de gases. La oxigenación de la hemoglobina hace que se desprendan los protones desplazando el equilibrio del bicarbonato hacia la producción de CO₂. A veces, tanto el efecto Bohr como el Haldane se denominan colectivamente como efecto Bohr [146].

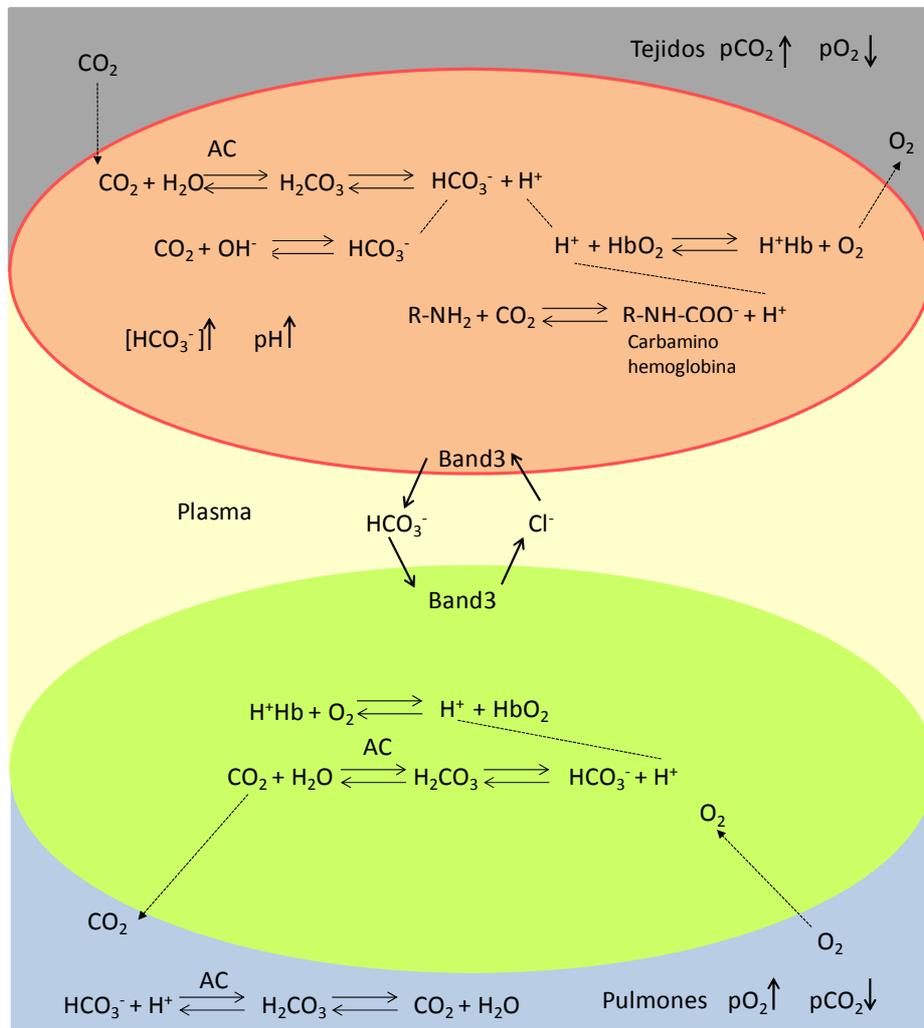


Figura 85. Esquema del intercambio del CO₂ y O₂ mediado por la hemoglobina (Hb)

3.3.12. Hipótesis para explicar los fenómenos observados en medios con concentración alta de bicarbonato y ausencia de eritrocitos

Una vez descrito el papel que juegan los eritrocitos, más concretamente la hemoglobina, en el intercambio de CO₂ y O₂, se va a considerar la situación que se da en los cultivos de laboratorio, mucho más parecida a la referida para los tejidos en los que la presión parcial de oxígeno es baja.

La incubación de *Plasmodium* discurre en una atmósfera de hipoxia compuesta por 5% CO₂, 1-5% O₂, resto N₂. Además, hay que tener en cuenta que la muestra de parásito está enriquecida para los ensayos descritos y el número de eritrocitos no parasitados es próximo a cero o muy bajo comparado con el cultivo original. Estas circunstancias hacen que la gran capacidad tamponadora de la hemoglobina [145] sea muy reducida en los ensayos y los gametocitos estén expuestos a las condiciones del medio de cultivo de forma más directa. Además, los eritrocitos conteniendo las formas sexuales del parásito, los gametocitos, no disponen de la capacidad tamponadora de la hemoglobina que ha sido digerida previamente por el parásito como fuente de nutrientes.

En los eritrocitos parasitados, ya desde el estadio de anillo, se establecen nuevas rutas de permeabilidad (PSAC) en la membrana del eritrocito, dirigidas por y para el parásito. Estas rutas aumentan la permeabilidad de cierto número de moléculas, como por ejemplo el Na⁺ cuya concentración se ve muy incrementada en el interior del eritrocito, estableciéndose un gradiente a través de la membrana plasmática del parásito [123].

Para mantener la concentración de Na⁺ baja en el interior de *Plasmodium*, a pesar de la continua entrada del ión por el gradiente establecido entre el citosol del eritrocito y el del parásito, debe existir un mecanismo que bombee el sodio al exterior, en contra de gradiente, con consumo de energía.

Recientes estudios llevados a cabo con el objeto de la identificación de la diana antimalárica de las espiroindolonas haciendo uso de parásitos seleccionados *in vitro* frente a esta serie química, han revelado el papel de un transportador del sodio Na⁺-ATPasa de tipo P en la homeostasis del sodio en el parásito relacionado con el modo de acción de esta serie antimalárica. Este transportador había sido descrito primeramente en algunas plantas y protozoos y forma parte del tipo de transportadores conocidos como ENA (*exitus natrus*) que están estrechamente relacionados con las ATPasas de



calcio del retículo sarcoplásmico/endoplásmico (SERCA). Este hecho conllevó a que durante algún tiempo fue identificada, de forma errónea, como un regulador de la homeostasis de calcio.

Este transportador no sólo extrude el ión sodio del citoplasma de *Plasmodium*, sino que lleva acoplada la importación de protones. Por este motivo, su inhibición provoca una alcalinización del citoplasma. Por otro lado, el mantenimiento del gradiente de H⁺ del parásito, se basa en otro transportador de H⁺-ATPasa de tipo V [147].

Si la concentración del ión bicarbonato en el medio de ensayo es alta, también aumentará su concentración en el citoplasma del eritrocito ya que el bicarbonato es transportado mediante un intercambiador aniónico reversible, Band 3, con el antiporte de Cl⁻ [148]. Este ión bicarbonato en el interior del eritrocito, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, va a originar CO₂ y OH⁻, aumentando el pH como se puede ver en la siguiente expresión derivada de la ecuación de Henderson–Hasselbalch [149].

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2}$$

Para compensar esta alcalinización, el grupo hidroxilo reaccionará con protones para neutralizarse y si disminuye la cantidad de protones en el citoplasma del eritrocito, se puede ralentizar la extrusión de sodio (que va acoplada a la entrada de protones).

El proceso opuesto, es decir, el incremento del pH citosólico asociado al aumento de la concentración de Na⁺ provocada por inhibidores de *Pf*ATP4 ha sido descrito [141].

Puesto que el gradiente de Na⁺ es muy alto, seguirán entrando cationes sodio y se acumularán en el citoplasma del parásito. Este aumento de la concentración de sodio puede provocar la entrada de agua por ósmosis, hinchándose y cambiando la forma alargada de los gametocitos, como hemos visto que ocurre tras ser incubado en medios con alto bicarbonato (**Figura 41B**). Este fenómeno, en el que la célula se hincha por incorporar agua como consecuencia de la acumulación de sodio se ha descrito con inhibidores de *Pf*ATP4 en trofozoítos [123] y en gametocitos en estadio II [143]. Tras la exposición a disruptores de la homeostasis de sodio se han reportado también dramáticas alteraciones de la permeabilidad de la membrana plasmática del parásito y consiguientes cambios morfológicos en formas asexuales [141].

Realmente, no se trata de una inhibición mediante la interacción con una molécula inhibidora que actúe sobre el canal sino un cambio en las condiciones iónicas del ambiente en que se desarrolla el experimento, que puede tener como consecuencia el



descenso de la actividad de la extrusión de sodio al ver limitada la disponibilidad del contraión (H^+).

Asimismo, esta hipótesis daría razón del fenómeno observado en este trabajo por el que algunos inhibidores de *Pf*ATP4 presentan un mayor efecto cuando los ensayos *in vitro* de viabilidad se desarrollan en medios con alta concentración de bicarbonato, siendo prácticamente indetectables en medios con menos bicarbonato. Serían dos efectos aditivos capaces, en conjunto, de afectar la viabilidad del gametocito. Esta hipótesis se esquematiza en la **Figura 86**.

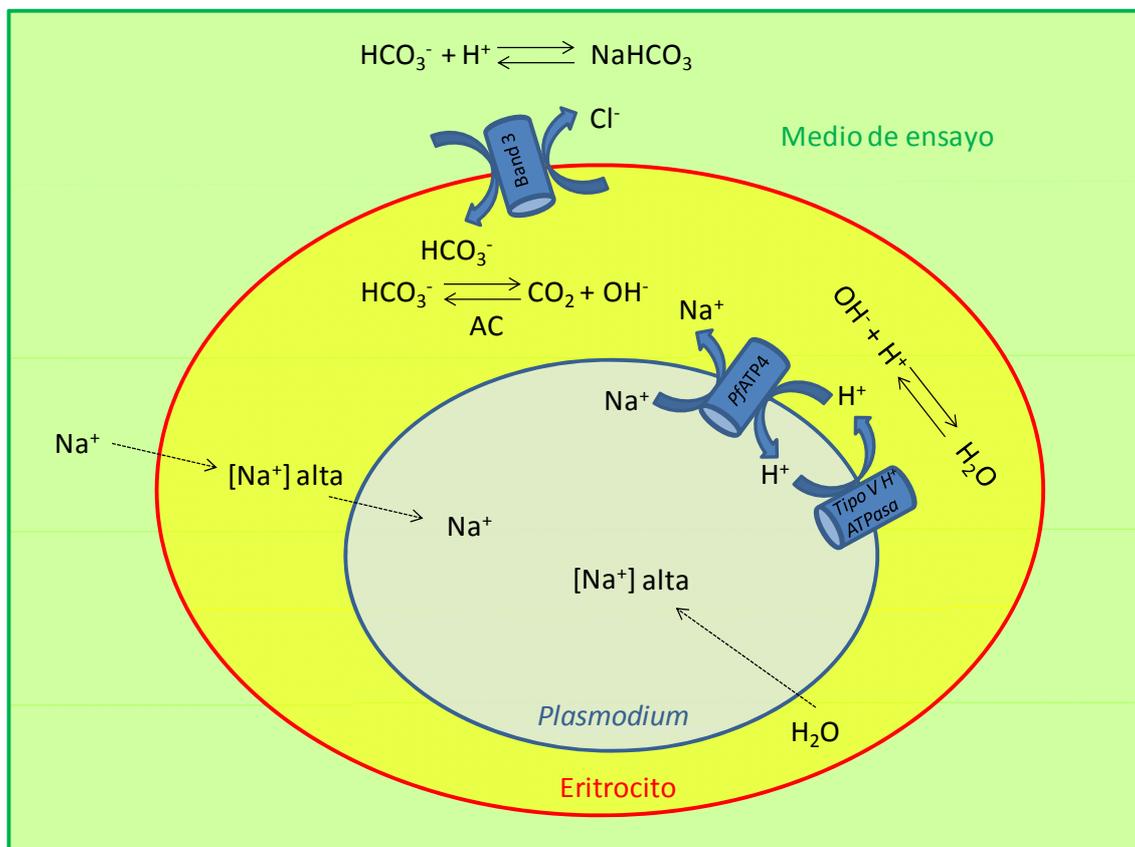


Figura 86. Esquema del posible efecto de una alta concentración del ión bicarbonato en el medio de cultivo sobre la concentración de Na^+ en el citoplasma del parásito

Esta explicación es tan sólo una hipótesis plausible y su constatación requeriría continuar el trabajo experimental lo que ya escapa del objetivo de esta tesis.



TRABAJO EXPERIMENTAL

4. TRABAJO EXPERIMENTAL

4.1. Declaración ética

Las muestras biológicas humanas fueron éticamente obtenidas y su uso en investigación se realizó en acuerdo con los términos de los consentimientos informados. Los consentimientos informados escritos fueron obtenidos de los donantes de sangre para el uso de las muestras en esta investigación.

La sangre humana fue suministrada por la Cruz Roja Española para la parte de investigación relativa al desarrollo del Método Bioluminiscente de ATP mientras que para el resto del trabajo procedió del Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona (Barcelona, España) (<http://www.bancsang.net/>).

La provisión de sangre por parte del Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Valle de Hebrón en Barcelona, España.

El proyecto de investigación en malaria fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid, España.

4.2. Parásitos

Se emplearon varias cepas de *Plasmodium falciparum*:

- W2-Indochina (MR4, MRA-157)
- 3D7A (MR4, MRA-151)
- 3D7HT-GFP y NF54 gentilmente suministradas por el doctor Robert E. Sinden (Imperial College, Londres, Reino Unido) [150]
- NF54HT GFP-luc amablemente suministrada por el doctor Stephan Kappe (Seattle Biomedical Research Institute, Seattle, Estados Unidos) [133]

4.3. Línea celular

La línea celular empleada en los ensayos de citotoxicidad fue HepG2 que es una línea humana (caucásica) de carcinoma hepatocelular suministrada por la ECACC con referencia 85011430.



4.4. Compuestos

4.4.1. Compuestos para desarrollo ensayo de ATP

Dihidroartemisinina (Sigma, D7439), artesunato (Apin Chemicals Limited), epoxomicina (Sigma, E3652), primaquina (Sigma-Aldrich, 16,039-3), azul de metileno (Sigma, 319112), cloroquina (Sigma, C-6628), isoquina (GSK), pironaridina (Sigma, P0049), quinina (Sigma, Q-1250), mefloquina (Sigma, M2319), lumefantrina (Sigma, L-5420), halofantrina (GSK), pirimetamina (Sigma, P-7771), atovaquona (GSK), azitromicina (Apin Chemicals Limited) y cicloheximida (Sigma, C-4218). Todos los compuestos fueron disueltos en DMSO excepto cloroquina y azul de metileno que fueron disueltos en agua.

4.4.2. Compuestos para ensayo de evaluación del TCAMS

La descripción del TCAMS (Deposited Set 1: GSK TCAMS Dataset, 20th May 2010) [117] se puede encontrar en:

https://www.ebi.ac.uk/chemblntd/download/#tcams_dataset_tb

Los compuestos de la colección TCAMS fueron dispensados utilizando el sistema Echo-CRS. Para la determinación de actividad a punto único, se dispensaron 250 ó 50 nL de una solución madre a 1 mM para alcanzar una concentración final de 5 y 1 μ M, respectivamente. Se utilizaron placas de 384 pocillos (Greiner, ref. 781091) con el formato de GSK en el que la columna 6 es el control de vehículo mientras que la columna 18 lleva el fondo del ensayo (epoxomicina a 0,5 μ M). Para los ensayos de dosis-respuesta (determinación de IC_{50}), cada fila de la placa contenía diluciones seriadas $\frac{1}{2}$ de dos compuestos (11 diluciones), la primera interrumpida en la columna 6 y la segunda en la columna 18 (controles de vehículo y fondo, respectivamente). Las curvas dosis-respuesta comenzaron en 10 μ M. Las placas se conservaron congeladas a $-20^{\circ}C$ hasta su uso.

4.4.3. Compuestos para ensayo de influencia de las condiciones experimentales

En este trabajo, se han estudiado 23 compuestos del TCAMS: TCMDC-125521, TCMDC-125520, TCMDC-131825, TCMDC-125531, TCMDC-125487, TCMDC-



132071, TCMDC-125133, TCMDC-125114, TCMDC-134315, TCMDC-124791, TCMDC-136307, TCMDC-136642, TCMDC-124436, TCMDC-123792, TCMDC-137442, TCMDC-137453, TCMDC-137476, TCMDC-137569, TCMDC-124478, TCMDC-125849, TCMDC-142246, TCMDC-142295 y TCMDC-124790. Además se incluyó el compuesto NITD609, un compuesto GSK cuya identidad es confidencial (Compuesto A) y cuatro compuestos controles: epoxomicina, azul de metileno, thioestrepton y lumefantrina.

Las placas fueron preparadas con un dispensador HP D300 (Hewlett Packard). En el caso de punto único, se dispensaron los compuestos para alcanzar concentraciones finales de 10, 5 y 1 μM . En el caso de dosis-respuesta, se hicieron diluciones seriadas $\frac{1}{2}$ comenzando en 10 μM . El patrón de las placas fue igual que el descrito en el punto 4.4.2. Las placas se almacenaron a -20°C hasta su uso.

4.5. Medios de cultivo

Los medios de cultivo empleados en esta tesis fueron los siguientes.

4.5.1. Medio EMEM 10% suero

EMEM (Sigma, M2279) suplementado con 2 mM de L-glutamina (Sigma, G3126) y 10% de suero bovino fetal (Perbio).

4.5.2. Medio EMEM 5% suero

EMEM (Sigma, M2279) suplementado con 2 mM de L-glutamina (Sigma, G3126) y 5% de suero bovino fetal (Perbio).

4.5.3. Medio RPMI bajo en hipoxantina

RPMI-1640 (Hepes modificado, Sigma, R5886, con 25 mM Hepes y HNaCO_3 , sin L-glutamina) suplementado con 5% de la solución de AlbuMax II y 7 μM de hipoxantina.

4.5.4. Medio AlbuMax 5%

RPMI-1640 (Hepes modificado, Sigma, R5886, con 25 mM Hepes y HNaCO_3 , sin L-glutamina) suplementado con 150 μM hipoxantina (Sigma, H9636) y 5% solución AlbuMax II.



4.5.5. Medio AlbuMax 10%

RPMI-1640 (Hepes modificado, Sigma, R5886, con 25 mM Hepes y HNaCO₃, sin L-glutamina) suplementado con 467 μM hipoxantina (Sigma, H9636); 2,79 g/L bicarbonato sódico y 10% solución de AlbuMAX II.

4.5.6. Medio AlbuMax 15%

RPMI-1640 (Hepes modificado, Sigma, R5886, con 25 mM Hepes y HNaCO₃, sin L-glutamina) suplementado con 467 μM hipoxantina (Sigma, H9636); 2,79 g/L bicarbonato sódico and 15% solución de AlbuMAX II.

4.5.7. Medio AlbuMax

RPMI-1640 (Hepes modificado, Sigma, R5886, con 25 mM Hepes y HNaCO₃, sin L-glutamina) suplementado con 1:30 suplemento HT (ThermoFisher Scientific, ref. 11067030 con 10 mM hipoxantina sódica y 1.6 mM timidina); 2,79 g/L bicarbonato sódico y 10% solución de AlbuMAX II.

4.5.8. Medio MIX

RPMI-1640 (Hepes modificado, Sigma, R5886, con 25 mM Hepes y HNaCO₃, sin L-glutamina) suplementado con 1:30 suplemento HT (ThermoFisher Scientific, ref. 11067030 con 10 mM hipoxantina sódica y 1.6 mM timidina); 2,79 g/L bicarbonato sódico; 5% suero humano A⁺ inactivado por calor (Interstate Blood Bank, Estados Unidos) y 5% solución de AlbuMAX II.

4.5.9. Medio RPMI_L suero

RPMI-1640 (Invitrogen 13018-031) suplementado con 1:30 suplemento HT (ThermoFisher Scientific, ref. 11067030 con 10 mM hipoxantina sódica y 1.6 mM timidina); 2 g/l D-glucosa (Sigma, G8270); 2 g/L bicarbonato sódico (Sigma, S5761) y 10% suero humano A⁺ (Interstate Blood Bank) inactivado por calor.

4.5.10. Medio RPMI_H suero

RPMI-1640 (Hepes modificado, Sigma, R5886, con 25 mM Hepes y HNaCO₃, sin L-glutamina) suplementado con 1:30 suplemento HT (ThermoFisher Scientific, ref. 11067030 con 10 mM hipoxantina sódica y 1.6 mM timidina); 300 mg/L L-glutamina;



2,79 g/L bicarbonato sódico y 10% suero humano A⁺ inactivado por calor (Interstate Blood Bank, Estados Unidos).

4.5.11. Medio de ooquineto

RPMI-1640 con 25 mM HEPES, 367 μ M hipoxantina, 2 g/L bicarbonato sódico, 100 μ M ácido xanturénico y 20 % suero humano, con pH ajustado a 8.

4.6. Soluciones

4.6.1. Solución de AlbuMax II

La solución de AlbuMax II está compuesta por 40 g de AlbuMax II (Gibco, 11021-037); 16 g D-Glucosa (Sigma, G8270) y 1,2 g L-Glutamina (Merck, 289.1000). Se mezclan los componentes durante 30 minutos a temperatura ambiente, sin calentar aunque es difícil disolverlos. Se ajusta el volumen hasta 400 mL con agua MilliQ. La solución se esteriliza por filtración a través de 0,22 μ m (unidades de filtración Nalgene MF75 con membranas de nitrato de celulosa). Es conveniente utilizar un pre-filtro (Nalgene, DS0281 de fibra de vidrio). La solución se conserva a -20°C hasta su uso.

4.6.2. Solución de Hipoxantina

Solución de hipoxantina a 15 mM. Se pesan 100 mg de hipoxantina (Sigma, H9636) y se disuelve en 40 mL de agua MilliQ. Para conseguir su completa disolución, se añaden unas perlas de NaOH. Se esteriliza por filtración a través de 0,22 μ m (unidades de filtración Nalgene MF75 con membranas de nitrato de celulosa).

4.6.3. Solución de Giemsa

Para preparar la solución de trabajo se diluyen 5 mL de la botella madre de solución de Giemsa azul eosina azul de metileno (Merck) en unos 50 mL finales de agua tamponada a pH 6,4-6,9.

4.7. Extensiones de parásito

Se recogió un volumen de unos 100-200 μ L del cultivo y se puso en un microvial previamente precalentado en un termobloque a 37°C. Se centrifugó durante 30 segundos a 217 x g en una microcentrífuga, se eliminó el sobrenadante y un pequeño volumen del sedimento se depositó sobre un portaobjetos con una pipeta. Con otro



portaobjetos se extendió la muestra en una capa muy fina que se dejó secar sobre la placa calefactora. Una vez seca, se fijó con metanol (unos segundos de contacto son suficientes) y se dejó secar. A continuación, se introdujo en una cubeta de tinciones conteniendo tinción de Giemsa (ver apartado 4.6.3.) y se dejó sumergida durante 5 minutos. Se extrajo de la cubeta, se lavó con agua y se secó para ser observada al microscopio. Debido al tamaño del parásito, se empleó un objetivo de 100X con aceite de inmersión.

4.8. Inactivación del suero humano por calor

El suero humano se obtuvo del Interstate Blood Bank, Estados Unidos. El suero se recibió en bolsas, cada una procedente de un donante, y se mezclaron de 5 en 5 para formar lotes. Después se inactivó por calor a 56°C durante 30 minutos. La inactivación por calor persigue destruir las proteínas del complemento, que son proteínas del sistema inmunitario que pueden afectar al parásito y tener efectos hemolíticos. Posteriormente, el suero fue filtrado a través de 0,22 µm, alicuoteado y conservado a -20°C hasta su uso.

4.9. Lavado del concentrado de eritrocitos

Para todos los trabajos *in vitro* con *Plasmodium* el uso de sangre humana es imprescindible ya que el parásito vive y se desarrolla dentro de los eritrocitos y se alimenta de su hemoglobina. El material biológico que se emplea es un concentrado de eritrocitos obtenido tras centrifugación de la bolsa de sangre de transfusión a la que se le retira el sobrenadante que contiene el plasma y los leucocitos. Este material humano fue obtenido de forma ética como se describe en el apartado 4.1. El concentrado de hematíes se recibe en la misma bolsa de transfusión y se reparte, en esterilidad, en alícuotas (tubos de 50 mL), que se conservan a 4°C. Previo a su uso, el concentrado debe ser lavado para retirar los anticoagulantes y conservantes presentes. Los eritrocitos se lavan tres veces con medio RPMI-1640 sin suplementos mediante centrifugación a 700 x g, durante 10 minutos y a temperatura ambiente. Tras la última centrifugación, se mide el volumen del sedimento y se resuspende en un volumen igual de medio RPMI-1640 sin suplementos, quedando a un hematocrito del 50%. Se conserva por un máximo de una semana a 4°C.



4.10. Sincronización por lisis en sorbitol

Como consecuencia de la observación de que los trofozoítos maduros y los esquizontes no eran capaces de sobrevivir a la criopreservación, se desarrolló una técnica para sincronizar los cultivos de las formas asexuales mediante el tratamiento con 5% sorbitol. Una vez que el eritrocito es infectado por un merozoíto, se establecen muy pronto nuevos canales de permeabilidad en el eritrocito, dirigidos por el parásito. Así, moléculas como el sorbitol pueden atravesar la membrana plasmática del glóbulo rojo infectado a través de estas nuevas rutas. La actividad de estos canales aumenta según madura el parásito, por lo que cuando se somete una población mixta con anillos y trofozoítos al sorbitol, el efecto es mucho mayor en las formas maduras sufriendo una lisis selectiva que permite sobrevivir solamente a los estadios jóvenes o anillos [151, 152].

Se realizó una extensión fina que se tiñó con Giemsa para comprobar que la mayoría de las formas asexuales son anillos; hay que considerar que todos los estadios maduros se perderán tras la lisis por lo que hay que tener una parasitemia suficiente de anillos antes de aplicar este tratamiento. El cultivo se centrifugó a 700 x g durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se retiró el sobrenadante, se mide el volumen del sedimento y se resuspendió en un volumen 5 veces mayor de una solución de sorbitol al 5% (peso/volumen) en agua. Se mantuvo a 37°C durante 10 minutos, agitando suavemente cada 3 minutos. Pasado este tiempo, en el que las formas maduras del parásito han sido lisadas, se realizaron dos lavados del parásito en medio RPMI-1640 para retirar el sorbitol y finalmente el sedimento se resuspendió en medio de cultivo. Se realizó una extensión teñida con Giemsa para comprobar que las formas maduras han sido eliminadas de la población.

4.11. Cultivos asexuales

Con *Plasmodium falciparum* se ha desarrollado todo el trabajo en un laboratorio NCB3 y dentro de cabinas de seguridad tipo Bio-II.

Los parásitos fueron cultivados según una modificación del método de Trager y Jensen [66] en una atmósfera de 5% CO₂ y 5% O₂ a 37°C [153]. Estos cultivos se necesitan para realizar ensayos de dosis-respuesta en formas asexuales y para poder inducir cultivos de gametocitos.



4.11.1. Cultivos asexuales para obtener los gametocitos utilizados en el desarrollo del ensayo de ATP, evaluación TCAMS y ensayos dosis-respuesta

En este caso, los cultivos se realizaron en frascos de 75 cm²; con parasitemias iniciales de 0,1-0,5%; hematocrito 5% y volumen 30 mL. El medio de cultivo fue AlbuMax 5%. La parasitemia se comprobó cada día mediante tinción de Giemsa y cuando alcanzó valores en torno al 5%, se diluyó para comenzar otro cultivo con las mismas condiciones iniciales, el medio de cultivo se refrescó a diario. La parasitemia de un cultivo se define como el porcentaje de parásitos sobre el número total de eritrocitos (**Figura 87**). El hematocrito de un cultivo es la concentración de eritrocitos en tanto por ciento (volumen /volumen) en el medio de cultivo.

4.11.2. Cultivos asexuales para obtener los gametocitos utilizados en el trabajo sobre la influencia de las condiciones experimentales

Los cultivos asexuales se mantuvieron de la misma forma descrita en el punto anterior (1.3.1.) excepto porque se utilizó el medio de cultivo MIX.

4.12. Cultivos celulares

Las células HepG2 fueron crecidas y mantenidas en medio EMEM 10% suero. Los cultivos fueron mantenidos a 37°C en un incubador conteniendo 5% CO₂, 95% aire, 95% humedad. Los pases fueron realizados rutinariamente en el momento de alcanzar un 80-90% confluencia.

4.13. Ensayos de IC₅₀ en formas asexuales

El ensayo determina el porcentaje de inhibición del crecimiento de un cultivo *in vitro* de *P. falciparum*. La incorporación de [³H] hipoxantina es proporcional al crecimiento del parásito [154].

Las placas de ensayo son de 96 pocillos (Costar, 3599) y fueron preparadas previamente al ensayo utilizando un dispensador HP D300. Los productos fueron directamente dispensados en los pocillos mediante un sistema de dosificación independiente para cada punto de la curva de titulación. Cada dosis fue dispensada en el pocillo ajustando el volumen procedente de la solución madre. Una vez preparadas, las placas se conservaron a -20°C hasta su uso.



A partir de un cultivo que presente más del 70% del parásito en forma de anillo, se preparó un inóculo a una parasitemia del 0,5% y un 2% de hematocrito en medio RPMI-1640 bajo en hipoxantina. Se distribuyeron 100 μ L de este inóculo a cada pocillo de la placa de ensayo comenzando por la columna 11 hacia la 1 y por último se pusieron 100 μ L de una suspensión de eritrocitos al 2% de hematocrito, sin parásito, en la columna 12 cuya señal fue considerada como el fondo del ensayo ya que portaba 2 μ M de artesunato.

Las placas se incubaron a 37°C en una atmósfera con 5% CO₂, 5% O₂ y 90% N₂ durante 24 horas. A continuación, se añadió a cada pocillo 0,2 μ Ci (8 μ L) de una solución de [³H] hipoxantina (PerkinElmer, 3H-PE-NET17700) preparada a 0,025 μ Ci/ μ L en RPMI-1640. Se continuó la incubación durante otras 24 horas más en las mismas condiciones antes mencionadas.

Después de estas 24 horas, las placas se congelaron a -70°C durante una noche. Tras su descongelación, se agitaron y se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio (PerkinElmer, Printed Filtermat A, ref. 1450-421) en un dispositivo Harvester 96 (TOMTEC). Se secaron los filtros y se dispusieron láminas de centelleador sólido (PerkinElmer, MeltiLex A, ref. 1450-441) sobre ellos para fundirlas por calor. Finalmente, los filtros cubiertos por centelleador, se midieron en un contador de centelleo Microbeta (PerkinElmer).

4.14. Ensayo de citotoxicidad

Para los experimentos de citotoxicidad, las células fueron sembradas en placas negras de fondo claro de 96 pocillos cubiertas con colágeno tipo I (Biocoat, Becton Dickinson) a una densidad de 10000 células por pocillo en 100 μ L de medio de cultivo EMEM 10% suero.

Para determinar los efectos citotóxicos, representados por la IC₅₀ (concentración de droga que reduce la viabilidad al 50%), las células fueron expuestas a diluciones seriadas de los compuestos durante 48 horas a 37°C. El medio de ensayo fue EMEM 5% suero. A continuación del período de incubación de 48 horas, se preparó una disolución de resazurina al 0,004% (1 tableta de resazurina (VWR International) en 60 mL de PBS Dulbecco). La tableta se dejó disolviendo durante 30 minutos, protegida de la luz, en un baño a 37°C. Se retiró el medio y se añadieron 200 μ L de medio de cultivo fresco y 50



μL de solución de resazurina por pocillo. Las placas fueron incubadas durante una hora y media más.

La fluorescencia se dejó estabilizar a temperatura ambiente durante 15 minutos y protegida de la luz. La señal se midió con un lector de fluorescencia para placas (Victor V, Perkin Elmer) a una longitud de onda de excitación de 515 nm y de emisión 590 nm. Los porcentajes de inhibición fueron calculados de forma relativa a los pocillos control.

4.15. Protocolo de producción de gametocitos

4.15.1. Producción de gametocitos para el ensayo bioluminiscente de ATP y para la evaluación del TCAMS

Los cultivos de gametocitos de cada cepa fueron iniciados como describe Ifediba y Vanderberg [68] con algunas variaciones. En el día 0, los cultivos fueron sincronizados en el estadio de anillos mediante lisis del sedimento de parásito en 5 volúmenes de sorbitol al 5% en agua, durante 10 minutos a 37°C (ver apartado 4.10). Los cultivos de gametocitos fueron iniciados con los parásitos sincronizados en anillos a una parasitemia de 0,2% y un 12% de hematocrito, en un frasco de cultivo de 25 cm² (frascos de cultivo de tejidos de diferentes superficies con cuello inclinado y tapón ventilado con filtro, Sigma), con un volumen de medio de 10 mL. En el caso de la evaluación del TCAMS se utilizaron frascos de cultivo de mayor tamaño porque se necesitó una mayor cantidad de gametocitos, 75 cm², en los que se comenzó el cultivo con 25 mL de medio.

El cultivo fue incubado durante los primeros 7 días en medio AlbuMax 15%. A partir del día 8 hasta el final del proceso en día 15, el volumen por frasco de cultivo fue doblado a 20 mL y la concentración de AlbuMax fue reducida al 10%. Desde el día 12, se añadió al medio de cultivo 50 mM de N-acetil D-glucosamina (Sigma Aldrich) y 50 ng/mL de Bistrateno con el fin de evitar nuevas reinvasiones y así eliminar las formas asexuales. Todo el proceso debe desarrollarse a 37°C. Para ello se pre-calentaron a esta temperatura todos los medios y soluciones empleados, frascos de cultivo, tubos de centrífuga, centrifugas calefactadas, pipetas, etc. Se trabajó sobre una placa calefactora que se ajustó a una temperatura de 37°C. Si los cultivos se enfrían una vez alcanzado el estado de gametocito maduro, un descenso de la temperatura de unos 6°C desencadena la transformación de los gametocitos en gametos y se perderá la población por completo.



El medio de cultivo cambió todos los días. Para seguir la evolución del parásito y determinar la parasitemia se tomaron muestras y se tiñeron con la técnica de Giemsa.

4.15.2. Producción de gametocitos para el trabajo sobre la influencia de las condiciones experimentales

En la tercera parte del trabajo experimental, se introdujeron cambios en el protocolo de obtención de gametocitos maduros. Los cultivos comenzaron en una parasitemia de 0,5% de anillos, sincronizados tras lisis con sorbitol (ver apartado 4.10), con un hematocrito del 4% y en medio de cultivo MIX. El volumen permaneció inalterado durante los 15 días de proceso y se cambió cada día. En estas condiciones, la producción de gametocitos superó significativamente a la obtenida con el protocolo anterior.

Para obtener gran cantidad de gametocitos, los cultivos se realizaron en botellas cuadradas de PET estériles de 1 L de capacidad (Nalgene, ref. 342040-1000). El volumen de estos cultivos fue de 200 mL.

En la **Figura 87** se muestra un ejemplo de cálculo de gametocitemia, en el cual se identifican 3 gametocitos sobre un total de 87 eritrocitos. Se deben contar, al menos 500 células para realizar una estimación apropiada. Si sólo se tuviera en cuenta este campo, la gametocitemia sería de un 3.4%.

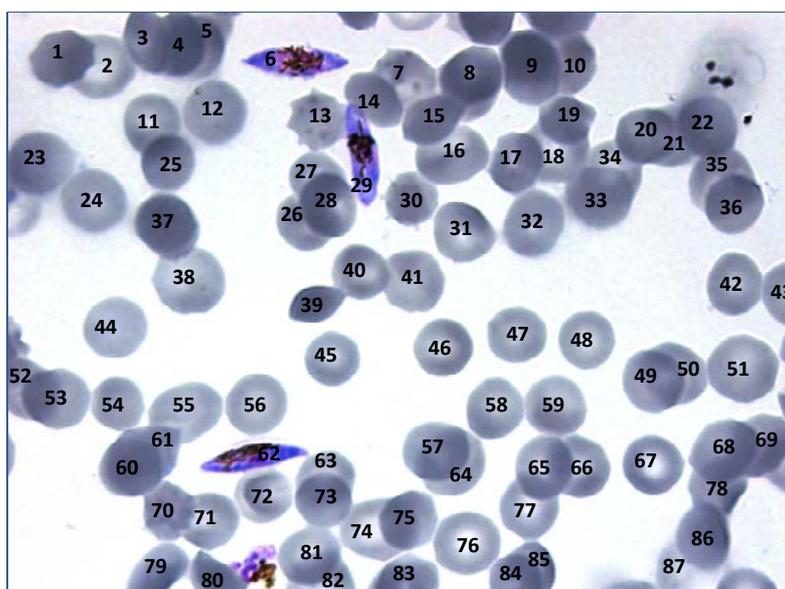


Figura 87. Imagen de un cultivo de gametocitos tomada al microscopio con 1000 aumentos



4.16. Purificación de los gametocitos

En el día 15 de cultivo, la mayoría de los gametocitos deben estar en estadio IV y V, lo que se debe comprobar con una extensión de la muestra y tinción de Giemsa. Todo el procedimiento descrito a continuación se debe realizar a 37°C.

4.16.1. Purificación parcial por Nycoprep

Se retiró casi todo el medio de cultivo por aspiración y se transfirió la cantidad restante con los eritrocitos y el parásito a tubos de centrífuga de 50 mL. Se centrifugaron a 700 x g durante 5 minutos a 37°C para posteriormente retirar el sobrenadante. El sedimento se resuspendió en medio RPMI-1640. En términos orientativos, el cultivo de 200 mL de una botella se debe repartir en 4 colchones de densidad, es decir que el sedimento de una botella debe resuspenderse en 40 mL de medio. De esa suspensión de parásitos, se tomaron 10 mL que se añadieron lentamente por la pared de un tubo de 15 mL sobre un colchón de 5 mL de Nycoprep 1,077 (PROGEN Biotechnik, ref. 1114550, a partir de ahora se denominará sólo como Nycoprep), evitando mezclar con éste. Los tubos fueron centrifugados a 800 x g durante 20 minutos a 37°C. La banda que se formó en la interfase y que contenía los gametocitos, fue recogida y lavada con medio RPMI-1640, por centrifugación a 700 x g durante 5 minutos a 37°C. El sedimento se resuspendió en 5 mL medio RPMI-1640.

4.16.2. Purificación total por columna magnética

La muestra de gametocitos obtenida tras el colchón de Nycoprep aún contiene eritrocitos. Si se necesita eliminarlos en su totalidad, hay que realizar un segundo paso de purificación mediante una columna magnética. Las columnas empleadas fueron del tipo LS (Miltenyi Biotech, ref. 130-042-401) dispuestas en un separador magnético QuadroMACS (Miltenyi Biotech, ref. 130-091-051).

El fundamento de esta técnica se basa en el comportamiento de los átomos en función de cómo se encuentran los electrones en sus orbitales. El número cuántico de espín de un electrón describe el giro del electrón en torno a su propio eje en un movimiento de rotación y puede hacerse sólo en dos direcciones opuestas entre sí. Estos números pueden adoptar los valores de +1/2 o -1/2. Cuando dos electrones comparten un orbital, sus números cuánticos de espín deben ser diferentes y sumar cero. En este caso hablamos de átomos diamagnéticos. Sin embargo, cuando un átomo tiene algún



orbital con electrones sin pareja, se define como paramagnético. El comportamiento de estos dos tipos de átomos cuando se someten a un campo magnético es completamente diferente, así los átomos diamagnéticos repelen los campos magnéticos mientras que los átomos paramagnéticos realinean sus electrones desaparejados en respuesta a estos campos siendo atraídos por ellos [155].

La columna se humedeció con 1,5 mL de medio RPMI-1640 sin suplementos, se añadieron 5 mL de la suspensión de gametocitos y se eluyeron los eritrocitos por lavado de la misma con 4 mL de AutoMACS Rinsing Solution (Miltenyi, ref. 130-091-222). Finalmente se obtuvieron los gametocitos, retenidos en la columna, con 5 mL de medio de ensayo (RPMI-1640 con el suplemento correspondiente para cada experimento), tras retirarla del soporte (campo magnético), situarla sobre un tubo de recogida y aplicar presión con un émbolo suministrado con la columna.

4.17. Ensayos de viabilidad

4.17.1. Ensayo bioluminiscente de ATP

4.17.1.1. Ensayo placa 96 pocillos

Una vez purificados los gametocitos por tratamiento con Nycoprep y columna magnética, fueron contados utilizando una cámara de Neubauer. Se preparó una dilución a 5×10^5 gametocitos/mL de la que se sembraron 100 μ L por pocillo (conteniendo 5×10^4 gametocitos). Las diluciones seriadas de compuestos en DMSO fueron preparadas en otra placa y de ellas se transfirió el volumen correspondiente a la placa con los gametocitos para alcanzar la concentración final deseada, sin exceder en ningún caso 0,5% de disolvente. El fondo de la reacción fueron muestras lisadas por tres ciclos de congelación/descongelación. Las placas se agitaron durante 5 segundos para homogeneizar los contenidos de los pocillos.

Las placas se colocaron a 37°C en un incubador con humedad y 5% CO₂ durante 48 horas. El nivel de ATP de cada pocillo fue determinado con el reactivo BacTiter-Glo (Promega, G8231) de acuerdo a las especificaciones del fabricante. La reacción del ATP con el reactivo BacTiter-Glo genera una señal luminosa producida por en la reacción de luciferasa que consiste en la monooxigenación de la luciferina en presencia de Mg⁺², ATP y oxígeno molecular.



4.17.1.2. Ensayo placa 384 pocillos

Los gametocitos purificados por Nycoprep y columna magnética fueron contados en una cámara de Neubauer y la densidad fue ajustada a $2,5 \times 10^5$ gametocitos/mL. De esa suspensión se transfirieron 50 μ L ($1,25 \times 10^4$ gametocitos) a las placas que contenían los compuestos pre-dispensados utilizando un equipo Multidrop combi (Thermo Electron Corporation).

El fondo de la reacción fueron muestras expuestas a 0,5 μ M epoxomicina (en el trabajo de evaluación del TCAMS) o lisadas por tres ciclos de congelación/descongelación (en el trabajo que valoró la influencia de las condiciones experimentales). Las placas fueron agitadas durante 5 segundos para mezclar microorganismo con compuesto y después se incubaron a 37°C con humedad durante 48 horas en una atmósfera de 5% CO₂, 5% O₂ y 90% N₂. El nivel de ATP de cada pocillo fue determinado mediante el reactivo BacTiter-Glo (Promega, G8231) según las instrucciones del suministrador. La reacción de luciferasa descrita en el punto anterior (4.17.1.1.) emite luz, que es el parámetro medido por el equipo Victor V (PerkinElmer). El fondo de la reacción, media de 16 réplicas, se sustrajo de todos los demás valores antes de continuar con los cálculos. La media de 16 réplicas o pocillos control de vehículo representó el 100% de la señal. Con relación a este valor se determinó el efecto de cada concentración de compuesto como porcentaje de control. Todos estos cálculos fueron realizados con la aplicación Excel. En las curvas dosis-respuesta, se calcularon los valores de IC₅₀ con la ayuda de la aplicación GraphPad (versión 6).

4.17.2. Medida microscópica de IC₅₀ de gametocitos

Tras 48 horas de incubación de los gametocitos con diferentes concentraciones de los productos en medio RPMI_L suero, se determinaron los valores de IC₅₀ a través de la observación al microscopio.

A partir de un cultivo de gametocitos a día 15 con un hematocrito de 6%, se añadieron 100 μ L a las placas de ensayo junto con las diluciones correspondientes de compuestos. Pasadas 48 horas, de cada pocillo se tomaron 10 μ L para hacer una extensión, que se tiñó con Giemsa. Se contaron entre 10000 y 15000 eritrocitos y se determinó la gametocitemia de cada muestra que se comparó con la del control (sin droga y 0,5% DMSO).



4.17.3. Ensayo de reducción de PrestoBlue

Tras el enriquecimiento de la fracción de gametocitos por Nycoprep, éstos fueron contados en una cámara de Neubauer. La densidad se ajustó a 1700000 gametocitos/mL en el medio de ensayo correspondiente. De la suspensión de gametocitos se transfirieron 50 μ L (85000 gametocitos) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos que contenía los compuestos. Cada medio fue ensayado en duplicado. El fondo de la reacción fueron muestras lisadas por tres ciclos de congelación/descongelación. Las placas se agitaron durante 5 segundos para mezclar los gametocitos con los compuestos y después fueron incubadas a 37°C durante 48 ó 72 horas en una atmósfera de 5% CO₂, 5% O₂, 90% N₂ y 95% humedad.

Una vez transcurrido ese tiempo, se añadieron 10 μ L del reactivo PrestoBlue Cell Viability (ThermoFisher Scientific) a cada pocillo y las placas fueron incubadas durante 24 horas. El reactivo PrestoBlue es una solución basada en resazurina que funciona como un indicador de viabilidad usando el poder reductor de las células vivas. El reactivo contiene un compuesto permeable en las células que es de color azul (resazurina) y no fluorescente. Cuando se añadió a las células, se modificó por el ambiente reductor de la célula viable y cambió a color rojo y se hizo fuertemente fluorescente (resorufina). La conversión es proporcional al número de células metabólicamente activas y, en consecuencia, se pueden medir de forma cuantitativa.

La fluorescencia fue medida a una longitud de onda de 535-560 nm (excitación) y 590-615 nm (emisión) utilizando un lector de placas Victor V (PerkinElmer). Los cálculos se realizaron según lo descrito en 4.17.1.2.

4.17.4. Ensayo de expresión de Luciferasa

Los gametocitos obtenidos tras tratamiento de Nycoprep fueron contados en una cámara de Neubauer. La densidad se ajustó a 5×10^5 gametocitos/mL en el medio de ensayo correspondiente. Se transfirieron 25 μ L de la suspensión de gametocitos (12500 gametocitos) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos que contenía los compuestos predispensados. Cada ensayo se realizó por duplicado. El fondo de la reacción fueron muestras lisadas por tres ciclos de congelación/descongelación. Las placas se agitaron durante 5 segundos para mezclar el parásito con los compuestos y después se introdujeron en el incubador a 37°C en una atmósfera húmeda compuesta por 5% CO₂, 5% O₂ y 90% N₂ durante 48 y 72 horas. La actividad luciferasa se midió utilizando el



Luciferase Assay System (Promega, E1500). La luz se produce por la conversión de la energía química producida por la oxidación de la luciferina a través de una transición electrónica produciendo la molécula oxiluciferina. La luciferasa de la luciérnaga cataliza la oxidación de la luciferina utilizando ATP y Mg^{2+} como cosubstrato. Tras la incubación de 48 ó 72 horas, se añadieron 25 μ L del Cell Culture Lysis Reagent 5X (Promega, E1531), preparado 2X en agua, a cada pocillo y después de mezclar durante unos 5-10 minutos se congelaron las placas a $-20^{\circ}C$ durante la noche. El tampón de lisis no fue capaz de romper los gametocitos de una forma homogénea, por lo que fue necesario congelar los parásitos para conseguir la lisis total.

Una vez las placas fueron descongeladas y estabilizadas a temperatura ambiente, se añadieron 50 μ L por pocillo de reactivo de luciferasa recién reconstituido. Se agitaron las placas durante 1-2 minutos y se midió la luminiscencia con un lector de placas Victor V (PerkinElmer). Los cálculos se realizaron según lo descrito en 4.17.1.2.

4.17.5. Ensayo de contenido de pLDH

Una vez purificados los gametocitos con el tratamiento de Nycoprep, fueron contados en una cámara de Neubauer. La densidad de la suspensión de gametocitos para el ensayo se preparó a 3400000 gametocitos/mL en el medio de ensayo correspondiente. Se pusieron 25 μ L (85000 gametocitos) en cada pocillo de la placa de ensayo de 384 pocillos conteniendo los compuestos. Cada ensayo se realizó por duplicado. Las placas fueron agitadas durante 5 segundos para homogeneizar los compuestos y los gametocitos e inmediatamente se introdujeron en un incubador a $37^{\circ}C$ durante 48 ó 72 horas en una atmósfera de 5% CO_2 , 5% O_2 , 90% N_2 y 95% humedad.

La enzima lactato deshidrogenasa de *P. falciparum* (pLDH) tiene la capacidad de utilizar rápidamente la 3-acetil piridina adenina dinucleotido ($APAD^+$), que es un análogo de NAD^+ , como coenzima en una reacción en la cual se forma piruvato a partir de lactato. La LDH malárica puede utilizar el análogo $APAD^+$ durante la oxidación del L-lactato con mucha más eficiencia que su contrapartida humana. $APAD^+$ es utilizado de una forma 300 veces más eficiente por pLDH que por la enzima humana de los eritrocitos [139].

Tras la exposición de los gametocitos a los compuestos, las placas fueron congeladas a $-70^{\circ}C$ durante una noche. Para medir el contenido del enzima, se añadieron 70 μ L de reactivo de LDH a cada pocillo. La composición del reactivo es:



100 mM L-lactato sódico, 100 μ M del cofactor modificado 3-acetil piridina adenina dinucleótido (APAD⁺), 125 μ M nitroazul de tetrazolio (NBT), 200 μ g/ml (1 U/ml) diaforasa, 0.5% tween 20 y 100mM Tris-HCl pH 8.0. La absorbancia del indicador de tetrazolio fue medida a 650 nm en un lector de placas Gemini XPS (Molecular Devices). A diferencia de otros métodos descritos en este trabajo, el fondo de la reacción consistió en gametocitos expuestos a una alta concentración de epoxomicina (400 nM) para conocer el valor de la LDH procedente de los eritrocitos ya que estos no son afectados por la epoxomicina, estando su señal presente en todas las muestras y en consecuencia representando el fondo del ensayo. Los cálculos se realizaron según lo descrito en 4.17.1.2.

4.17.6. Ensayo de análisis de imagen (Opera)

Los gametocitos fueron purificados con un colchón de Nycoprep y contados en una cámara de Neubauer. La densidad de la suspensión de gametocitos para el ensayo fue ajustada a $2,5 \times 10^5$ gametocitos/mL en el medio de ensayo correspondiente. De ahí se tomaron 50 μ L ($1,25 \times 10^4$ gametocitos) y se dispensaron en cada pocillo de una placa de 384 pocillos que contenía los compuestos. Tras la exposición a los productos durante 48 ó 72 horas en un incubador con 95% de humedad, 5% CO₂, 5% O₂ y 90% N₂, los gametocitos fueron fijados por la adición de 50 μ L de glutaraldehído al 0,2% en PBS precalentado. Las placas con el fijador fueron mantenidas en el incubador a 37°C durante una hora para que la fijación se completara antes de pasarlos a temperatura ambiente y así evitar un cambio de forma inducida por el descenso de temperatura. Finalmente, las placas fueron agitadas para homogeneizar la distribución de los gametocitos en el fondo y se dejaron sedimentar a 4°C protegidas de la luz hasta su análisis.

La adquisición de las imágenes fue acometida con un equipo de sistema de análisis confocal para microplacas Opera QEHS (PerkinElmer). Las imágenes fueron procesadas con el programa Opera Harmony (PerkinElmer) y algoritmos de segmentación de imágenes. Éstas fueron tomadas para cada pocillo entre 1-3 μ m desde el fondo de la placa utilizando un objetivo de inmersión en agua 40X. La función de autoenfoco se empleó para corregir las diferencias en la altura del fondo del pocillo a través de toda la placa. Todos los objetos segmentados que aparecieron en cada pocillo,



fueron analizados y su morfología y propiedades de intensidad fueron registradas en una base de datos.

Algunas de esas propiedades como el área, compacidad, excentricidad, granularidad y distribución de la intensidad radial de una muestra de 20000 objetos sirvieron para clasificarlos automáticamente mediante un procedimiento de Mapa autoorganizado (“self-organizing map” (SOM), en inglés) como se presenta en la **Figura 88**.

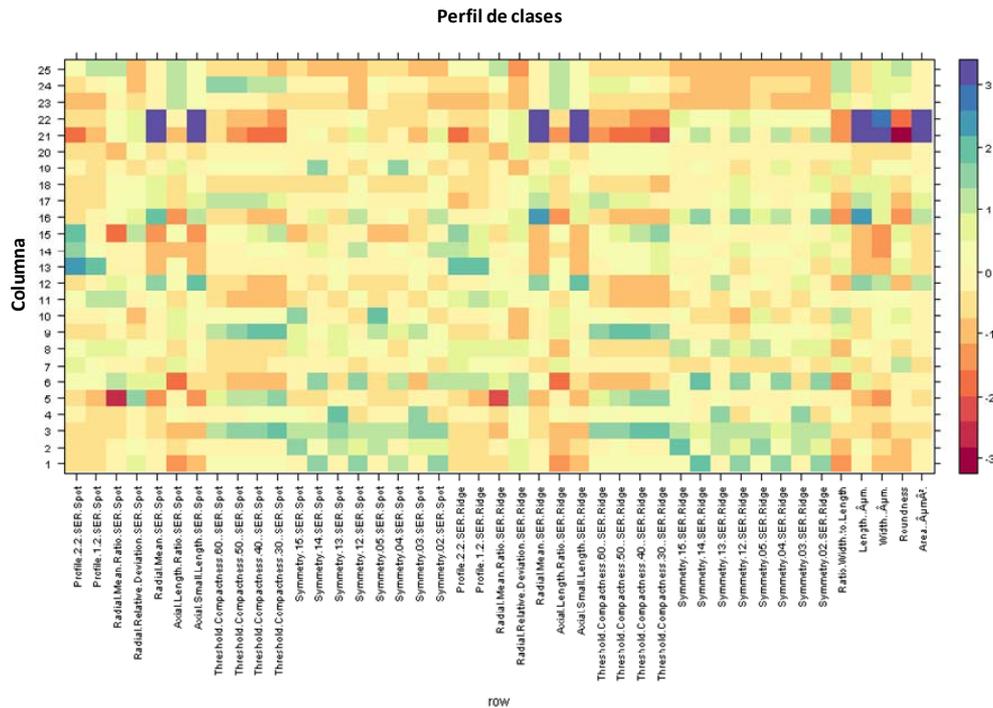


Figura 88. Ejemplo de mapa autoorganizado obtenido en este estudio de análisis de imagen

Utilizando las muestras previas y su clasificación como un grupo de entrenamiento, se estableció un procedimiento de Máquinas de Vectores de Soporte. Este modelo se utilizó para extraer los gametocitos con morfología típica de todas las placas de ensayo. Esta población se usó para establecer la eficiencia de los compuestos en el ensayo de análisis de imagen.

4.17.6.1. Gametocitos que expresan GFP

En el caso de la cepa genéticamente modificada *P. falciparum* NF54HT GFP-luc, no fue necesario el uso de ninguna tinción adicional ya que los parásitos emitían fluorescencia por la expresión de la proteína GFP. La intensidad de la GFP fue medida



y su distribución determinada con un tiempo de exposición alrededor de 200 milisegundos a 488 nm excitación y 520/35-nm emisión.

4.17.6.2. Gametocitos que no expresan GFP

Otros ensayos de análisis de imagen se han llevado a cabo con la cepa de *P. falciparum* NF54 que no emite fluorescencia por sí misma. En estos casos, se ha recurrido a una tinción celular con MitoTracker Red CM-H₂Xros (ThermoFisher Scientific, M7513). Esta tinción es una forma reducida y no fluorescente que tras su oxidación se convierte en una forma fluorescente. Este colorante tiñe las mitocondrias de las células vivas y su acumulación depende del potencial de membrana, siendo bien retenido tras la fijación por aldehídos. La medida de su intensidad se realizó a una longitud de onda de excitación de 579 nm y emisión de 599 nm.

4.18. Ensayo de interferencia

Para descartar la aparición de falsos positivos en los resultados, se llevó a cabo un experimento de interferencia en paralelo. Este ensayo evaluó la inhibición de la reacción de luciferasa por los compuestos a una concentración de 50 μ M, que es mucho mayor que la concentración más alta ensayada en el estudio (5 μ M). Las pruebas se hicieron con una concentración final de ATP de 37,5 nM ya que esta concentración ofreció un nivel de señal muy similar al manifestado por las placas con parásito.

El reactivo BacTiter-Glo (Promega, G8231) se añadió a las muestras con ATP y compuesto y se midió la luminiscencia emitida. La disolución de ATP se preparó a partir del compuesto sólido que contiene el kit ATPlite 1 step (PerkinElmer, ref. 6016731) para preparar curvas estándar de ATP. El ATP se disolvió en medio de cultivo RPMI AlbuMax 10%. Se utilizó un control de inhibición de la reacción que fue el Inhibidor I de luciferasa (Calbiochem, Merck, ref. 119113) a 100 μ M.

4.19. Aproximaciones químicas para la agrupación de compuestos por familias

4.19.1. Búsqueda Computacional de Análogos basada en la Similitud (CSA)

Lo que inicialmente se realizó con este método analítico fue la agrupación de los 56 compuestos activos con perfil de drogas que fueron priorizados a partir de los



resultados del estudio del TCAMS en 39 grupos mediante el uso del algoritmo “Complete Linkage” implementado en el programa Scaffold Hunter [156]. Estos grupos fueron complementados con todos los análogos en el TCAMS presentando una similitud de Tanimoto de 0,8 a cualquiera de los 56 compuestos priorizados (las moléculas fueron representadas por sus huellas topológicas con la herramienta quimioinformática RDKit [157]). Estos grupos expandidos fueron caracterizados en términos de evidencia de su actividad frente a gametocitos en el entorno de los compuestos positivos calculando para cada uno de ellos la probabilidad hipergeométrica “p”(m,n) de tener m compuestos activos (>50% de inhibición a 5 µM) dentro de los n miembros del grupo. Agrupaciones de mayor tamaño con una inusual alta proporción de compuestos activos son improbables y, en consecuencia, tendrían un valor bajo de “p”. Estas agrupaciones suponen la mayor oportunidad de expansión química de los compuestos priorizados dentro del TCAMS.

4.19.2. Indexación de compuestos en Química Médica basada en Subestructuras (MCSI)

Esta estrategia se llevó a cabo para facilitar los estudios de relación de estructura-actividad para los compuestos priorizados en la campaña TCAMS. Este método utilizó como puntos de arranque las 39 agrupaciones obtenidas con la aproximación CSA así como los correspondientes análogos identificados para esos grupos. Para cada agrupación y sus correspondientes análogos, la estructura inicial propuesta fue optimizada para generar la mínima estructura química común compartida por el mayor número de compuestos incluidos en el TCAMS. El paso de optimización se realizó mediante la adición o sustracción de pequeños fragmentos estructurales procedentes de las estructuras previamente propuestas hasta que la estructura optimizada estuvo presente en el mayor número de moléculas incluidas en el TCAMS. En un paso posterior, el análisis de los resultados obtenidos para estos compuestos en el cribado inicial a 5 µM, condujo a la identificación de los análogos activos del TCAMS, definidos como aquellos compuestos que no sólo presentan la estructura química común sino también que mostraron más del 50% de inhibición a 5 µM y, en consecuencia, se esperaba que tuvieran un valor de IC₅₀ en rango nanomolar.



4.20. Ensayo de exflagelación

En este ensayo se desencadena la exflagelación de los gametos masculinos con un cambio de condiciones de temperatura, pH y presencia de ácido xanturénico. Los gametocitos masculinos dividen su núcleo en 8, que será el número de microgametos resultantes, cada uno de ellos con un flagelo que se mueve vigorosamente para romper la membrana del eritrocito parasitado y liberarse, con el fin de fertilizar gametos femeninos. Ese movimiento de los flagelos provoca también el desplazamiento de los eritrocitos circundantes formando lo que se conoce como centro de exflagelación.

El ensayo de exflagelación se llevó a cabo como describió Delves et al. [158], con algunas modificaciones. Muestras de 200 μ L de cultivos de gametocitos maduros de *P. falciparum* NF54 en presencia del correspondiente compuesto fueron incubadas a 37°C durante 48 horas en una atmósfera húmeda compuesta por 5% CO₂, 5% O₂ y 90% N₂ en microtubos de 1,5 mL. Tras el periodo de incubación, las células se habían depositado en el fondo y el sobrenadante fue retirado con cuidado. Las células sedimentadas fueron resuspendidas en 15 μ L de medio completo de ooquineto precalentado a 37°C.

Una vez los parásitos fueron resuspendidos en el medio de ooquineto, fueron introducidos en un hemocitómetro desechable (Fast-Read disposable hemocytometer, Immune Systems) y colocados en una superficie horizontal a temperatura ambiente (21°C) para permitir que las células sedimenten homogéneamente formando una monocapa apretada. Tras 14 minutos en la cámara, la exflagelación fue grabada con una magnificación de 100X y el número de centros de exflagelación determinado posteriormente a partir del análisis de esos vídeos.

4.21. Standard Membrane Feeding Assay (SMFA)

Los cultivos de gametocitos de la cepa *P. falciparum* NF54 fueron inducidos a una parasitemia asexual de 0,5% y 4% hematocrito en un volumen final de 40 mL en frascos de cultivo de 75 cm². Los gametocitos fueron obtenidos en medio MIX.

Los cultivos fueron mantenidos en un incubador a 37°C, con humedad, en una atmósfera de 5% CO₂, 5% O₂, 90% N₂ durante 14-17 días con un cambio diario de medio de cultivo. El porcentaje de gametocitos maduros fue determinado por observación al microscopio de extensiones finas de sangre parasitada teñidas con Giemsa mientras que la funcionalidad de los microgametos fue comprobada por la medida de la exflagelación a temperatura ambiente. Para evaluar la capacidad de



exflagelar de los microgametocitos, éstos fueron centrifugados a 217 x g en una microcentrífuga durante 1 minuto. El sedimento fue suavemente mezclado con un volumen igual de suero humano precalentado y fue colocado sobre un portaobjetos y cubierto por un cubreobjetos donde se incubó durante 10-15 minutos a temperatura ambiente. La media de centros de exflagelación observados a una magnificación de 100X fue determinada a partir de videos grabados con las imágenes de exflagelación. El recuento de gametocitos y de centros de exflagelación fue realizado antes y después de la exposición de éstos a los compuestos, este último en el momento de realizar el SMFA.

Dos días antes del tratamiento de los gametocitos con los compuestos, el medio de cultivo fue cambiado a RPMI_L suero.

Del cultivo de gametocitos a día 15 tras la inducción se transfirieron 5 mL a cada pocillo de una placa de 6 pocillos precalentada. Los compuestos fueron preparados frescos como soluciones madre a 10 mM en DMSO y fueron añadidos a las correspondientes concentraciones. Los gametocitos fueron expuestos a los compuestos durante 48 horas. Pasadas las primeras 24 horas, se retiraron 3 mL de cada pocillo que fueron renovados con el mismo volumen de medio fresco con compuesto para mantener la concentración inicial de éstos. Los gametocitos no expuestos a compuestos, recibieron el mismo volumen de DMSO (0,1%). El día de la alimentación de los mosquitos, los cultivos fueron centrifugados a 2500 x g durante 3 minutos a 37°C, diluidos 1:1 con eritrocitos frescos al 100% y finalmente formulados como alimento artificial para los mosquitos dejándolos a un hematocrito final de 50% con la adición de suero humano. Todos los pasos se llevaron a cabo a 37°C.

La sangre preparada con gametocitos sirvió de alimento a mosquitos hembra de *A. stephensi* de una edad entre 4-6 días, durante 30-40 minutos a través de una membrana de Parafilm que cubría los alimentadores de cristal (Fisher Scientific, ref. 12831283) conectados a un baño de agua circulante a 37°C.

Los mosquitos alimentados fueron mantenidos en un incubador a 27°C con una humedad relativa del 75% con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas.

Tras 7-8 días de la alimentación, los mosquitos con ovarios completamente desarrollados fueron diseccionados para obtener los intestinos (Leica, M80) e incubados en una solución 0,2% de mercurocromo en agua destilada durante 10-15 minutos. El número total de ooquistes en cada intestino individual fue registrado utilizando un microscopio Leica DM2000 con una magnificación 100X.



La prevalencia de la infección (porcentaje de mosquitos con uno o más ooquistes) y la intensidad media de la infección fueron definidas en cada tratamiento. El porcentaje de bloqueo de la transmisión y el porcentaje de reducción en la intensidad media de ooquistes fueron calculados tras normalizar con el valor de la muestra control de vehículo. El test U de Mann-Whitney se usó para comparar el significado estadístico entre las diferentes muestras y el control.





CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se han obtenido como consecuencia de este trabajo de investigación son las siguientes:

1. El trabajo realizado en el desarrollo del método bioluminiscente de ATP representa un paso significativo en la identificación de nuevas moléculas con actividad frente a gametocitos maduros de *P. falciparum*. Es un método fiable, sensible, reproducible, sencillo y objetivo que por su formato y protocolo es adecuado para evaluar un alto número de muestras.
2. El ensayo bioluminiscente de ATP fue empleado con éxito para descubrir moléculas con actividad dual, es decir que tienen efecto frente a formas asexuales y sexuales, a partir de una de las colecciones más grandes hasta ahora ensayadas frente a gametocitos, el “Tres Cantos Antimalarial Set” (TCAMS).
3. De este estudio se priorizan 56 moléculas que, además de ser activas frente al parásito en su forma asexual intraeritrocítica y frente a los gametocitos, presentan selectividad frente a células humanas y un perfil de propiedades físico-químicas adecuadas para su desarrollo como fármacos.
4. Los compuestos seleccionados por tener actividad frente a gametocitos comprenden algunas estructuras ya conocidas así como nuevas entidades químicas prometedoras que muestran un alto grado de variedad química.
5. Alrededor de esta selección de 56 compuestos se analizó el espacio químico de todo el TCAMS realizando agrupaciones de compuestos en base a sus estructuras siguiendo dos aproximaciones quimioinformáticas (CSA y MCSI) que ofrecieron información complementaria para la identificación de compuestos análogos activos y para estudiar las relaciones estructura-actividad entre ellos.
6. Algunos compuestos priorizados han sido evaluados en el SMFA ratificando este ensayo los resultados obtenidos por el método bioluminiscente de ATP. Estos datos refuerzan el valor predictivo del método de ATP para determinar la viabilidad de los gametocitos.
7. Estos compuestos representan interesantes puntos de partida para posteriores trabajos de investigación dirigidos al bloqueo de la transmisión de la malaria. El acceso a esta información está abierto para toda la comunidad científica.



8. El efecto de diferentes condiciones experimentales, representativas de las más comúnmente descritas en la bibliografía, sobre los resultados de ensayos de viabilidad de gametocitos para un subgrupo de compuestos priorizados en el estudio del TCAMS fue analizado y condujo a los siguientes hallazgos:
- i. Concentraciones de 10 y 5 μM permiten identificar un número similar de compuestos activos mientras que a 1 μM este número se ve reducido ostensiblemente.
 - ii. Los diferentes marcadores de viabilidad ensayados (ATP, luciferasa, PrestoBlue, pLDH y análisis de imagen) ofrecen resultados perfectamente comparables.
 - iii. El incremento del tiempo de exposición a las drogas de 48 a 72 horas no representó un aumento en el número de compuestos activos identificados.
 - iv. El factor que más peso demostró tener fue el medio en el que se realiza el ensayo. Diferencias en el contenido de bicarbonato sódico parecen cambiar el estado de los gametocitos y con ello su sensibilidad hacia compuestos con determinados mecanismos de acción.



El siguiente paso, si se diese continuidad a esta investigación, sería la determinación de los niveles de ión sodio en el citoplasma del parásito mediante una medida por sonda fluorescente para diferentes concentraciones de bicarbonato sódico en el medio de cultivo. La sonda más empleada para medir concentraciones de sodio intracelular es el “sodium-binding benzofuran isophthalate” (SBFI) comercializada por ThermoFisher. Es un ensayo de imagen, obtenida por un microscopio invertido, en el que se observa la evolución de la sonda en tiempo real [159] mediante el uso de una aplicación como AquaCosmos de Hamamatsu Photonics. Así se podría verificar si el aumento de bicarbonato en el medio se traduce en un incremento de la concentración de sodio en el citoplasma del parásito.

También se podría hacer un seguimiento de la morfología del parásito por análisis de imagen a lo largo de las 48 horas de incubación, disponiéndolo en medio sin bicarbonato (utilizar sólo HEPES) y en medios con crecientes concentraciones de este compuesto. Si, según se postula, altas concentraciones de bicarbonato podrían hacer perder la forma al gametocito, sin esta sal, los gametocitos quedarían inalterados durante todo el período de incubación. Sin embargo, la prueba sin bicarbonato es compleja ya que no se recomienda incubar medios tamponados sólo con HEPES en atmósferas con concentraciones de CO₂ más altas que la atmosférica (5% en incubador) pues se produce una acidificación del medio dañando los cultivos [160]. Para eliminar la alta concentración de dióxido de carbono se podría emplear una estufa sin control de gases, pero en este caso el inconveniente sería que no se podría disminuir la concentración de oxígeno.

Por tanto, para el avance en la investigación de compuestos antimaláricos, es imprescindible determinar las condiciones experimentales que mejor reflejen el estado fisiológico de los gametocitos, en el que los compuestos ensayados muestren su verdadero efecto sobre el parásito. Conseguir este objetivo requiere la revisión exhaustiva de los protocolos empleados, con el fin de aumentar la eficiencia de la identificación de compuestos con actividad frente a las formas de transmisión en la fase de descubrimiento de nuevos fármacos.





BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez López AJ, Ballester Pérez A, Salellas Brínguez J, Expósito Marrero D. Tratamiento antimalárico: una revisión actualizada. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2010;14:0-.
2. Historia de la malaria o el paludismo: Ricardo Martínez Rojas © Medicinam.com [updated Domingo, 08 de Junio de 2008 March 2016]. Available from: http://www.medicinam.com/index.php?option=com_content&view=article&id=345:historia-de-la-malaria-o-el-paludismo&catid=18:historia-de-la-medicina&Itemid=7.
3. Manguin Sylvie CP, Mouchet Jean. *Biodiversity of Malaria in the world*. John Libbey.
4. Bovay GM. *Malaria: l'épopée du paludisme*: Denoël; 1972.
5. Ronald Ross: Wikipedia; [cited 2015]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Ronald_Ross.
6. Amala SEaN, Chidiebere Priscilla. MALARIA IN CHILDREN, ITS ASSOCIATION WITH ABO BLOOD GROUP AND HAEMOGLOBIN GENOTYPE. *International Journal of Development Research*. 2015;5(11):5958-62
7. Imtiaz S, Drohlia MF, Nasir K, Hussain M, Ahmad A. Morbidity and mortality associated with Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infection in a tertiary care kidney hospital. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2015;26(6):1169-76. doi: 10.4103/1319-2442.168598. PubMed PMID: 26586055.
8. Baird JK. Neglect of Plasmodium vivax malaria. *Trends in parasitology*. 2007;23(11):533-9. doi: 10.1016/j.pt.2007.08.011. PubMed PMID: 17933585.
9. Sabrina A. White and Phillip E. Kaufman UoF. *Featured Creatures: Copyright University of Florida* 2014. Available from: http://entnemdept.ufl.edu/creatures/aquatic/Anopheles_gambiae.htm.
10. Rios-Velasquez CM, Martins-Campos KM, Simoes RC, Izzo T, dos Santos EV, Pessoa FA, et al. Experimental Plasmodium vivax infection of key Anopheles species from the Brazilian Amazon. *Malaria journal*. 2013;12:460. doi: 10.1186/1475-2875-12-460. PubMed PMID: 24359307; PubMed Central PMCID: PMC3878095.
11. Anopheles Mosquitoes 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/index.html>.
12. Ciclo biológico del Plasmodium. In: 2015 VoCJ, editor.
13. Bannister LH, Hopkins JM, Fowler RE, Krishna S, Mitchell GH. A brief illustrated guide to the ultrastructure of Plasmodium falciparum asexual blood stages. *Parasitology today*. 2000;16(10):427-33. PubMed PMID: 11006474.
14. Cowman AF, Berry D, Baum J. The cellular and molecular basis for malaria parasite invasion of the human red blood cell. *The Journal of cell biology*. 2012;198(6):961-71. doi: 10.1083/jcb.201206112. PubMed PMID: 22986493; PubMed Central PMCID: PMC3444787.
15. Newbold C, Craig A, Kyes S, Rowe A, Fernandez-Reyes D, Fagan T. Cytoadherence, pathogenesis and the infected red cell surface in Plasmodium falciparum. *International journal for parasitology*. 1999;29(6):927-37. PubMed PMID: 10480730.
16. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CR. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatric research*. 2010;68(4):267-74. doi: 10.1203/00006450-201011001-00524
10.1203/PDR.0b013e3181eee738. PubMed PMID: 20606600; PubMed Central PMCID: PMC3056312.
17. Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB, Bi X, Ma XC, Feldman M, et al. Cloning the P. falciparum gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell*. 1995;82(1):77-87. PubMed PMID: 7541722.



18. Josling GA, Llinas M. Sexual development in Plasmodium parasites: knowing when it's time to commit. *Nature reviews Microbiology*. 2015;13(9):573-87. doi: 10.1038/nrmicro3519. PubMed PMID: 26272409.
19. Rogers NJ, Hall BS, Obiero J, Targett GA, Sutherland CJ. A model for sequestration of the transmission stages of Plasmodium falciparum: adhesion of gametocyte-infected erythrocytes to human bone marrow cells. *Infection and immunity*. 2000;68(6):3455-62. PubMed PMID: 10816498; PubMed Central PMCID: PMC97624.
20. Dearnley MK, Yeoman JA, Hanssen E, Kenny S, Turnbull L, Whitchurch CB, et al. Origin, composition, organization and function of the inner membrane complex of Plasmodium falciparum gametocytes. *Journal of cell science*. 2012;125(Pt 8):2053-63. doi: 10.1242/jcs.099002. PubMed PMID: 22328505.
21. Tibúrcio M, Niang M, Deplaine G, Perrot S, Bischoff E, Ndour PA, et al. A switch in infected erythrocyte deformability at the maturation and blood circulation of Plasmodium falciparum transmission stages. *Blood*. 2012;119(24):e172-e80. doi: 10.1182/blood-2012-03-414557.
22. De Koning-Ward TF, Olivieri A, Bertuccini L, Hood A, Silvestrini F, Charvalias K, et al. The role of osmiophilic bodies and Pfg377 expression in female gametocyte emergence and mosquito infectivity in the human malaria parasite Plasmodium falciparum. *Molecular microbiology*. 2008;67(2):278-90. doi: 10.1111/j.1365-2958.2007.06039.x.
23. Prevention CfDCa. Global Health - Division of Parasitic Diseases and Malaria; [updated October 7, 2015; cited 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>.
24. Murphy SC, Breman JG. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;64(1-2 Suppl):57-67. PubMed PMID: 11425178.
25. Organization-WHO WH. From over 90 000 cases to zero in two decades: the European Region is malaria free: Cristiana Salvi Communications Officer; [cited 2016 20th April 2016]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2016/04/from-over-90-000-cases-to-zero-in-two-decades-the-european-region-is-malaria-free>.
26. Lysenko A, Kondrashin A, Organization WH. *Maliariologia*. 1999.
27. Bloland PB. Drug resistance in malaria: Malaria Epidemiology Branch Centers for Disease Control and Prevention Chamblee, GA, United States of America; 2001. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/malaria.pdf?ua=1>.
28. Organization WH. *World Malaria Report 2015*. 2015.
29. Partnership RBM. *Global Malaria Action Plan for a malaria free world* [March 2016]. Available from: <http://www.rollbackmalaria.org/microsites/gmap/3-1.html>.
30. Schwartz L, Brown GV, Genton B, Moorthy VS. A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Malaria journal*. 2012;11:11. doi: 10.1186/1475-2875-11-11. PubMed PMID: 22230255; PubMed Central PMCID: PMC3286401.
31. Olliaro P. Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial drugs. *Pharmacology & therapeutics*. 2001;89(2):207-19. PubMed PMID: 11316521.
32. Phillips MA, Gujjar R, Malmquist NA, White J, El Mazouni F, Baldwin J, et al. Triazolopyrimidine-based dihydroorotate dehydrogenase inhibitors with potent and selective activity against the malaria parasite Plasmodium falciparum. *Journal of medicinal chemistry*. 2008;51(12):3649-53. doi: 10.1021/jm8001026. PubMed PMID: 18522386; PubMed Central PMCID: PMC2624570.
33. Hyde JE. Exploring the folate pathway in Plasmodium falciparum. *Acta tropica*. 2005;94(3):191-206. doi: 10.1016/j.actatropica.2005.04.002. PubMed PMID: 15845349; PubMed Central PMCID: PMC2720607.



34. Ridley RG. Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature*. 2002;415(6872):686-93. doi: 10.1038/415686a. PubMed PMID: 11832957.
35. Kessler JJ, Lange BB, Merbitz-Zahradnik T, Zwicker K, Hill P, Meunier B, et al. Molecular basis for atovaquone binding to the cytochrome bc1 complex. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(33):31312-8. doi: 10.1074/jbc.M304042200. PubMed PMID: 12791689.
36. Roberts L, Egan TJ, Joiner KA, Hoppe HC. Differential effects of quinoline antimalarials on endocytosis in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(5):1840-2.
37. Carson PE, Frischer H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related disorders of the pentose phosphate pathway. *The American journal of medicine*. 1966;41(5):744-61. PubMed PMID: 5332173.
38. Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert opinion on investigational drugs*. 2007;16(5):705-15. doi: 10.1517/13543784.16.5.705. PubMed PMID: 17461742.
39. Krishna S, Pulcini S, Fatih F, Staines H. Artemisinins and the biological basis for the PfATP6/SERCA hypothesis. *Trends in parasitology*. 2010;26(11):517-23. doi: 10.1016/j.pt.2010.06.014. PubMed PMID: 20638904.
40. Takala-Harrison S, Jacob CG, Arze C, Cummings MP, Silva JC, Dondorp AM, et al. Independent emergence of artemisinin resistance mutations among *Plasmodium falciparum* in Southeast Asia. *Journal of Infectious Diseases*. 2015;211(5):670-9.
41. Ralph SA, D'Ombra MC, McFadden GI. The apicoplast as an antimalarial drug target. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2001;4(3):145-51. doi: 10.1054/drup.2001.0205. PubMed PMID: 11768328.
42. Lim L, McFadden GI. The evolution, metabolism and functions of the apicoplast. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2010;365(1541):749-63. doi: 10.1098/rstb.2009.0273. PubMed PMID: 20124342; PubMed Central PMCID: PMC2817234.
43. Kalanon M, McFadden GI. Malaria, *Plasmodium falciparum* and its apicoplast. *Biochemical Society transactions*. 2010;38(3):775-82. doi: 10.1042/BST0380775. PubMed PMID: 20491664.
44. Thera MA, Sehdev PS, Coulibaly D, Traore K, Garba MN, Cissoko Y, et al. Impact of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on *falciparum* malaria infection and disease. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(10):1823-9. doi: 10.1086/498249. PubMed PMID: 16235184; PubMed Central PMCID: PMC2740817.
45. Schirmer RH, Coulibaly B, Stich A, Scheiwein M, Merkle H, Eubel J, et al. Methylene blue as an antimalarial agent. *Redox Report*. 2003;8(5):272-5.
46. Peters W. History and current status of drug resistance. *Antimalarial Drugs I*: Springer; 1984. p. 423-45.
47. Noedl H, Se Y, Schaefer K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *The New England journal of medicine*. 2008;359(24):2619-20. doi: 10.1056/NEJMc0805011. PubMed PMID: 19064625.
48. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *The New England journal of medicine*. 2014;371(5):411-23. doi: 10.1056/NEJMoa1314981. PubMed PMID: 25075834; PubMed Central PMCID: PMC4143591.
49. Gamo FJ. Antimalarial drug resistance: new treatments options for *Plasmodium*. *Drug discovery today Technologies*. 2014;11:81-8. doi: 10.1016/j.ddtec.2014.03.002. PubMed PMID: 24847657.
50. Organization WH. Antimalarial drug resistance 2016 [cited 2016]. Available from: http://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/overview/en/.
51. Moon S, Perez Casas C, Kindermans JM, de Smet M, von Schoen-Angerer T. Focusing on quality patient care in the new global subsidy for malaria medicines. *PLoS medicine*.



- 2009;6(7):e1000106. doi: 10.1371/journal.pmed.1000106. PubMed PMID: 19621068; PubMed Central PMCID: PMC2706998.
52. Wells TN, Hooft van Huijsduijnen R, Van Voorhis WC. Malaria medicines: a glass half full? *Nature reviews Drug discovery*. 2015;14(6):424-42. doi: 10.1038/nrd4573. PubMed PMID: 26000721.
53. Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, Win T, Aung PP, Oo AP, et al. Effectiveness of five artemisinin combination regimens with or without primaquine in uncomplicated falciparum malaria: an open-label randomised trial. *The Lancet infectious diseases*. 2010;10(10):673-81. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70187-0. PubMed PMID: 20832366; PubMed Central PMCID: PMC2947715.
54. Rishikesh K, Kamath A, Hande MH, Vidyasagar S, Acharya RV, Acharya V, et al. Therapeutic assessment of chloroquine-primaquine combined regimen in adult cohort of Plasmodium vivax malaria from a tertiary care hospital in southwestern India. *Malaria journal*. 2015;14:310. doi: 10.1186/s12936-015-0824-y. PubMed PMID: 26259839; PubMed Central PMCID: PMC4532140.
55. ROSENBERG T. What the World Needs Now Is DDT. *The New York Times Magazine*. April, 11 2004.
56. Safe SH. Endocrine disruptors and human health--is there a problem? An update. *Environmental health perspectives*. 2000;108(6):487-93. PubMed PMID: 10856020; PubMed Central PMCID: PMC1638151.
57. Safe S. Endocrine disruptors and human health: is there a problem. *Toxicology*. 2004;205(1-2):3-10. doi: 10.1016/j.tox.2004.06.032. PubMed PMID: 15458784.
58. Accelerating progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases. A new agenda for 2016 - 2030. [March 2016]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data:[Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204419/1/9789241510134_eng.pdf.
59. Rathore D, McCutchan TF, Sullivan M, Kumar S. Antimalarial drugs: current status and new developments. *Expert opinion on investigational drugs*. 2005;14(7):871-83. doi: 10.1517/13543784.14.7.871. PubMed PMID: 16022576.
60. About the WHO Global Malaria Programme: World Health Organization; [cited March 2016]. Available from: http://www.who.int/malaria/about_us/en/.
61. Sinden RE, Carter R, Drakeley C, Leroy D. The biology of sexual development of Plasmodium: the design and implementation of transmission-blocking strategies. *Malaria journal*. 2012;11(1):1.
62. Bousema T, Drakeley C. Epidemiology and infectivity of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax gametocytes in relation to malaria control and elimination. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(2):377-410. doi: 10.1128/CMR.00051-10. PubMed PMID: 21482730; PubMed Central PMCID: PMC3122489.
63. Ng CL, Siciliano G, Lee MC, de Almeida MJ, Corey VC, Bopp SE, et al. CRISPR-Cas9-modified pfmdr1 protects Plasmodium falciparum asexual blood stages and gametocytes against a class of piperazine-containing compounds but potentiates artemisinin-based combination therapy partner drugs. *Molecular microbiology*. 2016. doi: 10.1111/mmi.13397. PubMed PMID: 27073104.
64. Flannery EL, Chatterjee AK, Winzeler EA. Antimalarial drug discovery [mdash] approaches and progress towards new medicines. *Nat Rev Micro*. 2013;11(12):849-62. doi: 10.1038/nrmicro3138.
65. Baragana B, Hallyburton I, Lee MCS, Norcross NR, Grimaldi R, Otto TD, et al. A novel multiple-stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis. *Nature*. 2015;522(7556):315-20. doi: 10.1038/nature14451
<http://www.nature.com/nature/journal/v522/n7556/abs/nature14451.html#supplementary-information>.



66. Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture. *Science*. 1976;193(4254):673-5. PubMed PMID: 781840.
67. Vanderberg JP, Weiss MM, Mack SR. In vitro cultivation of the sporogonic stages of *Plasmodium*: a review. *Bulletin of the World Health Organization*. 1977;55(2-3):377-92. PubMed PMID: 22406; PubMed Central PMCID: PMC2366734.
68. Ifediba T, Vanderberg JP. Complete in vitro maturation of *Plasmodium falciparum* gametocytes. *Nature*. 1981;294(5839):364-6. PubMed PMID: 7031476.
69. Gupta SK, Schulman S, Vanderberg JP. Stage-dependent toxicity of N-acetylglucosamine to *Plasmodium falciparum*. *The Journal of protozoology*. 1985;32(1):91-5. PubMed PMID: 3886901.
70. Mann VH, Law MH, Watters D, Saul A. The effects of bistratene A on the development of *Plasmodium falciparum* in culture. *International journal for parasitology*. 1996;26(1):117-21. PubMed PMID: 9198587.
71. Fivelman QL, McRobert L, Sharp S, Taylor CJ, Saeed M, Swales CA, et al. Improved synchronous production of *Plasmodium falciparum* gametocytes in vitro. *Molecular and biochemical parasitology*. 2007;154(1):119-23. doi: 10.1016/j.molbiopara.2007.04.008. PubMed PMID: 17521751.
72. Crouch SPM, Kozlowski R, Slater KJ, Fletcher J. The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity. *Journal of Immunological Methods*. 1993;160(1):81-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759\(93\)90011-U](http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759(93)90011-U).
73. Moore LR, Fujioka H, Williams PS, Chalmers JJ, Grimberg B, Zimmerman PA, et al. Hemoglobin degradation in malaria-infected erythrocytes determined from live cell magnetophoresis. *The FASEB journal*. 2006;20(6):747-9.
74. McElroy W, DeLuca M. Chemical and enzymatic mechanisms of firefly luminescence. *Chemiluminescence and Bioluminescence*: Springer; 1973. p. 285-311.
75. Zhang J-H, Chung TD, Oldenburg KR. A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays. *Journal of biomolecular screening*. 1999;4(2):67-73.
76. Smalley M, Sinden R. *Plasmodium falciparum* gametocytes: their longevity and infectivity. *Parasitology*. 1977;74(01):1-8.
77. Lanners HN. Effect of the 8-aminoquinoline primaquine on culture-derived gametocytes of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Parasitology research*. 1991;77(6):478-81. PubMed PMID: 1924253.
78. Pukrittayakamee S, Chotivanich K, Chantra A, Clemens R, Loareesuwan S, White NJ. Activities of artesunate and primaquine against asexual and sexual-stage parasites in *falciparum* malaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(4):1329-34.
79. Rieckmann KH, McNAMARA JV, Frischer H, Stockert TA, Carson PE, Powell RD. Gametocytocidal and sporontocidal effects of primaquine and of sulfadiazine with pyrimethamine in a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium falciparum*. *Bulletin of the World Health Organization*. 1968;38(4):625.
80. Basco LK, Gillotin C, Gimenez F, Farinotti R, Le Bras J. In vitro activity of the enantiomers of mefloquine, halofantrine and enpiroline against *Plasmodium falciparum*. *British journal of clinical pharmacology*. 1992;33(5):517-20. PubMed PMID: 1524966; PubMed Central PMCID: PMC1381440.
81. Basco LK, Le Bras J. In vitro activity of halofantrine and its relationship to other standard antimalarial drugs against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1992;47(4):521-7. PubMed PMID: 1443351.
82. O'Neill PM, Mukhtar A, Stocks PA, Randle LE, Hindley S, Ward SA, et al. Isoquine and related amodiaquine analogues: a new generation of improved 4-aminoquinoline antimalarials. *Journal of medicinal chemistry*. 2003;46(23):4933-45. doi: 10.1021/jm030796n. PubMed PMID: 14584944.



83. Delves M, Plouffe D, Scheurer C, Meister S, Wittlin S, Winzeler EA, et al. The activities of current antimalarial drugs on the life cycle stages of Plasmodium: a comparative study with human and rodent parasites. *PLoS medicine*. 2012;9(2):e1001169. doi: 10.1371/journal.pmed.1001169. PubMed PMID: 22363211; PubMed Central PMCID: PMC3283556.
84. Kurth F, Pongratz P, Belard S, Mordmuller B, Kremsner PG, Ramharter M. In vitro activity of pyronaridine against Plasmodium falciparum and comparative evaluation of anti-malarial drug susceptibility assays. *Malaria journal*. 2009;8:79. doi: 10.1186/1475-2875-8-79. PubMed PMID: 19389221; PubMed Central PMCID: PMC2679051.
85. Chavalitsheewinkoon-Petmitr P, Pongvilairat G, Auparakkitanon S, Wilairat P. Gametocytocidal activity of pyronaridine and DNA topoisomerase II inhibitors against multidrug-resistant Plasmodium falciparum in vitro. *Parasitology international*. 2000;48(4):275-80. PubMed PMID: 10725690.
86. O'Neill PM, Barton VE, Ward SA. The molecular mechanism of action of artemisinin—the debate continues. *Molecules*. 2010;15(3):1705-21.
87. Benoit-Vical F, Lelievre J, Berry A, Deymier C, Dechy-Cabaret O, Cazelles J, et al. Trioxaquines are new antimalarial agents active on all erythrocytic forms, including gametocytes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(4):1463-72.
88. Chotivanich K, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Looareesuwan S, Day NP, Coleman RE, et al. Transmission-blocking activities of quinine, primaquine, and artesunate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(6):1927-30. doi: 10.1128/AAC.01472-05. PubMed PMID: 16723547; PubMed Central PMCID: PMC1479118.
89. Chevalley S, Coste A, Lopez A, Pipy B, Valentin A. Flow cytometry for the evaluation of anti-plasmodial activity of drugs on Plasmodium falciparum gametocytes. *Malaria journal*. 2010;9:49. doi: 10.1186/1475-2875-9-49. PubMed PMID: 20149239; PubMed Central PMCID: PMC2830217.
90. Tanaka TQ, Williamson KC. A malaria gametocytocidal assay using oxidoreduction indicator, alamarBlue. *Molecular and biochemical parasitology*. 2011;177(2):160-3. doi: 10.1016/j.molbiopara.2011.02.005. PubMed PMID: 21316401; PubMed Central PMCID: PMC3075389.
91. Hawley SR, Bray PG, Mungthin M, Atkinson JD, O'Neill PM, Ward SA. Relationship between antimalarial drug activity, accumulation, and inhibition of heme polymerization in Plasmodium falciparum in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(3):682-6.
92. Mungthin M, Bray PG, Ridley RG, Ward SA. Central role of hemoglobin degradation in mechanisms of action of 4-aminoquinolines, quinoline methanols, and phenanthrene methanols. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(11):2973-7.
93. Hoppe HC, van Schalkwyk DA, Wiehart UI, Meredith SA, Egan J, Weber BW. Antimalarial quinolines and artemisinin inhibit endocytosis in Plasmodium falciparum. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(7):2370-8. doi: 10.1128/AAC.48.7.2370-2378.2004. PubMed PMID: 15215083; PubMed Central PMCID: PMC434207.
94. Ringwald P, Bickii J, Basco LK. In vitro activity of antimalarials against clinical isolates of Plasmodium falciparum in Yaounde, Cameroon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1996;55(3):254-8. PubMed PMID: 8842110.
95. Souri E, Nateghpour M, Farsam H, Kaji Z, Hamedi Y, Amanlou M. In vitro activity of mefloquine and its enantiomers against Plasmodium falciparum. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. 2002;1(1):17-9.
96. Butcher GA, Sinden RE. Persistence of atovaquone in human sera following treatment: inhibition of P. falciparum development in vivo and in vitro. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2003;68(1):111-4.
97. Butcher GA. Antimalarial drugs and the mosquito transmission of Plasmodium. *International journal for parasitology*. 1997;27(9):975-87. PubMed PMID: 9363480.



98. Czesny B, Goshu S, Cook JL, Williamson KC. The proteasome inhibitor epoxomicin has potent *Plasmodium falciparum* gametocytocidal activity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(10):4080-5. doi: 10.1128/AAC.00088-09. PubMed PMID: 19651911; PubMed Central PMCID: PMC2764187.
99. Schirmer RH, Adler H, Pickhardt M, Mandelkow E. Lest we forget you—methylene blue.... *Neurobiology of aging*. 2011;32(12):2325. e7-. e16.
100. Adjalley SH, Johnston GL, Li T, Eastman RT, Eklund EH, Eappen AG, et al. Quantitative assessment of *Plasmodium falciparum* sexual development reveals potent transmission-blocking activity by methylene blue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(47):E1214-23. doi: 10.1073/pnas.1112037108. PubMed PMID: 22042867; PubMed Central PMCID: PMC3223476.
101. Akoachere M, Buchholz K, Fischer E, Burhenne J, Haefeli WE, Schirmer RH, et al. In vitro assessment of methylene blue on chloroquine-sensitive and -resistant *Plasmodium falciparum* strains reveals synergistic action with artemisinins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(11):4592-7. doi: 10.1128/AAC.49.11.4592-4597.2005. PubMed PMID: 16251300; PubMed Central PMCID: PMC1280165.
102. Coulibaly B, Zougrana A, Mockenhaupt FP, Schirmer RH, Klose C, Mansmann U, et al. Strong gametocytocidal effect of methylene blue-based combination therapy against *falciparum* malaria: a randomised controlled trial. *PloS one*. 2009;4(5):e5318. doi: 10.1371/journal.pone.0005318. PubMed PMID: 19415120; PubMed Central PMCID: PMC2673582.
103. Pascual A, Henry M, Briolant S, Charras S, Baret E, Amalvict R, et al. In vitro activity of Proveblue (methylene blue) on *Plasmodium falciparum* strains resistant to standard antimalarial drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(5):2472-4.
104. Ekong RM, Kirby GC, Patel G, Phillipson JD, Warhurst DC. Comparison of the in vitro activities of quassinoids with activity against *Plasmodium falciparum*, anisomycin and some other inhibitors of eukaryotic protein synthesis. *Biochemical pharmacology*. 1990;40(2):297-301.
105. Sinden R, Smalley M. Gametocytogenesis of *Plasmodium falciparum* in vitro: the cell-cycle. *Parasitology*. 1979;79(02):277-96.
106. Biswas S. In-vitro antimalarial activity of azithromycin against chloroquine sensitive and chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*. *Journal of postgraduate medicine*. 2001;47(4):240.
107. Shimizu S, Osada Y, Kanazawa T, Tanaka Y, Arai M. Suppressive effect of azithromycin on *Plasmodium berghei* mosquito stage development and apicoplast replication. *Malaria journal*. 2010;9(73):10.1186.
108. Bregani E, Tien T, Monzani V, Figini G, Manenti F. Azithromycin in the treatment of *Plasmodium falciparum* gametocytes. Preliminary observation. *Panminerva medica*. 2000;42(3):197-9.
109. Squatrito RC, Connor JP, Buller RE. Comparison of a novel redox dye cell growth assay to the ATP bioluminescence assay. *Gynecologic oncology*. 1995;58(1):101-5. doi: 10.1006/gyno.1995.1190. PubMed PMID: 7789873.
110. Peatey CL, Spicer TP, Hodder PS, Trenholme KR, Gardiner DL. A high-throughput assay for the identification of drugs against late-stage *Plasmodium falciparum* gametocytes. *Molecular and biochemical parasitology*. 2011;180(2):127-31. doi: 10.1016/j.molbiopara.2011.09.002. PubMed PMID: 21939693.
111. Duffy S, Avery VM. Identification of inhibitors of *Plasmodium falciparum* gametocyte development. *Malaria journal*. 2013;12:408. doi: 10.1186/1475-2875-12-408. PubMed PMID: 24206914; PubMed Central PMCID: PMC3842684.
112. Lucantoni L, Silvestrini F, Signore M, Siciliano G, Eldering M, Dechering KJ, et al. A simple and predictive phenotypic High Content Imaging assay for *Plasmodium falciparum* mature gametocytes to identify malaria transmission blocking compounds. *Scientific reports*.



2015;5:16414. doi: 10.1038/srep16414. PubMed PMID: 26553647; PubMed Central PMCID: PMC4639769.

113. Cevenini L, Camarda G, Michellini E, Siciliano G, Calabretta MM, Bona R, et al. Multicolor bioluminescence boosts malaria research: quantitative dual-color assay and single-cell imaging in *Plasmodium falciparum* parasites. *Analytical chemistry*. 2014;86(17):8814-21.

114. Miguel-Blanco C, Lelievre J, Delves MJ, Bardera AI, Presa JL, Lopez-Barragan MJ, et al. Imaging-based high-throughput screening assay to identify new molecules with transmission-blocking potential against *Plasmodium falciparum* female gamete formation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(6):3298-305. doi: 10.1128/AAC.04684-14. PubMed PMID: 25801574; PubMed Central PMCID: PMC4432159.

115. Ruecker A, Mathias DK, Straschil U, Churcher TS, Dinglasan RR, Leroy D, et al. A male and female gametocyte functional viability assay to identify biologically relevant malaria transmission-blocking drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(12):7292-302. doi: 10.1128/AAC.03666-14. PubMed PMID: 25267664; PubMed Central PMCID: PMC4249523.

116. Lelievre J, Almela MJ, Lozano S, Miguel C, Franco V, Leroy D, et al. Activity of clinically relevant antimalarial drugs on *Plasmodium falciparum* mature gametocytes in an ATP bioluminescence "transmission blocking" assay. *PloS one*. 2012;7(4):e35019. doi: 10.1371/journal.pone.0035019. PubMed PMID: 22514702; PubMed Central PMCID: PMC3325938.

117. Gamo FJ, Sanz LM, Vidal J, de Cozar C, Alvarez E, Lavandera JL, et al. Thousands of chemical starting points for antimalarial lead identification. *Nature*. 2010;465(7296):305-10. doi: 10.1038/nature09107. PubMed PMID: 20485427.

118. Calderon F, Barros D, Bueno JM, Coteron JM, Fernandez E, Gamo FJ, et al. An Invitation to Open Innovation in Malaria Drug Discovery: 47 Quality Starting Points from the TCAMS. *ACS medicinal chemistry letters*. 2011;2(10):741-6. doi: 10.1021/ml200135p. PubMed PMID: 24900261; PubMed Central PMCID: PMC4018116.

119. Drug Discovery Through High-Throughput Screening Technique: General Chemicals; [cited 2015 (accessed March 2015)]. General Chemicals. Available from: <http://www.worldofchemicals.com/15/chemistry-articles/rapid-lead-compounds-discovery-through-high-throughput-screening.html>.

120. Crowther GJ, Napuli AJ, Gilligan JH, Gagaring K, Borboa R, Francek C, et al. Identification of inhibitors for putative malaria drug targets among novel antimalarial compounds. *Molecular and biochemical parasitology*. 2011;175(1):21-9. doi: 10.1016/j.molbiopara.2010.08.005. PubMed PMID: 20813141; PubMed Central PMCID: PMC3108854.

121. Flannery EL, Chatterjee AK, Winzeler EA. Antimalarial drug discovery - approaches and progress towards new medicines. *Nature reviews Microbiology*. 2013;11(12):849-62. doi: 10.1038/nrmicro3138. PubMed PMID: 24217412; PubMed Central PMCID: PMC3941073.

122. Avery VM, Bashyam S, Burrows JN, Duffy S, Papadatos G, Puthukkuti S, et al. Screening and hit evaluation of a chemical library against blood-stage *Plasmodium falciparum*. *Malaria journal*. 2014;13:190. doi: 10.1186/1475-2875-13-190. PubMed PMID: 24886460; PubMed Central PMCID: PMC4094919.

123. Vaidya AB, Morrisey JM, Zhang Z, Das S, Daly TM, Otto TD, et al. Pyrazoleamide compounds are potent antimalarials that target Na⁺ homeostasis in intraerythrocytic *Plasmodium falciparum*. *Nature communications*. 2014;5:5521. doi: 10.1038/ncomms6521. PubMed PMID: 25422853; PubMed Central PMCID: PMC4263321.

124. Jimenez-Diaz MB, Ebert D, Salinas Y, Pradhan A, Lehane AM, Myrand-Lapierre ME, et al. (+)-SJ733, a clinical candidate for malaria that acts through ATP4 to induce rapid host-mediated clearance of *Plasmodium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(50):E5455-62. doi: 10.1073/pnas.1414221111. PubMed PMID: 25453091; PubMed Central PMCID: PMC4273362.



125. Prole DL, Marrion NV. Identification of putative potassium channel homologues in pathogenic protozoa. *PLoS one*. 2012;7(2):e32264. doi: 10.1371/journal.pone.0032264. PubMed PMID: 22363819; PubMed Central PMCID: PMC3283738.
126. Fredriksson R, Schioth HB. The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Molecular pharmacology*. 2005;67(5):1414-25. doi: 10.1124/mol.104.009001. PubMed PMID: 15687224.
127. Lehane AM, Ridgway MC, Baker E, Kirk K. Diverse chemotypes disrupt ion homeostasis in the Malaria parasite. *Molecular microbiology*. 2014;94(2):327-39. doi: 10.1111/mmi.12765. PubMed PMID: 25145582.
128. Lucantoni L, Duffy S, Adjalley SH, Fidock DA, Avery VM. Identification of MMV malaria box inhibitors of *Plasmodium falciparum* early-stage gametocytes using a luciferase-based high-throughput assay. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(12):6050-62.
129. D'Alessandro S, Silvestrini F, Dechering K, Corbett Y, Parapini S, Timmerman M, et al. A *Plasmodium falciparum* screening assay for anti-gametocyte drugs based on parasite lactate dehydrogenase detection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(9):2048-58. doi: 10.1093/jac/dkt165. PubMed PMID: 23645588.
130. Bowman JD, Merino EF, Brooks CF, Striepen B, Carlier PR, Cassera MB. Antiapicoplast and gametocytocidal screening to identify the mechanisms of action of compounds within the malaria box. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(2):811-9. doi: 10.1128/AAC.01500-13. PubMed PMID: 24247137; PubMed Central PMCID: PMC3910863.
131. Sanders NG, Sullivan DJ, Mlambo G, Dimopoulos G, Tripathi AK. Gametocytocidal screen identifies novel chemical classes with *Plasmodium falciparum* transmission blocking activity. *PLoS one*. 2014;9(8):e105817. doi: 10.1371/journal.pone.0105817. PubMed PMID: 25157792; PubMed Central PMCID: PMC4144897.
132. Reader J, Botha M, Theron A, Lauterbach SB, Rossouw C, Engelbrecht D, et al. Nowhere to hide: interrogating different metabolic parameters of *Plasmodium falciparum* gametocytes in a transmission blocking drug discovery pipeline towards malaria elimination. *Malaria journal*. 2015;14:213.
133. Vaughan AM, Mikolajczak SA, Camargo N, Lakshmanan V, Kennedy M, Lindner SE, et al. A transgenic *Plasmodium falciparum* NF54 strain that expresses GFP-luciferase throughout the parasite life cycle. *Molecular and biochemical parasitology*. 2012;186(2):143-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2012.10.004>.
134. Almela MJ, Lozano S, Lelièvre J, Colmenarejo G, Coterón JM, Rodrigues J, et al. A New Set of Chemical Starting Points with *Plasmodium falciparum* Transmission-Blocking Potential for Antimalarial Drug Discovery. *PLoS one*. 2015;10(8):e0135139.
135. Rottmann M, McNamara C, Yeung BK, Lee MC, Zou B, Russell B, et al. Spiroindolones, a potent compound class for the treatment of malaria. *Science*. 2010;329(5996):1175-80. doi: 10.1126/science.1193225. PubMed PMID: 20813948; PubMed Central PMCID: PMC3050001.
136. Walliker D, Quakyi IA, Wellems TE, McCutchan TF, Szarfman A, London WT, et al. Genetic analysis of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Science*. 1987;236(4809):1661-6. PubMed PMID: 3299700.
137. Lucantoni L, Duffy S, Adjalley SH, Fidock DA, Avery VM. Identification of MMV malaria box inhibitors of *Plasmodium falciparum* early-stage gametocytes using a luciferase-based high-throughput assay. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(12):6050-62. doi: 10.1128/AAC.00870-13. PubMed PMID: 24060871; PubMed Central PMCID: PMC3837862.
138. Piper R, Lebras J, Wentworth L, Hunt-Cooke A, Houze S, Chiodini P, et al. Immunocapture diagnostic assays for malaria using *Plasmodium* lactate dehydrogenase (pLDH). *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;60(1):109-18.
139. Basco LK, Marquet F, Makler MM, Le Bras J. *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*: lactate dehydrogenase activity and its application for in vitro drug susceptibility assay. *Experimental parasitology*. 1995;80(2):260-71. PubMed PMID: 7895836.



140. Canning EU, Sinden RE. Nuclear organisation in gametocytes of Plasmodium and Hepatocystis: a cytochemical study. *Zeitschrift fur Parasitenkunde*. 1975;46(4):297-9. PubMed PMID: 812282.
141. Das S, Bhatanagar S, Morrisey JM, Daly TM, Burns JM, Jr., Coppens I, et al. Na⁺ Influx Induced by New Antimalarials Causes Rapid Alterations in the Cholesterol Content and Morphology of Plasmodium falciparum. *PLoS pathogens*. 2016;12(5):e1005647. doi: 10.1371/journal.ppat.1005647. PubMed PMID: 27227970.
142. Frankland S, Elliott SR, Yosaatmadja F, Beeson JG, Rogerson SJ, Adisa A, et al. Serum lipoproteins promote efficient presentation of the malaria virulence protein PfEMP1 at the erythrocyte surface. *Eukaryotic cell*. 2007;6(9):1584-94. doi: 10.1128/EC.00063-07. PubMed PMID: 17644656; PubMed Central PMCID: PMC2043375.
143. van Pelt-Koops JC, Pett HE, Graumans W, van der Vegte-Bolmer M, van Gemert GJ, Rottmann M, et al. The spiroindolone drug candidate NITD609 potently inhibits gametocytogenesis and blocks Plasmodium falciparum transmission to anopheles mosquito vector. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(7):3544-8. doi: 10.1128/AAC.06377-11. PubMed PMID: 22508309; PubMed Central PMCID: PMC3393464.
144. Vince JW, Reithmeier RA. Carbonic anhydrase II binds to the carboxyl terminus of human band 3, the erythrocyte Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(43):28430-7. PubMed PMID: 9774471.
145. Nikinmaa M. Oxygen and carbon dioxide transport in vertebrate erythrocytes: an evolutionary change in the role of membrane transport. *The Journal of experimental biology*. 1997;200(Pt 2):369-80. PubMed PMID: 9050246.
146. Tyuma I. The Bohr effect and the Haldane effect in human hemoglobin. *The Japanese journal of physiology*. 1984;34(2):205-16. PubMed PMID: 6433091.
147. Spillman NJ, Allen RJ, McNamara CW, Yeung BK, Winzeler EA, Diagana TT, et al. Na⁽⁺⁾ regulation in the malaria parasite Plasmodium falciparum involves the cation ATPase PfATP4 and is a target of the spiroindolone antimalarials. *Cell host & microbe*. 2013;13(2):227-37. doi: 10.1016/j.chom.2012.12.006. PubMed PMID: 23414762; PubMed Central PMCID: PMC3574224.
148. McMurtrie HL, Cleary HJ, Alvarez BV, Loiselle FB, Sterling D, Morgan PE, et al. The bicarbonate transport metabolon. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2004;19(3):231-6. doi: 10.1080/14756360410001704443. PubMed PMID: 15499994.
149. Adeva-Andany MM, Fernandez-Fernandez C, Mourino-Bayolo D, Castro-Quintela E, Dominguez-Montero A. Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:627673. doi: 10.1155/2014/627673. PubMed PMID: 25405229; PubMed Central PMCID: PMC4227445.
150. Talman AM, Blagborough AM, Sinden RE. A Plasmodium falciparum strain expressing GFP throughout the parasite's life-cycle. *PloS one*. 2010;5(2):e9156.
151. Lambros C, Vanderberg JP. Synchronization of Plasmodium falciparum erythrocytic stages in culture. *The Journal of parasitology*. 1979;418-20.
152. Saul A, Graves P, Edser L. Refractoriness of erythrocytes infected with Plasmodium falciparum gametocytes to lysis by sorbitol. *International journal for parasitology*. 1990;20(8):1095-7. PubMed PMID: 2074138.
153. Van Huyssen W, Rieckmann KH. Disposable environmental chamber for assessing the drug susceptibility of malaria parasites. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit*. 1993;44(4):329-30. PubMed PMID: 8134776.
154. Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1979;16(6):710-8. PubMed PMID: 394674; PubMed Central PMCID: PMC352941.



155. Boundless. "Diamagnetism and Paramagnetism" [updated 12 Mar. 2016; cited 2016 16 March]. Available from: <https://www.boundless.com/chemistry/textbooks/boundless-chemistry-textbook/periodic-properties-8/electron-configuration-68/diamagnetism-and-paramagnetism-320-10520/>.
156. Wetzel S, Klein K, Renner S, Rauh D, Oprea TI, Mutzel P, et al. Interactive exploration of chemical space with Scaffold Hunter. *Nature chemical biology*. 2009;5(8):581-3. doi: 10.1038/nchembio.187. PubMed PMID: 19561620.
157. RDKit: Cheminformatics and Machine Learning Software: Sourceforge; (accessed on July 2014) 2014. Available from: <http://www.rdkit.org>.
158. Delves MJ, Ruecker A, Straschil U, Lelievre J, Marques S, Lopez-Barragan MJ, et al. Male and female Plasmodium falciparum mature gametocytes show different responses to antimalarial drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(7):3268-74. doi: 10.1128/AAC.00325-13. PubMed PMID: 23629698; PubMed Central PMCID: PMC3697345.
159. Rose CR, Ransom BR. Regulation of intracellular sodium in cultured rat hippocampal neurones. *The Journal of physiology*. 1997;499 (Pt 3):573-87. PubMed PMID: 9130155; PubMed Central PMCID: PMC1159277.
160. Hochfeld WL. Producing Biomolecular Substances with Fermenters, Bioreactors, and Biomolecular Synthesizers.





ADDENDA

ANEXO I. Artículos publicados relacionados con la tesis

Activity of Clinically Relevant Antimalarial Drugs on *Plasmodium falciparum* Mature Gametocytes in an ATP Bioluminescence “Transmission Blocking” Assay

Joël Lelièvre^{1*}, Maria Jesus Almela¹, Sonia Lozano¹, Celia Miguel¹, Virginia Franco^{1,2}, Didier Leroy², Esperanza Herreros^{1*}

¹ GlaxoSmithKline R&D, Tres Cantos Medicine Development Campus, Malaria Discovery Performance Unit, Madrid, Spain, ² Medicines for Malaria Venture, Geneva, Switzerland

Abstract

Background: Current anti-malarial drugs have been selected on the basis of their activity against the symptom-causing asexual blood stage of the parasite. Which of these drugs also target gametocytes, in the sexual stage responsible for disease transmission, remains unknown. Blocking transmission is one of the main strategies in the eradication agenda and requires the identification of new molecules that are active against gametocytes. However, to date, the main limitation for measuring the effect of molecules against mature gametocytes on a large scale is the lack of a standardized and reliable method. Here we provide an efficient method to produce and purify mature gametocytes *in vitro*. Based on this new procedure, we developed a robust, affordable, and sensitive ATP bioluminescence-based assay. We then assessed the activity of 17 gold-standard anti-malarial drugs on *Plasmodium* late stage gametocytes.

Methods and Findings: Difficulties in producing large amounts of gametocytes have limited progress in the development of malaria transmission blocking assays. We improved the method established by Ifediba and Vanderberg to obtain viable, mature gametocytes *en masse*, whatever the strain used. We designed an assay to determine the activity of antimalarial drugs based on the intracellular ATP content of purified stage IV–V gametocytes after 48 h of drug exposure in 96/384-well microplates. Measurements of drug activity on asexual stages and cytotoxicity on HepG2 cells were also obtained to estimate the specificity of the active drugs.

Conclusions: The work described here represents another significant step towards determination of the activity of new molecules on mature gametocytes of any strain with an automated assay suitable for medium/high-throughput screening. Considering that the biology of the forms involved in the sexual and asexual stages is very different, a screen of our 2 million-compound library may allow us to discover novel anti-malarial drugs to target gametocyte-specific metabolic pathways.

Citation: Lelièvre J, Almela MJ, Lozano S, Miguel C, Franco V, et al. (2012) Activity of Clinically Relevant Antimalarial Drugs on *Plasmodium falciparum* Mature Gametocytes in an ATP Bioluminescence “Transmission Blocking” Assay. PLoS ONE 7(4): e35019. doi:10.1371/journal.pone.0035019

Editor: Ross Frederick Waller, University of Melbourne, Australia

Received: October 27, 2011; **Accepted:** March 8, 2012; **Published:** April 13, 2012

Copyright: © 2012 Lelièvre et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have read the journal's policy and have the following conflicts: JL SL MJA EH CM are employees of GlaxoSmithKline (GSK) and work was funded by GSK under a general research program. DL is employee of Medicines for Malaria Venture (MMV). This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials. Neither GSK nor MMV have influenced or biased the content of this work.

* E-mail: Joël.Lelièvre@gsk.com (JL); esperanza.a.herreros@gsk.com (EH)

† These authors contributed equally to this work.

‡ Current address: Centro de Biología Molecular (UAM-CSIC), Campus de la Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Introduction

Recent years have witnessed renewed impetus for malaria control but this disease is still leading to nearly 1 million deaths annually. This is why the Malaria Eradication Research Agenda (malERA, <http://malera.tropika.net>) initiative, created in 2007, re-established the long-term goal of malaria eradication. Spread and maintenance of the malaria parasites rely on their transmission between humans and *Anopheles*. Attempts at eradication should therefore include transmission-blocking approaches aiming at identification of therapies capable of eliminating *Plasmodium* gametocytes, the sexual forms of the parasite. To test potential

anti-gametocyte drugs, both an improved gametocyte production method and a reliable assay to assess activity of compounds against mature gametocytes are required.

The biology of gametocytes is complex and consists of five morphologically identifiable stages: stages I to IV (immature gametocytes) sequestered into human tissues; and stage V, the infectious sexual form that circulates in the blood-stream. Despite some attempts to gain insights into the biology of the parasite's gametocytes and to identify potential drug targets within their proteomes [1], identification of new molecules blocking the production of these forms relied mainly on phenotypic assays and recently on a small number of novel assays using ATP

RESEARCH ARTICLE

A New Set of Chemical Starting Points with *Plasmodium falciparum* Transmission-Blocking Potential for Antimalarial Drug Discovery

Maria Jesus Almela^{1,2}, Sonia Lozano¹, Joël Lelièvre¹, Gonzalo Colmenarejo³, José Miguel Coterón¹, Janneth Rodrigues¹, Carolina Gonzalez¹, Esperanza Herreros^{1*}

¹ GlaxoSmithKline, Tres Cantos Medicines Development Campus-Diseases of the Developing World, Severo Ochoa 2, Tres Cantos, 28760, Madrid, Spain, ² Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), C/ Senda del Rey 11, 28040, Madrid, Spain, ³ GlaxoSmithKline, Basic Research Center, Computational Chemistry Department, C/ Santiago Grisolia 4, Tres Cantos, 28760, Madrid, Spain

* esperanza.a.herreros@qsk.com



 OPEN ACCESS

Citation: Almela MJ, Lozano S, Lelièvre J, Colmenarejo G, Coterón JM, Rodrigues J, et al. (2015) A New Set of Chemical Starting Points with *Plasmodium falciparum* Transmission-Blocking Potential for Antimalarial Drug Discovery. PLoS ONE 10(8): e0135139. doi:10.1371/journal.pone.0135139

Editor: Tobias Spielmann, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, GERMANY

Received: May 4, 2015

Accepted: July 17, 2015

Published: August 28, 2015

Copyright: © 2015 Almela et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The funder, GlaxoSmithKline, provided support in the form of salaries for authors [MJA, SL, JL, GC, JMC, JR, CG and EH], but did not have any additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The specific roles of these authors are articulated in the 'author contributions' section.

Competing Interests: The authors have read the journal's policy and the authors of this manuscript

Abstract

The discovery of new antimalarials with transmission blocking activity remains a key issue in efforts to control malaria and eventually eradicate the disease. Recently, high-throughput screening (HTS) assays have been successfully applied to *Plasmodium falciparum* asexual stages to screen millions of compounds, with the identification of thousands of new active molecules, some of which are already in clinical phases. The same approach has now been applied to identify compounds that are active against *P. falciparum* gametocytes, the parasite stage responsible for transmission. This study reports screening results for the Tres Cantos Antimalarial Set (TCAMS), of approximately 13,533 molecules, against *P. falciparum* stage V gametocytes. Secondary confirmation and cytotoxicity assays led to the identification of 98 selective molecules with dual activity against gametocytes and asexual stages. Hit compounds were chemically clustered and analyzed for appropriate physico-chemical properties. The TCAMS chemical space around the prioritized hits was also studied. A selection of hit compounds was assessed *ex vivo* in the standard membrane feeding assay and demonstrated complete block in transmission. As a result of this effort, new chemical structures not connected to previously described antimalarials have been identified. This new set of compounds may serve as starting points for future drug discovery programs as well as tool compounds for identifying new modes of action involved in malaria transmission.

Introduction

The last decade has witnessed unprecedented progress in reducing the incidence of *Plasmodium falciparum* malaria, especially in Africa where the burden of disease is greatest.

ANEXO II. Relación de los porcentajes de inhibición obtenidos a 5 μ M para los compuestos del TCAMS

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123456	0	TCMDC-124490	44	TCMDC-125496	30	TCMDC-131941	1
TCMDC-123457	-71	TCMDC-124491	23	TCMDC-125497	-50	TCMDC-131942	19
TCMDC-123458	53	TCMDC-124492	-24	TCMDC-125498	66	TCMDC-131943	9
TCMDC-123460	2	TCMDC-124493	55	TCMDC-125499	-13	TCMDC-131944	-25
TCMDC-123461	8	TCMDC-124494	54	TCMDC-125501	37	TCMDC-131945	8
TCMDC-123462	3	TCMDC-124495	1	TCMDC-125502	-5	TCMDC-131946	-117
TCMDC-123463	4	TCMDC-124496	-6	TCMDC-125503	-72	TCMDC-131947	9
TCMDC-123465	12	TCMDC-124497	28	TCMDC-125504	100	TCMDC-131948	-27
TCMDC-123466	-78	TCMDC-124498	-41	TCMDC-125505	-130	TCMDC-131949	-14
TCMDC-123467	12	TCMDC-124499	1	TCMDC-125506	-30	TCMDC-131950	20
TCMDC-123468	12	TCMDC-124500	65	TCMDC-125507	11	TCMDC-131951	-2
TCMDC-123469	-5	TCMDC-124501	-14	TCMDC-125510	85	TCMDC-131952	-70
TCMDC-123470	3	TCMDC-124502	3	TCMDC-125511	3	TCMDC-131953	-186
TCMDC-123471	7	TCMDC-124503	-35	TCMDC-125512	3	TCMDC-131954	2
TCMDC-123473	15	TCMDC-124504	-28	TCMDC-125513	17	TCMDC-131955	-82
TCMDC-123474	-11	TCMDC-124505	6	TCMDC-125514	-26	TCMDC-131956	28
TCMDC-123475	90	TCMDC-124506	66	TCMDC-125515	28	TCMDC-131957	25
TCMDC-123476	20	TCMDC-124507	19	TCMDC-125516	10	TCMDC-131958	53
TCMDC-123477	-13	TCMDC-124508	-17	TCMDC-125517	76	TCMDC-131960	104
TCMDC-123478	46	TCMDC-124509	-11	TCMDC-125518	-10	TCMDC-131961	94
TCMDC-123479	20	TCMDC-124510	5	TCMDC-125519	8	TCMDC-131963	14
TCMDC-123480	-19	TCMDC-124511	30	TCMDC-125520	108	TCMDC-131964	82
TCMDC-123481	-4	TCMDC-124512	79	TCMDC-125521	109	TCMDC-131965	46
TCMDC-123483	-65	TCMDC-124513	54	TCMDC-125522	102	TCMDC-131966	103
TCMDC-123484	-2	TCMDC-124514	74	TCMDC-125523	-38	TCMDC-131967	114
TCMDC-123485	-3	TCMDC-124515	22	TCMDC-125524	-4	TCMDC-131968	55
TCMDC-123486	53	TCMDC-124516	40	TCMDC-125525	5	TCMDC-131969	-25
TCMDC-123487	-7	TCMDC-124517	107	TCMDC-125526	-21	TCMDC-131970	10
TCMDC-123488	10	TCMDC-124518	101	TCMDC-125528	-46	TCMDC-131971	65
TCMDC-123490	-21	TCMDC-124519	51	TCMDC-125529	-60	TCMDC-131972	5
TCMDC-123491	-128	TCMDC-124520	-11	TCMDC-125530	-131	TCMDC-131973	6
TCMDC-123492	3	TCMDC-124521	-6	TCMDC-125531	96	TCMDC-131974	-57
TCMDC-123493	124	TCMDC-124522	-1	TCMDC-125532	42	TCMDC-131975	35
TCMDC-123494	10	TCMDC-124523	7	TCMDC-125533	2	TCMDC-131976	22
TCMDC-123495	-44	TCMDC-124524	13	TCMDC-125534	4	TCMDC-131977	-29
TCMDC-123496	22	TCMDC-124525	20	TCMDC-125535	-1	TCMDC-131978	4
TCMDC-123497	10	TCMDC-124526	7	TCMDC-125537	-8	TCMDC-131979	-60
TCMDC-123498	93	TCMDC-124527	-19	TCMDC-125539	100	TCMDC-131980	21
TCMDC-123499	94	TCMDC-124528	-281	TCMDC-125540	72	TCMDC-131981	9
TCMDC-123501	-28	TCMDC-124529	-192	TCMDC-125541	1	TCMDC-131982	-5
TCMDC-123502	69	TCMDC-124530	24	TCMDC-125542	82	TCMDC-131984	53
TCMDC-123503	-14	TCMDC-124531	16	TCMDC-125543	33	TCMDC-131985	33
TCMDC-123504	43	TCMDC-124532	-13	TCMDC-125544	15	TCMDC-131986	-74
TCMDC-123505	-37	TCMDC-124533	87	TCMDC-125545	16	TCMDC-131987	37
TCMDC-123506	-144	TCMDC-124534	7	TCMDC-125546	-37	TCMDC-131988	33
TCMDC-123508	4	TCMDC-124535	-97	TCMDC-125547	-52	TCMDC-131989	83
TCMDC-123509	32	TCMDC-124536	16	TCMDC-125548	91	TCMDC-131990	38
TCMDC-123511	-89	TCMDC-124537	29	TCMDC-125549	15	TCMDC-131991	26
TCMDC-123512	11	TCMDC-124538	-10	TCMDC-125550	113	TCMDC-131992	14
TCMDC-123513	13	TCMDC-124539	68	TCMDC-125551	7	TCMDC-131994	-13

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123514	9	TCMDC-124540	-76	TCMDC-125552	16	TCMDC-131995	4
TCMDC-123515	2	TCMDC-124541	-1	TCMDC-125553	52	TCMDC-131996	-67
TCMDC-123516	-27	TCMDC-124542	96	TCMDC-125554	-22	TCMDC-131997	2
TCMDC-123517	12	TCMDC-124543	16	TCMDC-125555	-2	TCMDC-131998	42
TCMDC-123518	7	TCMDC-124544	-81	TCMDC-125556	-14	TCMDC-131999	-28
TCMDC-123519	4	TCMDC-124545	-9	TCMDC-125557	-4	TCMDC-132000	38
TCMDC-123520	-21	TCMDC-124546	53	TCMDC-125558	94	TCMDC-132001	62
TCMDC-123521	30	TCMDC-124547	60	TCMDC-125559	99	TCMDC-132002	7
TCMDC-123522	77	TCMDC-124548	68	TCMDC-125560	15	TCMDC-132003	102
TCMDC-123523	54	TCMDC-124549	39	TCMDC-125561	-24	TCMDC-132004	-3
TCMDC-123524	44	TCMDC-124550	41	TCMDC-125562	-47	TCMDC-132005	-54
TCMDC-123525	49	TCMDC-124551	44	TCMDC-125563	19	TCMDC-132008	20
TCMDC-123526	17	TCMDC-124552	5	TCMDC-125564	9	TCMDC-132009	96
TCMDC-123527	79	TCMDC-124553	61	TCMDC-125565	83	TCMDC-132010	2
TCMDC-123528	4	TCMDC-124554	-28	TCMDC-125566	3	TCMDC-132012	113
TCMDC-123529	50	TCMDC-124555	-46	TCMDC-125567	44	TCMDC-132013	-114
TCMDC-123530	11	TCMDC-124556	39	TCMDC-125568	65	TCMDC-132014	60
TCMDC-123531	-32	TCMDC-124557	-251	TCMDC-125569	34	TCMDC-132015	-3
TCMDC-123532	80	TCMDC-124558	-23	TCMDC-125570	-31	TCMDC-132016	105
TCMDC-123533	-24	TCMDC-124559	77	TCMDC-125571	-6	TCMDC-132017	96
TCMDC-123534	44	TCMDC-124560	22	TCMDC-125572	-33	TCMDC-132018	17
TCMDC-123535	54	TCMDC-124561	-49	TCMDC-125573	11	TCMDC-132019	86
TCMDC-123536	60	TCMDC-124562	33	TCMDC-125574	18	TCMDC-132020	-25
TCMDC-123537	82	TCMDC-124563	16	TCMDC-125575	-6	TCMDC-132021	25
TCMDC-123538	-22	TCMDC-124564	-16	TCMDC-125576	25	TCMDC-132022	-21
TCMDC-123539	2	TCMDC-124565	58	TCMDC-125577	9	TCMDC-132023	16
TCMDC-123540	8	TCMDC-124566	59	TCMDC-125578	-17	TCMDC-132024	7
TCMDC-123541	7	TCMDC-124567	35	TCMDC-125579	-39	TCMDC-132025	32
TCMDC-123542	-31	TCMDC-124568	67	TCMDC-125580	30	TCMDC-132026	46
TCMDC-123543	62	TCMDC-124569	79	TCMDC-125581	-43	TCMDC-132027	15
TCMDC-123544	63	TCMDC-124570	5	TCMDC-125582	-26	TCMDC-132028	52
TCMDC-123545	-6	TCMDC-124571	8	TCMDC-125583	-7	TCMDC-132029	93
TCMDC-123546	51	TCMDC-124572	20	TCMDC-125584	10	TCMDC-132030	118
TCMDC-123547	-7	TCMDC-124573	23	TCMDC-125585	-1	TCMDC-132031	76
TCMDC-123548	-16	TCMDC-124574	42	TCMDC-125587	96	TCMDC-132032	7
TCMDC-123549	17	TCMDC-124575	19	TCMDC-125588	17	TCMDC-132033	39
TCMDC-123550	55	TCMDC-124576	44	TCMDC-125589	-13	TCMDC-132034	27
TCMDC-123551	8	TCMDC-124577	35	TCMDC-125590	-12	TCMDC-132035	7
TCMDC-123552	-10	TCMDC-124578	-5	TCMDC-125591	13	TCMDC-132036	63
TCMDC-123553	-4	TCMDC-124579	36	TCMDC-125592	-127	TCMDC-132037	-42
TCMDC-123554	-20	TCMDC-124580	5	TCMDC-125593	52	TCMDC-132038	103
TCMDC-123555	11	TCMDC-124581	-20	TCMDC-125594	3	TCMDC-132039	5
TCMDC-123556	52	TCMDC-124582	2	TCMDC-125595	-4	TCMDC-132040	-6
TCMDC-123557	0	TCMDC-124583	-18	TCMDC-125596	39	TCMDC-132041	2
TCMDC-123558	5	TCMDC-124584	4	TCMDC-125597	73	TCMDC-132042	89
TCMDC-123559	-53	TCMDC-124585	-16	TCMDC-125598	-5	TCMDC-132043	1
TCMDC-123560	-1	TCMDC-124586	-84	TCMDC-125599	-12	TCMDC-132044	116
TCMDC-123561	-34	TCMDC-124587	63	TCMDC-125600	20	TCMDC-132045	110
TCMDC-123562	16	TCMDC-124588	-95	TCMDC-125601	-3	TCMDC-132047	112
TCMDC-123563	-21	TCMDC-124589	-13	TCMDC-125602	-25	TCMDC-132048	4

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123564	31	TCMDC-124590	64	TCMDC-125603	39	TCMDC-132049	14
TCMDC-123565	17	TCMDC-124591	3	TCMDC-125604	3	TCMDC-132050	110
TCMDC-123566	-8	TCMDC-124592	2	TCMDC-125605	-56	TCMDC-132051	107
TCMDC-123567	-51	TCMDC-124593	5	TCMDC-125606	42	TCMDC-132052	111
TCMDC-123568	-7	TCMDC-124594	98	TCMDC-125607	59	TCMDC-132053	89
TCMDC-123569	15	TCMDC-124595	-132	TCMDC-125608	34	TCMDC-132054	37
TCMDC-123570	15	TCMDC-124596	15	TCMDC-125609	18	TCMDC-132055	111
TCMDC-123571	-4	TCMDC-124597	-23	TCMDC-125610	13	TCMDC-132056	109
TCMDC-123572	19	TCMDC-124598	6	TCMDC-125611	94	TCMDC-132057	19
TCMDC-123573	-8	TCMDC-124599	36	TCMDC-125612	80	TCMDC-132058	-17
TCMDC-123574	8	TCMDC-124600	0	TCMDC-125613	-17	TCMDC-132059	-20
TCMDC-123575	-94	TCMDC-124601	18	TCMDC-125614	25	TCMDC-132060	-17
TCMDC-123576	24	TCMDC-124602	30	TCMDC-125615	-5	TCMDC-132061	103
TCMDC-123577	44	TCMDC-124603	-16	TCMDC-125616	3	TCMDC-132062	100
TCMDC-123578	-84	TCMDC-124604	-4	TCMDC-125617	-7	TCMDC-132063	92
TCMDC-123579	67	TCMDC-124605	-42	TCMDC-125618	37	TCMDC-132064	110
TCMDC-123580	-36	TCMDC-124606	42	TCMDC-125619	13	TCMDC-132065	108
TCMDC-123581	-8	TCMDC-124607	5	TCMDC-125620	20	TCMDC-132066	101
TCMDC-123582	63	TCMDC-124608	12	TCMDC-125621	10	TCMDC-132067	69
TCMDC-123583	-9	TCMDC-124609	-17	TCMDC-125622	32	TCMDC-132068	93
TCMDC-123584	-55	TCMDC-124610	-58	TCMDC-125623	10	TCMDC-132069	-31
TCMDC-123585	-24	TCMDC-124611	14	TCMDC-125624	35	TCMDC-132070	-6
TCMDC-123586	-128	TCMDC-124612	-34	TCMDC-125625	-3	TCMDC-132071	93
TCMDC-123587	30	TCMDC-124613	-52	TCMDC-125626	12	TCMDC-132072	16
TCMDC-123588	-15	TCMDC-124614	-29	TCMDC-125627	-78	TCMDC-132073	15
TCMDC-123589	-11	TCMDC-124615	-55	TCMDC-125628	-57	TCMDC-132074	49
TCMDC-123590	92	TCMDC-124616	-33	TCMDC-125629	-362	TCMDC-132075	33
TCMDC-123591	10	TCMDC-124617	30	TCMDC-125630	13	TCMDC-132077	1
TCMDC-123592	0	TCMDC-124618	-16	TCMDC-125631	10	TCMDC-132078	-8
TCMDC-123593	38	TCMDC-124619	-12	TCMDC-125632	53	TCMDC-132079	45
TCMDC-123594	-36	TCMDC-124620	28	TCMDC-125633	43	TCMDC-132080	-75
TCMDC-123595	25	TCMDC-124621	10	TCMDC-125634	30	TCMDC-132081	13
TCMDC-123596	80	TCMDC-124622	4	TCMDC-125635	28	TCMDC-132082	72
TCMDC-123597	-12	TCMDC-124623	4	TCMDC-125636	49	TCMDC-132084	-2
TCMDC-123598	74	TCMDC-124624	18	TCMDC-125637	1	TCMDC-132085	27
TCMDC-123599	3	TCMDC-124625	2	TCMDC-125638	22	TCMDC-132086	21
TCMDC-123600	1	TCMDC-124626	-11	TCMDC-125639	-107	TCMDC-132087	57
TCMDC-123601	1	TCMDC-124627	21	TCMDC-125640	36	TCMDC-132088	115
TCMDC-123602	13	TCMDC-124628	-2	TCMDC-125641	-48	TCMDC-132089	67
TCMDC-123603	-71	TCMDC-124629	9	TCMDC-125642	43	TCMDC-132090	1
TCMDC-123604	62	TCMDC-124630	81	TCMDC-125643	-21	TCMDC-132091	32
TCMDC-123605	93	TCMDC-124631	44	TCMDC-125644	-7	TCMDC-132092	55
TCMDC-123606	32	TCMDC-124632	-8	TCMDC-125645	-10	TCMDC-132093	98
TCMDC-123607	9	TCMDC-124633	46	TCMDC-125646	3	TCMDC-132094	13
TCMDC-123608	-20	TCMDC-124634	-1	TCMDC-125647	-24	TCMDC-132095	-66
TCMDC-123609	11	TCMDC-124635	-21	TCMDC-125648	-20	TCMDC-132096	26
TCMDC-123610	80	TCMDC-124636	-29	TCMDC-125649	-56	TCMDC-132097	36
TCMDC-123611	2	TCMDC-124637	-23	TCMDC-125650	22	TCMDC-132098	11
TCMDC-123612	7	TCMDC-124638	-22	TCMDC-125651	35	TCMDC-132099	-13
TCMDC-123613	-58	TCMDC-124639	19	TCMDC-125652	48	TCMDC-132100	20

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123614	4	TCMDC-124640	-32	TCMDC-125653	75	TCMDC-132101	26
TCMDC-123615	-65	TCMDC-124641	45	TCMDC-125654	8	TCMDC-132102	24
TCMDC-123616	19	TCMDC-124642	17	TCMDC-125655	-6	TCMDC-132103	-69
TCMDC-123617	71	TCMDC-124643	0	TCMDC-125656	2	TCMDC-132104	18
TCMDC-123618	-21	TCMDC-124644	-10	TCMDC-125657	33	TCMDC-132105	111
TCMDC-123619	11	TCMDC-124645	4	TCMDC-125658	2	TCMDC-132107	8
TCMDC-123620	-14	TCMDC-124646	12	TCMDC-125659	-67	TCMDC-132109	-11
TCMDC-123621	8	TCMDC-124647	8	TCMDC-125660	7	TCMDC-132110	-102
TCMDC-123622	22	TCMDC-124648	-13	TCMDC-125661	-10	TCMDC-132111	31
TCMDC-123623	10	TCMDC-124649	0	TCMDC-125662	-11	TCMDC-132112	-29
TCMDC-123624	13	TCMDC-124650	24	TCMDC-125663	87	TCMDC-132113	-6
TCMDC-123625	90	TCMDC-124651	46	TCMDC-125664	34	TCMDC-132114	11
TCMDC-123626	9	TCMDC-124652	66	TCMDC-125665	43	TCMDC-132115	13
TCMDC-123627	59	TCMDC-124653	5	TCMDC-125666	-19	TCMDC-132116	44
TCMDC-123628	-33	TCMDC-124654	29	TCMDC-125667	48	TCMDC-132117	17
TCMDC-123629	-46	TCMDC-124655	-36	TCMDC-125668	-2	TCMDC-132118	45
TCMDC-123630	-51	TCMDC-124656	-1	TCMDC-125669	23	TCMDC-132119	84
TCMDC-123631	27	TCMDC-124657	-1	TCMDC-125670	11	TCMDC-132120	26
TCMDC-123632	18	TCMDC-124658	-13	TCMDC-125671	89	TCMDC-132121	104
TCMDC-123633	29	TCMDC-124659	7	TCMDC-125672	2	TCMDC-132122	34
TCMDC-123634	69	TCMDC-124660	25	TCMDC-125673	69	TCMDC-132123	25
TCMDC-123635	20	TCMDC-124661	-23	TCMDC-125674	-11	TCMDC-132124	-25
TCMDC-123636	43	TCMDC-124662	-4	TCMDC-125675	56	TCMDC-132125	5
TCMDC-123637	-12	TCMDC-124663	37	TCMDC-125676	-48	TCMDC-132126	-7
TCMDC-123638	30	TCMDC-124664	-59	TCMDC-125677	20	TCMDC-132127	20
TCMDC-123639	-3	TCMDC-124665	38	TCMDC-125678	-32	TCMDC-132128	7
TCMDC-123640	-1	TCMDC-124666	2	TCMDC-125679	-14	TCMDC-132129	71
TCMDC-123641	-25	TCMDC-124667	-12	TCMDC-125680	39	TCMDC-132130	45
TCMDC-123642	27	TCMDC-124668	-19	TCMDC-125681	12	TCMDC-132131	84
TCMDC-123643	90	TCMDC-124669	5	TCMDC-125682	-31	TCMDC-132132	-3
TCMDC-123644	23	TCMDC-124670	3	TCMDC-125683	89	TCMDC-132133	1
TCMDC-123645	67	TCMDC-124671	0	TCMDC-125684	-8	TCMDC-132134	-17
TCMDC-123646	4	TCMDC-124672	-22	TCMDC-125685	15	TCMDC-132135	-5
TCMDC-123647	8	TCMDC-124673	-64	TCMDC-125686	13	TCMDC-132136	-12
TCMDC-123648	32	TCMDC-124674	-66	TCMDC-125687	-13	TCMDC-132137	92
TCMDC-123649	4	TCMDC-124675	0	TCMDC-125688	91	TCMDC-132138	13
TCMDC-123650	-55	TCMDC-124676	47	TCMDC-125689	54	TCMDC-132139	-26
TCMDC-123651	4	TCMDC-124677	58	TCMDC-125690	0	TCMDC-132140	-29
TCMDC-123652	-77	TCMDC-124678	-40	TCMDC-125691	13	TCMDC-132141	0
TCMDC-123653	46	TCMDC-124679	-108	TCMDC-125692	30	TCMDC-132142	6
TCMDC-123654	51	TCMDC-124680	4	TCMDC-125693	-29	TCMDC-132143	-2
TCMDC-123655	21	TCMDC-124681	-62	TCMDC-125694	1	TCMDC-132144	11
TCMDC-123656	27	TCMDC-124682	-38	TCMDC-125695	-2	TCMDC-132145	-8
TCMDC-123657	94	TCMDC-124683	-24	TCMDC-125696	12	TCMDC-132146	0
TCMDC-123658	14	TCMDC-124684	-48	TCMDC-125697	-4	TCMDC-132147	0
TCMDC-123659	105	TCMDC-124685	44	TCMDC-125698	-5	TCMDC-132148	-27
TCMDC-123660	-31	TCMDC-124686	-28	TCMDC-125699	18	TCMDC-132149	-15
TCMDC-123661	1	TCMDC-124687	-68	TCMDC-125700	-54	TCMDC-132150	3
TCMDC-123662	26	TCMDC-124688	49	TCMDC-125701	40	TCMDC-132151	78
TCMDC-123663	34	TCMDC-124689	28	TCMDC-125702	114	TCMDC-132152	-14

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123664	3	TCMDC-124690	-125	TCMDC-125703	2	TCMDC-132153	72
TCMDC-123665	33	TCMDC-124691	10	TCMDC-125704	17	TCMDC-132154	23
TCMDC-123666	92	TCMDC-124692	73	TCMDC-125705	-22	TCMDC-132155	32
TCMDC-123667	26	TCMDC-124693	-57	TCMDC-125706	20	TCMDC-132156	-25
TCMDC-123668	-3	TCMDC-124694	-19	TCMDC-125707	-45	TCMDC-132157	-2
TCMDC-123669	-72	TCMDC-124695	88	TCMDC-125708	0	TCMDC-132158	-24
TCMDC-123670	-8	TCMDC-124696	29	TCMDC-125709	14	TCMDC-132159	-12
TCMDC-123671	-141	TCMDC-124697	44	TCMDC-125710	28	TCMDC-132160	19
TCMDC-123672	2	TCMDC-124698	58	TCMDC-125711	55	TCMDC-132161	5
TCMDC-123673	-116	TCMDC-124699	-28	TCMDC-125712	-20	TCMDC-132162	3
TCMDC-123674	-87	TCMDC-124700	27	TCMDC-125713	-14	TCMDC-132163	90
TCMDC-123675	48	TCMDC-124701	26	TCMDC-125714	-75	TCMDC-132164	-17
TCMDC-123676	7	TCMDC-124702	55	TCMDC-125715	-42	TCMDC-132165	-4
TCMDC-123677	4	TCMDC-124703	16	TCMDC-125716	21	TCMDC-132166	-14
TCMDC-123678	70	TCMDC-124704	-26	TCMDC-125717	30	TCMDC-132167	-10
TCMDC-123679	-23	TCMDC-124705	-13	TCMDC-125718	-11	TCMDC-132168	-26
TCMDC-123680	117	TCMDC-124706	21	TCMDC-125719	83	TCMDC-132169	-39
TCMDC-123681	-151	TCMDC-124707	-20	TCMDC-125720	14	TCMDC-132170	3
TCMDC-123682	23	TCMDC-124708	0	TCMDC-125721	-38	TCMDC-132171	95
TCMDC-123683	44	TCMDC-124709	-5	TCMDC-125722	18	TCMDC-132172	93
TCMDC-123684	-34	TCMDC-124710	-35	TCMDC-125723	7	TCMDC-132173	83
TCMDC-123685	-22	TCMDC-124711	-9	TCMDC-125724	-1	TCMDC-132174	97
TCMDC-123686	-7	TCMDC-124712	-72	TCMDC-125725	107	TCMDC-132175	24
TCMDC-123687	85	TCMDC-124713	-11	TCMDC-125726	57	TCMDC-132176	1
TCMDC-123688	11	TCMDC-124714	32	TCMDC-125727	33	TCMDC-132177	-15
TCMDC-123689	48	TCMDC-124715	12	TCMDC-125728	0	TCMDC-132178	-18
TCMDC-123690	33	TCMDC-124716	77	TCMDC-125729	72	TCMDC-132179	55
TCMDC-123691	121	TCMDC-124717	47	TCMDC-125730	2	TCMDC-132180	28
TCMDC-123692	3	TCMDC-124718	-11	TCMDC-125731	16	TCMDC-132181	91
TCMDC-123693	78	TCMDC-124719	58	TCMDC-125732	-4	TCMDC-132182	81
TCMDC-123694	-9	TCMDC-124720	-5	TCMDC-125733	-18	TCMDC-132183	-1
TCMDC-123695	-24	TCMDC-124721	3	TCMDC-125734	-7	TCMDC-132184	19
TCMDC-123696	26	TCMDC-124722	-2	TCMDC-125735	-6	TCMDC-132185	12
TCMDC-123697	24	TCMDC-124723	5	TCMDC-125736	-19	TCMDC-132186	0
TCMDC-123698	18	TCMDC-124724	10	TCMDC-125737	1	TCMDC-132187	60
TCMDC-123699	30	TCMDC-124725	4	TCMDC-125738	0	TCMDC-132188	-25
TCMDC-123700	71	TCMDC-124726	23	TCMDC-125739	-3	TCMDC-132189	101
TCMDC-123701	104	TCMDC-124727	63	TCMDC-125740	8	TCMDC-132190	22
TCMDC-123702	28	TCMDC-124728	-12	TCMDC-125741	-63	TCMDC-132191	6
TCMDC-123703	39	TCMDC-124729	-17	TCMDC-125742	-22	TCMDC-132192	-7
TCMDC-123704	43	TCMDC-124730	-27	TCMDC-125743	-21	TCMDC-132193	-16
TCMDC-123705	-11	TCMDC-124731	12	TCMDC-125744	5	TCMDC-132194	0
TCMDC-123706	-7	TCMDC-124732	5	TCMDC-125745	-21	TCMDC-132195	9
TCMDC-123707	16	TCMDC-124733	-10	TCMDC-125746	-15	TCMDC-132196	-1
TCMDC-123708	7	TCMDC-124734	54	TCMDC-125747	-30	TCMDC-132197	5
TCMDC-123709	-35	TCMDC-124735	9	TCMDC-125748	17	TCMDC-132198	-10
TCMDC-123710	82	TCMDC-124736	-16	TCMDC-125749	-7	TCMDC-132199	-29
TCMDC-123711	29	TCMDC-124737	-18	TCMDC-125750	-69	TCMDC-132200	-70
TCMDC-123712	37	TCMDC-124738	-1	TCMDC-125751	2	TCMDC-132201	4
TCMDC-123713	62	TCMDC-124739	86	TCMDC-125752	132	TCMDC-132202	-51

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123714	-88	TCMDC-124740	40	TCMDC-125753	33	TCMDC-132203	-7
TCMDC-123715	-27	TCMDC-124741	53	TCMDC-125754	-12	TCMDC-132204	-3
TCMDC-123716	-20	TCMDC-124742	25	TCMDC-125755	76	TCMDC-132205	-29
TCMDC-123717	12	TCMDC-124743	60	TCMDC-125756	-5	TCMDC-132206	44
TCMDC-123718	-36	TCMDC-124744	-4	TCMDC-125757	96	TCMDC-132207	29
TCMDC-123719	-64	TCMDC-124745	-12	TCMDC-125758	102	TCMDC-132208	34
TCMDC-123720	0	TCMDC-124746	18	TCMDC-125759	-3	TCMDC-132209	-32
TCMDC-123721	23	TCMDC-124747	-63	TCMDC-125760	-11	TCMDC-132210	61
TCMDC-123722	-60	TCMDC-124748	47	TCMDC-125761	0	TCMDC-132211	57
TCMDC-123723	-57	TCMDC-124749	4	TCMDC-125762	61	TCMDC-132212	102
TCMDC-123724	46	TCMDC-124750	20	TCMDC-125763	1	TCMDC-132213	50
TCMDC-123725	-16	TCMDC-124751	4	TCMDC-125764	23	TCMDC-132214	81
TCMDC-123726	10	TCMDC-124752	9	TCMDC-125765	-26	TCMDC-132215	71
TCMDC-123727	-24	TCMDC-124753	14	TCMDC-125766	-39	TCMDC-132216	86
TCMDC-123728	11	TCMDC-124754	32	TCMDC-125767	17	TCMDC-132217	90
TCMDC-123729	113	TCMDC-124755	-21	TCMDC-125768	-44	TCMDC-132218	98
TCMDC-123730	79	TCMDC-124756	55	TCMDC-125769	116	TCMDC-132219	107
TCMDC-123731	9	TCMDC-124757	58	TCMDC-125770	16	TCMDC-132220	17
TCMDC-123732	-98	TCMDC-124758	44	TCMDC-125772	-32	TCMDC-132221	87
TCMDC-123733	-4	TCMDC-124759	27	TCMDC-125773	-3	TCMDC-132222	88
TCMDC-123734	8	TCMDC-124760	55	TCMDC-125774	-18	TCMDC-132223	101
TCMDC-123735	31	TCMDC-124761	1	TCMDC-125775	-9	TCMDC-132224	106
TCMDC-123736	-202	TCMDC-124762	14	TCMDC-125776	-38	TCMDC-132225	106
TCMDC-123737	-1	TCMDC-124763	19	TCMDC-125777	87	TCMDC-132226	104
TCMDC-123738	35	TCMDC-124764	-6	TCMDC-125778	104	TCMDC-132227	102
TCMDC-123739	85	TCMDC-124765	56	TCMDC-125779	44	TCMDC-132228	102
TCMDC-123740	3	TCMDC-124766	54	TCMDC-125780	11	TCMDC-132229	60
TCMDC-123741	-71	TCMDC-124767	54	TCMDC-125781	36	TCMDC-132230	103
TCMDC-123742	47	TCMDC-124768	-49	TCMDC-125782	-9	TCMDC-132231	69
TCMDC-123743	66	TCMDC-124769	24	TCMDC-125783	10	TCMDC-132232	58
TCMDC-123744	73	TCMDC-124770	1	TCMDC-125784	11	TCMDC-132233	71
TCMDC-123745	62	TCMDC-124771	-12	TCMDC-125785	28	TCMDC-132234	69
TCMDC-123746	25	TCMDC-124772	-5	TCMDC-125786	-23	TCMDC-132235	73
TCMDC-123747	-38	TCMDC-124773	-81	TCMDC-125787	61	TCMDC-132236	51
TCMDC-123748	32	TCMDC-124774	-4	TCMDC-125788	-16	TCMDC-132237	105
TCMDC-123749	91	TCMDC-124775	-1	TCMDC-125789	52	TCMDC-132238	105
TCMDC-123750	-6	TCMDC-124776	110	TCMDC-125790	79	TCMDC-132239	63
TCMDC-123751	9	TCMDC-124777	8	TCMDC-125791	-25	TCMDC-132240	109
TCMDC-123752	25	TCMDC-124778	-3	TCMDC-125792	12	TCMDC-132241	97
TCMDC-123753	49	TCMDC-124779	-12	TCMDC-125793	60	TCMDC-132242	58
TCMDC-123754	9	TCMDC-124780	14	TCMDC-125794	114	TCMDC-132243	88
TCMDC-123755	-49	TCMDC-124781	24	TCMDC-125795	-6	TCMDC-132244	110
TCMDC-123756	0	TCMDC-124782	9	TCMDC-125796	51	TCMDC-132245	84
TCMDC-123757	-42	TCMDC-124783	37	TCMDC-125797	40	TCMDC-132246	51
TCMDC-123758	32	TCMDC-124784	-1	TCMDC-125798	25	TCMDC-132247	102
TCMDC-123759	74	TCMDC-124785	-4	TCMDC-125799	71	TCMDC-132248	108
TCMDC-123760	18	TCMDC-124786	35	TCMDC-125800	80	TCMDC-132249	105
TCMDC-123761	-46	TCMDC-124787	93	TCMDC-125801	-12	TCMDC-132250	31
TCMDC-123762	-33	TCMDC-124788	-16	TCMDC-125802	108	TCMDC-132251	108
TCMDC-123763	-63	TCMDC-124789	81	TCMDC-125803	-124	TCMDC-132252	67

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123764	29	TCMDC-124790	90	TCMDC-125804	13	TCMDC-132253	85
TCMDC-123765	2	TCMDC-124791	94	TCMDC-125805	-5	TCMDC-132254	76
TCMDC-123766	-166	TCMDC-124792	81	TCMDC-125806	15	TCMDC-132255	99
TCMDC-123767	84	TCMDC-124793	85	TCMDC-125807	-56	TCMDC-132256	13
TCMDC-123768	60	TCMDC-124794	73	TCMDC-125808	10	TCMDC-132257	102
TCMDC-123769	99	TCMDC-124795	76	TCMDC-125809	2	TCMDC-132258	106
TCMDC-123770	64	TCMDC-124796	44	TCMDC-125810	60	TCMDC-132259	104
TCMDC-123771	-60	TCMDC-124797	12	TCMDC-125811	-260	TCMDC-132260	33
TCMDC-123772	-46	TCMDC-124798	107	TCMDC-125812	-69	TCMDC-132261	21
TCMDC-123773	69	TCMDC-124799	113	TCMDC-125813	2	TCMDC-132262	60
TCMDC-123774	47	TCMDC-124800	105	TCMDC-125814	-4	TCMDC-132263	29
TCMDC-123775	71	TCMDC-124801	1	TCMDC-125815	25	TCMDC-132264	103
TCMDC-123777	-5	TCMDC-124802	29	TCMDC-125816	62	TCMDC-132265	101
TCMDC-123778	-4	TCMDC-124803	28	TCMDC-125817	27	TCMDC-132266	85
TCMDC-123779	32	TCMDC-124804	44	TCMDC-125818	64	TCMDC-132267	106
TCMDC-123780	13	TCMDC-124805	111	TCMDC-125819	10	TCMDC-132268	58
TCMDC-123781	-12	TCMDC-124806	100	TCMDC-125820	-28	TCMDC-132269	112
TCMDC-123782	16	TCMDC-124807	102	TCMDC-125821	-3	TCMDC-132270	86
TCMDC-123783	-27	TCMDC-124808	30	TCMDC-125822	10	TCMDC-132271	72
TCMDC-123784	1	TCMDC-124809	13	TCMDC-125823	11	TCMDC-132272	107
TCMDC-123785	9	TCMDC-124810	-5	TCMDC-125824	-12	TCMDC-132273	99
TCMDC-123786	42	TCMDC-124811	45	TCMDC-125825	105	TCMDC-132274	102
TCMDC-123787	24	TCMDC-124812	71	TCMDC-125826	69	TCMDC-132275	26
TCMDC-123788	-69	TCMDC-124813	-27	TCMDC-125827	67	TCMDC-132276	98
TCMDC-123789	-7	TCMDC-124814	-70	TCMDC-125828	-72	TCMDC-132277	89
TCMDC-123790	-13	TCMDC-124815	61	TCMDC-125829	14	TCMDC-132278	105
TCMDC-123791	22	TCMDC-124816	61	TCMDC-125830	-26	TCMDC-132279	104
TCMDC-123792	91	TCMDC-124817	-130	TCMDC-125831	1	TCMDC-132280	63
TCMDC-123794	-8	TCMDC-124818	44	TCMDC-125832	-32	TCMDC-132281	102
TCMDC-123795	79	TCMDC-124819	56	TCMDC-125833	2	TCMDC-132282	112
TCMDC-123796	13	TCMDC-124820	-75	TCMDC-125834	-23	TCMDC-132283	107
TCMDC-123797	63	TCMDC-124821	-4	TCMDC-125835	124	TCMDC-132284	67
TCMDC-123798	-17	TCMDC-124822	-65	TCMDC-125836	124	TCMDC-132285	79
TCMDC-123799	-30	TCMDC-124823	75	TCMDC-125837	20	TCMDC-132286	9
TCMDC-123800	60	TCMDC-124824	1	TCMDC-125838	50	TCMDC-132287	43
TCMDC-123801	-1	TCMDC-124825	14	TCMDC-125839	-9	TCMDC-132288	41
TCMDC-123802	-10	TCMDC-124826	31	TCMDC-125840	19	TCMDC-132289	105
TCMDC-123803	-23	TCMDC-124827	92	TCMDC-125841	97	TCMDC-132290	93
TCMDC-123804	27	TCMDC-124828	65	TCMDC-125843	7	TCMDC-132291	38
TCMDC-123805	66	TCMDC-124829	62	TCMDC-125844	10	TCMDC-132292	95
TCMDC-123806	-9	TCMDC-124830	58	TCMDC-125845	6	TCMDC-132293	18
TCMDC-123807	-9	TCMDC-124831	62	TCMDC-125846	115	TCMDC-132294	109
TCMDC-123808	134	TCMDC-124832	67	TCMDC-125847	1	TCMDC-132295	107
TCMDC-123809	-56	TCMDC-124833	85	TCMDC-125848	-4	TCMDC-132296	105
TCMDC-123810	19	TCMDC-124834	42	TCMDC-125849	101	TCMDC-132297	109
TCMDC-123811	48	TCMDC-124835	70	TCMDC-125850	23	TCMDC-132298	92
TCMDC-123812	-34	TCMDC-124836	56	TCMDC-125851	14	TCMDC-132299	107
TCMDC-123813	91	TCMDC-124837	65	TCMDC-125852	122	TCMDC-132300	-86
TCMDC-123814	24	TCMDC-124838	30	TCMDC-125853	60	TCMDC-132301	120
TCMDC-123815	-108	TCMDC-124839	65	TCMDC-125854	98	TCMDC-132302	82

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123816	81	TCMDC-124840	100	TCMDC-125855	-45	TCMDC-132303	17
TCMDC-123817	-10	TCMDC-124841	10	TCMDC-125856	18	TCMDC-132304	95
TCMDC-123818	93	TCMDC-124842	19	TCMDC-125858	-9	TCMDC-132305	6
TCMDC-123819	-2	TCMDC-124844	32	TCMDC-125859	-11	TCMDC-132306	43
TCMDC-123820	-5	TCMDC-124845	-34	TCMDC-125860	8	TCMDC-132307	13
TCMDC-123821	-5	TCMDC-124846	35	TCMDC-125861	-21	TCMDC-132308	3
TCMDC-123822	7	TCMDC-124847	78	TCMDC-125862	2	TCMDC-132309	12
TCMDC-123823	-21	TCMDC-124848	89	TCMDC-125863	-2	TCMDC-132310	15
TCMDC-123824	-4	TCMDC-124849	33	TCMDC-125865	-1	TCMDC-132311	-3
TCMDC-123825	8	TCMDC-124850	17	TCMDC-125866	-26	TCMDC-132312	7
TCMDC-123826	-17	TCMDC-124851	47	TCMDC-125867	39	TCMDC-132313	9
TCMDC-123827	4	TCMDC-124852	40	TCMDC-125868	5	TCMDC-132314	24
TCMDC-123828	24	TCMDC-124853	16	TCMDC-125869	7	TCMDC-132315	12
TCMDC-123829	-93	TCMDC-124854	3	TCMDC-125870	-3	TCMDC-132316	46
TCMDC-123830	2	TCMDC-124855	-17	TCMDC-125871	-5	TCMDC-132317	13
TCMDC-123832	33	TCMDC-124856	-25	TCMDC-125873	-53	TCMDC-132318	15
TCMDC-123833	3	TCMDC-124857	96	TCMDC-125874	41	TCMDC-132319	-6
TCMDC-123834	-13	TCMDC-124858	33	TCMDC-125875	51	TCMDC-132320	7
TCMDC-123835	58	TCMDC-124859	-69	TCMDC-125876	28	TCMDC-132321	-17
TCMDC-123836	-126	TCMDC-124860	-18	TCMDC-125877	-1	TCMDC-132322	-43
TCMDC-123837	22	TCMDC-124861	3	TCMDC-125878	-8	TCMDC-132323	21
TCMDC-123838	-31	TCMDC-124862	-56	TCMDC-125880	69	TCMDC-132324	-3
TCMDC-123839	-13	TCMDC-124863	48	TCMDC-125881	1	TCMDC-132325	-17
TCMDC-123840	8	TCMDC-124864	-200	TCMDC-125882	103	TCMDC-132326	-8
TCMDC-123841	-7	TCMDC-124865	48	TCMDC-125884	22	TCMDC-132327	5
TCMDC-123842	-6	TCMDC-124866	6	TCMDC-125885	103	TCMDC-132328	7
TCMDC-123843	2	TCMDC-124867	9	TCMDC-125886	-88	TCMDC-132329	59
TCMDC-123844	3	TCMDC-124868	-63	TCMDC-125887	106	TCMDC-132330	-4
TCMDC-123845	-18	TCMDC-124869	23	TCMDC-131234	43	TCMDC-132331	10
TCMDC-123846	-8	TCMDC-124870	-73	TCMDC-131235	9	TCMDC-132332	27
TCMDC-123847	-9	TCMDC-124871	31	TCMDC-131236	106	TCMDC-132333	18
TCMDC-123848	-11	TCMDC-124872	-9	TCMDC-131237	111	TCMDC-132334	-29
TCMDC-123849	1	TCMDC-124873	-54	TCMDC-131238	94	TCMDC-132335	13
TCMDC-123850	0	TCMDC-124874	16	TCMDC-131240	31	TCMDC-132336	92
TCMDC-123851	-23	TCMDC-124875	-14	TCMDC-131241	-6	TCMDC-132337	-5
TCMDC-123852	14	TCMDC-124876	89	TCMDC-131242	17	TCMDC-132338	66
TCMDC-123853	16	TCMDC-124877	-2	TCMDC-131243	-4	TCMDC-132339	25
TCMDC-123854	17	TCMDC-124878	71	TCMDC-131244	-4	TCMDC-132340	-24
TCMDC-123855	37	TCMDC-124879	-8	TCMDC-131245	30	TCMDC-132341	-19
TCMDC-123856	6	TCMDC-124880	-25	TCMDC-131246	18	TCMDC-132342	-28
TCMDC-123857	33	TCMDC-124881	27	TCMDC-131247	18	TCMDC-132343	-28
TCMDC-123858	-5	TCMDC-124882	-47	TCMDC-131250	62	TCMDC-132344	80
TCMDC-123859	-171	TCMDC-124883	-58	TCMDC-131251	28	TCMDC-132345	-7
TCMDC-123860	87	TCMDC-124884	17	TCMDC-131252	17	TCMDC-132346	-19
TCMDC-123861	7	TCMDC-124885	-137	TCMDC-131253	9	TCMDC-132347	6
TCMDC-123862	-97	TCMDC-124886	28	TCMDC-131254	-30	TCMDC-132348	-21
TCMDC-123863	24	TCMDC-124887	12	TCMDC-131255	13	TCMDC-132349	-166
TCMDC-123864	71	TCMDC-124888	38	TCMDC-131256	9	TCMDC-132350	0
TCMDC-123865	117	TCMDC-124889	-71	TCMDC-131257	34	TCMDC-132351	-4
TCMDC-123866	45	TCMDC-124890	41	TCMDC-131258	-7	TCMDC-132352	-22

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123867	67	TCMDC-124891	-66	TCMDC-131259	-3	TCMDC-132353	3
TCMDC-123868	66	TCMDC-124892	99	TCMDC-131260	93	TCMDC-132354	-5
TCMDC-123869	2	TCMDC-124893	61	TCMDC-131261	104	TCMDC-132355	-47
TCMDC-123870	45	TCMDC-124894	95	TCMDC-131262	83	TCMDC-132356	7
TCMDC-123871	5	TCMDC-124895	-10	TCMDC-131263	96	TCMDC-132357	7
TCMDC-123872	16	TCMDC-124896	10	TCMDC-131264	108	TCMDC-132358	64
TCMDC-123873	-5	TCMDC-124897	84	TCMDC-131265	107	TCMDC-132359	74
TCMDC-123874	33	TCMDC-124898	79	TCMDC-131266	111	TCMDC-132360	-43
TCMDC-123875	-18	TCMDC-124899	80	TCMDC-131267	96	TCMDC-132361	122
TCMDC-123876	31	TCMDC-124900	16	TCMDC-131268	113	TCMDC-132362	105
TCMDC-123877	89	TCMDC-124901	22	TCMDC-131269	104	TCMDC-132363	8
TCMDC-123878	22	TCMDC-124902	31	TCMDC-131270	117	TCMDC-132364	112
TCMDC-123879	0	TCMDC-124903	4	TCMDC-131271	123	TCMDC-132365	81
TCMDC-123880	18	TCMDC-124904	18	TCMDC-131272	114	TCMDC-132366	91
TCMDC-123881	12	TCMDC-124905	-13	TCMDC-131273	88	TCMDC-132367	-36
TCMDC-123882	-10	TCMDC-124906	41	TCMDC-131274	104	TCMDC-132368	80
TCMDC-123883	4	TCMDC-124907	2	TCMDC-131275	106	TCMDC-132369	15
TCMDC-123884	63	TCMDC-124908	-45	TCMDC-131277	115	TCMDC-132370	-68
TCMDC-123885	114	TCMDC-124909	-19	TCMDC-131278	107	TCMDC-132371	-17
TCMDC-123886	116	TCMDC-124910	-62	TCMDC-131279	112	TCMDC-132372	12
TCMDC-123887	21	TCMDC-124911	14	TCMDC-131280	105	TCMDC-132373	-14
TCMDC-123888	16	TCMDC-124912	0	TCMDC-131281	123	TCMDC-132374	64
TCMDC-123889	59	TCMDC-124913	49	TCMDC-131282	89	TCMDC-132375	76
TCMDC-123890	-18	TCMDC-124914	35	TCMDC-131284	113	TCMDC-132376	20
TCMDC-123891	-13	TCMDC-124915	29	TCMDC-131285	117	TCMDC-132377	104
TCMDC-123892	66	TCMDC-124916	-2	TCMDC-131286	-67	TCMDC-132378	78
TCMDC-123893	-5	TCMDC-124917	107	TCMDC-131287	-4	TCMDC-132379	42
TCMDC-123894	-25	TCMDC-124918	100	TCMDC-131288	95	TCMDC-132380	72
TCMDC-123895	7	TCMDC-124919	-7	TCMDC-131289	-62	TCMDC-132381	33
TCMDC-123896	-15	TCMDC-124920	70	TCMDC-131290	7	TCMDC-132382	4
TCMDC-123897	0	TCMDC-124921	6	TCMDC-131291	0	TCMDC-132383	87
TCMDC-123898	-29	TCMDC-124922	22	TCMDC-131292	11	TCMDC-132384	-19
TCMDC-123899	-3	TCMDC-124923	12	TCMDC-131293	-19	TCMDC-132385	-48
TCMDC-123900	4	TCMDC-124924	14	TCMDC-131294	1	TCMDC-132386	18
TCMDC-123901	5	TCMDC-124925	-20	TCMDC-131295	-30	TCMDC-132387	2
TCMDC-123902	45	TCMDC-124926	-10	TCMDC-131296	-9	TCMDC-132388	-69
TCMDC-123903	-91	TCMDC-124927	1	TCMDC-131297	8	TCMDC-132389	-44
TCMDC-123904	23	TCMDC-124928	96	TCMDC-131298	-25	TCMDC-132390	44
TCMDC-123905	10	TCMDC-124929	31	TCMDC-131299	-56	TCMDC-132391	32
TCMDC-123906	-42	TCMDC-124930	105	TCMDC-131300	-2	TCMDC-132392	-27
TCMDC-123907	15	TCMDC-124931	61	TCMDC-131301	2	TCMDC-132393	5
TCMDC-123908	55	TCMDC-124932	-24	TCMDC-131302	41	TCMDC-132394	20
TCMDC-123909	44	TCMDC-124933	-30	TCMDC-131303	8	TCMDC-132395	-11
TCMDC-123910	12	TCMDC-124934	-12	TCMDC-131305	3	TCMDC-132396	-5
TCMDC-123911	-3	TCMDC-124935	27	TCMDC-131306	3	TCMDC-132397	-25
TCMDC-123912	39	TCMDC-124936	19	TCMDC-131307	9	TCMDC-132398	-2
TCMDC-123913	-202	TCMDC-124937	1	TCMDC-131308	56	TCMDC-132399	-10
TCMDC-123914	63	TCMDC-124938	59	TCMDC-131310	13	TCMDC-132400	-14
TCMDC-123915	73	TCMDC-124939	14	TCMDC-131311	-1	TCMDC-132401	-83
TCMDC-123916	-35	TCMDC-124940	44	TCMDC-131313	-38	TCMDC-132402	14

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123917	-37	TCMDC-124941	12	TCMDC-131314	22	TCMDC-132403	78
TCMDC-123918	9	TCMDC-124942	39	TCMDC-131315	0	TCMDC-132404	2
TCMDC-123919	17	TCMDC-124943	44	TCMDC-131317	-23	TCMDC-132405	77
TCMDC-123920	24	TCMDC-124944	-16	TCMDC-131318	3	TCMDC-132407	39
TCMDC-123921	17	TCMDC-124945	3	TCMDC-131319	-2	TCMDC-132408	73
TCMDC-123922	57	TCMDC-124946	-19	TCMDC-131320	41	TCMDC-132409	78
TCMDC-123924	1	TCMDC-124947	11	TCMDC-131321	3	TCMDC-132410	92
TCMDC-123925	17	TCMDC-124948	87	TCMDC-131322	57	TCMDC-132411	68
TCMDC-123926	-97	TCMDC-124949	15	TCMDC-131323	27	TCMDC-132412	-4
TCMDC-123927	96	TCMDC-124950	-7	TCMDC-131324	26	TCMDC-132413	37
TCMDC-123928	-1	TCMDC-124951	-47	TCMDC-131325	31	TCMDC-132414	22
TCMDC-123929	-44	TCMDC-124952	8	TCMDC-131327	40	TCMDC-132415	8
TCMDC-123930	58	TCMDC-124953	-19	TCMDC-131328	104	TCMDC-132416	118
TCMDC-123931	7	TCMDC-124954	-28	TCMDC-131329	-9	TCMDC-132417	109
TCMDC-123932	-15	TCMDC-124955	-35	TCMDC-131330	8	TCMDC-132418	22
TCMDC-123933	8	TCMDC-124956	-2	TCMDC-131331	-15	TCMDC-132419	3
TCMDC-123934	4	TCMDC-124957	-13	TCMDC-131333	53	TCMDC-132420	-21
TCMDC-123935	17	TCMDC-124958	27	TCMDC-131334	-5	TCMDC-132421	-5
TCMDC-123936	-16	TCMDC-124959	27	TCMDC-131335	-27	TCMDC-132422	0
TCMDC-123937	61	TCMDC-124960	2	TCMDC-131336	-2	TCMDC-132423	9
TCMDC-123938	-25	TCMDC-124961	-8	TCMDC-131337	-10	TCMDC-132424	9
TCMDC-123939	24	TCMDC-124962	3	TCMDC-131338	-12	TCMDC-132425	-18
TCMDC-123940	-13	TCMDC-124963	-20	TCMDC-131339	9	TCMDC-132426	50
TCMDC-123941	-10	TCMDC-124964	-12	TCMDC-131341	13	TCMDC-132427	-21
TCMDC-123942	47	TCMDC-124965	-17	TCMDC-131343	13	TCMDC-132428	5
TCMDC-123943	28	TCMDC-124966	-9	TCMDC-131344	23	TCMDC-132429	-20
TCMDC-123944	5	TCMDC-124967	-3	TCMDC-131345	6	TCMDC-132430	-5
TCMDC-123945	9	TCMDC-124968	19	TCMDC-131346	8	TCMDC-132431	65
TCMDC-123946	-5	TCMDC-124969	-42	TCMDC-131347	16	TCMDC-132432	23
TCMDC-123947	19	TCMDC-124970	-3	TCMDC-131348	-21	TCMDC-132433	32
TCMDC-123948	15	TCMDC-124971	-15	TCMDC-131349	-5	TCMDC-132434	49
TCMDC-123949	-70	TCMDC-124972	-1	TCMDC-131350	-56	TCMDC-132435	29
TCMDC-123950	14	TCMDC-124973	14	TCMDC-131351	-114	TCMDC-132436	26
TCMDC-123951	-41	TCMDC-124974	7	TCMDC-131352	6	TCMDC-132437	25
TCMDC-123952	42	TCMDC-124975	-16	TCMDC-131353	-22	TCMDC-132438	-9
TCMDC-123953	3	TCMDC-124976	4	TCMDC-131354	-5	TCMDC-132439	57
TCMDC-123954	-66	TCMDC-124977	2	TCMDC-131356	-14	TCMDC-132440	23
TCMDC-123955	106	TCMDC-124978	11	TCMDC-131357	-1	TCMDC-132441	95
TCMDC-123956	-67	TCMDC-124979	-41	TCMDC-131358	2	TCMDC-132442	12
TCMDC-123957	-50	TCMDC-124980	-1	TCMDC-131359	18	TCMDC-132443	-22
TCMDC-123958	-12	TCMDC-124981	-23	TCMDC-131360	-26	TCMDC-132444	-25
TCMDC-123959	18	TCMDC-124982	-7	TCMDC-131361	9	TCMDC-132445	14
TCMDC-123960	45	TCMDC-124983	16	TCMDC-131364	-1	TCMDC-132446	50
TCMDC-123961	59	TCMDC-124984	3	TCMDC-131365	38	TCMDC-132447	52
TCMDC-123962	-43	TCMDC-124985	22	TCMDC-131366	-3	TCMDC-132448	20
TCMDC-123963	-16	TCMDC-124986	-10	TCMDC-131367	16	TCMDC-132449	18
TCMDC-123964	-21	TCMDC-124987	8	TCMDC-131368	-1	TCMDC-132450	49
TCMDC-123965	-68	TCMDC-124988	-14	TCMDC-131369	-7	TCMDC-132451	10
TCMDC-123966	-20	TCMDC-124989	-34	TCMDC-131370	6	TCMDC-132452	62
TCMDC-123967	-27	TCMDC-124990	-20	TCMDC-131371	3	TCMDC-132453	39

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-123968	-19	TCMDC-124991	-14	TCMDC-131372	-5	TCMDC-132454	-9
TCMDC-123969	-142	TCMDC-124992	-38	TCMDC-131373	0	TCMDC-132455	9
TCMDC-123971	99	TCMDC-124993	9	TCMDC-131374	34	TCMDC-132456	-18
TCMDC-123972	50	TCMDC-124994	1	TCMDC-131375	2	TCMDC-132457	15
TCMDC-123973	111	TCMDC-124995	10	TCMDC-131376	18	TCMDC-132458	37
TCMDC-123974	-10	TCMDC-124996	8	TCMDC-131377	1	TCMDC-132459	-1
TCMDC-123975	-3	TCMDC-124997	14	TCMDC-131378	-6	TCMDC-132460	0
TCMDC-123976	-8	TCMDC-124998	68	TCMDC-131380	10	TCMDC-132461	5
TCMDC-123977	89	TCMDC-124999	-88	TCMDC-131381	18	TCMDC-132462	-20
TCMDC-123978	-75	TCMDC-125000	29	TCMDC-131382	14	TCMDC-132463	-10
TCMDC-123979	12	TCMDC-125001	-2	TCMDC-131383	0	TCMDC-132464	14
TCMDC-123980	2	TCMDC-125002	1	TCMDC-131384	-28	TCMDC-132465	22
TCMDC-123981	-4	TCMDC-125003	26	TCMDC-131385	-1	TCMDC-132466	29
TCMDC-123982	-10	TCMDC-125004	121	TCMDC-131386	4	TCMDC-132467	92
TCMDC-123983	25	TCMDC-125005	66	TCMDC-131387	-8	TCMDC-132468	104
TCMDC-123984	-31	TCMDC-125006	-50	TCMDC-131388	-21	TCMDC-132469	77
TCMDC-123985	-16	TCMDC-125007	21	TCMDC-131389	-1	TCMDC-132470	21
TCMDC-123986	41	TCMDC-125008	155	TCMDC-131390	32	TCMDC-132471	-12
TCMDC-123987	31	TCMDC-125009	54	TCMDC-131391	-29	TCMDC-132472	95
TCMDC-123988	8	TCMDC-125010	53	TCMDC-131392	-25	TCMDC-132473	18
TCMDC-123989	-8	TCMDC-125011	54	TCMDC-131393	9	TCMDC-132474	45
TCMDC-123990	75	TCMDC-125012	1	TCMDC-131394	6	TCMDC-132475	77
TCMDC-123991	41	TCMDC-125013	-13	TCMDC-131396	15	TCMDC-132476	72
TCMDC-123992	13	TCMDC-125014	-9	TCMDC-131397	5	TCMDC-132477	85
TCMDC-123993	81	TCMDC-125015	-58	TCMDC-131398	-8	TCMDC-132478	30
TCMDC-123994	86	TCMDC-125016	67	TCMDC-131400	-47	TCMDC-132479	91
TCMDC-123995	-36	TCMDC-125017	-64	TCMDC-131401	16	TCMDC-132480	85
TCMDC-123996	-46	TCMDC-125018	79	TCMDC-131402	-10	TCMDC-132481	-12
TCMDC-123997	94	TCMDC-125019	77	TCMDC-131403	8	TCMDC-132482	3
TCMDC-123998	27	TCMDC-125020	5	TCMDC-131404	-1	TCMDC-132483	-5
TCMDC-123999	-9	TCMDC-125021	-20	TCMDC-131405	15	TCMDC-132484	-13
TCMDC-124000	89	TCMDC-125022	22	TCMDC-131406	-5	TCMDC-132485	-56
TCMDC-124001	12	TCMDC-125023	18	TCMDC-131408	8	TCMDC-132486	-24
TCMDC-124002	55	TCMDC-125024	94	TCMDC-131409	4	TCMDC-132487	10
TCMDC-124003	5	TCMDC-125025	-70	TCMDC-131410	8	TCMDC-132488	-38
TCMDC-124004	12	TCMDC-125026	101	TCMDC-131412	-7	TCMDC-132490	-25
TCMDC-124006	-9	TCMDC-125027	-9	TCMDC-131413	9	TCMDC-132491	6
TCMDC-124007	-38	TCMDC-125028	63	TCMDC-131414	58	TCMDC-132492	7
TCMDC-124008	-8	TCMDC-125029	-36	TCMDC-131415	16	TCMDC-132493	1
TCMDC-124009	-4	TCMDC-125030	61	TCMDC-131416	18	TCMDC-132494	-98
TCMDC-124010	80	TCMDC-125031	63	TCMDC-131417	-23	TCMDC-132495	-20
TCMDC-124011	121	TCMDC-125032	-26	TCMDC-131418	-11	TCMDC-132496	23
TCMDC-124012	-9	TCMDC-125033	11	TCMDC-131419	-3	TCMDC-132497	-1
TCMDC-124013	-121	TCMDC-125034	62	TCMDC-131420	-24	TCMDC-132498	-19
TCMDC-124014	9	TCMDC-125035	69	TCMDC-131421	10	TCMDC-132499	-4
TCMDC-124015	-75	TCMDC-125036	5	TCMDC-131422	7	TCMDC-132500	-13
TCMDC-124016	1	TCMDC-125037	54	TCMDC-131423	-6	TCMDC-132501	74
TCMDC-124017	108	TCMDC-125039	-2	TCMDC-131424	23	TCMDC-132502	84
TCMDC-124018	-173	TCMDC-125040	22	TCMDC-131425	22	TCMDC-132503	-12
TCMDC-124019	1	TCMDC-125041	-2	TCMDC-131427	-150	TCMDC-132504	-47

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124020	27	TCMDC-125042	-18	TCMDC-131428	-10	TCMDC-132505	5
TCMDC-124021	9	TCMDC-125043	65	TCMDC-131429	28	TCMDC-132506	-37
TCMDC-124023	94	TCMDC-125044	-21	TCMDC-131430	6	TCMDC-132507	9
TCMDC-124024	4	TCMDC-125045	91	TCMDC-131431	21	TCMDC-132508	84
TCMDC-124025	22	TCMDC-125046	-31	TCMDC-131432	16	TCMDC-132509	-9
TCMDC-124026	67	TCMDC-125047	-61	TCMDC-131433	-3	TCMDC-132510	104
TCMDC-124027	4	TCMDC-125048	52	TCMDC-131434	18	TCMDC-132511	47
TCMDC-124028	-8	TCMDC-125049	-9	TCMDC-131435	22	TCMDC-132512	93
TCMDC-124029	26	TCMDC-125050	-31	TCMDC-131436	14	TCMDC-132513	87
TCMDC-124030	98	TCMDC-125051	5	TCMDC-131437	10	TCMDC-132514	15
TCMDC-124031	28	TCMDC-125052	-15	TCMDC-131438	7	TCMDC-132515	65
TCMDC-124032	29	TCMDC-125053	6	TCMDC-131440	17	TCMDC-132516	44
TCMDC-124033	-6	TCMDC-125054	5	TCMDC-131442	47	TCMDC-132517	41
TCMDC-124034	46	TCMDC-125055	-3	TCMDC-131443	13	TCMDC-132518	25
TCMDC-124035	9	TCMDC-125056	-235	TCMDC-131444	5	TCMDC-132519	46
TCMDC-124036	-57	TCMDC-125057	-27	TCMDC-131445	-9	TCMDC-132520	27
TCMDC-124037	-13	TCMDC-125058	38	TCMDC-131446	13	TCMDC-132521	29
TCMDC-124038	37	TCMDC-125059	-9	TCMDC-131447	16	TCMDC-132522	-52
TCMDC-124039	35	TCMDC-125060	-14	TCMDC-131448	0	TCMDC-132524	39
TCMDC-124040	34	TCMDC-125061	-33	TCMDC-131449	8	TCMDC-132525	41
TCMDC-124041	7	TCMDC-125062	59	TCMDC-131450	20	TCMDC-132526	83
TCMDC-124042	-76	TCMDC-125063	52	TCMDC-131451	40	TCMDC-132527	86
TCMDC-124043	-30	TCMDC-125064	-72	TCMDC-131452	-23	TCMDC-132528	79
TCMDC-124044	-10	TCMDC-125065	41	TCMDC-131453	3	TCMDC-132529	-10
TCMDC-124045	16	TCMDC-125066	0	TCMDC-131454	-31	TCMDC-132530	-3
TCMDC-124046	9	TCMDC-125067	-34	TCMDC-131456	102	TCMDC-132531	38
TCMDC-124047	-22	TCMDC-125068	52	TCMDC-131457	10	TCMDC-132532	1
TCMDC-124048	-41	TCMDC-125069	44	TCMDC-131458	35	TCMDC-132533	78
TCMDC-124049	7	TCMDC-125070	-15	TCMDC-131459	43	TCMDC-132534	-39
TCMDC-124050	16	TCMDC-125071	75	TCMDC-131460	-4	TCMDC-132535	94
TCMDC-124051	28	TCMDC-125072	6	TCMDC-131461	-3	TCMDC-132536	21
TCMDC-124052	5	TCMDC-125073	-16	TCMDC-131462	2	TCMDC-132537	93
TCMDC-124053	35	TCMDC-125074	50	TCMDC-131463	17	TCMDC-132538	-44
TCMDC-124054	82	TCMDC-125075	43	TCMDC-131464	25	TCMDC-132539	20
TCMDC-124055	-11	TCMDC-125076	-1	TCMDC-131465	-1	TCMDC-132540	6
TCMDC-124056	6	TCMDC-125077	-68	TCMDC-131468	5	TCMDC-132541	99
TCMDC-124057	38	TCMDC-125078	46	TCMDC-131469	15	TCMDC-132542	59
TCMDC-124058	-64	TCMDC-125079	103	TCMDC-131470	8	TCMDC-132543	3
TCMDC-124059	90	TCMDC-125080	20	TCMDC-131471	20	TCMDC-132545	18
TCMDC-124060	-4	TCMDC-125081	76	TCMDC-131472	8	TCMDC-132546	33
TCMDC-124061	50	TCMDC-125082	35	TCMDC-131473	12	TCMDC-132547	60
TCMDC-124062	87	TCMDC-125083	97	TCMDC-131475	15	TCMDC-132548	54
TCMDC-124063	70	TCMDC-125084	5	TCMDC-131476	13	TCMDC-132549	-12
TCMDC-124064	91	TCMDC-125085	10	TCMDC-131477	12	TCMDC-132550	-11
TCMDC-124065	114	TCMDC-125086	48	TCMDC-131478	93	TCMDC-132551	85
TCMDC-124066	-14	TCMDC-125087	52	TCMDC-131479	15	TCMDC-132552	87
TCMDC-124067	-5	TCMDC-125088	26	TCMDC-131480	12	TCMDC-132553	67
TCMDC-124068	-38	TCMDC-125089	68	TCMDC-131481	66	TCMDC-132554	4
TCMDC-124069	-25	TCMDC-125090	56	TCMDC-131482	7	TCMDC-132555	71
TCMDC-124070	26	TCMDC-125091	13	TCMDC-131483	20	TCMDC-132556	6

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124071	6	TCMDC-125092	-61	TCMDC-131484	-11	TCMDC-132557	-11
TCMDC-124072	95	TCMDC-125093	64	TCMDC-131486	29	TCMDC-132558	88
TCMDC-124073	14	TCMDC-125094	8	TCMDC-131487	27	TCMDC-132559	87
TCMDC-124074	102	TCMDC-125095	-8	TCMDC-131488	22	TCMDC-132560	12
TCMDC-124075	-73	TCMDC-125096	-14	TCMDC-131489	30	TCMDC-132561	24
TCMDC-124076	-2	TCMDC-125097	-16	TCMDC-131490	19	TCMDC-132562	0
TCMDC-124077	26	TCMDC-125098	-48	TCMDC-131491	9	TCMDC-132563	-10
TCMDC-124078	66	TCMDC-125099	-12	TCMDC-131492	-4	TCMDC-132564	-40
TCMDC-124079	78	TCMDC-125100	1	TCMDC-131493	21	TCMDC-132565	-40
TCMDC-124080	-193	TCMDC-125101	13	TCMDC-131494	25	TCMDC-132566	90
TCMDC-124081	-11	TCMDC-125102	25	TCMDC-131495	96	TCMDC-132567	6
TCMDC-124082	-102	TCMDC-125103	3	TCMDC-131496	20	TCMDC-132568	85
TCMDC-124083	56	TCMDC-125104	73	TCMDC-131497	-24	TCMDC-132569	52
TCMDC-124084	-31	TCMDC-125105	9	TCMDC-131499	36	TCMDC-132570	70
TCMDC-124085	31	TCMDC-125106	-11	TCMDC-131502	9	TCMDC-132571	17
TCMDC-124086	-9	TCMDC-125107	17	TCMDC-131503	-3	TCMDC-132572	49
TCMDC-124087	-4	TCMDC-125108	2	TCMDC-131504	-36	TCMDC-132573	89
TCMDC-124088	-5	TCMDC-125109	-48	TCMDC-131505	13	TCMDC-132574	-11
TCMDC-124089	-65	TCMDC-125110	85	TCMDC-131507	11	TCMDC-132575	53
TCMDC-124090	-29	TCMDC-125111	-19	TCMDC-131508	-3	TCMDC-132576	20
TCMDC-124091	8	TCMDC-125112	-28	TCMDC-131509	-56	TCMDC-132577	32
TCMDC-124092	7	TCMDC-125113	56	TCMDC-131510	16	TCMDC-132578	-217
TCMDC-124093	86	TCMDC-125114	94	TCMDC-131511	4	TCMDC-132579	45
TCMDC-124094	93	TCMDC-125115	-62	TCMDC-131513	22	TCMDC-132580	108
TCMDC-124095	-76	TCMDC-125116	-67	TCMDC-131514	1	TCMDC-132581	6
TCMDC-124096	-5	TCMDC-125117	28	TCMDC-131515	38	TCMDC-132582	93
TCMDC-124097	-191	TCMDC-125118	82	TCMDC-131516	9	TCMDC-132583	-22
TCMDC-124098	-213	TCMDC-125119	0	TCMDC-131517	5	TCMDC-132584	-12
TCMDC-124099	-220	TCMDC-125120	-1	TCMDC-131518	14	TCMDC-132585	-1
TCMDC-124100	44	TCMDC-125121	83	TCMDC-131519	6	TCMDC-132586	48
TCMDC-124101	-11	TCMDC-125122	66	TCMDC-131520	16	TCMDC-132587	-36
TCMDC-124102	-208	TCMDC-125123	70	TCMDC-131521	-7	TCMDC-132588	15
TCMDC-124103	65	TCMDC-125124	-17	TCMDC-131522	26	TCMDC-132589	84
TCMDC-124104	-79	TCMDC-125125	-40	TCMDC-131523	112	TCMDC-132590	88
TCMDC-124105	-76	TCMDC-125126	-67	TCMDC-131524	-17	TCMDC-132591	43
TCMDC-124106	-269	TCMDC-125127	34	TCMDC-131525	23	TCMDC-132592	88
TCMDC-124107	18	TCMDC-125128	83	TCMDC-131526	20	TCMDC-132593	39
TCMDC-124108	-28	TCMDC-125129	31	TCMDC-131530	29	TCMDC-132594	-1
TCMDC-124109	15	TCMDC-125130	62	TCMDC-131531	24	TCMDC-132595	52
TCMDC-124110	-2	TCMDC-125131	1	TCMDC-131532	-12	TCMDC-132596	64
TCMDC-124111	1	TCMDC-125132	-39	TCMDC-131533	19	TCMDC-132597	-17
TCMDC-124112	-6	TCMDC-125133	97	TCMDC-131534	42	TCMDC-132598	71
TCMDC-124113	66	TCMDC-125134	11	TCMDC-131535	-12	TCMDC-132599	5
TCMDC-124114	-102	TCMDC-125135	-10	TCMDC-131536	-26	TCMDC-132600	87
TCMDC-124115	59	TCMDC-125136	15	TCMDC-131537	95	TCMDC-132601	96
TCMDC-124116	35	TCMDC-125137	28	TCMDC-131538	29	TCMDC-132602	-35
TCMDC-124117	41	TCMDC-125138	25	TCMDC-131539	68	TCMDC-132603	87
TCMDC-124118	3	TCMDC-125139	94	TCMDC-131540	8	TCMDC-132604	47
TCMDC-124119	53	TCMDC-125140	61	TCMDC-131541	-38	TCMDC-132605	-10
TCMDC-124120	111	TCMDC-125141	92	TCMDC-131542	10	TCMDC-132606	-74

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124121	-156	TCMDC-125142	150	TCMDC-131543	12	TCMDC-132607	6
TCMDC-124122	-24	TCMDC-125143	31	TCMDC-131544	75	TCMDC-132608	78
TCMDC-124123	-153	TCMDC-125144	54	TCMDC-131545	101	TCMDC-132609	-22
TCMDC-124124	-199	TCMDC-125145	-12	TCMDC-131546	37	TCMDC-132610	13
TCMDC-124125	-28	TCMDC-125146	86	TCMDC-131547	70	TCMDC-132611	11
TCMDC-124126	65	TCMDC-125147	-61	TCMDC-131548	39	TCMDC-132612	-15
TCMDC-124127	-40	TCMDC-125148	5	TCMDC-131549	105	TCMDC-132613	106
TCMDC-124128	35	TCMDC-125149	102	TCMDC-131551	114	TCMDC-132614	-19
TCMDC-124129	27	TCMDC-125150	57	TCMDC-131552	11	TCMDC-132615	80
TCMDC-124130	-47	TCMDC-125151	60	TCMDC-131553	17	TCMDC-132616	105
TCMDC-124131	30	TCMDC-125152	-1	TCMDC-131554	15	TCMDC-132617	29
TCMDC-124132	-49	TCMDC-125153	97	TCMDC-131555	-4	TCMDC-132618	87
TCMDC-124133	53	TCMDC-125154	-61	TCMDC-131556	14	TCMDC-132619	90
TCMDC-124134	67	TCMDC-125155	51	TCMDC-131557	-39	TCMDC-132620	20
TCMDC-124135	17	TCMDC-125156	27	TCMDC-131558	-45	TCMDC-132621	35
TCMDC-124136	54	TCMDC-125157	74	TCMDC-131559	-2	TCMDC-132622	85
TCMDC-124137	40	TCMDC-125158	-3	TCMDC-131560	108	TCMDC-132623	25
TCMDC-124138	-11	TCMDC-125159	19	TCMDC-131561	74	TCMDC-132624	72
TCMDC-124139	72	TCMDC-125160	5	TCMDC-131562	8	TCMDC-132625	95
TCMDC-124141	24	TCMDC-125161	23	TCMDC-131563	110	TCMDC-132626	85
TCMDC-124142	10	TCMDC-125162	16	TCMDC-131564	103	TCMDC-132627	80
TCMDC-124143	13	TCMDC-125163	-48	TCMDC-131567	65	TCMDC-132628	20
TCMDC-124144	20	TCMDC-125164	2	TCMDC-131568	5	TCMDC-132629	-60
TCMDC-124145	8	TCMDC-125165	6	TCMDC-131570	0	TCMDC-132630	11
TCMDC-124146	-27	TCMDC-125166	76	TCMDC-131571	-4	TCMDC-132631	1
TCMDC-124147	10	TCMDC-125167	-9	TCMDC-131573	-18	TCMDC-132632	5
TCMDC-124149	26	TCMDC-125168	-28	TCMDC-131574	18	TCMDC-132633	-6
TCMDC-124150	3	TCMDC-125169	-36	TCMDC-131575	1	TCMDC-132634	13
TCMDC-124151	-7	TCMDC-125170	-48	TCMDC-131576	-3	TCMDC-132635	21
TCMDC-124152	3	TCMDC-125171	4	TCMDC-131577	13	TCMDC-132636	0
TCMDC-124153	-52	TCMDC-125172	-59	TCMDC-131578	19	TCMDC-132637	9
TCMDC-124155	-2	TCMDC-125173	-65	TCMDC-131579	10	TCMDC-132638	84
TCMDC-124156	36	TCMDC-125174	-37	TCMDC-131580	48	TCMDC-132639	24
TCMDC-124157	34	TCMDC-125175	-42	TCMDC-131581	47	TCMDC-132640	-31
TCMDC-124158	25	TCMDC-125176	-76	TCMDC-131582	35	TCMDC-132641	28
TCMDC-124159	16	TCMDC-125177	3	TCMDC-131583	17	TCMDC-132642	19
TCMDC-124160	58	TCMDC-125178	71	TCMDC-131584	-17	TCMDC-132643	25
TCMDC-124161	-18	TCMDC-125179	48	TCMDC-131585	2	TCMDC-132644	-4
TCMDC-124162	96	TCMDC-125180	-21	TCMDC-131586	-6	TCMDC-132645	-15
TCMDC-124163	89	TCMDC-125181	-26	TCMDC-131587	8	TCMDC-132646	-6
TCMDC-124164	73	TCMDC-125182	1	TCMDC-131589	35	TCMDC-132647	5
TCMDC-124165	1	TCMDC-125183	-50	TCMDC-131590	22	TCMDC-132648	65
TCMDC-124166	20	TCMDC-125184	-32	TCMDC-131591	-8	TCMDC-132649	49
TCMDC-124167	-22	TCMDC-125185	18	TCMDC-131592	22	TCMDC-132650	24
TCMDC-124168	91	TCMDC-125186	10	TCMDC-131593	20	TCMDC-132651	-78
TCMDC-124169	31	TCMDC-125187	-21	TCMDC-131594	-2	TCMDC-132652	-18
TCMDC-124170	10	TCMDC-125188	-6	TCMDC-131595	38	TCMDC-132653	14
TCMDC-124171	10	TCMDC-125189	18	TCMDC-131596	28	TCMDC-132654	19
TCMDC-124172	-31	TCMDC-125190	77	TCMDC-131597	-4	TCMDC-132655	12
TCMDC-124173	84	TCMDC-125191	45	TCMDC-131598	19	TCMDC-132656	89

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124174	106	TCMDC-125192	62	TCMDC-131599	-5	TCMDC-132657	0
TCMDC-124175	-16	TCMDC-125193	44	TCMDC-131600	81	TCMDC-132658	94
TCMDC-124176	10	TCMDC-125194	-32	TCMDC-131601	13	TCMDC-132659	85
TCMDC-124177	27	TCMDC-125195	7	TCMDC-131602	-14	TCMDC-132660	27
TCMDC-124178	98	TCMDC-125196	43	TCMDC-131603	4	TCMDC-132661	21
TCMDC-124179	52	TCMDC-125197	3	TCMDC-131604	-13	TCMDC-132662	13
TCMDC-124180	-22	TCMDC-125198	88	TCMDC-131605	26	TCMDC-132663	113
TCMDC-124181	28	TCMDC-125199	91	TCMDC-131606	-9	TCMDC-132664	44
TCMDC-124182	31	TCMDC-125200	92	TCMDC-131607	14	TCMDC-132665	-3
TCMDC-124184	31	TCMDC-125201	-31	TCMDC-131608	23	TCMDC-132666	-43
TCMDC-124185	20	TCMDC-125202	-33	TCMDC-131609	-9	TCMDC-132667	82
TCMDC-124186	-104	TCMDC-125203	-36	TCMDC-131610	3	TCMDC-132668	1
TCMDC-124187	18	TCMDC-125204	-23	TCMDC-131611	-28	TCMDC-132669	-3
TCMDC-124188	-12	TCMDC-125205	48	TCMDC-131612	38	TCMDC-132670	-59
TCMDC-124189	-172	TCMDC-125206	57	TCMDC-131613	28	TCMDC-132671	-46
TCMDC-124191	-53	TCMDC-125207	83	TCMDC-131615	4	TCMDC-132672	-58
TCMDC-124192	9	TCMDC-125208	50	TCMDC-131616	-1	TCMDC-132673	15
TCMDC-124193	10	TCMDC-125209	64	TCMDC-131617	-30	TCMDC-132674	98
TCMDC-124194	57	TCMDC-125210	30	TCMDC-131618	1	TCMDC-132675	-18
TCMDC-124195	15	TCMDC-125211	3	TCMDC-131620	30	TCMDC-132676	-23
TCMDC-124197	16	TCMDC-125212	10	TCMDC-131622	-5	TCMDC-132677	4
TCMDC-124198	-16	TCMDC-125213	-65	TCMDC-131623	-3	TCMDC-132678	-10
TCMDC-124199	-25	TCMDC-125214	20	TCMDC-131624	89	TCMDC-132679	22
TCMDC-124200	1	TCMDC-125215	-13	TCMDC-131625	5	TCMDC-132680	41
TCMDC-124201	-15	TCMDC-125216	-3	TCMDC-131626	31	TCMDC-132681	40
TCMDC-124203	12	TCMDC-125217	-6	TCMDC-131627	15	TCMDC-132682	17
TCMDC-124204	-12	TCMDC-125218	20	TCMDC-131628	12	TCMDC-132683	58
TCMDC-124206	2	TCMDC-125219	6	TCMDC-131630	3	TCMDC-132684	8
TCMDC-124207	32	TCMDC-125220	-89	TCMDC-131631	-35	TCMDC-132685	-20
TCMDC-124208	10	TCMDC-125221	-12	TCMDC-131632	15	TCMDC-132686	-36
TCMDC-124209	-14	TCMDC-125222	20	TCMDC-131633	40	TCMDC-132687	-37
TCMDC-124210	-71	TCMDC-125223	0	TCMDC-131634	-4	TCMDC-132688	10
TCMDC-124211	-24	TCMDC-125224	6	TCMDC-131635	0	TCMDC-132689	-35
TCMDC-124212	-13	TCMDC-125225	3	TCMDC-131636	-3	TCMDC-132690	-3
TCMDC-124213	-15	TCMDC-125226	30	TCMDC-131637	3	TCMDC-132691	-23
TCMDC-124214	11	TCMDC-125227	-3	TCMDC-131638	2	TCMDC-132692	-82
TCMDC-124215	20	TCMDC-125228	19	TCMDC-131639	5	TCMDC-132693	4
TCMDC-124216	15	TCMDC-125229	1	TCMDC-131640	7	TCMDC-132694	-9
TCMDC-124217	8	TCMDC-125230	2	TCMDC-131641	79	TCMDC-132695	11
TCMDC-124218	43	TCMDC-125231	47	TCMDC-131642	13	TCMDC-132696	-66
TCMDC-124219	76	TCMDC-125232	-18	TCMDC-131643	-5	TCMDC-132697	22
TCMDC-124220	-7	TCMDC-125233	37	TCMDC-131644	-1	TCMDC-132698	-21
TCMDC-124221	-26	TCMDC-125234	11	TCMDC-131645	19	TCMDC-132699	-57
TCMDC-124222	-8	TCMDC-125235	3	TCMDC-131646	8	TCMDC-132700	27
TCMDC-124223	15	TCMDC-125236	26	TCMDC-131647	-4	TCMDC-132701	-19
TCMDC-124225	-122	TCMDC-125237	65	TCMDC-131648	6	TCMDC-132702	-57
TCMDC-124226	-5	TCMDC-125238	41	TCMDC-131649	50	TCMDC-132703	-31
TCMDC-124227	16	TCMDC-125239	77	TCMDC-131650	8	TCMDC-132704	68
TCMDC-124229	-1	TCMDC-125240	8	TCMDC-131651	-3	TCMDC-132705	56
TCMDC-124230	-26	TCMDC-125241	63	TCMDC-131652	-6	TCMDC-132706	-9

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124231	78	TCMDC-125242	67	TCMDC-131654	21	TCMDC-132707	-22
TCMDC-124232	87	TCMDC-125243	33	TCMDC-131655	1	TCMDC-132708	-61
TCMDC-124235	-47	TCMDC-125244	-18	TCMDC-131656	34	TCMDC-132709	-2
TCMDC-124237	30	TCMDC-125245	-24	TCMDC-131658	4	TCMDC-132710	65
TCMDC-124238	12	TCMDC-125246	0	TCMDC-131659	107	TCMDC-132711	-28
TCMDC-124239	38	TCMDC-125247	66	TCMDC-131660	9	TCMDC-132712	-51
TCMDC-124240	-10	TCMDC-125248	-17	TCMDC-131661	7	TCMDC-132713	11
TCMDC-124241	-4	TCMDC-125249	24	TCMDC-131662	10	TCMDC-132714	16
TCMDC-124242	92	TCMDC-125250	49	TCMDC-131663	2	TCMDC-132715	-5
TCMDC-124243	-20	TCMDC-125251	12	TCMDC-131666	7	TCMDC-132716	-26
TCMDC-124244	46	TCMDC-125252	15	TCMDC-131667	21	TCMDC-132717	-46
TCMDC-124246	34	TCMDC-125253	84	TCMDC-131668	7	TCMDC-132718	77
TCMDC-124247	99	TCMDC-125254	-34	TCMDC-131669	10	TCMDC-132719	-32
TCMDC-124248	20	TCMDC-125255	66	TCMDC-131670	-9	TCMDC-132720	-4
TCMDC-124249	0	TCMDC-125256	14	TCMDC-131672	-9	TCMDC-132721	-30
TCMDC-124250	59	TCMDC-125257	-2	TCMDC-131673	14	TCMDC-132722	3
TCMDC-124251	-1	TCMDC-125258	11	TCMDC-131674	-2	TCMDC-132723	-32
TCMDC-124252	5	TCMDC-125259	7	TCMDC-131675	0	TCMDC-132724	-7
TCMDC-124253	32	TCMDC-125260	49	TCMDC-131676	63	TCMDC-132725	-52
TCMDC-124254	-21	TCMDC-125261	-27	TCMDC-131677	3	TCMDC-132726	-14
TCMDC-124255	97	TCMDC-125262	-10	TCMDC-131678	-1	TCMDC-132727	16
TCMDC-124256	17	TCMDC-125263	-4	TCMDC-131679	21	TCMDC-132728	-118
TCMDC-124257	45	TCMDC-125264	12	TCMDC-131680	12	TCMDC-132729	41
TCMDC-124258	21	TCMDC-125265	15	TCMDC-131681	-3	TCMDC-132730	81
TCMDC-124260	3	TCMDC-125266	47	TCMDC-131682	2	TCMDC-132731	-22
TCMDC-124261	-3	TCMDC-125267	9	TCMDC-131683	7	TCMDC-132732	-64
TCMDC-124262	-39	TCMDC-125268	14	TCMDC-131685	0	TCMDC-132733	7
TCMDC-124263	29	TCMDC-125269	32	TCMDC-131686	-4	TCMDC-132734	-55
TCMDC-124264	7	TCMDC-125270	3	TCMDC-131687	2	TCMDC-132735	39
TCMDC-124265	122	TCMDC-125271	85	TCMDC-131688	4	TCMDC-132736	106
TCMDC-124267	65	TCMDC-125272	-5	TCMDC-131689	4	TCMDC-132737	4
TCMDC-124268	27	TCMDC-125273	-167	TCMDC-131690	-2	TCMDC-132738	-10
TCMDC-124269	-4	TCMDC-125274	-14	TCMDC-131691	-16	TCMDC-132739	37
TCMDC-124270	79	TCMDC-125275	-13	TCMDC-131692	5	TCMDC-132740	14
TCMDC-124271	6	TCMDC-125276	7	TCMDC-131693	15	TCMDC-132741	-41
TCMDC-124272	1	TCMDC-125277	106	TCMDC-131694	10	TCMDC-132742	-56
TCMDC-124273	85	TCMDC-125278	26	TCMDC-131695	20	TCMDC-132743	8
TCMDC-124274	-7	TCMDC-125279	4	TCMDC-131696	2	TCMDC-132744	-48
TCMDC-124275	108	TCMDC-125280	18	TCMDC-131697	24	TCMDC-132745	-79
TCMDC-124276	-17	TCMDC-125281	20	TCMDC-131698	-11	TCMDC-132746	23
TCMDC-124277	-40	TCMDC-125282	-44	TCMDC-131699	4	TCMDC-132747	-26
TCMDC-124278	2	TCMDC-125283	50	TCMDC-131701	10	TCMDC-132748	38
TCMDC-124279	-12	TCMDC-125284	-14	TCMDC-131702	42	TCMDC-132749	78
TCMDC-124280	4	TCMDC-125285	-92	TCMDC-131703	21	TCMDC-132750	-15
TCMDC-124281	23	TCMDC-125286	-52	TCMDC-131704	6	TCMDC-132751	4
TCMDC-124282	19	TCMDC-125287	91	TCMDC-131705	-1	TCMDC-132752	-23
TCMDC-124283	5	TCMDC-125288	-17	TCMDC-131706	7	TCMDC-132753	8
TCMDC-124284	101	TCMDC-125289	96	TCMDC-131707	-2	TCMDC-132754	-20
TCMDC-124285	125	TCMDC-125290	-10	TCMDC-131708	-17	TCMDC-132755	12
TCMDC-124286	135	TCMDC-125292	42	TCMDC-131709	18	TCMDC-132756	-12

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124287	25	TCMDC-125293	-19	TCMDC-131710	30	TCMDC-132757	-30
TCMDC-124288	26	TCMDC-125294	-24	TCMDC-131711	22	TCMDC-132758	20
TCMDC-124289	46	TCMDC-125295	-5	TCMDC-131712	20	TCMDC-132759	-31
TCMDC-124290	-50	TCMDC-125296	121	TCMDC-131713	-7	TCMDC-132760	37
TCMDC-124291	3	TCMDC-125297	15	TCMDC-131715	8	TCMDC-132761	-39
TCMDC-124292	100	TCMDC-125298	-12	TCMDC-131718	-3	TCMDC-132762	-3
TCMDC-124293	-4	TCMDC-125299	0	TCMDC-131721	15	TCMDC-132763	4
TCMDC-124294	60	TCMDC-125300	-31	TCMDC-131722	5	TCMDC-132764	-36
TCMDC-124295	-4	TCMDC-125301	-14	TCMDC-131723	18	TCMDC-132765	-41
TCMDC-124296	-29	TCMDC-125302	28	TCMDC-131725	5	TCMDC-132766	32
TCMDC-124297	-192	TCMDC-125303	-58	TCMDC-131726	7	TCMDC-132768	76
TCMDC-124298	-5	TCMDC-125304	-35	TCMDC-131727	-17	TCMDC-132769	-38
TCMDC-124299	5	TCMDC-125305	-1	TCMDC-131729	1	TCMDC-132770	87
TCMDC-124300	-7	TCMDC-125306	67	TCMDC-131730	-23	TCMDC-132771	83
TCMDC-124301	-21	TCMDC-125307	-66	TCMDC-131731	6	TCMDC-132772	87
TCMDC-124302	4	TCMDC-125308	-56	TCMDC-131732	30	TCMDC-132773	84
TCMDC-124303	2	TCMDC-125309	92	TCMDC-131733	5	TCMDC-132774	-2
TCMDC-124304	-1	TCMDC-125310	74	TCMDC-131734	27	TCMDC-132775	-3
TCMDC-124305	-41	TCMDC-125311	4	TCMDC-131735	0	TCMDC-132776	88
TCMDC-124306	74	TCMDC-125312	68	TCMDC-131736	1	TCMDC-132777	92
TCMDC-124307	7	TCMDC-125313	34	TCMDC-131737	10	TCMDC-132778	0
TCMDC-124308	52	TCMDC-125314	1	TCMDC-131738	-2	TCMDC-132779	6
TCMDC-124309	-24	TCMDC-125315	-222	TCMDC-131739	-1	TCMDC-132780	-78
TCMDC-124310	-15	TCMDC-125316	39	TCMDC-131740	2	TCMDC-132781	-2
TCMDC-124311	96	TCMDC-125317	5	TCMDC-131741	-7	TCMDC-132782	42
TCMDC-124312	30	TCMDC-125318	-35	TCMDC-131742	2	TCMDC-132783	-11
TCMDC-124313	13	TCMDC-125319	-64	TCMDC-131743	2	TCMDC-132784	-2
TCMDC-124314	94	TCMDC-125320	19	TCMDC-131745	-9	TCMDC-132785	61
TCMDC-124315	103	TCMDC-125321	-26	TCMDC-131746	-26	TCMDC-132786	66
TCMDC-124316	86	TCMDC-125322	-16	TCMDC-131747	6	TCMDC-132787	69
TCMDC-124317	88	TCMDC-125323	-12	TCMDC-131750	-4	TCMDC-132788	40
TCMDC-124318	32	TCMDC-125324	61	TCMDC-131751	48	TCMDC-132789	33
TCMDC-124319	11	TCMDC-125325	32	TCMDC-131754	19	TCMDC-132790	76
TCMDC-124320	-18	TCMDC-125326	-12	TCMDC-131755	0	TCMDC-132791	23
TCMDC-124321	9	TCMDC-125327	-8	TCMDC-131756	2	TCMDC-132792	46
TCMDC-124322	38	TCMDC-125328	-14	TCMDC-131757	14	TCMDC-132793	18
TCMDC-124323	92	TCMDC-125329	-7	TCMDC-131758	23	TCMDC-132794	-24
TCMDC-124324	20	TCMDC-125330	15	TCMDC-131759	13	TCMDC-132795	-21
TCMDC-124325	-30	TCMDC-125331	-2	TCMDC-131760	16	TCMDC-132796	95
TCMDC-124326	33	TCMDC-125332	40	TCMDC-131761	-3	TCMDC-132797	-7
TCMDC-124327	8	TCMDC-125333	18	TCMDC-131762	16	TCMDC-132798	33
TCMDC-124328	-3	TCMDC-125334	-4	TCMDC-131764	14	TCMDC-132799	29
TCMDC-124329	37	TCMDC-125335	-10	TCMDC-131766	18	TCMDC-132800	12
TCMDC-124330	22	TCMDC-125336	64	TCMDC-131767	45	TCMDC-132801	23
TCMDC-124331	95	TCMDC-125337	10	TCMDC-131768	9	TCMDC-132802	0
TCMDC-124332	37	TCMDC-125338	38	TCMDC-131769	-7	TCMDC-132803	16
TCMDC-124333	79	TCMDC-125339	-6	TCMDC-131771	-10	TCMDC-132804	-34
TCMDC-124334	26	TCMDC-125340	12	TCMDC-131772	0	TCMDC-132805	-49
TCMDC-124335	86	TCMDC-125341	18	TCMDC-131773	6	TCMDC-132806	32
TCMDC-124336	80	TCMDC-125342	62	TCMDC-131774	1	TCMDC-132807	81

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124337	5	TCMDC-125343	15	TCMDC-131775	5	TCMDC-132808	84
TCMDC-124338	30	TCMDC-125344	51	TCMDC-131776	-2	TCMDC-132809	98
TCMDC-124339	-62	TCMDC-125345	26	TCMDC-131777	33	TCMDC-132810	33
TCMDC-124340	-3	TCMDC-125346	40	TCMDC-131778	12	TCMDC-132811	94
TCMDC-124341	43	TCMDC-125347	-57	TCMDC-131779	19	TCMDC-132812	115
TCMDC-124342	31	TCMDC-125348	20	TCMDC-131780	73	TCMDC-132813	65
TCMDC-124343	45	TCMDC-125349	18	TCMDC-131783	43	TCMDC-132814	76
TCMDC-124344	66	TCMDC-125350	43	TCMDC-131784	25	TCMDC-132815	106
TCMDC-124345	83	TCMDC-125351	41	TCMDC-131785	-4	TCMDC-132816	98
TCMDC-124346	8	TCMDC-125352	15	TCMDC-131787	2	TCMDC-132817	74
TCMDC-124347	66	TCMDC-125353	22	TCMDC-131788	-5	TCMDC-132818	68
TCMDC-124348	10	TCMDC-125354	35	TCMDC-131789	14	TCMDC-132819	41
TCMDC-124349	3	TCMDC-125355	81	TCMDC-131790	17	TCMDC-132820	44
TCMDC-124350	9	TCMDC-125356	1	TCMDC-131791	-5	TCMDC-132821	65
TCMDC-124352	-14	TCMDC-125357	21	TCMDC-131792	18	TCMDC-132822	48
TCMDC-124353	26	TCMDC-125358	16	TCMDC-131794	-47	TCMDC-132823	28
TCMDC-124354	6	TCMDC-125359	16	TCMDC-131795	-1	TCMDC-132824	82
TCMDC-124355	-2	TCMDC-125360	31	TCMDC-131796	-24	TCMDC-132825	101
TCMDC-124356	67	TCMDC-125361	56	TCMDC-131797	-5	TCMDC-132826	79
TCMDC-124358	77	TCMDC-125362	25	TCMDC-131798	-13	TCMDC-132827	53
TCMDC-124359	-22	TCMDC-125363	70	TCMDC-131799	-1	TCMDC-132828	97
TCMDC-124360	-5	TCMDC-125364	30	TCMDC-131800	5	TCMDC-132829	87
TCMDC-124361	-12	TCMDC-125365	7	TCMDC-131801	36	TCMDC-132830	51
TCMDC-124362	-23	TCMDC-125366	78	TCMDC-131802	83	TCMDC-132831	94
TCMDC-124363	56	TCMDC-125367	-15	TCMDC-131803	73	TCMDC-132832	83
TCMDC-124364	34	TCMDC-125368	24	TCMDC-131804	9	TCMDC-132833	32
TCMDC-124365	-20	TCMDC-125369	24	TCMDC-131806	118	TCMDC-132834	80
TCMDC-124366	15	TCMDC-125370	10	TCMDC-131807	113	TCMDC-132835	98
TCMDC-124367	-38	TCMDC-125371	36	TCMDC-131808	116	TCMDC-132836	79
TCMDC-124368	-27	TCMDC-125372	57	TCMDC-131810	116	TCMDC-132837	80
TCMDC-124369	-19	TCMDC-125373	24	TCMDC-131811	120	TCMDC-132838	67
TCMDC-124370	0	TCMDC-125374	22	TCMDC-131812	117	TCMDC-132839	24
TCMDC-124371	-2	TCMDC-125375	52	TCMDC-131813	109	TCMDC-132840	70
TCMDC-124372	-1	TCMDC-125376	13	TCMDC-131814	119	TCMDC-132841	-34
TCMDC-124373	-22	TCMDC-125377	-42	TCMDC-131816	119	TCMDC-132842	-14
TCMDC-124374	41	TCMDC-125378	-32	TCMDC-131817	120	TCMDC-132843	-17
TCMDC-124375	39	TCMDC-125379	-43	TCMDC-131819	120	TCMDC-132844	3
TCMDC-124376	34	TCMDC-125380	52	TCMDC-131820	122	TCMDC-132845	-29
TCMDC-124377	7	TCMDC-125381	14	TCMDC-131821	117	TCMDC-132846	-4
TCMDC-124378	0	TCMDC-125382	16	TCMDC-131822	60	TCMDC-132847	78
TCMDC-124379	115	TCMDC-125383	-17	TCMDC-131823	-7	TCMDC-132848	-15
TCMDC-124380	-47	TCMDC-125384	26	TCMDC-131824	100	TCMDC-132849	-1
TCMDC-124381	-67	TCMDC-125385	-24	TCMDC-131825	96	TCMDC-132850	-15
TCMDC-124382	13	TCMDC-125386	-53	TCMDC-131826	13	TCMDC-132851	-26
TCMDC-124383	92	TCMDC-125387	-120	TCMDC-131827	-13	TCMDC-132852	-64
TCMDC-124384	-44	TCMDC-125388	60	TCMDC-131828	84	TCMDC-132853	-23
TCMDC-124385	53	TCMDC-125389	2	TCMDC-131829	89	TCMDC-132854	81
TCMDC-124386	7	TCMDC-125390	-42	TCMDC-131830	10	TCMDC-132855	5
TCMDC-124387	20	TCMDC-125391	21	TCMDC-131832	4	TCMDC-132856	-34
TCMDC-124388	-21	TCMDC-125392	15	TCMDC-131833	0	TCMDC-132857	-45

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124389	-21	TCMDC-125393	-37	TCMDC-131834	25	TCMDC-132858	84
TCMDC-124390	12	TCMDC-125394	16	TCMDC-131835	10	TCMDC-132859	96
TCMDC-124391	-6	TCMDC-125395	8	TCMDC-131836	41	TCMDC-132860	98
TCMDC-124392	31	TCMDC-125396	72	TCMDC-131837	26	TCMDC-132861	85
TCMDC-124393	65	TCMDC-125397	98	TCMDC-131838	73	TCMDC-132862	106
TCMDC-124394	7	TCMDC-125398	78	TCMDC-131839	48	TCMDC-132863	91
TCMDC-124395	24	TCMDC-125399	77	TCMDC-131840	54	TCMDC-132864	104
TCMDC-124396	77	TCMDC-125400	30	TCMDC-131841	98	TCMDC-132865	81
TCMDC-124397	-8	TCMDC-125401	23	TCMDC-131843	52	TCMDC-132866	96
TCMDC-124398	20	TCMDC-125402	34	TCMDC-131844	3	TCMDC-132867	101
TCMDC-124399	-2	TCMDC-125403	44	TCMDC-131845	17	TCMDC-132869	101
TCMDC-124400	17	TCMDC-125404	42	TCMDC-131846	61	TCMDC-132870	78
TCMDC-124401	-52	TCMDC-125405	11	TCMDC-131848	47	TCMDC-132871	80
TCMDC-124402	51	TCMDC-125406	75	TCMDC-131849	25	TCMDC-132872	110
TCMDC-124403	-40	TCMDC-125407	36	TCMDC-131850	24	TCMDC-132873	108
TCMDC-124404	57	TCMDC-125408	-19	TCMDC-131851	13	TCMDC-132874	68
TCMDC-124405	57	TCMDC-125409	27	TCMDC-131852	3	TCMDC-132875	-31
TCMDC-124406	-9	TCMDC-125410	68	TCMDC-131853	17	TCMDC-132876	-18
TCMDC-124407	-12	TCMDC-125411	51	TCMDC-131854	38	TCMDC-132877	-13
TCMDC-124408	0	TCMDC-125412	77	TCMDC-131855	-11	TCMDC-132878	-19
TCMDC-124409	57	TCMDC-125413	30	TCMDC-131856	31	TCMDC-132879	-23
TCMDC-124410	50	TCMDC-125414	57	TCMDC-131857	2	TCMDC-132880	64
TCMDC-124411	54	TCMDC-125415	18	TCMDC-131858	-3	TCMDC-132881	-30
TCMDC-124412	10	TCMDC-125416	22	TCMDC-131859	-15	TCMDC-132882	-13
TCMDC-124413	-4	TCMDC-125417	49	TCMDC-131860	-37	TCMDC-132883	-156
TCMDC-124414	-27	TCMDC-125418	44	TCMDC-131861	43	TCMDC-132884	37
TCMDC-124415	-144	TCMDC-125419	61	TCMDC-131862	52	TCMDC-132885	32
TCMDC-124416	0	TCMDC-125420	24	TCMDC-131863	6	TCMDC-132886	76
TCMDC-124417	-7	TCMDC-125421	-2	TCMDC-131864	13	TCMDC-132887	9
TCMDC-124418	10	TCMDC-125422	9	TCMDC-131866	-7	TCMDC-132888	-181
TCMDC-124419	-10	TCMDC-125423	9	TCMDC-131867	11	TCMDC-132889	-116
TCMDC-124420	-58	TCMDC-125424	85	TCMDC-131868	6	TCMDC-132890	-33
TCMDC-124421	17	TCMDC-125425	-9	TCMDC-131869	-47	TCMDC-132891	-5
TCMDC-124422	4	TCMDC-125426	3	TCMDC-131870	-72	TCMDC-132892	14
TCMDC-124423	6	TCMDC-125427	20	TCMDC-131871	7	TCMDC-132893	48
TCMDC-124424	5	TCMDC-125428	100	TCMDC-131872	24	TCMDC-132894	45
TCMDC-124425	55	TCMDC-125429	18	TCMDC-131873	-20	TCMDC-132895	-40
TCMDC-124426	-20	TCMDC-125430	16	TCMDC-131874	-21	TCMDC-132896	-9
TCMDC-124427	70	TCMDC-125431	46	TCMDC-131875	-11	TCMDC-132897	18
TCMDC-124428	45	TCMDC-125432	10	TCMDC-131876	7	TCMDC-132898	-17
TCMDC-124429	6	TCMDC-125433	-14	TCMDC-131877	13	TCMDC-132899	-5
TCMDC-124430	29	TCMDC-125434	52	TCMDC-131878	-2	TCMDC-132900	5
TCMDC-124431	5	TCMDC-125435	-13	TCMDC-131879	-23	TCMDC-132901	-22
TCMDC-124432	-14	TCMDC-125436	2	TCMDC-131880	32	TCMDC-132902	-72
TCMDC-124433	11	TCMDC-125437	-4	TCMDC-131881	-1	TCMDC-132903	-111
TCMDC-124434	-11	TCMDC-125438	18	TCMDC-131882	-46	TCMDC-132904	15
TCMDC-124435	7	TCMDC-125439	11	TCMDC-131883	-106	TCMDC-132905	55
TCMDC-124436	137	TCMDC-125440	-22	TCMDC-131884	-88	TCMDC-132906	-6
TCMDC-124437	69	TCMDC-125441	-11	TCMDC-131886	84	TCMDC-132907	-12
TCMDC-124438	42	TCMDC-125442	36	TCMDC-131887	-85	TCMDC-132908	-101

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-124439	-7	TCMDC-125443	-5	TCMDC-131888	1	TCMDC-132909	12
TCMDC-124440	-33	TCMDC-125444	-44	TCMDC-131889	-22	TCMDC-132910	42
TCMDC-124441	17	TCMDC-125445	19	TCMDC-131890	63	TCMDC-132911	-29
TCMDC-124442	1	TCMDC-125446	0	TCMDC-131891	10	TCMDC-132912	37
TCMDC-124443	54	TCMDC-125447	95	TCMDC-131892	37	TCMDC-132913	17
TCMDC-124444	93	TCMDC-125448	-9	TCMDC-131893	102	TCMDC-132915	-1
TCMDC-124445	-35	TCMDC-125449	-1	TCMDC-131894	19	TCMDC-132916	2
TCMDC-124446	83	TCMDC-125450	81	TCMDC-131895	98	TCMDC-132917	21
TCMDC-124447	-15	TCMDC-125451	6	TCMDC-131896	48	TCMDC-132918	90
TCMDC-124448	62	TCMDC-125452	-8	TCMDC-131897	34	TCMDC-132919	17
TCMDC-124449	5	TCMDC-125453	89	TCMDC-131898	-40	TCMDC-132920	-9
TCMDC-124450	6	TCMDC-125454	25	TCMDC-131899	9	TCMDC-132921	37
TCMDC-124451	-19	TCMDC-125455	2	TCMDC-131902	-5	TCMDC-132922	105
TCMDC-124452	-16	TCMDC-125456	70	TCMDC-131903	-51	TCMDC-132923	40
TCMDC-124453	106	TCMDC-125457	95	TCMDC-131904	-33	TCMDC-132924	-76
TCMDC-124454	36	TCMDC-125458	2	TCMDC-131905	-7	TCMDC-132925	-32
TCMDC-124455	70	TCMDC-125459	59	TCMDC-131906	-13	TCMDC-132926	-43
TCMDC-124456	-44	TCMDC-125460	12	TCMDC-131907	12	TCMDC-132927	-11
TCMDC-124457	71	TCMDC-125461	63	TCMDC-131908	-22	TCMDC-132928	57
TCMDC-124458	19	TCMDC-125462	-3	TCMDC-131909	14	TCMDC-132929	-70
TCMDC-124459	6	TCMDC-125463	23	TCMDC-131910	-18	TCMDC-132930	-5
TCMDC-124460	52	TCMDC-125464	33	TCMDC-131911	15	TCMDC-132931	-134
TCMDC-124461	19	TCMDC-125465	22	TCMDC-131912	-29	TCMDC-132932	-65
TCMDC-124462	-31	TCMDC-125466	-88	TCMDC-131913	21	TCMDC-132933	-170
TCMDC-124463	-48	TCMDC-125467	-11	TCMDC-131914	4	TCMDC-132934	83
TCMDC-124464	26	TCMDC-125468	19	TCMDC-131915	-4	TCMDC-132935	-41
TCMDC-124465	13	TCMDC-125469	15	TCMDC-131917	-24	TCMDC-132936	-18
TCMDC-124466	15	TCMDC-125470	19	TCMDC-131918	46	TCMDC-132937	-47
TCMDC-124467	72	TCMDC-125471	84	TCMDC-131919	75	TCMDC-132938	-31
TCMDC-124468	-5	TCMDC-125473	-76	TCMDC-131920	14	TCMDC-132939	-86
TCMDC-124469	-59	TCMDC-125474	3	TCMDC-131921	5	TCMDC-132940	-44
TCMDC-124470	92	TCMDC-125475	4	TCMDC-131922	-20	TCMDC-132941	-20
TCMDC-124471	25	TCMDC-125476	83	TCMDC-131923	10	TCMDC-132942	-11
TCMDC-124472	35	TCMDC-125477	-42	TCMDC-131924	19	TCMDC-132943	-44
TCMDC-124473	6	TCMDC-125478	13	TCMDC-131925	12	TCMDC-132944	0
TCMDC-124474	-41	TCMDC-125479	-1	TCMDC-131926	9	TCMDC-132945	-2
TCMDC-124475	27	TCMDC-125480	101	TCMDC-131927	-6	TCMDC-132946	8
TCMDC-124476	-6	TCMDC-125481	-2	TCMDC-131928	21	TCMDC-132947	-37
TCMDC-124477	8	TCMDC-125482	13	TCMDC-131929	1	TCMDC-132948	73
TCMDC-124478	102	TCMDC-125483	-27	TCMDC-131930	25	TCMDC-132949	2
TCMDC-124479	75	TCMDC-125484	26	TCMDC-131931	14	TCMDC-132950	57
TCMDC-124480	-11	TCMDC-125485	31	TCMDC-131932	23	TCMDC-132951	-33
TCMDC-124481	-212	TCMDC-125486	8	TCMDC-131933	30	TCMDC-132952	26
TCMDC-124482	63	TCMDC-125487	107	TCMDC-131934	50	TCMDC-132953	44
TCMDC-124483	0	TCMDC-125488	31	TCMDC-131935	-73	TCMDC-132954	-39
TCMDC-124485	-26	TCMDC-125490	10	TCMDC-131936	-150	TCMDC-132955	-38
TCMDC-124486	38	TCMDC-125491	109	TCMDC-131937	13	TCMDC-132956	-38
TCMDC-124487	1	TCMDC-125492	-11	TCMDC-131938	-7	TCMDC-132957	77
TCMDC-124488	-19	TCMDC-125493	32	TCMDC-131939	-1	TCMDC-132958	-51
TCMDC-124489	24	TCMDC-125495	-83	TCMDC-131940	1	TCMDC-132959	-6

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-132960	6	TCMDC-133964	24	TCMDC-134970	40	TCMDC-135984	-91
TCMDC-132961	33	TCMDC-133965	12	TCMDC-134971	-7	TCMDC-135985	-30
TCMDC-132962	1	TCMDC-133966	63	TCMDC-134972	21	TCMDC-135986	6
TCMDC-132963	8	TCMDC-133967	19	TCMDC-134973	-5	TCMDC-135987	-5
TCMDC-132964	25	TCMDC-133968	-3	TCMDC-134974	-6	TCMDC-135988	-39
TCMDC-132965	-15	TCMDC-133969	-2	TCMDC-134975	16	TCMDC-135989	-33
TCMDC-132966	-44	TCMDC-133970	31	TCMDC-134976	-20	TCMDC-135990	-24
TCMDC-132967	11	TCMDC-133971	37	TCMDC-134977	5	TCMDC-135991	-87
TCMDC-132968	-47	TCMDC-133972	9	TCMDC-134978	10	TCMDC-135992	-46
TCMDC-132969	46	TCMDC-133973	36	TCMDC-134979	12	TCMDC-135993	-7
TCMDC-132970	-15	TCMDC-133974	92	TCMDC-134980	8	TCMDC-135994	-19
TCMDC-132971	-20	TCMDC-133975	33	TCMDC-134981	-20	TCMDC-135995	27
TCMDC-132972	-22	TCMDC-133976	101	TCMDC-134982	-9	TCMDC-135996	-33
TCMDC-132973	-13	TCMDC-133977	11	TCMDC-134983	-11	TCMDC-135997	28
TCMDC-132974	26	TCMDC-133978	34	TCMDC-134984	-25	TCMDC-135998	60
TCMDC-132975	-23	TCMDC-133979	54	TCMDC-134985	-14	TCMDC-135999	31
TCMDC-132976	-3	TCMDC-133980	9	TCMDC-134986	-5	TCMDC-136000	105
TCMDC-132977	-37	TCMDC-133981	-13	TCMDC-134987	-15	TCMDC-136001	87
TCMDC-132979	-24	TCMDC-133982	7	TCMDC-134988	50	TCMDC-136002	-35
TCMDC-132980	-78	TCMDC-133983	31	TCMDC-134989	99	TCMDC-136003	63
TCMDC-132981	-168	TCMDC-133984	86	TCMDC-134991	114	TCMDC-136004	26
TCMDC-132982	-74	TCMDC-133985	61	TCMDC-134992	-10	TCMDC-136005	23
TCMDC-132983	79	TCMDC-133986	49	TCMDC-134993	102	TCMDC-136006	9
TCMDC-132984	84	TCMDC-133987	25	TCMDC-134994	1	TCMDC-136007	110
TCMDC-132985	42	TCMDC-133988	37	TCMDC-134995	14	TCMDC-136008	9
TCMDC-132986	14	TCMDC-133989	12	TCMDC-134996	7	TCMDC-136009	-6
TCMDC-132987	78	TCMDC-133990	24	TCMDC-134997	0	TCMDC-136010	10
TCMDC-132988	37	TCMDC-133991	-53	TCMDC-134998	10	TCMDC-136011	121
TCMDC-132989	49	TCMDC-133992	-3	TCMDC-134999	0	TCMDC-136012	9
TCMDC-132990	70	TCMDC-133993	1	TCMDC-135000	-6	TCMDC-136013	70
TCMDC-132991	37	TCMDC-133994	7	TCMDC-135001	-21	TCMDC-136014	77
TCMDC-132992	36	TCMDC-133995	8	TCMDC-135002	-13	TCMDC-136015	77
TCMDC-132993	22	TCMDC-133996	58	TCMDC-135003	-17	TCMDC-136016	68
TCMDC-132994	66	TCMDC-133997	39	TCMDC-135004	-24	TCMDC-136017	42
TCMDC-132995	51	TCMDC-133998	-129	TCMDC-135005	32	TCMDC-136018	75
TCMDC-132996	21	TCMDC-133999	-9	TCMDC-135006	1	TCMDC-136019	23
TCMDC-132997	42	TCMDC-134000	-6	TCMDC-135007	-40	TCMDC-136020	14
TCMDC-132998	103	TCMDC-134001	22	TCMDC-135008	-23	TCMDC-136021	8
TCMDC-132999	67	TCMDC-134002	40	TCMDC-135009	4	TCMDC-136022	57
TCMDC-133000	17	TCMDC-134003	32	TCMDC-135010	6	TCMDC-136023	91
TCMDC-133001	99	TCMDC-134004	57	TCMDC-135011	9	TCMDC-136024	-18
TCMDC-133002	-62	TCMDC-134005	8	TCMDC-135012	-8	TCMDC-136025	39
TCMDC-133003	-10	TCMDC-134006	19	TCMDC-135013	1	TCMDC-136026	48
TCMDC-133004	-2	TCMDC-134007	6	TCMDC-135014	-40	TCMDC-136027	-11
TCMDC-133005	-4	TCMDC-134008	39	TCMDC-135015	-7	TCMDC-136028	-98
TCMDC-133006	-36	TCMDC-134009	8	TCMDC-135016	10	TCMDC-136029	28
TCMDC-133007	32	TCMDC-134010	-14	TCMDC-135017	-1	TCMDC-136030	49
TCMDC-133008	12	TCMDC-134011	18	TCMDC-135018	2	TCMDC-136031	25
TCMDC-133009	5	TCMDC-134012	35	TCMDC-135019	39	TCMDC-136032	15
TCMDC-133010	9	TCMDC-134013	-23	TCMDC-135020	-31	TCMDC-136033	-2

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133011	86	TCMDC-134014	-13	TCMDC-135021	-22	TCMDC-136034	9
TCMDC-133012	-31	TCMDC-134015	16	TCMDC-135022	-33	TCMDC-136035	13
TCMDC-133013	-33	TCMDC-134016	-53	TCMDC-135023	-11	TCMDC-136036	7
TCMDC-133014	-14	TCMDC-134017	-45	TCMDC-135024	43	TCMDC-136037	28
TCMDC-133015	-1	TCMDC-134018	-48	TCMDC-135025	68	TCMDC-136038	-18
TCMDC-133016	-25	TCMDC-134020	12	TCMDC-135026	-26	TCMDC-136039	24
TCMDC-133017	85	TCMDC-134021	-30	TCMDC-135027	10	TCMDC-136040	-76
TCMDC-133018	-29	TCMDC-134022	-46	TCMDC-135029	-22	TCMDC-136041	-9
TCMDC-133019	-31	TCMDC-134023	-11	TCMDC-135030	-11	TCMDC-136042	17
TCMDC-133020	-34	TCMDC-134024	-1	TCMDC-135031	12	TCMDC-136043	-4
TCMDC-133021	3	TCMDC-134025	-4	TCMDC-135032	-1	TCMDC-136044	-15
TCMDC-133022	-26	TCMDC-134026	76	TCMDC-135033	66	TCMDC-136045	0
TCMDC-133023	-15	TCMDC-134027	-30	TCMDC-135034	78	TCMDC-136046	75
TCMDC-133024	24	TCMDC-134028	10	TCMDC-135035	60	TCMDC-136047	-52
TCMDC-133025	-8	TCMDC-134029	11	TCMDC-135036	66	TCMDC-136048	118
TCMDC-133026	6	TCMDC-134030	7	TCMDC-135037	45	TCMDC-136049	119
TCMDC-133027	2	TCMDC-134031	14	TCMDC-135038	-131	TCMDC-136050	107
TCMDC-133028	0	TCMDC-134032	14	TCMDC-135039	111	TCMDC-136051	71
TCMDC-133029	-8	TCMDC-134033	-3	TCMDC-135040	-14	TCMDC-136052	38
TCMDC-133030	-15	TCMDC-134034	24	TCMDC-135041	-7	TCMDC-136053	21
TCMDC-133031	3	TCMDC-134035	19	TCMDC-135042	74	TCMDC-136054	66
TCMDC-133032	-7	TCMDC-134036	27	TCMDC-135043	63	TCMDC-136055	-110
TCMDC-133033	5	TCMDC-134037	41	TCMDC-135044	71	TCMDC-136056	98
TCMDC-133034	6	TCMDC-134038	21	TCMDC-135045	-6	TCMDC-136057	41
TCMDC-133035	-22	TCMDC-134039	8	TCMDC-135046	-7	TCMDC-136058	-8
TCMDC-133036	38	TCMDC-134040	28	TCMDC-135047	90	TCMDC-136059	-6
TCMDC-133037	-14	TCMDC-134041	30	TCMDC-135048	18	TCMDC-136060	114
TCMDC-133038	-20	TCMDC-134042	-38	TCMDC-135049	0	TCMDC-136061	54
TCMDC-133039	10	TCMDC-134043	-9	TCMDC-135050	69	TCMDC-136062	13
TCMDC-133040	4	TCMDC-134044	67	TCMDC-135051	59	TCMDC-136063	6
TCMDC-133041	-74	TCMDC-134045	-21	TCMDC-135052	102	TCMDC-136064	13
TCMDC-133042	-8	TCMDC-134046	88	TCMDC-135053	1	TCMDC-136065	28
TCMDC-133043	63	TCMDC-134047	-6	TCMDC-135054	-20	TCMDC-136066	21
TCMDC-133044	2	TCMDC-134048	-28	TCMDC-135055	53	TCMDC-136067	-43
TCMDC-133045	-23	TCMDC-134049	6	TCMDC-135056	108	TCMDC-136068	23
TCMDC-133046	-8	TCMDC-134050	7	TCMDC-135057	-11	TCMDC-136069	30
TCMDC-133047	-19	TCMDC-134051	105	TCMDC-135058	-151	TCMDC-136070	-45
TCMDC-133048	14	TCMDC-134052	74	TCMDC-135059	-18	TCMDC-136071	20
TCMDC-133049	5	TCMDC-134053	9	TCMDC-135060	26	TCMDC-136072	-31
TCMDC-133050	-47	TCMDC-134054	51	TCMDC-135061	-107	TCMDC-136073	-21
TCMDC-133051	-10	TCMDC-134055	11	TCMDC-135062	-51	TCMDC-136074	-1
TCMDC-133052	-23	TCMDC-134056	53	TCMDC-135063	45	TCMDC-136075	22
TCMDC-133053	-29	TCMDC-134057	82	TCMDC-135064	22	TCMDC-136076	37
TCMDC-133054	13	TCMDC-134058	1	TCMDC-135065	-42	TCMDC-136077	35
TCMDC-133055	1	TCMDC-134059	8	TCMDC-135066	-16	TCMDC-136078	86
TCMDC-133056	-10	TCMDC-134060	-7	TCMDC-135067	14	TCMDC-136079	3
TCMDC-133057	12	TCMDC-134061	14	TCMDC-135068	-24	TCMDC-136080	23
TCMDC-133058	16	TCMDC-134062	5	TCMDC-135069	39	TCMDC-136081	40
TCMDC-133059	-9	TCMDC-134063	19	TCMDC-135070	-51	TCMDC-136082	-7
TCMDC-133060	14	TCMDC-134064	56	TCMDC-135071	-23	TCMDC-136083	54

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133061	-11	TCMDC-134065	23	TCMDC-135072	-117	TCMDC-136084	-82
TCMDC-133062	34	TCMDC-134066	77	TCMDC-135073	33	TCMDC-136085	28
TCMDC-133063	-101	TCMDC-134067	56	TCMDC-135074	-22	TCMDC-136086	61
TCMDC-133064	-21	TCMDC-134068	68	TCMDC-135075	-5	TCMDC-136087	-9
TCMDC-133065	2	TCMDC-134069	73	TCMDC-135076	-31	TCMDC-136088	59
TCMDC-133066	-7	TCMDC-134070	3	TCMDC-135077	7	TCMDC-136090	-21
TCMDC-133067	-29	TCMDC-134071	48	TCMDC-135078	-1	TCMDC-136091	20
TCMDC-133068	1	TCMDC-134072	70	TCMDC-135079	-29	TCMDC-136092	4
TCMDC-133069	-62	TCMDC-134073	15	TCMDC-135080	-33	TCMDC-136093	12
TCMDC-133070	13	TCMDC-134074	50	TCMDC-135081	3	TCMDC-136094	-8
TCMDC-133071	-9	TCMDC-134075	77	TCMDC-135082	15	TCMDC-136095	-22
TCMDC-133072	41	TCMDC-134076	50	TCMDC-135083	0	TCMDC-136096	8
TCMDC-133073	5	TCMDC-134077	78	TCMDC-135084	-32	TCMDC-136097	-39
TCMDC-133074	-7	TCMDC-134078	46	TCMDC-135085	43	TCMDC-136098	-6
TCMDC-133075	-25	TCMDC-134079	52	TCMDC-135086	-27	TCMDC-136099	11
TCMDC-133076	-25	TCMDC-134080	80	TCMDC-135087	26	TCMDC-136100	-19
TCMDC-133077	7	TCMDC-134081	43	TCMDC-135088	41	TCMDC-136101	-6
TCMDC-133078	-8	TCMDC-134082	40	TCMDC-135089	11	TCMDC-136102	-54
TCMDC-133079	-16	TCMDC-134083	100	TCMDC-135090	-20	TCMDC-136103	-50
TCMDC-133080	-32	TCMDC-134084	56	TCMDC-135091	15	TCMDC-136104	-58
TCMDC-133081	-74	TCMDC-134085	112	TCMDC-135092	-6	TCMDC-136105	-23
TCMDC-133082	-4	TCMDC-134086	61	TCMDC-135093	-24	TCMDC-136106	-46
TCMDC-133083	-26	TCMDC-134087	26	TCMDC-135094	-145	TCMDC-136107	78
TCMDC-133084	18	TCMDC-134088	60	TCMDC-135095	0	TCMDC-136108	-11
TCMDC-133085	14	TCMDC-134089	87	TCMDC-135096	20	TCMDC-136109	-29
TCMDC-133086	-10	TCMDC-134090	84	TCMDC-135097	-60	TCMDC-136110	29
TCMDC-133087	6	TCMDC-134091	64	TCMDC-135098	11	TCMDC-136111	-65
TCMDC-133088	4	TCMDC-134092	41	TCMDC-135099	10	TCMDC-136112	1
TCMDC-133089	-11	TCMDC-134093	39	TCMDC-135100	-4	TCMDC-136113	5
TCMDC-133090	1	TCMDC-134094	62	TCMDC-135101	6	TCMDC-136114	-7
TCMDC-133091	-32	TCMDC-134095	70	TCMDC-135102	19	TCMDC-136115	65
TCMDC-133092	-20	TCMDC-134096	44	TCMDC-135103	90	TCMDC-136116	-21
TCMDC-133093	-9	TCMDC-134097	8	TCMDC-135104	28	TCMDC-136117	5
TCMDC-133094	10	TCMDC-134098	98	TCMDC-135105	30	TCMDC-136118	-2
TCMDC-133095	-18	TCMDC-134099	-69	TCMDC-135106	-37	TCMDC-136119	-9
TCMDC-133096	-14	TCMDC-134100	-14	TCMDC-135107	91	TCMDC-136120	-13
TCMDC-133097	36	TCMDC-134101	-36	TCMDC-135108	43	TCMDC-136121	90
TCMDC-133098	-5	TCMDC-134102	-70	TCMDC-135109	78	TCMDC-136122	-10
TCMDC-133099	-9	TCMDC-134103	-48	TCMDC-135110	92	TCMDC-136123	-40
TCMDC-133100	-66	TCMDC-134104	-69	TCMDC-135111	42	TCMDC-136124	40
TCMDC-133101	43	TCMDC-134105	-4	TCMDC-135112	12	TCMDC-136125	-14
TCMDC-133102	-56	TCMDC-134106	-14	TCMDC-135113	38	TCMDC-136126	74
TCMDC-133103	-17	TCMDC-134107	-22	TCMDC-135114	73	TCMDC-136127	-3
TCMDC-133104	77	TCMDC-134108	57	TCMDC-135115	39	TCMDC-136128	81
TCMDC-133105	-1	TCMDC-134109	30	TCMDC-135116	30	TCMDC-136129	24
TCMDC-133106	-3	TCMDC-134110	121	TCMDC-135117	62	TCMDC-136130	-29
TCMDC-133107	-5	TCMDC-134111	-72	TCMDC-135118	58	TCMDC-136131	7
TCMDC-133108	-15	TCMDC-134112	-36	TCMDC-135119	40	TCMDC-136132	28
TCMDC-133109	-22	TCMDC-134113	-49	TCMDC-135120	27	TCMDC-136133	31
TCMDC-133110	-11	TCMDC-134114	95	TCMDC-135121	46	TCMDC-136134	79

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133111	-26	TCMDC-134115	105	TCMDC-135122	114	TCMDC-136135	-18
TCMDC-133112	-20	TCMDC-134116	-63	TCMDC-135123	48	TCMDC-136136	-78
TCMDC-133113	-14	TCMDC-134117	-98	TCMDC-135124	-12	TCMDC-136137	2
TCMDC-133114	-38	TCMDC-134118	17	TCMDC-135125	2	TCMDC-136138	16
TCMDC-133115	-21	TCMDC-134119	59	TCMDC-135126	6	TCMDC-136139	6
TCMDC-133116	2	TCMDC-134120	83	TCMDC-135127	33	TCMDC-136140	45
TCMDC-133117	-6	TCMDC-134121	35	TCMDC-135128	93	TCMDC-136141	-35
TCMDC-133118	19	TCMDC-134122	-7	TCMDC-135129	89	TCMDC-136142	-23
TCMDC-133119	-25	TCMDC-134123	57	TCMDC-135130	92	TCMDC-136143	92
TCMDC-133120	55	TCMDC-134124	40	TCMDC-135131	3	TCMDC-136144	79
TCMDC-133121	71	TCMDC-134125	-8	TCMDC-135132	83	TCMDC-136145	100
TCMDC-133122	25	TCMDC-134126	67	TCMDC-135133	3	TCMDC-136146	-25
TCMDC-133123	76	TCMDC-134127	-6	TCMDC-135134	-22	TCMDC-136147	-6
TCMDC-133124	-13	TCMDC-134128	77	TCMDC-135135	-33	TCMDC-136148	-28
TCMDC-133125	30	TCMDC-134129	9	TCMDC-135136	3	TCMDC-136149	23
TCMDC-133126	6	TCMDC-134130	15	TCMDC-135137	60	TCMDC-136151	-38
TCMDC-133127	-4	TCMDC-134131	-23	TCMDC-135138	50	TCMDC-136152	103
TCMDC-133128	-12	TCMDC-134132	-66	TCMDC-135139	56	TCMDC-136154	7
TCMDC-133129	41	TCMDC-134133	-9	TCMDC-135140	55	TCMDC-136155	18
TCMDC-133130	-17	TCMDC-134134	10	TCMDC-135141	40	TCMDC-136156	19
TCMDC-133131	-22	TCMDC-134135	13	TCMDC-135142	-12	TCMDC-136157	76
TCMDC-133132	-11	TCMDC-134136	51	TCMDC-135143	-90	TCMDC-136158	43
TCMDC-133133	-55	TCMDC-134137	20	TCMDC-135144	-11	TCMDC-136159	67
TCMDC-133134	33	TCMDC-134138	16	TCMDC-135145	3	TCMDC-136160	67
TCMDC-133135	15	TCMDC-134139	56	TCMDC-135146	1	TCMDC-136161	79
TCMDC-133136	-34	TCMDC-134140	16	TCMDC-135147	-5	TCMDC-136162	1
TCMDC-133137	-20	TCMDC-134141	-4	TCMDC-135148	-34	TCMDC-136163	14
TCMDC-133138	6	TCMDC-134142	2	TCMDC-135149	-72	TCMDC-136164	71
TCMDC-133139	32	TCMDC-134143	-7	TCMDC-135150	12	TCMDC-136165	64
TCMDC-133140	111	TCMDC-134144	-64	TCMDC-135151	104	TCMDC-136166	23
TCMDC-133141	76	TCMDC-134145	39	TCMDC-135152	69	TCMDC-136167	-3
TCMDC-133142	41	TCMDC-134146	20	TCMDC-135153	20	TCMDC-136168	43
TCMDC-133143	92	TCMDC-134147	-89	TCMDC-135154	-7	TCMDC-136169	28
TCMDC-133144	90	TCMDC-134148	-86	TCMDC-135155	1	TCMDC-136170	-13
TCMDC-133145	30	TCMDC-134149	10	TCMDC-135156	103	TCMDC-136171	-57
TCMDC-133146	25	TCMDC-134150	38	TCMDC-135157	0	TCMDC-136172	-7
TCMDC-133147	50	TCMDC-134151	-2	TCMDC-135158	61	TCMDC-136173	91
TCMDC-133148	11	TCMDC-134152	18	TCMDC-135159	-16	TCMDC-136174	-44
TCMDC-133149	35	TCMDC-134153	14	TCMDC-135160	-12	TCMDC-136175	93
TCMDC-133150	3	TCMDC-134154	-44	TCMDC-135161	33	TCMDC-136176	93
TCMDC-133151	-21	TCMDC-134155	31	TCMDC-135162	20	TCMDC-136177	35
TCMDC-133152	-24	TCMDC-134156	3	TCMDC-135163	20	TCMDC-136178	94
TCMDC-133153	-38	TCMDC-134157	29	TCMDC-135164	-2	TCMDC-136179	115
TCMDC-133154	-14	TCMDC-134158	-31	TCMDC-135165	62	TCMDC-136180	97
TCMDC-133155	1	TCMDC-134159	59	TCMDC-135166	-2	TCMDC-136181	21
TCMDC-133156	7	TCMDC-134160	92	TCMDC-135167	45	TCMDC-136182	41
TCMDC-133157	-9	TCMDC-134161	28	TCMDC-135168	100	TCMDC-136183	41
TCMDC-133158	0	TCMDC-134162	37	TCMDC-135169	49	TCMDC-136184	6
TCMDC-133159	13	TCMDC-134163	98	TCMDC-135170	22	TCMDC-136185	85
TCMDC-133160	-18	TCMDC-134164	-85	TCMDC-135171	-2	TCMDC-136186	-17

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133161	-23	TCMDC-134165	-5	TCMDC-135172	20	TCMDC-136187	16
TCMDC-133162	-13	TCMDC-134166	-54	TCMDC-135173	107	TCMDC-136188	61
TCMDC-133163	-27	TCMDC-134167	-4	TCMDC-135174	19	TCMDC-136189	88
TCMDC-133164	-4	TCMDC-134168	-34	TCMDC-135175	29	TCMDC-136190	112
TCMDC-133165	7	TCMDC-134169	-48	TCMDC-135176	4	TCMDC-136191	96
TCMDC-133166	-2	TCMDC-134170	-34	TCMDC-135177	4	TCMDC-136192	107
TCMDC-133167	3	TCMDC-134171	20	TCMDC-135178	6	TCMDC-136193	104
TCMDC-133168	-7	TCMDC-134172	-9	TCMDC-135179	1	TCMDC-136194	88
TCMDC-133169	-1	TCMDC-134173	-41	TCMDC-135180	37	TCMDC-136195	98
TCMDC-133170	12	TCMDC-134174	-29	TCMDC-135181	-46	TCMDC-136196	35
TCMDC-133171	-10	TCMDC-134175	-12	TCMDC-135182	-68	TCMDC-136197	-5
TCMDC-133172	-6	TCMDC-134176	31	TCMDC-135183	-120	TCMDC-136198	-11
TCMDC-133173	-100	TCMDC-134177	42	TCMDC-135184	94	TCMDC-136199	-20
TCMDC-133174	10	TCMDC-134178	-7	TCMDC-135185	10	TCMDC-136200	6
TCMDC-133175	75	TCMDC-134179	52	TCMDC-135186	-75	TCMDC-136201	15
TCMDC-133176	-22	TCMDC-134180	94	TCMDC-135187	36	TCMDC-136202	-12
TCMDC-133177	12	TCMDC-134181	14	TCMDC-135188	-10	TCMDC-136203	29
TCMDC-133178	-4	TCMDC-134182	3	TCMDC-135189	-1	TCMDC-136204	28
TCMDC-133179	-26	TCMDC-134183	-16	TCMDC-135190	-94	TCMDC-136205	109
TCMDC-133180	-47	TCMDC-134184	-5	TCMDC-135191	20	TCMDC-136206	101
TCMDC-133181	-19	TCMDC-134185	1	TCMDC-135192	21	TCMDC-136207	-11
TCMDC-133182	-15	TCMDC-134186	1	TCMDC-135193	-2	TCMDC-136208	115
TCMDC-133183	78	TCMDC-134187	-21	TCMDC-135194	4	TCMDC-136209	20
TCMDC-133184	-27	TCMDC-134188	11	TCMDC-135195	21	TCMDC-136210	110
TCMDC-133185	-68	TCMDC-134189	-9	TCMDC-135196	90	TCMDC-136211	30
TCMDC-133186	-9	TCMDC-134190	64	TCMDC-135197	88	TCMDC-136212	-49
TCMDC-133187	-14	TCMDC-134191	-34	TCMDC-135198	57	TCMDC-136213	15
TCMDC-133188	30	TCMDC-134192	-61	TCMDC-135199	78	TCMDC-136214	16
TCMDC-133189	18	TCMDC-134193	103	TCMDC-135200	-6	TCMDC-136215	-36
TCMDC-133190	-6	TCMDC-134194	62	TCMDC-135201	30	TCMDC-136216	117
TCMDC-133191	-50	TCMDC-134195	7	TCMDC-135202	12	TCMDC-136217	20
TCMDC-133192	2	TCMDC-134196	-27	TCMDC-135203	21	TCMDC-136218	33
TCMDC-133193	-46	TCMDC-134197	0	TCMDC-135204	1	TCMDC-136219	26
TCMDC-133194	-35	TCMDC-134198	36	TCMDC-135205	28	TCMDC-136220	12
TCMDC-133195	-35	TCMDC-134199	-15	TCMDC-135206	89	TCMDC-136221	81
TCMDC-133196	-20	TCMDC-134200	3	TCMDC-135207	33	TCMDC-136222	-33
TCMDC-133197	-38	TCMDC-134201	-16	TCMDC-135208	-25	TCMDC-136223	14
TCMDC-133198	84	TCMDC-134202	-14	TCMDC-135209	82	TCMDC-136224	-9
TCMDC-133199	24	TCMDC-134203	4	TCMDC-135210	12	TCMDC-136225	98
TCMDC-133200	0	TCMDC-134204	10	TCMDC-135211	24	TCMDC-136226	1
TCMDC-133201	-21	TCMDC-134205	-13	TCMDC-135212	24	TCMDC-136227	7
TCMDC-133202	-8	TCMDC-134206	11	TCMDC-135213	-5	TCMDC-136228	28
TCMDC-133203	-14	TCMDC-134207	9	TCMDC-135214	33	TCMDC-136229	-12
TCMDC-133204	-5	TCMDC-134208	87	TCMDC-135215	-11	TCMDC-136230	-32
TCMDC-133205	10	TCMDC-134209	3	TCMDC-135216	61	TCMDC-136231	-48
TCMDC-133206	15	TCMDC-134210	44	TCMDC-135217	-110	TCMDC-136232	-90
TCMDC-133207	-12	TCMDC-134211	33	TCMDC-135218	28	TCMDC-136233	-50
TCMDC-133208	8	TCMDC-134212	-1	TCMDC-135219	27	TCMDC-136234	-15
TCMDC-133209	-25	TCMDC-134213	22	TCMDC-135220	64	TCMDC-136235	-38
TCMDC-133210	-6	TCMDC-134214	18	TCMDC-135221	3	TCMDC-136236	39

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133211	22	TCMDC-134215	12	TCMDC-135222	46	TCMDC-136237	-60
TCMDC-133212	-2	TCMDC-134216	-40	TCMDC-135223	17	TCMDC-136238	38
TCMDC-133213	-5	TCMDC-134217	49	TCMDC-135224	93	TCMDC-136239	-64
TCMDC-133214	-52	TCMDC-134218	-33	TCMDC-135225	16	TCMDC-136240	36
TCMDC-133215	-35	TCMDC-134219	-69	TCMDC-135226	61	TCMDC-136241	10
TCMDC-133216	-19	TCMDC-134220	-28	TCMDC-135227	39	TCMDC-136242	103
TCMDC-133217	-11	TCMDC-134221	19	TCMDC-135228	91	TCMDC-136243	1
TCMDC-133218	-7	TCMDC-134222	28	TCMDC-135229	97	TCMDC-136244	104
TCMDC-133219	69	TCMDC-134223	25	TCMDC-135230	35	TCMDC-136245	104
TCMDC-133220	8	TCMDC-134224	16	TCMDC-135231	-31	TCMDC-136246	21
TCMDC-133221	24	TCMDC-134225	18	TCMDC-135232	33	TCMDC-136247	-44
TCMDC-133222	-13	TCMDC-134226	17	TCMDC-135233	25	TCMDC-136248	80
TCMDC-133223	-20	TCMDC-134227	77	TCMDC-135234	108	TCMDC-136249	83
TCMDC-133224	-28	TCMDC-134228	63	TCMDC-135235	96	TCMDC-136250	5
TCMDC-133225	-8	TCMDC-134229	-26	TCMDC-135236	79	TCMDC-136251	-17
TCMDC-133226	-1	TCMDC-134230	96	TCMDC-135238	-99	TCMDC-136252	76
TCMDC-133227	-33	TCMDC-134231	-2	TCMDC-135239	15	TCMDC-136253	-53
TCMDC-133228	-36	TCMDC-134232	9	TCMDC-135240	-5	TCMDC-136254	11
TCMDC-133229	80	TCMDC-134233	22	TCMDC-135241	5	TCMDC-136255	-21
TCMDC-133230	-15	TCMDC-134234	36	TCMDC-135242	24	TCMDC-136256	4
TCMDC-133231	-5	TCMDC-134235	32	TCMDC-135243	59	TCMDC-136257	2
TCMDC-133232	3	TCMDC-134236	32	TCMDC-135244	130	TCMDC-136258	66
TCMDC-133233	-45	TCMDC-134237	16	TCMDC-135245	4	TCMDC-136259	98
TCMDC-133234	-6	TCMDC-134238	-2	TCMDC-135246	51	TCMDC-136260	59
TCMDC-133235	-7	TCMDC-134239	0	TCMDC-135247	-21	TCMDC-136261	-1
TCMDC-133236	-4	TCMDC-134240	-1	TCMDC-135248	-43	TCMDC-136262	1
TCMDC-133237	4	TCMDC-134241	-2	TCMDC-135250	-79	TCMDC-136263	24
TCMDC-133238	-4	TCMDC-134242	-10	TCMDC-135251	-27	TCMDC-136264	6
TCMDC-133239	36	TCMDC-134243	-9	TCMDC-135252	-55	TCMDC-136265	55
TCMDC-133240	1	TCMDC-134244	21	TCMDC-135253	68	TCMDC-136266	-8
TCMDC-133241	4	TCMDC-134245	16	TCMDC-135254	45	TCMDC-136267	-47
TCMDC-133242	1	TCMDC-134246	-1	TCMDC-135255	-38	TCMDC-136268	-6
TCMDC-133243	-2	TCMDC-134247	-11	TCMDC-135256	74	TCMDC-136269	1
TCMDC-133244	-27	TCMDC-134248	12	TCMDC-135257	-20	TCMDC-136270	89
TCMDC-133245	-21	TCMDC-134249	58	TCMDC-135258	-2	TCMDC-136271	0
TCMDC-133246	-3	TCMDC-134250	36	TCMDC-135259	70	TCMDC-136272	93
TCMDC-133247	-13	TCMDC-134251	82	TCMDC-135260	59	TCMDC-136273	86
TCMDC-133248	-25	TCMDC-134252	-3	TCMDC-135261	39	TCMDC-136274	80
TCMDC-133249	-8	TCMDC-134253	3	TCMDC-135262	29	TCMDC-136275	17
TCMDC-133250	-9	TCMDC-134254	5	TCMDC-135263	-29	TCMDC-136276	20
TCMDC-133251	-14	TCMDC-134255	1	TCMDC-135264	65	TCMDC-136277	-32
TCMDC-133252	-20	TCMDC-134256	68	TCMDC-135265	4	TCMDC-136278	-51
TCMDC-133253	-2	TCMDC-134257	16	TCMDC-135266	91	TCMDC-136279	-50
TCMDC-133254	-22	TCMDC-134258	5	TCMDC-135267	72	TCMDC-136280	-18
TCMDC-133255	-30	TCMDC-134259	50	TCMDC-135268	69	TCMDC-136281	77
TCMDC-133256	3	TCMDC-134260	-10	TCMDC-135269	20	TCMDC-136282	-7
TCMDC-133257	-14	TCMDC-134261	7	TCMDC-135270	45	TCMDC-136283	-25
TCMDC-133258	-27	TCMDC-134262	6	TCMDC-135271	12	TCMDC-136284	3
TCMDC-133259	-11	TCMDC-134263	19	TCMDC-135272	-62	TCMDC-136285	11
TCMDC-133260	24	TCMDC-134264	39	TCMDC-135273	39	TCMDC-136286	5

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133261	-32	TCMDC-134265	97	TCMDC-135274	61	TCMDC-136287	-40
TCMDC-133262	-3	TCMDC-134266	7	TCMDC-135275	57	TCMDC-136288	72
TCMDC-133263	2	TCMDC-134267	71	TCMDC-135276	1	TCMDC-136289	103
TCMDC-133264	-5	TCMDC-134268	33	TCMDC-135277	88	TCMDC-136290	31
TCMDC-133265	0	TCMDC-134269	2	TCMDC-135278	73	TCMDC-136291	12
TCMDC-133266	-19	TCMDC-134270	12	TCMDC-135279	86	TCMDC-136292	72
TCMDC-133267	0	TCMDC-134271	9	TCMDC-135280	-2	TCMDC-136293	79
TCMDC-133268	-1	TCMDC-134272	-5	TCMDC-135281	101	TCMDC-136294	28
TCMDC-133269	-27	TCMDC-134273	42	TCMDC-135282	76	TCMDC-136295	10
TCMDC-133270	-42	TCMDC-134274	3	TCMDC-135283	74	TCMDC-136296	77
TCMDC-133271	-42	TCMDC-134275	15	TCMDC-135284	62	TCMDC-136297	-20
TCMDC-133272	-3	TCMDC-134276	-75	TCMDC-135285	-50	TCMDC-136298	-1
TCMDC-133273	-53	TCMDC-134277	-19	TCMDC-135286	-40	TCMDC-136299	-17
TCMDC-133274	-18	TCMDC-134278	-14	TCMDC-135287	19	TCMDC-136300	76
TCMDC-133275	0	TCMDC-134279	106	TCMDC-135288	-32	TCMDC-136301	73
TCMDC-133276	-27	TCMDC-134280	19	TCMDC-135289	68	TCMDC-136302	105
TCMDC-133277	-38	TCMDC-134281	0	TCMDC-135290	-12	TCMDC-136303	74
TCMDC-133278	-25	TCMDC-134282	112	TCMDC-135291	-18	TCMDC-136304	-27
TCMDC-133279	-60	TCMDC-134283	-4	TCMDC-135293	41	TCMDC-136305	1
TCMDC-133280	-67	TCMDC-134284	7	TCMDC-135294	-17	TCMDC-136306	31
TCMDC-133281	-30	TCMDC-134285	-20	TCMDC-135295	14	TCMDC-136307	108
TCMDC-133282	-9	TCMDC-134286	24	TCMDC-135296	-11	TCMDC-136308	93
TCMDC-133283	1	TCMDC-134288	16	TCMDC-135297	-2	TCMDC-136309	22
TCMDC-133284	-11	TCMDC-134289	92	TCMDC-135298	37	TCMDC-136310	5
TCMDC-133285	-13	TCMDC-134290	-56	TCMDC-135299	101	TCMDC-136311	9
TCMDC-133286	5	TCMDC-134291	88	TCMDC-135300	98	TCMDC-136312	4
TCMDC-133287	-9	TCMDC-134292	33	TCMDC-135301	108	TCMDC-136313	14
TCMDC-133288	-40	TCMDC-134293	66	TCMDC-135302	9	TCMDC-136314	22
TCMDC-133289	46	TCMDC-134294	2	TCMDC-135303	76	TCMDC-136315	19
TCMDC-133290	0	TCMDC-134295	12	TCMDC-135304	35	TCMDC-136316	25
TCMDC-133291	38	TCMDC-134296	25	TCMDC-135305	-45	TCMDC-136317	-94
TCMDC-133292	-21	TCMDC-134297	7	TCMDC-135307	43	TCMDC-136318	98
TCMDC-133293	7	TCMDC-134298	17	TCMDC-135308	101	TCMDC-136319	28
TCMDC-133294	-5	TCMDC-134299	-22	TCMDC-135309	14	TCMDC-136320	18
TCMDC-133295	32	TCMDC-134300	33	TCMDC-135310	0	TCMDC-136321	-16
TCMDC-133296	0	TCMDC-134301	-22	TCMDC-135311	62	TCMDC-136322	-11
TCMDC-133297	6	TCMDC-134302	-3	TCMDC-135312	66	TCMDC-136323	80
TCMDC-133298	-51	TCMDC-134303	-19	TCMDC-135313	55	TCMDC-136324	36
TCMDC-133299	-2	TCMDC-134304	18	TCMDC-135314	53	TCMDC-136325	15
TCMDC-133300	8	TCMDC-134305	-26	TCMDC-135315	41	TCMDC-136326	0
TCMDC-133301	-42	TCMDC-134306	-5	TCMDC-135316	8	TCMDC-136327	-13
TCMDC-133302	17	TCMDC-134308	93	TCMDC-135317	88	TCMDC-136328	8
TCMDC-133303	-67	TCMDC-134309	70	TCMDC-135318	92	TCMDC-136329	33
TCMDC-133304	-35	TCMDC-134310	-66	TCMDC-135319	125	TCMDC-136330	79
TCMDC-133305	5	TCMDC-134311	70	TCMDC-135320	-17	TCMDC-136331	5
TCMDC-133306	23	TCMDC-134312	-33	TCMDC-135321	-14	TCMDC-136332	81
TCMDC-133307	8	TCMDC-134313	47	TCMDC-135322	11	TCMDC-136333	73
TCMDC-133308	48	TCMDC-134314	19	TCMDC-135324	-35	TCMDC-136334	-3
TCMDC-133310	-6	TCMDC-134315	105	TCMDC-135325	-42	TCMDC-136335	119
TCMDC-133312	-21	TCMDC-134316	23	TCMDC-135326	-73	TCMDC-136336	15

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133313	-22	TCMDC-134317	-9	TCMDC-135327	-12	TCMDC-136337	63
TCMDC-133314	-23	TCMDC-134318	95	TCMDC-135328	-34	TCMDC-136338	44
TCMDC-133315	-30	TCMDC-134319	9	TCMDC-135329	-33	TCMDC-136339	-23
TCMDC-133316	4	TCMDC-134320	-7	TCMDC-135330	-52	TCMDC-136340	-7
TCMDC-133317	-21	TCMDC-134321	18	TCMDC-135331	-9	TCMDC-136341	24
TCMDC-133318	42	TCMDC-134322	-68	TCMDC-135332	-16	TCMDC-136342	-3
TCMDC-133319	26	TCMDC-134323	-39	TCMDC-135333	18	TCMDC-136343	-2
TCMDC-133320	-15	TCMDC-134324	98	TCMDC-135334	-134	TCMDC-136344	40
TCMDC-133321	-33	TCMDC-134325	-45	TCMDC-135335	21	TCMDC-136345	67
TCMDC-133322	-18	TCMDC-134326	-40	TCMDC-135336	-37	TCMDC-136346	86
TCMDC-133323	-2	TCMDC-134327	-1	TCMDC-135337	-91	TCMDC-136347	58
TCMDC-133324	3	TCMDC-134328	-1	TCMDC-135338	-1	TCMDC-136348	-20
TCMDC-133325	-41	TCMDC-134329	-64	TCMDC-135339	-28	TCMDC-136349	104
TCMDC-133326	-9	TCMDC-134330	105	TCMDC-135340	-6	TCMDC-136350	2
TCMDC-133327	-39	TCMDC-134331	57	TCMDC-135342	34	TCMDC-136351	72
TCMDC-133328	-23	TCMDC-134332	3	TCMDC-135343	-17	TCMDC-136352	17
TCMDC-133329	-9	TCMDC-134333	7	TCMDC-135344	-66	TCMDC-136353	56
TCMDC-133330	-19	TCMDC-134334	15	TCMDC-135345	-75	TCMDC-136354	-14
TCMDC-133331	-14	TCMDC-134335	1	TCMDC-135346	-4	TCMDC-136355	-115
TCMDC-133332	5	TCMDC-134336	73	TCMDC-135347	-31	TCMDC-136356	-13
TCMDC-133333	10	TCMDC-134337	33	TCMDC-135348	-85	TCMDC-136357	-60
TCMDC-133334	46	TCMDC-134338	2	TCMDC-135349	-27	TCMDC-136358	-65
TCMDC-133335	15	TCMDC-134339	-49	TCMDC-135350	16	TCMDC-136359	-20
TCMDC-133336	-18	TCMDC-134340	6	TCMDC-135351	-32	TCMDC-136360	35
TCMDC-133337	0	TCMDC-134341	13	TCMDC-135352	40	TCMDC-136362	0
TCMDC-133338	94	TCMDC-134342	-80	TCMDC-135353	27	TCMDC-136363	-3
TCMDC-133339	13	TCMDC-134343	-4	TCMDC-135354	13	TCMDC-136364	101
TCMDC-133340	-38	TCMDC-134344	-79	TCMDC-135355	-5	TCMDC-136365	-46
TCMDC-133341	15	TCMDC-134345	-26	TCMDC-135356	-85	TCMDC-136366	-19
TCMDC-133342	36	TCMDC-134346	-28	TCMDC-135357	-23	TCMDC-136367	-24
TCMDC-133343	105	TCMDC-134347	-18	TCMDC-135358	-35	TCMDC-136368	18
TCMDC-133344	-338	TCMDC-134348	-9	TCMDC-135359	23	TCMDC-136369	48
TCMDC-133345	-8	TCMDC-134349	3	TCMDC-135360	-40	TCMDC-136370	-54
TCMDC-133346	-64	TCMDC-134350	-1	TCMDC-135361	-42	TCMDC-136371	-9
TCMDC-133347	66	TCMDC-134351	8	TCMDC-135362	9	TCMDC-136372	46
TCMDC-133348	25	TCMDC-134352	-49	TCMDC-135363	6	TCMDC-136373	32
TCMDC-133349	68	TCMDC-134353	-20	TCMDC-135364	-10	TCMDC-136374	23
TCMDC-133350	11	TCMDC-134354	-41	TCMDC-135365	-4	TCMDC-136375	-45
TCMDC-133351	104	TCMDC-134355	5	TCMDC-135366	-2	TCMDC-136376	34
TCMDC-133352	34	TCMDC-134356	-14	TCMDC-135367	11	TCMDC-136377	17
TCMDC-133353	8	TCMDC-134357	86	TCMDC-135368	3	TCMDC-136378	64
TCMDC-133354	85	TCMDC-134358	-14	TCMDC-135369	-2	TCMDC-136379	20
TCMDC-133355	-68	TCMDC-134359	-118	TCMDC-135370	70	TCMDC-136380	-33
TCMDC-133356	11	TCMDC-134360	56	TCMDC-135371	58	TCMDC-136381	18
TCMDC-133357	17	TCMDC-134361	73	TCMDC-135372	17	TCMDC-136382	-23
TCMDC-133358	47	TCMDC-134362	86	TCMDC-135373	8	TCMDC-136383	2
TCMDC-133359	32	TCMDC-134363	24	TCMDC-135374	23	TCMDC-136384	95
TCMDC-133360	6	TCMDC-134364	25	TCMDC-135375	21	TCMDC-136385	-26
TCMDC-133361	60	TCMDC-134365	-29	TCMDC-135376	22	TCMDC-136386	-4406
TCMDC-133362	24	TCMDC-134366	18	TCMDC-135377	-11	TCMDC-136387	3

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133363	-19	TCMDC-134367	45	TCMDC-135378	-21	TCMDC-136388	-14
TCMDC-133364	21	TCMDC-134368	-73	TCMDC-135379	9	TCMDC-136389	9
TCMDC-133365	-8	TCMDC-134369	11	TCMDC-135380	114	TCMDC-136390	-5
TCMDC-133366	57	TCMDC-134370	8	TCMDC-135381	-10	TCMDC-136391	89
TCMDC-133367	3	TCMDC-134371	102	TCMDC-135382	136	TCMDC-136392	-28
TCMDC-133368	-38	TCMDC-134372	39	TCMDC-135383	18	TCMDC-136393	-37
TCMDC-133369	-6	TCMDC-134373	13	TCMDC-135384	52	TCMDC-136394	-19
TCMDC-133370	9	TCMDC-134374	1	TCMDC-135385	-111	TCMDC-136395	4
TCMDC-133371	25	TCMDC-134375	43	TCMDC-135386	-63	TCMDC-136396	-4
TCMDC-133372	25	TCMDC-134376	27	TCMDC-135387	25	TCMDC-136397	-64
TCMDC-133373	21	TCMDC-134377	15	TCMDC-135388	68	TCMDC-136398	-13
TCMDC-133374	-8	TCMDC-134378	80	TCMDC-135389	13	TCMDC-136399	-29
TCMDC-133375	-20	TCMDC-134379	66	TCMDC-135390	44	TCMDC-136400	-38
TCMDC-133376	67	TCMDC-134380	97	TCMDC-135391	95	TCMDC-136401	-27
TCMDC-133377	0	TCMDC-134381	-3	TCMDC-135392	4	TCMDC-136402	-6
TCMDC-133378	19	TCMDC-134382	38	TCMDC-135393	42	TCMDC-136403	59
TCMDC-133379	85	TCMDC-134383	101	TCMDC-135394	4	TCMDC-136404	-18
TCMDC-133380	14	TCMDC-134384	34	TCMDC-135395	-147	TCMDC-136405	70
TCMDC-133381	20	TCMDC-134385	-6	TCMDC-135396	48	TCMDC-136406	-23
TCMDC-133382	-16	TCMDC-134386	27	TCMDC-135397	125	TCMDC-136407	33
TCMDC-133383	62	TCMDC-134387	97	TCMDC-135398	122	TCMDC-136408	63
TCMDC-133384	-50	TCMDC-134388	-3	TCMDC-135399	-130	TCMDC-136409	0
TCMDC-133385	3	TCMDC-134389	-9	TCMDC-135400	81	TCMDC-136410	-22
TCMDC-133386	28	TCMDC-134390	-13	TCMDC-135401	-18	TCMDC-136411	22
TCMDC-133387	27	TCMDC-134391	66	TCMDC-135402	-38	TCMDC-136412	-24
TCMDC-133388	24	TCMDC-134392	4	TCMDC-135403	72	TCMDC-136413	0
TCMDC-133389	59	TCMDC-134393	94	TCMDC-135404	72	TCMDC-136414	87
TCMDC-133390	36	TCMDC-134394	-1	TCMDC-135405	72	TCMDC-136415	7
TCMDC-133391	24	TCMDC-134395	6	TCMDC-135406	102	TCMDC-136416	36
TCMDC-133392	57	TCMDC-134396	-3	TCMDC-135407	-1	TCMDC-136417	-20
TCMDC-133393	0	TCMDC-134397	7	TCMDC-135408	12	TCMDC-136418	4
TCMDC-133394	9	TCMDC-134398	10	TCMDC-135409	-11	TCMDC-136419	-25
TCMDC-133395	21	TCMDC-134399	-1	TCMDC-135410	-40	TCMDC-136420	-21
TCMDC-133396	22	TCMDC-134400	20	TCMDC-135411	38	TCMDC-136421	2
TCMDC-133397	-4	TCMDC-134401	11	TCMDC-135412	76	TCMDC-136422	92
TCMDC-133398	2	TCMDC-134402	3	TCMDC-135413	86	TCMDC-136423	90
TCMDC-133399	-11	TCMDC-134403	22	TCMDC-135414	23	TCMDC-136424	10
TCMDC-133400	42	TCMDC-134404	44	TCMDC-135415	115	TCMDC-136425	-19
TCMDC-133401	-4	TCMDC-134405	-32	TCMDC-135416	28	TCMDC-136426	-8
TCMDC-133402	-15	TCMDC-134406	-46	TCMDC-135417	-16	TCMDC-136427	11
TCMDC-133403	-14	TCMDC-134407	-10	TCMDC-135418	11	TCMDC-136428	-71
TCMDC-133404	-39	TCMDC-134408	-28	TCMDC-135419	-65	TCMDC-136429	-4
TCMDC-133405	-23	TCMDC-134409	-72	TCMDC-135420	-46	TCMDC-136430	8
TCMDC-133406	-28	TCMDC-134410	1	TCMDC-135421	63	TCMDC-136431	-15
TCMDC-133407	-45	TCMDC-134411	16	TCMDC-135422	-58	TCMDC-136432	-29
TCMDC-133408	-1	TCMDC-134412	5	TCMDC-135423	-33	TCMDC-136433	-13
TCMDC-133409	9	TCMDC-134413	-60	TCMDC-135424	39	TCMDC-136434	-28
TCMDC-133410	12	TCMDC-134414	-11	TCMDC-135425	8	TCMDC-136435	-15
TCMDC-133411	66	TCMDC-134415	19	TCMDC-135426	61	TCMDC-136436	8
TCMDC-133412	-37	TCMDC-134416	31	TCMDC-135427	-32	TCMDC-136437	-22

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133413	-21	TCMDC-134417	26	TCMDC-135428	-12	TCMDC-136438	-5
TCMDC-133414	18	TCMDC-134418	33	TCMDC-135429	-6	TCMDC-136439	-1
TCMDC-133415	20	TCMDC-134419	-8	TCMDC-135430	6	TCMDC-136440	-11
TCMDC-133416	100	TCMDC-134420	26	TCMDC-135431	-2	TCMDC-136441	-2
TCMDC-133417	-36	TCMDC-134421	19	TCMDC-135432	-45	TCMDC-136442	3
TCMDC-133418	63	TCMDC-134422	102	TCMDC-135433	58	TCMDC-136443	-19
TCMDC-133419	-27	TCMDC-134423	43	TCMDC-135434	-2	TCMDC-136444	35
TCMDC-133420	7	TCMDC-134424	97	TCMDC-135435	97	TCMDC-136445	-6
TCMDC-133421	1	TCMDC-134425	78	TCMDC-135436	24	TCMDC-136446	-5
TCMDC-133422	81	TCMDC-134426	40	TCMDC-135437	-7	TCMDC-136447	-20
TCMDC-133423	13	TCMDC-134427	61	TCMDC-135438	-16	TCMDC-136448	-6
TCMDC-133424	95	TCMDC-134428	49	TCMDC-135439	75	TCMDC-136449	10
TCMDC-133425	50	TCMDC-134429	-1	TCMDC-135440	-94	TCMDC-136450	13
TCMDC-133427	68	TCMDC-134430	102	TCMDC-135441	-29	TCMDC-136451	12
TCMDC-133428	41	TCMDC-134431	96	TCMDC-135442	71	TCMDC-136452	-12
TCMDC-133429	50	TCMDC-134432	100	TCMDC-135443	3	TCMDC-136453	22
TCMDC-133430	24	TCMDC-134433	74	TCMDC-135444	34	TCMDC-136454	-19
TCMDC-133431	53	TCMDC-134434	86	TCMDC-135445	22	TCMDC-136455	25
TCMDC-133432	19	TCMDC-134435	102	TCMDC-135446	54	TCMDC-136456	97
TCMDC-133433	31	TCMDC-134436	108	TCMDC-135447	3	TCMDC-136457	-19
TCMDC-133434	-88	TCMDC-134437	108	TCMDC-135448	36	TCMDC-136458	46
TCMDC-133435	90	TCMDC-134438	95	TCMDC-135449	24	TCMDC-136459	3
TCMDC-133436	111	TCMDC-134439	107	TCMDC-135450	37	TCMDC-136460	-27
TCMDC-133437	51	TCMDC-134440	77	TCMDC-135451	62	TCMDC-136461	-44
TCMDC-133438	25	TCMDC-134441	106	TCMDC-135452	29	TCMDC-136462	-20
TCMDC-133439	-11	TCMDC-134442	107	TCMDC-135453	3	TCMDC-136463	13
TCMDC-133440	88	TCMDC-134443	105	TCMDC-135454	-62	TCMDC-136464	-30
TCMDC-133441	30	TCMDC-134444	111	TCMDC-135455	38	TCMDC-136465	23
TCMDC-133442	33	TCMDC-134445	96	TCMDC-135456	85	TCMDC-136466	-80
TCMDC-133443	10	TCMDC-134446	99	TCMDC-135457	32	TCMDC-136467	95
TCMDC-133444	-7	TCMDC-134447	100	TCMDC-135458	-91	TCMDC-136468	12
TCMDC-133445	-40	TCMDC-134448	92	TCMDC-135459	100	TCMDC-136469	-7
TCMDC-133446	74	TCMDC-134449	81	TCMDC-135460	75	TCMDC-136470	73
TCMDC-133447	6	TCMDC-134450	-44	TCMDC-135461	65	TCMDC-136471	60
TCMDC-133448	4	TCMDC-134451	95	TCMDC-135462	72	TCMDC-136472	19
TCMDC-133449	23	TCMDC-134452	29	TCMDC-135463	35	TCMDC-136473	-2
TCMDC-133450	44	TCMDC-134453	73	TCMDC-135464	16	TCMDC-136474	22
TCMDC-133451	9	TCMDC-134454	71	TCMDC-135465	63	TCMDC-136475	28
TCMDC-133452	12	TCMDC-134455	50	TCMDC-135466	21	TCMDC-136476	32
TCMDC-133453	13	TCMDC-134456	0	TCMDC-135467	20	TCMDC-136477	-29
TCMDC-133454	14	TCMDC-134457	-3	TCMDC-135468	11	TCMDC-136478	99
TCMDC-133455	-20	TCMDC-134458	1	TCMDC-135469	54	TCMDC-136479	-6
TCMDC-133456	-44	TCMDC-134459	14	TCMDC-135470	14	TCMDC-136480	44
TCMDC-133457	-11	TCMDC-134460	78	TCMDC-135471	66	TCMDC-136481	100
TCMDC-133458	7	TCMDC-134461	-44	TCMDC-135472	50	TCMDC-136482	23
TCMDC-133459	-36	TCMDC-134462	-8	TCMDC-135473	52	TCMDC-136483	6
TCMDC-133460	4	TCMDC-134463	-61	TCMDC-135474	11	TCMDC-136484	-4
TCMDC-133461	28	TCMDC-134464	-28	TCMDC-135475	42	TCMDC-136485	-12
TCMDC-133462	-24	TCMDC-134465	83	TCMDC-135476	77	TCMDC-136486	60
TCMDC-133463	-2	TCMDC-134466	-100	TCMDC-135477	59	TCMDC-136487	89

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133464	31	TCMDC-134467	-61	TCMDC-135478	99	TCMDC-136488	3
TCMDC-133465	24	TCMDC-134468	-12	TCMDC-135479	-29	TCMDC-136489	35
TCMDC-133466	0	TCMDC-134469	-86	TCMDC-135480	4	TCMDC-136490	-11
TCMDC-133467	10	TCMDC-134470	63	TCMDC-135481	93	TCMDC-136491	13
TCMDC-133468	-75	TCMDC-134471	-62	TCMDC-135482	91	TCMDC-136492	-28
TCMDC-133469	5	TCMDC-134472	-106	TCMDC-135483	86	TCMDC-136493	-46
TCMDC-133470	44	TCMDC-134474	-155	TCMDC-135484	10	TCMDC-136494	32
TCMDC-133471	-9	TCMDC-134475	53	TCMDC-135485	17	TCMDC-136495	-28
TCMDC-133472	47	TCMDC-134476	64	TCMDC-135486	73	TCMDC-136496	-19
TCMDC-133473	0	TCMDC-134477	93	TCMDC-135487	8	TCMDC-136497	-2
TCMDC-133474	37	TCMDC-134478	-50	TCMDC-135488	21	TCMDC-136498	51
TCMDC-133475	14	TCMDC-134479	-2	TCMDC-135489	-4	TCMDC-136499	11
TCMDC-133476	48	TCMDC-134480	4	TCMDC-135490	-10	TCMDC-136500	-1
TCMDC-133477	96	TCMDC-134481	40	TCMDC-135491	12	TCMDC-136501	53
TCMDC-133478	83	TCMDC-134482	17	TCMDC-135492	-21	TCMDC-136502	74
TCMDC-133479	58	TCMDC-134483	54	TCMDC-135493	99	TCMDC-136503	-39
TCMDC-133480	74	TCMDC-134484	54	TCMDC-135494	69	TCMDC-136504	-6
TCMDC-133481	-19	TCMDC-134485	50	TCMDC-135495	83	TCMDC-136505	-58
TCMDC-133482	49	TCMDC-134486	49	TCMDC-135496	103	TCMDC-136506	104
TCMDC-133483	37	TCMDC-134487	-63	TCMDC-135497	70	TCMDC-136507	9
TCMDC-133484	72	TCMDC-134488	14	TCMDC-135498	62	TCMDC-136508	-42
TCMDC-133485	-151	TCMDC-134489	34	TCMDC-135499	45	TCMDC-136509	88
TCMDC-133486	-42	TCMDC-134490	87	TCMDC-135500	93	TCMDC-136510	53
TCMDC-133487	29	TCMDC-134491	-142	TCMDC-135501	-5	TCMDC-136511	110
TCMDC-133488	-111	TCMDC-134492	12	TCMDC-135502	15	TCMDC-136512	106
TCMDC-133489	-116	TCMDC-134493	9	TCMDC-135503	-5	TCMDC-136513	52
TCMDC-133490	-127	TCMDC-134494	3	TCMDC-135504	-25	TCMDC-136514	37
TCMDC-133491	-125	TCMDC-134495	31	TCMDC-135505	92	TCMDC-136515	4
TCMDC-133492	-92	TCMDC-134496	11	TCMDC-135506	38	TCMDC-136516	-15
TCMDC-133493	-78	TCMDC-134497	31	TCMDC-135507	40	TCMDC-136517	51
TCMDC-133494	-157	TCMDC-134498	112	TCMDC-135508	-159	TCMDC-136518	55
TCMDC-133495	-150	TCMDC-134499	21	TCMDC-135509	18	TCMDC-136519	106
TCMDC-133496	-227	TCMDC-134500	23	TCMDC-135510	45	TCMDC-136520	62
TCMDC-133497	-108	TCMDC-134501	1	TCMDC-135511	-20	TCMDC-136521	-14
TCMDC-133498	-376	TCMDC-134502	-16	TCMDC-135512	9	TCMDC-136522	-62
TCMDC-133499	-52	TCMDC-134503	16	TCMDC-135513	62	TCMDC-136523	25
TCMDC-133500	-136	TCMDC-134504	30	TCMDC-135514	-4	TCMDC-136524	29
TCMDC-133501	-19	TCMDC-134505	76	TCMDC-135515	71	TCMDC-136525	-32
TCMDC-133502	-44	TCMDC-134506	-5	TCMDC-135516	-16	TCMDC-136526	85
TCMDC-133503	-24	TCMDC-134507	-9	TCMDC-135517	-34	TCMDC-136527	14
TCMDC-133504	5	TCMDC-134508	-1	TCMDC-135518	16	TCMDC-136528	44
TCMDC-133505	-47	TCMDC-134509	-10	TCMDC-135519	-9	TCMDC-136529	-83
TCMDC-133506	-102	TCMDC-134510	-34	TCMDC-135520	57	TCMDC-136530	-82
TCMDC-133507	-109	TCMDC-134511	-89	TCMDC-135521	-11	TCMDC-136531	-41
TCMDC-133508	-91	TCMDC-134512	6	TCMDC-135522	-2	TCMDC-136532	-68
TCMDC-133509	-119	TCMDC-134513	45	TCMDC-135523	-37	TCMDC-136533	40
TCMDC-133510	-90	TCMDC-134514	41	TCMDC-135524	21	TCMDC-136534	71
TCMDC-133511	-86	TCMDC-134515	-2	TCMDC-135525	-62	TCMDC-136535	-73
TCMDC-133512	-95	TCMDC-134516	70	TCMDC-135526	-38	TCMDC-136536	-154
TCMDC-133513	-36	TCMDC-134517	-16	TCMDC-135527	-79	TCMDC-136537	107

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133514	-74	TCMDC-134518	-25	TCMDC-135528	-144	TCMDC-136538	2
TCMDC-133515	-129	TCMDC-134519	59	TCMDC-135529	-24	TCMDC-136539	30
TCMDC-133516	-91	TCMDC-134520	90	TCMDC-135530	22	TCMDC-136540	-16
TCMDC-133517	-102	TCMDC-134521	-20	TCMDC-135531	15	TCMDC-136541	12
TCMDC-133518	-101	TCMDC-134522	-7	TCMDC-135532	49	TCMDC-136542	-2
TCMDC-133519	-95	TCMDC-134523	43	TCMDC-135533	95	TCMDC-136543	27
TCMDC-133520	-83	TCMDC-134524	23	TCMDC-135534	60	TCMDC-136544	35
TCMDC-133521	-133	TCMDC-134525	23	TCMDC-135535	2	TCMDC-136545	33
TCMDC-133522	-106	TCMDC-134526	-3	TCMDC-135536	25	TCMDC-136546	-4
TCMDC-133523	-116	TCMDC-134527	-17	TCMDC-135537	58	TCMDC-136547	23
TCMDC-133524	-151	TCMDC-134528	-41	TCMDC-135538	4	TCMDC-136548	-1
TCMDC-133525	-91	TCMDC-134529	29	TCMDC-135539	44	TCMDC-136549	6
TCMDC-133526	-67	TCMDC-134530	-24	TCMDC-135540	50	TCMDC-136550	22
TCMDC-133527	-65	TCMDC-134531	-13	TCMDC-135541	-19	TCMDC-136551	-9
TCMDC-133528	-63	TCMDC-134532	-27	TCMDC-135542	-36	TCMDC-136552	43
TCMDC-133529	66	TCMDC-134533	20	TCMDC-135543	-26	TCMDC-136553	54
TCMDC-133530	-73	TCMDC-134534	-14	TCMDC-135544	-187	TCMDC-136554	20
TCMDC-133531	-38	TCMDC-134535	25	TCMDC-135545	-11	TCMDC-136555	13
TCMDC-133532	73	TCMDC-134536	1	TCMDC-135546	74	TCMDC-136556	100
TCMDC-133533	57	TCMDC-134537	50	TCMDC-135547	2	TCMDC-136557	2
TCMDC-133534	-16	TCMDC-134538	-6	TCMDC-135548	-25	TCMDC-136558	-4
TCMDC-133535	84	TCMDC-134539	-28	TCMDC-135549	-33	TCMDC-136559	47
TCMDC-133536	-31	TCMDC-134540	-44	TCMDC-135550	-49	TCMDC-136560	98
TCMDC-133537	9	TCMDC-134541	71	TCMDC-135551	19	TCMDC-136561	53
TCMDC-133538	80	TCMDC-134542	0	TCMDC-135552	10	TCMDC-136562	73
TCMDC-133539	8	TCMDC-134543	58	TCMDC-135553	73	TCMDC-136563	62
TCMDC-133540	12	TCMDC-134544	26	TCMDC-135554	40	TCMDC-136564	30
TCMDC-133541	77	TCMDC-134545	-2	TCMDC-135555	-2	TCMDC-136565	4
TCMDC-133542	-58	TCMDC-134546	13	TCMDC-135556	-59	TCMDC-136566	10
TCMDC-133543	-1	TCMDC-134547	16	TCMDC-135557	-6	TCMDC-136567	-8
TCMDC-133544	37	TCMDC-134548	52	TCMDC-135558	14	TCMDC-136568	-28
TCMDC-133545	7	TCMDC-134549	-2	TCMDC-135559	-11	TCMDC-136569	-33
TCMDC-133546	52	TCMDC-134550	-57	TCMDC-135560	20	TCMDC-136570	7
TCMDC-133547	95	TCMDC-134551	41	TCMDC-135561	98	TCMDC-136571	-23
TCMDC-133548	-86	TCMDC-134552	-6	TCMDC-135562	-30	TCMDC-136572	-6
TCMDC-133549	-38	TCMDC-134553	-14	TCMDC-135563	33	TCMDC-136573	-70
TCMDC-133550	53	TCMDC-134554	-8	TCMDC-135564	-20	TCMDC-136574	9
TCMDC-133551	-2	TCMDC-134555	-59	TCMDC-135565	-13	TCMDC-136575	6
TCMDC-133552	-157	TCMDC-134556	-25	TCMDC-135566	-3	TCMDC-136576	-29
TCMDC-133553	-50	TCMDC-134557	-5	TCMDC-135567	-73	TCMDC-136578	-38
TCMDC-133554	15	TCMDC-134558	-9	TCMDC-135568	-27	TCMDC-136579	19
TCMDC-133555	-61	TCMDC-134559	4	TCMDC-135569	-114	TCMDC-136580	-41
TCMDC-133556	116	TCMDC-134560	26	TCMDC-135570	-89	TCMDC-136581	-55
TCMDC-133557	13	TCMDC-134561	14	TCMDC-135571	91	TCMDC-136582	10
TCMDC-133558	-29	TCMDC-134562	29	TCMDC-135572	99	TCMDC-136583	0
TCMDC-133559	26	TCMDC-134563	104	TCMDC-135573	-39	TCMDC-136584	27
TCMDC-133560	-7	TCMDC-134564	-10	TCMDC-135574	-2	TCMDC-136585	-14
TCMDC-133561	-9	TCMDC-134565	29	TCMDC-135575	27	TCMDC-136586	-39
TCMDC-133562	-11	TCMDC-134566	25	TCMDC-135576	42	TCMDC-136587	31
TCMDC-133563	102	TCMDC-134567	5	TCMDC-135577	44	TCMDC-136588	31

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133564	-22	TCMDC-134568	-10	TCMDC-135578	33	TCMDC-136589	-7
TCMDC-133565	5	TCMDC-134569	55	TCMDC-135579	87	TCMDC-136590	5
TCMDC-133566	-6	TCMDC-134570	-19	TCMDC-135580	41	TCMDC-136591	23
TCMDC-133567	-13	TCMDC-134571	-30	TCMDC-135581	51	TCMDC-136592	-13
TCMDC-133568	-14	TCMDC-134572	-9	TCMDC-135582	31	TCMDC-136593	10
TCMDC-133569	-8	TCMDC-134573	6	TCMDC-135583	19	TCMDC-136594	-18
TCMDC-133570	-24	TCMDC-134574	1	TCMDC-135584	37	TCMDC-136595	-79
TCMDC-133571	-34	TCMDC-134575	41	TCMDC-135585	31	TCMDC-136596	-49
TCMDC-133572	2	TCMDC-134576	-22	TCMDC-135586	11	TCMDC-136597	-20
TCMDC-133573	-92	TCMDC-134577	-18	TCMDC-135587	21	TCMDC-136598	-1
TCMDC-133574	-9	TCMDC-134578	39	TCMDC-135588	-41	TCMDC-136599	30
TCMDC-133575	4	TCMDC-134579	-1	TCMDC-135589	38	TCMDC-136600	46
TCMDC-133576	-20	TCMDC-134580	-232	TCMDC-135590	72	TCMDC-136601	2
TCMDC-133577	53	TCMDC-134581	-57	TCMDC-135591	24	TCMDC-136602	71
TCMDC-133578	40	TCMDC-134582	6	TCMDC-135592	10	TCMDC-136603	9
TCMDC-133579	-24	TCMDC-134583	18	TCMDC-135593	-8	TCMDC-136604	-36
TCMDC-133580	-6	TCMDC-134584	4	TCMDC-135594	25	TCMDC-136605	-26
TCMDC-133581	2	TCMDC-134585	1	TCMDC-135595	81	TCMDC-136606	-21
TCMDC-133582	-8	TCMDC-134586	25	TCMDC-135596	54	TCMDC-136607	79
TCMDC-133583	-30	TCMDC-134587	10	TCMDC-135597	65	TCMDC-136608	-210
TCMDC-133584	-24	TCMDC-134588	7	TCMDC-135598	20	TCMDC-136609	103
TCMDC-133585	-8	TCMDC-134589	-26	TCMDC-135599	28	TCMDC-136610	49
TCMDC-133586	-5	TCMDC-134590	17	TCMDC-135600	78	TCMDC-136611	-4
TCMDC-133587	55	TCMDC-134591	25	TCMDC-135601	8	TCMDC-136612	-1
TCMDC-133588	13	TCMDC-134592	24	TCMDC-135602	30	TCMDC-136613	87
TCMDC-133589	5	TCMDC-134593	-56	TCMDC-135603	32	TCMDC-136614	67
TCMDC-133590	-58	TCMDC-134594	8	TCMDC-135604	12	TCMDC-136615	63
TCMDC-133591	-13	TCMDC-134595	90	TCMDC-135605	29	TCMDC-136616	-22
TCMDC-133592	-45	TCMDC-134596	9	TCMDC-135606	38	TCMDC-136617	24
TCMDC-133593	18	TCMDC-134597	-18	TCMDC-135607	42	TCMDC-136618	-25
TCMDC-133594	-14	TCMDC-134598	14	TCMDC-135608	74	TCMDC-136619	13
TCMDC-133595	4	TCMDC-134599	48	TCMDC-135609	54	TCMDC-136620	94
TCMDC-133596	19	TCMDC-134600	13	TCMDC-135610	57	TCMDC-136621	-172
TCMDC-133597	35	TCMDC-134601	9	TCMDC-135611	2	TCMDC-136622	63
TCMDC-133598	2	TCMDC-134602	6	TCMDC-135612	35	TCMDC-136623	-63
TCMDC-133599	11	TCMDC-134603	8	TCMDC-135613	43	TCMDC-136624	-52
TCMDC-133600	-9	TCMDC-134604	5	TCMDC-135614	45	TCMDC-136625	-7
TCMDC-133601	-9	TCMDC-134605	19	TCMDC-135615	18	TCMDC-136626	13
TCMDC-133602	-32	TCMDC-134606	7	TCMDC-135616	16	TCMDC-136627	4
TCMDC-133603	-76	TCMDC-134607	21	TCMDC-135617	46	TCMDC-136628	-91
TCMDC-133604	-33	TCMDC-134608	8	TCMDC-135618	24	TCMDC-136629	58
TCMDC-133605	-89	TCMDC-134609	14	TCMDC-135619	77	TCMDC-136630	-10
TCMDC-133606	-36	TCMDC-134610	15	TCMDC-135620	12	TCMDC-136631	-132
TCMDC-133607	11	TCMDC-134611	40	TCMDC-135621	-16	TCMDC-136632	-68
TCMDC-133608	-26	TCMDC-134612	-55	TCMDC-135622	3	TCMDC-136633	14
TCMDC-133609	-14	TCMDC-134613	8	TCMDC-135623	25	TCMDC-136634	-1
TCMDC-133610	-17	TCMDC-134614	-30	TCMDC-135624	3	TCMDC-136635	-43
TCMDC-133611	-20	TCMDC-134615	-27	TCMDC-135625	-15	TCMDC-136636	-66
TCMDC-133612	-10	TCMDC-134616	-66	TCMDC-135626	19	TCMDC-136637	53
TCMDC-133613	31	TCMDC-134617	-46	TCMDC-135627	76	TCMDC-136638	83

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133614	-3	TCMDC-134618	76	TCMDC-135628	-49	TCMDC-136639	-87
TCMDC-133615	-63	TCMDC-134619	-12	TCMDC-135629	-23	TCMDC-136640	-15
TCMDC-133616	-48	TCMDC-134620	-12	TCMDC-135630	-64	TCMDC-136641	64
TCMDC-133617	-60	TCMDC-134621	-22	TCMDC-135631	-74	TCMDC-136642	95
TCMDC-133618	-6	TCMDC-134623	-9	TCMDC-135632	-28	TCMDC-136643	-21
TCMDC-133619	-40	TCMDC-134624	6	TCMDC-135633	-62	TCMDC-136644	-55
TCMDC-133620	1	TCMDC-134625	40	TCMDC-135634	-10	TCMDC-136645	74
TCMDC-133621	-9	TCMDC-134626	3	TCMDC-135635	0	TCMDC-136646	-7
TCMDC-133622	-18	TCMDC-134627	0	TCMDC-135636	40	TCMDC-136647	-2
TCMDC-133623	58	TCMDC-134628	36	TCMDC-135637	25	TCMDC-136648	-39
TCMDC-133624	0	TCMDC-134629	28	TCMDC-135638	38	TCMDC-136649	15
TCMDC-133625	-1	TCMDC-134630	-31	TCMDC-135639	75	TCMDC-136650	61
TCMDC-133626	-44	TCMDC-134631	-3	TCMDC-135640	-43	TCMDC-136651	10
TCMDC-133627	-76	TCMDC-134632	-23	TCMDC-135641	20	TCMDC-136652	68
TCMDC-133628	39	TCMDC-134633	21	TCMDC-135642	19	TCMDC-136653	20
TCMDC-133629	-91	TCMDC-134634	26	TCMDC-135643	34	TCMDC-136654	103
TCMDC-133630	-29	TCMDC-134635	15	TCMDC-135644	-33	TCMDC-136655	1
TCMDC-133631	2	TCMDC-134636	6	TCMDC-135645	-1	TCMDC-136656	103
TCMDC-133632	-30	TCMDC-134637	36	TCMDC-135646	48	TCMDC-136658	-13
TCMDC-133633	30	TCMDC-134638	9	TCMDC-135647	16	TCMDC-136659	-53
TCMDC-133634	-31	TCMDC-134639	-13	TCMDC-135648	29	TCMDC-136660	12
TCMDC-133635	27	TCMDC-134640	34	TCMDC-135649	39	TCMDC-136661	75
TCMDC-133636	30	TCMDC-134641	12	TCMDC-135650	67	TCMDC-136662	75
TCMDC-133637	-20	TCMDC-134642	92	TCMDC-135651	-23	TCMDC-136663	9
TCMDC-133638	8	TCMDC-134643	32	TCMDC-135652	61	TCMDC-136664	-1
TCMDC-133639	-6	TCMDC-134644	5	TCMDC-135653	34	TCMDC-136665	-55
TCMDC-133640	-1	TCMDC-134645	-1	TCMDC-135654	77	TCMDC-136666	-36
TCMDC-133641	-26	TCMDC-134646	4	TCMDC-135655	67	TCMDC-136667	-1
TCMDC-133642	41	TCMDC-134647	-2	TCMDC-135656	74	TCMDC-136668	23
TCMDC-133643	11	TCMDC-134648	44	TCMDC-135657	61	TCMDC-136669	45
TCMDC-133644	-56	TCMDC-134649	68	TCMDC-135658	32	TCMDC-136670	46
TCMDC-133645	-48	TCMDC-134650	72	TCMDC-135659	47	TCMDC-136671	-20
TCMDC-133646	-28	TCMDC-134651	21	TCMDC-135660	19	TCMDC-136673	81
TCMDC-133647	-25	TCMDC-134652	4	TCMDC-135661	11	TCMDC-136674	20
TCMDC-133648	42	TCMDC-134653	66	TCMDC-135662	17	TCMDC-136675	53
TCMDC-133649	10	TCMDC-134654	-65	TCMDC-135663	-4	TCMDC-136676	39
TCMDC-133650	-3	TCMDC-134655	18	TCMDC-135664	7	TCMDC-136677	50
TCMDC-133651	28	TCMDC-134656	0	TCMDC-135665	34	TCMDC-136678	107
TCMDC-133652	12	TCMDC-134657	-9	TCMDC-135666	6	TCMDC-136679	24
TCMDC-133653	-4	TCMDC-134658	-35	TCMDC-135667	14	TCMDC-136680	-25
TCMDC-133654	6	TCMDC-134659	-33	TCMDC-135668	-53	TCMDC-136681	35
TCMDC-133655	-21	TCMDC-134660	43	TCMDC-135669	-25	TCMDC-136682	21
TCMDC-133656	1	TCMDC-134661	-14	TCMDC-135670	-136	TCMDC-136683	53
TCMDC-133657	-15	TCMDC-134662	12	TCMDC-135671	-11	TCMDC-136684	105
TCMDC-133658	-14	TCMDC-134663	-1	TCMDC-135672	90	TCMDC-136685	62
TCMDC-133659	11	TCMDC-134664	-36	TCMDC-135673	31	TCMDC-136686	45
TCMDC-133660	-3	TCMDC-134665	13	TCMDC-135674	32	TCMDC-136687	45
TCMDC-133661	39	TCMDC-134666	85	TCMDC-135675	-11	TCMDC-136688	73
TCMDC-133662	-8	TCMDC-134667	3	TCMDC-135676	67	TCMDC-136689	-1
TCMDC-133663	-4	TCMDC-134668	10	TCMDC-135677	60	TCMDC-136690	11

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133664	6	TCMDC-134669	13	TCMDC-135678	71	TCMDC-136691	25
TCMDC-133665	-28	TCMDC-134670	106	TCMDC-135679	9	TCMDC-136692	8
TCMDC-133666	-22	TCMDC-134671	11	TCMDC-135680	-2	TCMDC-136693	13
TCMDC-133667	9	TCMDC-134672	44	TCMDC-135681	53	TCMDC-136694	37
TCMDC-133668	7	TCMDC-134673	-9	TCMDC-135682	82	TCMDC-136695	39
TCMDC-133669	-12	TCMDC-134674	76	TCMDC-135683	59	TCMDC-136696	-18
TCMDC-133670	65	TCMDC-134675	20	TCMDC-135684	-135	TCMDC-136697	87
TCMDC-133671	8	TCMDC-134676	26	TCMDC-135685	35	TCMDC-136698	-17
TCMDC-133672	-63	TCMDC-134677	5	TCMDC-135686	9	TCMDC-136699	4
TCMDC-133673	-20	TCMDC-134678	-2	TCMDC-135687	11	TCMDC-136700	4
TCMDC-133674	-14	TCMDC-134679	29	TCMDC-135688	1	TCMDC-136701	2
TCMDC-133675	7	TCMDC-134680	-43	TCMDC-135689	3	TCMDC-136702	4
TCMDC-133676	-73	TCMDC-134681	-7	TCMDC-135690	-1	TCMDC-136703	12
TCMDC-133677	17	TCMDC-134682	20	TCMDC-135691	8	TCMDC-136704	40
TCMDC-133678	5	TCMDC-134683	70	TCMDC-135692	29	TCMDC-136705	53
TCMDC-133679	-5	TCMDC-134684	107	TCMDC-135693	26	TCMDC-136706	82
TCMDC-133680	-21	TCMDC-134685	5	TCMDC-135694	24	TCMDC-136707	12
TCMDC-133681	-40	TCMDC-134686	20	TCMDC-135695	-8	TCMDC-136708	-33
TCMDC-133682	-15	TCMDC-134687	70	TCMDC-135696	-68	TCMDC-136709	32
TCMDC-133683	0	TCMDC-134688	-1	TCMDC-135697	-139	TCMDC-136710	-26
TCMDC-133684	-26	TCMDC-134689	4	TCMDC-135698	-25	TCMDC-136711	4
TCMDC-133685	-6	TCMDC-134690	127	TCMDC-135699	-69	TCMDC-136712	6
TCMDC-133686	-82	TCMDC-134691	27	TCMDC-135700	-42	TCMDC-136713	17
TCMDC-133687	-59	TCMDC-134692	64	TCMDC-135701	-65	TCMDC-136714	12
TCMDC-133688	-7	TCMDC-134693	84	TCMDC-135702	-18	TCMDC-136715	-13
TCMDC-133689	-37	TCMDC-134694	77	TCMDC-135703	-1	TCMDC-136716	-21
TCMDC-133690	-53	TCMDC-134695	13	TCMDC-135704	-73	TCMDC-136717	93
TCMDC-133691	25	TCMDC-134696	8	TCMDC-135705	-24	TCMDC-136718	109
TCMDC-133692	75	TCMDC-134697	51	TCMDC-135706	-59	TCMDC-136719	118
TCMDC-133693	-20	TCMDC-134698	-90	TCMDC-135707	-32	TCMDC-136720	98
TCMDC-133694	-17	TCMDC-134699	33	TCMDC-135708	-56	TCMDC-136721	9
TCMDC-133695	-12	TCMDC-134700	9	TCMDC-135709	-23	TCMDC-136722	43
TCMDC-133696	-5	TCMDC-134701	29	TCMDC-135710	-62	TCMDC-136723	-23
TCMDC-133697	-9	TCMDC-134702	86	TCMDC-135711	59	TCMDC-136724	-14
TCMDC-133698	-2	TCMDC-134703	94	TCMDC-135712	12	TCMDC-136725	5
TCMDC-133699	11	TCMDC-134704	-54	TCMDC-135713	-51	TCMDC-136726	0
TCMDC-133700	-87	TCMDC-134705	-51	TCMDC-135714	-48	TCMDC-136727	103
TCMDC-133701	-4	TCMDC-134706	15	TCMDC-135715	-53	TCMDC-136728	-9
TCMDC-133702	-59	TCMDC-134707	16	TCMDC-135716	-44	TCMDC-136729	-65
TCMDC-133703	-9	TCMDC-134708	-7	TCMDC-135717	-32	TCMDC-136730	99
TCMDC-133704	-19	TCMDC-134709	-30	TCMDC-135718	-36	TCMDC-136731	63
TCMDC-133705	12	TCMDC-134710	2	TCMDC-135719	-2	TCMDC-136732	-35
TCMDC-133706	-10	TCMDC-134711	29	TCMDC-135720	-54	TCMDC-136733	-38
TCMDC-133707	110	TCMDC-134712	15	TCMDC-135721	-54	TCMDC-136734	-19
TCMDC-133708	9	TCMDC-134713	-31	TCMDC-135722	-13	TCMDC-136735	-4
TCMDC-133709	18	TCMDC-134714	-43	TCMDC-135723	-20	TCMDC-136736	-11
TCMDC-133710	14	TCMDC-134715	75	TCMDC-135724	-62	TCMDC-136737	-65
TCMDC-133711	13	TCMDC-134716	96	TCMDC-135725	-48	TCMDC-136738	50
TCMDC-133712	10	TCMDC-134717	103	TCMDC-135726	-46	TCMDC-136739	-17
TCMDC-133713	37	TCMDC-134718	90	TCMDC-135727	-63	TCMDC-136740	104

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133714	60	TCMDC-134719	95	TCMDC-135728	5	TCMDC-136741	0
TCMDC-133715	17	TCMDC-134720	79	TCMDC-135729	-21	TCMDC-136742	-166
TCMDC-133716	71	TCMDC-134721	80	TCMDC-135730	1	TCMDC-136743	-28
TCMDC-133717	28	TCMDC-134722	-4	TCMDC-135731	4	TCMDC-136744	-20
TCMDC-133718	107	TCMDC-134723	-9	TCMDC-135732	-4	TCMDC-136745	-12
TCMDC-133719	-74	TCMDC-134724	-14	TCMDC-135733	4	TCMDC-136746	-133
TCMDC-133720	8	TCMDC-134725	48	TCMDC-135734	-56	TCMDC-136747	-27
TCMDC-133721	43	TCMDC-134726	86	TCMDC-135735	-28	TCMDC-136748	-45
TCMDC-133722	18	TCMDC-134727	73	TCMDC-135736	93	TCMDC-136749	-14
TCMDC-133723	-4	TCMDC-134728	77	TCMDC-135737	23	TCMDC-136750	-11
TCMDC-133724	29	TCMDC-134729	76	TCMDC-135738	-18	TCMDC-136751	9
TCMDC-133725	-4	TCMDC-134730	9	TCMDC-135739	59	TCMDC-136752	-25
TCMDC-133726	30	TCMDC-134731	17	TCMDC-135740	8	TCMDC-136753	4
TCMDC-133727	92	TCMDC-134732	40	TCMDC-135741	93	TCMDC-136754	-3
TCMDC-133728	0	TCMDC-134733	-3	TCMDC-135742	-95	TCMDC-136755	1
TCMDC-133729	61	TCMDC-134734	-22	TCMDC-135743	-41	TCMDC-136756	64
TCMDC-133730	-4	TCMDC-134735	6	TCMDC-135744	-50	TCMDC-136757	-17
TCMDC-133731	29	TCMDC-134736	-3	TCMDC-135745	-39	TCMDC-136758	45
TCMDC-133732	-5	TCMDC-134737	-10	TCMDC-135746	-26	TCMDC-136759	13
TCMDC-133733	-8	TCMDC-134738	-5	TCMDC-135747	-47	TCMDC-136760	25
TCMDC-133734	-18	TCMDC-134739	-4	TCMDC-135748	-7	TCMDC-136761	-45
TCMDC-133735	-22	TCMDC-134740	5	TCMDC-135749	-37	TCMDC-136762	21
TCMDC-133736	-34	TCMDC-134741	-17	TCMDC-135750	-25	TCMDC-136763	-16
TCMDC-133737	-11	TCMDC-134742	-5	TCMDC-135751	-53	TCMDC-136764	20
TCMDC-133738	13	TCMDC-134743	-20	TCMDC-135752	-20	TCMDC-136765	62
TCMDC-133739	25	TCMDC-134744	62	TCMDC-135753	28	TCMDC-136766	59
TCMDC-133740	-2	TCMDC-134745	81	TCMDC-135754	-59	TCMDC-136767	-1
TCMDC-133741	28	TCMDC-134746	109	TCMDC-135755	-46	TCMDC-136768	36
TCMDC-133742	4	TCMDC-134747	122	TCMDC-135756	-56	TCMDC-136769	73
TCMDC-133743	2	TCMDC-134748	76	TCMDC-135757	8	TCMDC-136770	-28
TCMDC-133744	29	TCMDC-134749	53	TCMDC-135758	79	TCMDC-136771	-6
TCMDC-133745	-6	TCMDC-134750	-9	TCMDC-135759	-48	TCMDC-136773	-17
TCMDC-133746	33	TCMDC-134751	-31	TCMDC-135760	-3	TCMDC-136774	1
TCMDC-133747	-16	TCMDC-134752	42	TCMDC-135761	-59	TCMDC-136775	3
TCMDC-133748	-13	TCMDC-134753	-41	TCMDC-135762	-47	TCMDC-136776	5
TCMDC-133749	43	TCMDC-134754	83	TCMDC-135763	1	TCMDC-136777	4
TCMDC-133750	25	TCMDC-134755	32	TCMDC-135764	-4	TCMDC-136778	6
TCMDC-133751	2	TCMDC-134756	40	TCMDC-135765	82	TCMDC-136779	1
TCMDC-133752	8	TCMDC-134757	13	TCMDC-135766	-7	TCMDC-136780	-4
TCMDC-133753	15	TCMDC-134758	29	TCMDC-135767	24	TCMDC-136781	-6
TCMDC-133754	20	TCMDC-134759	77	TCMDC-135768	-181	TCMDC-136782	18
TCMDC-133755	23	TCMDC-134760	36	TCMDC-135769	-109	TCMDC-136783	22
TCMDC-133756	-7	TCMDC-134761	40	TCMDC-135770	-94	TCMDC-136784	27
TCMDC-133757	51	TCMDC-134762	20	TCMDC-135771	16	TCMDC-136785	-2
TCMDC-133758	44	TCMDC-134763	23	TCMDC-135772	9	TCMDC-136786	-17
TCMDC-133759	-2	TCMDC-134764	-38	TCMDC-135773	81	TCMDC-136787	26
TCMDC-133760	23	TCMDC-134765	-44	TCMDC-135774	47	TCMDC-136788	44
TCMDC-133761	61	TCMDC-134766	7	TCMDC-135775	-31	TCMDC-136789	96
TCMDC-133762	42	TCMDC-134767	-31	TCMDC-135776	8	TCMDC-136790	60
TCMDC-133763	12	TCMDC-134768	-55	TCMDC-135777	-15	TCMDC-136791	31

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133764	11	TCMDC-134769	-47	TCMDC-135778	-15	TCMDC-136792	-26
TCMDC-133765	4	TCMDC-134770	41	TCMDC-135779	22	TCMDC-136793	25
TCMDC-133766	-1	TCMDC-134771	71	TCMDC-135780	-66	TCMDC-136794	70
TCMDC-133767	6	TCMDC-134772	51	TCMDC-135781	-15	TCMDC-136795	100
TCMDC-133768	-9	TCMDC-134773	76	TCMDC-135782	6	TCMDC-136796	55
TCMDC-133769	78	TCMDC-134774	120	TCMDC-135783	-10	TCMDC-136797	-6
TCMDC-133770	-53	TCMDC-134775	70	TCMDC-135784	30	TCMDC-136798	11
TCMDC-133771	-20	TCMDC-134776	144	TCMDC-135785	-6	TCMDC-136799	-3
TCMDC-133772	-65	TCMDC-134777	64	TCMDC-135786	29	TCMDC-136800	57
TCMDC-133773	-60	TCMDC-134778	32	TCMDC-135787	58	TCMDC-136801	-30
TCMDC-133774	-80	TCMDC-134779	68	TCMDC-135788	34	TCMDC-136802	19
TCMDC-133775	-50	TCMDC-134780	99	TCMDC-135789	86	TCMDC-136803	-37
TCMDC-133776	-28	TCMDC-134781	71	TCMDC-135790	58	TCMDC-136804	-43
TCMDC-133777	-28	TCMDC-134782	64	TCMDC-135791	-73	TCMDC-136805	-65
TCMDC-133778	7	TCMDC-134783	45	TCMDC-135792	-7	TCMDC-136806	-16
TCMDC-133779	20	TCMDC-134784	110	TCMDC-135793	-21	TCMDC-136807	5
TCMDC-133780	16	TCMDC-134785	98	TCMDC-135794	-10	TCMDC-136808	13
TCMDC-133781	36	TCMDC-134786	104	TCMDC-135795	66	TCMDC-136809	-8
TCMDC-133782	-9	TCMDC-134787	66	TCMDC-135796	65	TCMDC-136810	-7
TCMDC-133783	12	TCMDC-134788	67	TCMDC-135797	26	TCMDC-136811	-23
TCMDC-133784	-2	TCMDC-134789	65	TCMDC-135798	-15	TCMDC-136812	13
TCMDC-133785	16	TCMDC-134790	26	TCMDC-135799	13	TCMDC-136813	-34
TCMDC-133786	15	TCMDC-134791	99	TCMDC-135800	28	TCMDC-136814	-93
TCMDC-133787	28	TCMDC-134792	53	TCMDC-135801	46	TCMDC-136815	21
TCMDC-133788	4	TCMDC-134793	11	TCMDC-135802	54	TCMDC-136816	11
TCMDC-133789	17	TCMDC-134794	46	TCMDC-135803	56	TCMDC-136817	-16
TCMDC-133790	79	TCMDC-134795	48	TCMDC-135804	37	TCMDC-136818	-5
TCMDC-133791	-5	TCMDC-134796	48	TCMDC-135805	-9	TCMDC-136819	-16
TCMDC-133792	8	TCMDC-134797	11	TCMDC-135806	67	TCMDC-136820	6
TCMDC-133793	29	TCMDC-134798	31	TCMDC-135809	-31	TCMDC-136821	25
TCMDC-133794	34	TCMDC-134799	42	TCMDC-135810	8	TCMDC-136822	-43
TCMDC-133795	74	TCMDC-134800	77	TCMDC-135811	-1	TCMDC-136823	57
TCMDC-133796	-13	TCMDC-134801	16	TCMDC-135812	-15	TCMDC-136824	-58
TCMDC-133797	9	TCMDC-134802	52	TCMDC-135813	-139	TCMDC-136825	33
TCMDC-133798	-18	TCMDC-134803	83	TCMDC-135814	52	TCMDC-136826	-36
TCMDC-133799	7	TCMDC-134804	37	TCMDC-135815	65	TCMDC-136827	76
TCMDC-133800	8	TCMDC-134805	-10	TCMDC-135816	35	TCMDC-136828	76
TCMDC-133801	-71	TCMDC-134806	64	TCMDC-135817	3	TCMDC-136829	6
TCMDC-133802	16	TCMDC-134807	30	TCMDC-135818	-154	TCMDC-136830	-5
TCMDC-133803	-6	TCMDC-134808	20	TCMDC-135819	53	TCMDC-136831	75
TCMDC-133804	0	TCMDC-134809	43	TCMDC-135820	41	TCMDC-136832	60
TCMDC-133805	-134	TCMDC-134810	63	TCMDC-135821	15	TCMDC-136833	-52
TCMDC-133806	10	TCMDC-134811	53	TCMDC-135822	50	TCMDC-136834	-43
TCMDC-133807	-41	TCMDC-134812	148	TCMDC-135823	-54	TCMDC-136835	11
TCMDC-133808	30	TCMDC-134813	64	TCMDC-135824	-52	TCMDC-136836	82
TCMDC-133809	65	TCMDC-134814	131	TCMDC-135825	-9	TCMDC-136837	-21
TCMDC-133810	32	TCMDC-134815	136	TCMDC-135826	40	TCMDC-136838	-52
TCMDC-133811	-114	TCMDC-134816	67	TCMDC-135827	15	TCMDC-136839	43
TCMDC-133812	-37	TCMDC-134817	63	TCMDC-135828	-3	TCMDC-136840	9
TCMDC-133813	-17	TCMDC-134818	72	TCMDC-135829	-8	TCMDC-136841	84

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133814	-59	TCMDC-134819	56	TCMDC-135830	19	TCMDC-136842	-23
TCMDC-133815	-15	TCMDC-134820	59	TCMDC-135831	-36	TCMDC-136843	-15
TCMDC-133816	-92	TCMDC-134821	41	TCMDC-135832	-50	TCMDC-136844	10
TCMDC-133817	-22	TCMDC-134822	52	TCMDC-135833	-83	TCMDC-136845	54
TCMDC-133818	13	TCMDC-134823	39	TCMDC-135834	-54	TCMDC-136846	20
TCMDC-133819	9	TCMDC-134824	64	TCMDC-135835	30	TCMDC-136847	84
TCMDC-133820	3	TCMDC-134825	42	TCMDC-135836	-48	TCMDC-136848	-30
TCMDC-133821	-17	TCMDC-134826	24	TCMDC-135837	79	TCMDC-136849	-20
TCMDC-133822	-7	TCMDC-134827	50	TCMDC-135838	-29	TCMDC-136850	-24
TCMDC-133823	-1	TCMDC-134828	39	TCMDC-135839	-51	TCMDC-136851	-1
TCMDC-133824	10	TCMDC-134829	-11	TCMDC-135840	1	TCMDC-136852	-49
TCMDC-133825	20	TCMDC-134830	-2	TCMDC-135841	88	TCMDC-136853	-50
TCMDC-133826	36	TCMDC-134831	2	TCMDC-135842	-12	TCMDC-136854	-3
TCMDC-133827	-10	TCMDC-134833	42	TCMDC-135843	15	TCMDC-136855	32
TCMDC-133828	-35	TCMDC-134834	-3	TCMDC-135844	-57	TCMDC-136856	6
TCMDC-133829	-32	TCMDC-134835	-44	TCMDC-135845	-48	TCMDC-136857	62
TCMDC-133830	16	TCMDC-134836	2	TCMDC-135846	-36	TCMDC-136858	-5
TCMDC-133831	-16	TCMDC-134837	38	TCMDC-135847	-55	TCMDC-136859	-20
TCMDC-133832	-9	TCMDC-134838	-5	TCMDC-135848	17	TCMDC-136860	-21
TCMDC-133833	-10	TCMDC-134839	-4	TCMDC-135849	85	TCMDC-136861	-24
TCMDC-133834	-3	TCMDC-134840	110	TCMDC-135850	10	TCMDC-136862	-37
TCMDC-133835	-4	TCMDC-134841	69	TCMDC-135851	-2	TCMDC-136863	-41
TCMDC-133836	-2	TCMDC-134842	29	TCMDC-135852	-12	TCMDC-136864	-13
TCMDC-133837	43	TCMDC-134843	-16	TCMDC-135853	140	TCMDC-136865	24
TCMDC-133838	62	TCMDC-134844	-44	TCMDC-135854	17	TCMDC-136866	-17
TCMDC-133839	50	TCMDC-134845	39	TCMDC-135855	10	TCMDC-136867	-1
TCMDC-133840	69	TCMDC-134846	9	TCMDC-135856	86	TCMDC-136868	-36
TCMDC-133841	98	TCMDC-134847	47	TCMDC-135857	95	TCMDC-136869	66
TCMDC-133842	104	TCMDC-134848	47	TCMDC-135858	109	TCMDC-136870	56
TCMDC-133843	53	TCMDC-134849	8	TCMDC-135859	42	TCMDC-136871	-1
TCMDC-133844	-10	TCMDC-134850	60	TCMDC-135860	23	TCMDC-136872	8
TCMDC-133845	7	TCMDC-134851	-15	TCMDC-135861	26	TCMDC-136873	85
TCMDC-133846	28	TCMDC-134852	-25	TCMDC-135862	14	TCMDC-136874	78
TCMDC-133847	76	TCMDC-134853	-7	TCMDC-135863	79	TCMDC-136875	11
TCMDC-133848	22	TCMDC-134854	-14	TCMDC-135864	29	TCMDC-136876	7
TCMDC-133849	42	TCMDC-134855	-19	TCMDC-135865	-18	TCMDC-136877	-32
TCMDC-133850	29	TCMDC-134856	16	TCMDC-135866	10	TCMDC-136878	-47
TCMDC-133851	67	TCMDC-134857	-8	TCMDC-135867	61	TCMDC-136879	66
TCMDC-133852	-23	TCMDC-134858	7	TCMDC-135868	50	TCMDC-136880	17
TCMDC-133853	40	TCMDC-134859	-16	TCMDC-135869	-23	TCMDC-136881	1
TCMDC-133854	67	TCMDC-134860	27	TCMDC-135870	-52	TCMDC-136882	63
TCMDC-133855	20	TCMDC-134861	55	TCMDC-135871	39	TCMDC-136883	20
TCMDC-133856	57	TCMDC-134862	100	TCMDC-135872	-6	TCMDC-136884	24
TCMDC-133857	76	TCMDC-134863	81	TCMDC-135873	-12	TCMDC-136885	-24
TCMDC-133858	97	TCMDC-134864	55	TCMDC-135874	3	TCMDC-136886	100
TCMDC-133859	94	TCMDC-134865	48	TCMDC-135875	13	TCMDC-136887	28
TCMDC-133860	-17	TCMDC-134866	73	TCMDC-135876	29	TCMDC-136888	37
TCMDC-133861	-55	TCMDC-134867	50	TCMDC-135877	12	TCMDC-136889	55
TCMDC-133862	95	TCMDC-134868	54	TCMDC-135878	49	TCMDC-136890	22
TCMDC-133863	93	TCMDC-134869	38	TCMDC-135879	55	TCMDC-136891	31

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133864	61	TCMDC-134870	55	TCMDC-135880	65	TCMDC-136892	34
TCMDC-133865	83	TCMDC-134871	95	TCMDC-135881	81	TCMDC-136893	72
TCMDC-133866	107	TCMDC-134872	26	TCMDC-135882	-3	TCMDC-136894	25
TCMDC-133867	-11	TCMDC-134873	40	TCMDC-135883	75	TCMDC-136895	-23
TCMDC-133868	102	TCMDC-134874	14	TCMDC-135884	25	TCMDC-136896	-20
TCMDC-133869	26	TCMDC-134875	-27	TCMDC-135885	80	TCMDC-136897	12
TCMDC-133870	15	TCMDC-134876	17	TCMDC-135886	94	TCMDC-136898	2
TCMDC-133871	-10	TCMDC-134877	54	TCMDC-135887	8	TCMDC-136899	16
TCMDC-133872	103	TCMDC-134878	89	TCMDC-135888	-3	TCMDC-136900	-1
TCMDC-133873	89	TCMDC-134879	65	TCMDC-135889	-22	TCMDC-136901	-10
TCMDC-133874	64	TCMDC-134880	47	TCMDC-135890	-23	TCMDC-136902	10
TCMDC-133875	73	TCMDC-134881	-19	TCMDC-135891	-18	TCMDC-136903	-25
TCMDC-133876	11	TCMDC-134882	29	TCMDC-135892	75	TCMDC-136904	83
TCMDC-133877	56	TCMDC-134883	59	TCMDC-135893	2	TCMDC-136905	6
TCMDC-133878	71	TCMDC-134884	14	TCMDC-135894	10	TCMDC-136906	-38
TCMDC-133879	58	TCMDC-134885	26	TCMDC-135895	0	TCMDC-136907	90
TCMDC-133880	59	TCMDC-134886	15	TCMDC-135896	-3	TCMDC-136908	79
TCMDC-133881	56	TCMDC-134887	22	TCMDC-135897	98	TCMDC-136909	71
TCMDC-133882	68	TCMDC-134888	19	TCMDC-135898	7	TCMDC-136910	0
TCMDC-133883	68	TCMDC-134889	-25	TCMDC-135899	-1	TCMDC-136911	12
TCMDC-133884	-40	TCMDC-134890	-6	TCMDC-135900	34	TCMDC-136912	21
TCMDC-133885	25	TCMDC-134891	-5	TCMDC-135901	122	TCMDC-136913	11
TCMDC-133886	-44	TCMDC-134892	-42	TCMDC-135902	25	TCMDC-136914	0
TCMDC-133887	3	TCMDC-134893	93	TCMDC-135903	-8	TCMDC-136915	16
TCMDC-133888	61	TCMDC-134894	-11	TCMDC-135904	-4	TCMDC-136916	-12
TCMDC-133889	85	TCMDC-134895	-74	TCMDC-135905	1	TCMDC-136917	8
TCMDC-133890	-8	TCMDC-134896	-22	TCMDC-135906	-53	TCMDC-136918	17
TCMDC-133891	104	TCMDC-134897	-16	TCMDC-135907	-26	TCMDC-136919	-28
TCMDC-133892	67	TCMDC-134898	-16	TCMDC-135908	-70	TCMDC-136920	35
TCMDC-133893	10	TCMDC-134899	35	TCMDC-135909	-18	TCMDC-136921	-28
TCMDC-133894	27	TCMDC-134900	10	TCMDC-135910	-24	TCMDC-136922	0
TCMDC-133895	-2	TCMDC-134901	3	TCMDC-135911	22	TCMDC-136923	8
TCMDC-133896	-18	TCMDC-134902	-13	TCMDC-135912	-17	TCMDC-136924	-6
TCMDC-133897	-56	TCMDC-134903	-29	TCMDC-135913	55	TCMDC-136925	-24
TCMDC-133898	93	TCMDC-134904	-27	TCMDC-135914	72	TCMDC-136926	86
TCMDC-133899	91	TCMDC-134905	49	TCMDC-135915	-4	TCMDC-136927	37
TCMDC-133900	28	TCMDC-134906	-1	TCMDC-135916	3	TCMDC-136928	77
TCMDC-133901	-1	TCMDC-134907	-1	TCMDC-135917	-8	TCMDC-136929	-11
TCMDC-133902	-19	TCMDC-134908	-12	TCMDC-135918	-13	TCMDC-136930	51
TCMDC-133903	95	TCMDC-134909	-97	TCMDC-135919	107	TCMDC-136931	-8
TCMDC-133904	49	TCMDC-134910	-40	TCMDC-135920	95	TCMDC-136932	-61
TCMDC-133905	-2	TCMDC-134911	-10	TCMDC-135921	-217	TCMDC-136933	1
TCMDC-133906	33	TCMDC-134912	-40	TCMDC-135922	-22	TCMDC-136934	64
TCMDC-133907	-114	TCMDC-134913	51	TCMDC-135923	15	TCMDC-136935	38
TCMDC-133908	90	TCMDC-134914	19	TCMDC-135924	11	TCMDC-136936	-12
TCMDC-133909	56	TCMDC-134915	86	TCMDC-135925	65	TCMDC-136937	92
TCMDC-133910	-144	TCMDC-134916	-56	TCMDC-135926	67	TCMDC-136938	-51
TCMDC-133911	-14	TCMDC-134917	-44	TCMDC-135927	69	TCMDC-136939	-25
TCMDC-133912	100	TCMDC-134918	-24	TCMDC-135928	11	TCMDC-136940	-13
TCMDC-133913	2	TCMDC-134919	-82	TCMDC-135929	-19	TCMDC-136941	12

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-133914	-56	TCMDC-134920	-76	TCMDC-135930	-29	TCMDC-136942	73
TCMDC-133915	-142	TCMDC-134921	-52	TCMDC-135931	-31	TCMDC-136943	10
TCMDC-133916	45	TCMDC-134922	-10	TCMDC-135932	88	TCMDC-136944	-5
TCMDC-133917	-6	TCMDC-134923	96	TCMDC-135933	52	TCMDC-136945	85
TCMDC-133918	6	TCMDC-134924	86	TCMDC-135934	14	TCMDC-136946	5
TCMDC-133919	95	TCMDC-134925	34	TCMDC-135935	84	TCMDC-136947	6
TCMDC-133920	106	TCMDC-134926	-30	TCMDC-135936	-15	TCMDC-136948	-28
TCMDC-133921	11	TCMDC-134927	-16	TCMDC-135937	-27	TCMDC-136949	10
TCMDC-133922	-15	TCMDC-134928	6	TCMDC-135938	-43	TCMDC-136950	-9
TCMDC-133923	107	TCMDC-134929	15	TCMDC-135939	-31	TCMDC-136951	17
TCMDC-133924	105	TCMDC-134930	-31	TCMDC-135940	15	TCMDC-136952	-24
TCMDC-133925	7	TCMDC-134931	31	TCMDC-135941	5	TCMDC-136953	6
TCMDC-133926	0	TCMDC-134932	-14	TCMDC-135942	-49	TCMDC-136954	11
TCMDC-133927	-51	TCMDC-134933	-5	TCMDC-135944	-35	TCMDC-136955	6
TCMDC-133928	-28	TCMDC-134934	-21	TCMDC-135945	35	TCMDC-136956	7
TCMDC-133929	114	TCMDC-134935	-102	TCMDC-135946	-7	TCMDC-136957	-5
TCMDC-133930	30	TCMDC-134936	-32	TCMDC-135947	102	TCMDC-136958	22
TCMDC-133931	7	TCMDC-134937	52	TCMDC-135948	12	TCMDC-136959	86
TCMDC-133932	102	TCMDC-134938	32	TCMDC-135949	34	TCMDC-136960	-11
TCMDC-133933	114	TCMDC-134939	-3	TCMDC-135950	-104	TCMDC-136961	-23
TCMDC-133934	-12	TCMDC-134940	3	TCMDC-135951	32	TCMDC-136962	-15
TCMDC-133935	8	TCMDC-134941	-69	TCMDC-135955	-13	TCMDC-136963	-4
TCMDC-133936	-12	TCMDC-134942	2	TCMDC-135956	99	TCMDC-136964	-23
TCMDC-133937	5	TCMDC-134943	1	TCMDC-135957	14	TCMDC-136965	-36
TCMDC-133938	11	TCMDC-134944	18	TCMDC-135958	-35	TCMDC-136966	61
TCMDC-133939	-23	TCMDC-134945	-18	TCMDC-135959	-11	TCMDC-136967	-32
TCMDC-133940	104	TCMDC-134946	48	TCMDC-135960	-17	TCMDC-136968	-10
TCMDC-133941	100	TCMDC-134947	27	TCMDC-135961	28	TCMDC-136969	-1
TCMDC-133942	40	TCMDC-134948	4	TCMDC-135962	-1	TCMDC-136970	-20
TCMDC-133943	-11	TCMDC-134949	-2	TCMDC-135963	-7	TCMDC-136971	-14
TCMDC-133944	3	TCMDC-134950	-9	TCMDC-135964	90	TCMDC-136972	83
TCMDC-133945	-16	TCMDC-134951	20	TCMDC-135965	2	TCMDC-136973	-62
TCMDC-133946	39	TCMDC-134952	-22	TCMDC-135966	-237	TCMDC-136974	72
TCMDC-133947	2	TCMDC-134953	-14	TCMDC-135967	21	TCMDC-136975	65
TCMDC-133948	18	TCMDC-134954	-7	TCMDC-135968	5	TCMDC-136976	15
TCMDC-133949	-10	TCMDC-134955	-27	TCMDC-135969	-21	TCMDC-136977	-5
TCMDC-133950	42	TCMDC-134956	-60	TCMDC-135970	-50	TCMDC-136978	79
TCMDC-133951	-26	TCMDC-134957	-38	TCMDC-135971	64	TCMDC-136979	-9
TCMDC-133952	23	TCMDC-134958	-89	TCMDC-135972	31	TCMDC-136980	79
TCMDC-133953	32	TCMDC-134959	-37	TCMDC-135973	4	TCMDC-136981	72
TCMDC-133954	62	TCMDC-134960	-32	TCMDC-135974	-110	TCMDC-136982	19
TCMDC-133955	10	TCMDC-134961	-10	TCMDC-135975	18	TCMDC-136983	81
TCMDC-133956	24	TCMDC-134962	-31	TCMDC-135976	-2	TCMDC-136984	-4
TCMDC-133957	8	TCMDC-134963	14	TCMDC-135977	-20	TCMDC-136985	-42
TCMDC-133958	11	TCMDC-134964	-19	TCMDC-135978	13	TCMDC-136986	10
TCMDC-133959	9	TCMDC-134965	-27	TCMDC-135979	91	TCMDC-136987	-7
TCMDC-133960	27	TCMDC-134966	-19	TCMDC-135980	-75	TCMDC-136988	20
TCMDC-133961	27	TCMDC-134967	-1	TCMDC-135981	-19	TCMDC-136989	-50
TCMDC-133962	5	TCMDC-134968	27	TCMDC-135982	-61	TCMDC-136990	-76
TCMDC-133963	28	TCMDC-134969	-7	TCMDC-135983	-11	TCMDC-136991	-50

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-136992	25	TCMDC-138038	-3	TCMDC-139066	79	TCMDC-140075	91
TCMDC-136993	-16	TCMDC-138039	23	TCMDC-139067	19	TCMDC-140076	38
TCMDC-136994	7	TCMDC-138040	-4	TCMDC-139068	-139	TCMDC-140077	2
TCMDC-136995	5	TCMDC-138041	2	TCMDC-139069	8	TCMDC-140078	-56
TCMDC-136996	-50	TCMDC-138042	-4	TCMDC-139070	2	TCMDC-140079	4
TCMDC-136997	7	TCMDC-138043	3	TCMDC-139071	-20	TCMDC-140080	-7
TCMDC-136998	89	TCMDC-138044	5	TCMDC-139072	-2	TCMDC-140081	10
TCMDC-136999	-17	TCMDC-138045	-16	TCMDC-139073	-22	TCMDC-140082	-14
TCMDC-137001	8	TCMDC-138046	5	TCMDC-139074	95	TCMDC-140083	2
TCMDC-137002	29	TCMDC-138047	4	TCMDC-139075	-14	TCMDC-140084	-21
TCMDC-137003	-67	TCMDC-138048	-56	TCMDC-139076	7	TCMDC-140085	-16
TCMDC-137004	98	TCMDC-138049	0	TCMDC-139077	103	TCMDC-140086	-4
TCMDC-137005	22	TCMDC-138050	-8	TCMDC-139078	-23	TCMDC-140087	-43
TCMDC-137006	-10	TCMDC-138051	-20	TCMDC-139079	-9	TCMDC-140088	4
TCMDC-137007	12	TCMDC-138052	-32	TCMDC-139080	38	TCMDC-140089	52
TCMDC-137008	23	TCMDC-138053	74	TCMDC-139081	77	TCMDC-140090	7
TCMDC-137009	15	TCMDC-138054	77	TCMDC-139082	-86	TCMDC-140091	58
TCMDC-137010	65	TCMDC-138055	17	TCMDC-139083	-84	TCMDC-140092	80
TCMDC-137011	-4	TCMDC-138056	-17	TCMDC-139084	-63	TCMDC-140093	-50
TCMDC-137012	55	TCMDC-138057	7	TCMDC-139085	-67	TCMDC-140094	66
TCMDC-137013	19	TCMDC-138058	-7	TCMDC-139086	3	TCMDC-140095	-11
TCMDC-137014	8	TCMDC-138059	-84	TCMDC-139087	20	TCMDC-140096	-28
TCMDC-137015	44	TCMDC-138060	-4	TCMDC-139089	4	TCMDC-140097	-13
TCMDC-137016	55	TCMDC-138061	19	TCMDC-139090	-2	TCMDC-140098	-15
TCMDC-137017	-8	TCMDC-138062	134	TCMDC-139091	8	TCMDC-140099	14
TCMDC-137018	52	TCMDC-138063	9	TCMDC-139092	-24	TCMDC-140100	2
TCMDC-137019	-123	TCMDC-138064	-26	TCMDC-139093	55	TCMDC-140101	61
TCMDC-137020	-72	TCMDC-138065	8	TCMDC-139094	101	TCMDC-140102	8
TCMDC-137021	-43	TCMDC-138066	12	TCMDC-139095	-57	TCMDC-140103	75
TCMDC-137022	32	TCMDC-138067	-4	TCMDC-139096	50	TCMDC-140104	21
TCMDC-137023	-49	TCMDC-138068	-20	TCMDC-139097	82	TCMDC-140105	35
TCMDC-137024	-11	TCMDC-138069	-36	TCMDC-139098	-11	TCMDC-140106	6
TCMDC-137025	-13	TCMDC-138070	-46	TCMDC-139099	-140	TCMDC-140107	61
TCMDC-137026	-17	TCMDC-138071	2	TCMDC-139100	-51	TCMDC-140108	-84
TCMDC-137027	68	TCMDC-138072	5	TCMDC-139102	38	TCMDC-140109	104
TCMDC-137028	13	TCMDC-138073	-6	TCMDC-139103	17	TCMDC-140110	80
TCMDC-137029	23	TCMDC-138074	4	TCMDC-139104	89	TCMDC-140111	61
TCMDC-137030	-22	TCMDC-138075	16	TCMDC-139105	-75	TCMDC-140112	-23
TCMDC-137031	-1	TCMDC-138076	88	TCMDC-139106	-40	TCMDC-140113	-32
TCMDC-137032	18	TCMDC-138077	9	TCMDC-139107	-54	TCMDC-140114	6
TCMDC-137033	-60	TCMDC-138078	-21	TCMDC-139108	-5	TCMDC-140115	-3
TCMDC-137034	-24	TCMDC-138079	91	TCMDC-139109	58	TCMDC-140116	94
TCMDC-137035	21	TCMDC-138081	11	TCMDC-139110	-19	TCMDC-140117	56
TCMDC-137036	19	TCMDC-138082	12	TCMDC-139111	13	TCMDC-140118	-20
TCMDC-137037	-4	TCMDC-138083	0	TCMDC-139112	-15	TCMDC-140119	27
TCMDC-137038	26	TCMDC-138084	0	TCMDC-139113	-28	TCMDC-140120	-5
TCMDC-137039	69	TCMDC-138085	3	TCMDC-139114	-12	TCMDC-140121	-21
TCMDC-137040	73	TCMDC-138086	9	TCMDC-139115	-29	TCMDC-140122	19
TCMDC-137041	2	TCMDC-138087	-20	TCMDC-139116	-20	TCMDC-140123	93
TCMDC-137042	33	TCMDC-138088	2	TCMDC-139117	79	TCMDC-140124	-20

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137043	-45	TCMDC-138089	24	TCMDC-139118	23	TCMDC-140125	-40
TCMDC-137044	61	TCMDC-138090	58	TCMDC-139119	42	TCMDC-140126	-30
TCMDC-137045	21	TCMDC-138091	14	TCMDC-139120	-5	TCMDC-140127	-22
TCMDC-137046	6	TCMDC-138092	32	TCMDC-139121	47	TCMDC-140128	-41
TCMDC-137047	-11	TCMDC-138093	96	TCMDC-139122	-20	TCMDC-140129	-26
TCMDC-137048	-3	TCMDC-138094	34	TCMDC-139123	7	TCMDC-140130	35
TCMDC-137049	81	TCMDC-138095	22	TCMDC-139124	-5	TCMDC-140131	-35
TCMDC-137050	9	TCMDC-138096	41	TCMDC-139125	-27	TCMDC-140132	-44
TCMDC-137051	2	TCMDC-138097	85	TCMDC-139126	-32	TCMDC-140133	101
TCMDC-137052	-25	TCMDC-138098	30	TCMDC-139127	26	TCMDC-140134	-368
TCMDC-137053	15	TCMDC-138099	109	TCMDC-139128	18	TCMDC-140135	47
TCMDC-137054	27	TCMDC-138100	9	TCMDC-139129	-1	TCMDC-140136	111
TCMDC-137055	40	TCMDC-138102	-59	TCMDC-139130	-4	TCMDC-140137	108
TCMDC-137056	28	TCMDC-138103	16	TCMDC-139131	7	TCMDC-140138	5
TCMDC-137057	-17	TCMDC-138105	-72	TCMDC-139132	-49	TCMDC-140139	9
TCMDC-137058	83	TCMDC-138106	14	TCMDC-139133	12	TCMDC-140140	60
TCMDC-137059	-27	TCMDC-138107	24	TCMDC-139134	-29	TCMDC-140141	6
TCMDC-137060	87	TCMDC-138108	-5	TCMDC-139135	19	TCMDC-140142	3
TCMDC-137061	90	TCMDC-138109	-15	TCMDC-139136	22	TCMDC-140143	-21
TCMDC-137062	-23	TCMDC-138110	-20	TCMDC-139137	-40	TCMDC-140144	-86
TCMDC-137063	86	TCMDC-138111	22	TCMDC-139138	8	TCMDC-140145	-23
TCMDC-137064	-23	TCMDC-138112	-5	TCMDC-139139	35	TCMDC-140146	0
TCMDC-137065	-64	TCMDC-138113	0	TCMDC-139140	-42	TCMDC-140147	4
TCMDC-137066	62	TCMDC-138114	100	TCMDC-139141	15	TCMDC-140148	76
TCMDC-137067	9	TCMDC-138115	-11	TCMDC-139142	14	TCMDC-140149	-34
TCMDC-137068	79	TCMDC-138116	26	TCMDC-139143	28	TCMDC-140150	34
TCMDC-137069	42	TCMDC-138117	15	TCMDC-139144	-1	TCMDC-140151	21
TCMDC-137070	-33	TCMDC-138118	-23	TCMDC-139145	21	TCMDC-140152	-3
TCMDC-137071	44	TCMDC-138119	0	TCMDC-139146	-10	TCMDC-140153	-2
TCMDC-137072	-30	TCMDC-138120	28	TCMDC-139147	7	TCMDC-140154	-33
TCMDC-137073	81	TCMDC-138121	-19	TCMDC-139148	5	TCMDC-140155	11
TCMDC-137074	50	TCMDC-138122	-1	TCMDC-139149	-2	TCMDC-140156	5
TCMDC-137075	-29	TCMDC-138123	91	TCMDC-139150	-46	TCMDC-140157	-4
TCMDC-137076	-37	TCMDC-138124	12	TCMDC-139151	32	TCMDC-140158	-18
TCMDC-137077	1	TCMDC-138125	2	TCMDC-139152	-100	TCMDC-140159	-74
TCMDC-137078	82	TCMDC-138126	37	TCMDC-139153	95	TCMDC-140160	-5
TCMDC-137079	9	TCMDC-138127	7	TCMDC-139154	76	TCMDC-140161	-11
TCMDC-137080	-16	TCMDC-138128	-6	TCMDC-139155	9	TCMDC-140162	22
TCMDC-137081	78	TCMDC-138129	-12	TCMDC-139156	-24	TCMDC-140163	-2
TCMDC-137082	80	TCMDC-138130	27	TCMDC-139157	-73	TCMDC-140164	18
TCMDC-137083	12	TCMDC-138131	-38	TCMDC-139158	11	TCMDC-140165	62
TCMDC-137084	-6	TCMDC-138132	-49	TCMDC-139159	-129	TCMDC-140166	63
TCMDC-137085	34	TCMDC-138133	-17	TCMDC-139160	24	TCMDC-140167	11
TCMDC-137086	-19	TCMDC-138134	65	TCMDC-139161	-22	TCMDC-140168	106
TCMDC-137087	79	TCMDC-138135	-14	TCMDC-139162	6	TCMDC-140169	-22
TCMDC-137088	70	TCMDC-138136	12	TCMDC-139163	-34	TCMDC-140170	49
TCMDC-137089	60	TCMDC-138137	-98	TCMDC-139164	19	TCMDC-140171	115
TCMDC-137090	0	TCMDC-138138	82	TCMDC-139165	-24	TCMDC-140172	15
TCMDC-137091	82	TCMDC-138139	55	TCMDC-139166	-62	TCMDC-140173	-58
TCMDC-137092	-11	TCMDC-138140	103	TCMDC-139167	82	TCMDC-140174	96

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137093	12	TCMDC-138141	65	TCMDC-139168	-22	TCMDC-140175	1
TCMDC-137094	-31	TCMDC-138142	-26	TCMDC-139169	-42	TCMDC-140176	-4
TCMDC-137095	72	TCMDC-138143	41	TCMDC-139170	-12	TCMDC-140177	-24
TCMDC-137096	27	TCMDC-138145	41	TCMDC-139171	-46	TCMDC-140178	78
TCMDC-137097	80	TCMDC-138146	-61	TCMDC-139172	95	TCMDC-140179	20
TCMDC-137098	-77	TCMDC-138147	-47	TCMDC-139173	-43	TCMDC-140180	75
TCMDC-137099	-6	TCMDC-138148	-22	TCMDC-139174	-27	TCMDC-140181	104
TCMDC-137100	21	TCMDC-138149	-11	TCMDC-139175	-57	TCMDC-140182	85
TCMDC-137101	94	TCMDC-138150	0	TCMDC-139176	7	TCMDC-140183	98
TCMDC-137102	-38	TCMDC-138151	23	TCMDC-139177	-22	TCMDC-140184	88
TCMDC-137103	-54	TCMDC-138152	-5	TCMDC-139178	-64	TCMDC-140185	-31
TCMDC-137104	-36	TCMDC-138153	72	TCMDC-139179	-11	TCMDC-140186	102
TCMDC-137105	-73	TCMDC-138154	9	TCMDC-139180	-2	TCMDC-140187	29
TCMDC-137106	-31	TCMDC-138155	106	TCMDC-139181	71	TCMDC-140188	107
TCMDC-137107	-48	TCMDC-138156	-3	TCMDC-139182	-84	TCMDC-140189	109
TCMDC-137108	89	TCMDC-138157	-18	TCMDC-139183	113	TCMDC-140190	106
TCMDC-137109	-30	TCMDC-138158	-4	TCMDC-139184	16	TCMDC-140191	6
TCMDC-137110	-51	TCMDC-138159	59	TCMDC-139185	17	TCMDC-140192	-4
TCMDC-137111	95	TCMDC-138160	11	TCMDC-139186	-16	TCMDC-140193	40
TCMDC-137112	-58	TCMDC-138161	24	TCMDC-139187	-8	TCMDC-140194	35
TCMDC-137113	-54	TCMDC-138162	-34	TCMDC-139188	24	TCMDC-140195	-23
TCMDC-137114	-16	TCMDC-138163	36	TCMDC-139189	17	TCMDC-140196	17
TCMDC-137115	21	TCMDC-138164	-14	TCMDC-139190	-41	TCMDC-140197	6
TCMDC-137116	33	TCMDC-138165	19	TCMDC-139191	-22	TCMDC-140198	110
TCMDC-137117	-15	TCMDC-138166	-1	TCMDC-139192	15	TCMDC-140199	-51
TCMDC-137118	53	TCMDC-138167	19	TCMDC-139193	-26	TCMDC-140200	105
TCMDC-137119	66	TCMDC-138168	-17	TCMDC-139194	-34	TCMDC-140201	57
TCMDC-137120	25	TCMDC-138169	65	TCMDC-139195	-25	TCMDC-140202	68
TCMDC-137121	-11	TCMDC-138170	13	TCMDC-139196	-56	TCMDC-140203	-4
TCMDC-137122	-21	TCMDC-138171	-40	TCMDC-139197	97	TCMDC-140204	96
TCMDC-137123	81	TCMDC-138172	115	TCMDC-139198	49	TCMDC-140205	-9
TCMDC-137124	18	TCMDC-138173	5	TCMDC-139199	51	TCMDC-140206	-116
TCMDC-137125	-51	TCMDC-138174	-15	TCMDC-139200	67	TCMDC-140207	-98
TCMDC-137126	7	TCMDC-138175	-78	TCMDC-139201	57	TCMDC-140208	-11
TCMDC-137127	62	TCMDC-138176	10	TCMDC-139202	-23	TCMDC-140209	-63
TCMDC-137128	-6	TCMDC-138177	118	TCMDC-139203	89	TCMDC-140210	-116
TCMDC-137129	-34	TCMDC-138178	1	TCMDC-139204	105	TCMDC-140211	-66
TCMDC-137130	-6	TCMDC-138179	1	TCMDC-139205	28	TCMDC-140212	-15
TCMDC-137131	-2	TCMDC-138180	12	TCMDC-139206	99	TCMDC-140213	-15
TCMDC-137132	-24	TCMDC-138181	15	TCMDC-139207	-20	TCMDC-140214	73
TCMDC-137133	-11	TCMDC-138182	-27	TCMDC-139208	101	TCMDC-140215	29
TCMDC-137134	-7	TCMDC-138183	74	TCMDC-139209	23	TCMDC-140216	-3
TCMDC-137135	-6	TCMDC-138184	101	TCMDC-139210	112	TCMDC-140217	-27
TCMDC-137136	0	TCMDC-138185	-27	TCMDC-139211	97	TCMDC-140218	-45
TCMDC-137137	-11	TCMDC-138186	103	TCMDC-139212	-27	TCMDC-140219	40
TCMDC-137138	86	TCMDC-138188	6	TCMDC-139213	-10	TCMDC-140220	109
TCMDC-137139	82	TCMDC-138189	0	TCMDC-139214	9	TCMDC-140221	-6
TCMDC-137140	87	TCMDC-138190	15	TCMDC-139215	-22	TCMDC-140222	-21
TCMDC-137141	72	TCMDC-138191	54	TCMDC-139216	107	TCMDC-140223	-12
TCMDC-137142	-56	TCMDC-138192	64	TCMDC-139217	-48	TCMDC-140224	0

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137143	98	TCMDC-138193	-95	TCMDC-139218	5	TCMDC-140225	75
TCMDC-137144	37	TCMDC-138194	58	TCMDC-139219	10	TCMDC-140226	-14
TCMDC-137145	48	TCMDC-138195	96	TCMDC-139220	4	TCMDC-140227	3
TCMDC-137146	77	TCMDC-138196	-2	TCMDC-139221	36	TCMDC-140228	-47
TCMDC-137147	83	TCMDC-138197	20	TCMDC-139222	107	TCMDC-140229	-63
TCMDC-137148	72	TCMDC-138198	-13	TCMDC-139223	-13	TCMDC-140231	13
TCMDC-137149	40	TCMDC-138199	108	TCMDC-139224	-31	TCMDC-140232	-17
TCMDC-137150	88	TCMDC-138200	22	TCMDC-139225	89	TCMDC-140233	51
TCMDC-137151	58	TCMDC-138201	17	TCMDC-139226	-4	TCMDC-140234	-96
TCMDC-137152	80	TCMDC-138203	1	TCMDC-139227	48	TCMDC-140235	-232
TCMDC-137153	-6	TCMDC-138204	-9	TCMDC-139228	3	TCMDC-140236	9
TCMDC-137154	-23	TCMDC-138205	116	TCMDC-139229	21	TCMDC-140237	-157
TCMDC-137155	-49	TCMDC-138206	117	TCMDC-139230	97	TCMDC-140238	-56
TCMDC-137156	-24	TCMDC-138207	-27	TCMDC-139231	-13	TCMDC-140239	27
TCMDC-137157	7	TCMDC-138208	28	TCMDC-139232	56	TCMDC-140240	95
TCMDC-137158	32	TCMDC-138209	88	TCMDC-139233	3	TCMDC-140241	127
TCMDC-137159	11	TCMDC-138210	69	TCMDC-139234	97	TCMDC-140242	100
TCMDC-137160	-43	TCMDC-138211	-27	TCMDC-139235	-23	TCMDC-140243	68
TCMDC-137161	-8	TCMDC-138212	0	TCMDC-139236	54	TCMDC-140244	101
TCMDC-137162	42	TCMDC-138213	-10	TCMDC-139237	-19	TCMDC-140245	13
TCMDC-137163	20	TCMDC-138214	-7	TCMDC-139238	20	TCMDC-140246	-34
TCMDC-137164	-32	TCMDC-138215	-35	TCMDC-139239	-9	TCMDC-140247	47
TCMDC-137165	18	TCMDC-138216	-22	TCMDC-139240	5	TCMDC-140248	-14
TCMDC-137166	28	TCMDC-138217	-11	TCMDC-139241	28	TCMDC-140249	15
TCMDC-137167	-101	TCMDC-138218	112	TCMDC-139242	51	TCMDC-140250	-1
TCMDC-137168	-68	TCMDC-138219	10	TCMDC-139243	4	TCMDC-140251	48
TCMDC-137169	119	TCMDC-138220	3	TCMDC-139244	77	TCMDC-140252	64
TCMDC-137170	-21	TCMDC-138221	-111	TCMDC-139245	-110	TCMDC-140253	-24
TCMDC-137172	25	TCMDC-138222	-31	TCMDC-139246	-357	TCMDC-140254	8
TCMDC-137173	76	TCMDC-138223	-15	TCMDC-139247	18	TCMDC-140255	12
TCMDC-137174	29	TCMDC-138224	-10	TCMDC-139248	7	TCMDC-140256	-6
TCMDC-137175	-7	TCMDC-138225	-23	TCMDC-139249	13	TCMDC-140257	-91
TCMDC-137176	-11	TCMDC-138226	100	TCMDC-139250	28	TCMDC-140258	-2
TCMDC-137177	18	TCMDC-138227	8	TCMDC-139251	-5	TCMDC-140259	-29
TCMDC-137178	-10	TCMDC-138228	-14	TCMDC-139252	0	TCMDC-140260	-38
TCMDC-137179	37	TCMDC-138229	-19	TCMDC-139253	-97	TCMDC-140261	30
TCMDC-137180	-13	TCMDC-138230	-10	TCMDC-139254	1	TCMDC-140262	-49
TCMDC-137181	41	TCMDC-138232	-32	TCMDC-139255	3	TCMDC-140263	102
TCMDC-137182	3	TCMDC-138233	-2	TCMDC-139256	20	TCMDC-140264	5
TCMDC-137183	60	TCMDC-138234	19	TCMDC-139257	-24	TCMDC-140265	57
TCMDC-137184	-15	TCMDC-138235	7	TCMDC-139258	-10	TCMDC-140266	16
TCMDC-137185	-8	TCMDC-138236	4	TCMDC-139259	-135	TCMDC-140267	77
TCMDC-137188	-27	TCMDC-138237	95	TCMDC-139260	40	TCMDC-140268	76
TCMDC-137189	5	TCMDC-138238	-18	TCMDC-139261	-6	TCMDC-140269	83
TCMDC-137190	3	TCMDC-138239	21	TCMDC-139262	-8	TCMDC-140270	23
TCMDC-137191	-26	TCMDC-138240	9	TCMDC-139263	17	TCMDC-140271	52
TCMDC-137192	4	TCMDC-138241	104	TCMDC-139264	15	TCMDC-140272	19
TCMDC-137193	78	TCMDC-138242	14	TCMDC-139265	-19	TCMDC-140273	28
TCMDC-137194	7	TCMDC-138243	4	TCMDC-139266	0	TCMDC-140274	104
TCMDC-137196	-21	TCMDC-138244	-10	TCMDC-139267	2	TCMDC-140275	-2

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137197	110	TCMDC-138245	-2	TCMDC-139268	80	TCMDC-140276	27
TCMDC-137198	113	TCMDC-138246	-9	TCMDC-139269	27	TCMDC-140277	30
TCMDC-137199	112	TCMDC-138247	26	TCMDC-139270	-10	TCMDC-140278	27
TCMDC-137200	105	TCMDC-138248	-13	TCMDC-139271	-11	TCMDC-140279	-2
TCMDC-137201	117	TCMDC-138249	-9	TCMDC-139272	8	TCMDC-140280	59
TCMDC-137202	4	TCMDC-138250	36	TCMDC-139273	35	TCMDC-140281	33
TCMDC-137203	-5	TCMDC-138251	-12	TCMDC-139274	-28	TCMDC-140282	-33
TCMDC-137204	16	TCMDC-138252	7	TCMDC-139275	73	TCMDC-140283	17
TCMDC-137205	10	TCMDC-138253	-22	TCMDC-139276	9	TCMDC-140284	61
TCMDC-137208	-16	TCMDC-138254	48	TCMDC-139277	0	TCMDC-140285	31
TCMDC-137209	-4	TCMDC-138255	110	TCMDC-139278	114	TCMDC-140286	18
TCMDC-137210	-11	TCMDC-138256	66	TCMDC-139279	26	TCMDC-140287	56
TCMDC-137211	4	TCMDC-138257	7	TCMDC-139280	14	TCMDC-140288	65
TCMDC-137212	61	TCMDC-138258	-22	TCMDC-139281	17	TCMDC-140289	108
TCMDC-137213	19	TCMDC-138259	-9	TCMDC-139282	10	TCMDC-140290	75
TCMDC-137214	-8	TCMDC-138260	93	TCMDC-139283	-122	TCMDC-140291	45
TCMDC-137215	2	TCMDC-138261	16	TCMDC-139284	-173	TCMDC-140292	28
TCMDC-137216	29	TCMDC-138262	-49	TCMDC-139285	-190	TCMDC-140293	20
TCMDC-137217	-89	TCMDC-138264	3	TCMDC-139286	99	TCMDC-140294	-21
TCMDC-137218	16	TCMDC-138265	0	TCMDC-139287	73	TCMDC-140295	-20
TCMDC-137219	-17	TCMDC-138266	50	TCMDC-139288	10	TCMDC-140296	-15
TCMDC-137220	5	TCMDC-138267	-9	TCMDC-139289	-22	TCMDC-140297	-20
TCMDC-137221	6	TCMDC-138268	-4	TCMDC-139290	5	TCMDC-140298	3
TCMDC-137222	-38	TCMDC-138269	92	TCMDC-139291	-17	TCMDC-140299	11
TCMDC-137223	20	TCMDC-138270	4	TCMDC-139292	55	TCMDC-140300	-49
TCMDC-137224	44	TCMDC-138271	12	TCMDC-139293	-19	TCMDC-140301	-22
TCMDC-137225	3	TCMDC-138272	4	TCMDC-139294	-24	TCMDC-140302	50
TCMDC-137226	6	TCMDC-138273	7	TCMDC-139295	11	TCMDC-140303	18
TCMDC-137227	57	TCMDC-138274	10	TCMDC-139296	-42	TCMDC-140304	-68
TCMDC-137228	-4	TCMDC-138275	2	TCMDC-139297	0	TCMDC-140305	72
TCMDC-137229	25	TCMDC-138276	11	TCMDC-139298	16	TCMDC-140306	38
TCMDC-137230	-83	TCMDC-138277	-86	TCMDC-139299	-28	TCMDC-140307	-142
TCMDC-137231	-23	TCMDC-138278	-32	TCMDC-139300	-16	TCMDC-140308	-7
TCMDC-137232	-12	TCMDC-138280	3	TCMDC-139301	17	TCMDC-140309	-8
TCMDC-137233	16	TCMDC-138281	10	TCMDC-139302	9	TCMDC-140310	-2
TCMDC-137234	-9	TCMDC-138282	42	TCMDC-139303	-23	TCMDC-140311	105
TCMDC-137236	10	TCMDC-138283	17	TCMDC-139304	29	TCMDC-140312	-4
TCMDC-137237	-20	TCMDC-138284	76	TCMDC-139305	20	TCMDC-140313	6
TCMDC-137238	-13	TCMDC-138285	55	TCMDC-139306	-54	TCMDC-140314	-37
TCMDC-137239	60	TCMDC-138286	111	TCMDC-139307	-14	TCMDC-140315	-37
TCMDC-137240	11	TCMDC-138287	-55	TCMDC-139308	-73	TCMDC-140316	24
TCMDC-137241	54	TCMDC-138288	4	TCMDC-139309	32	TCMDC-140317	-53
TCMDC-137242	-2	TCMDC-138289	86	TCMDC-139310	-17	TCMDC-140318	-19
TCMDC-137243	-2	TCMDC-138290	46	TCMDC-139311	-48	TCMDC-140319	-28
TCMDC-137244	-17	TCMDC-138292	8	TCMDC-139312	-83	TCMDC-140320	1
TCMDC-137245	7	TCMDC-138293	-26	TCMDC-139313	-123	TCMDC-140321	-2
TCMDC-137246	-47	TCMDC-138294	-17	TCMDC-139314	16	TCMDC-140322	15
TCMDC-137247	66	TCMDC-138295	-25	TCMDC-139315	78	TCMDC-140323	-53
TCMDC-137248	-16	TCMDC-138297	-47	TCMDC-139316	-21	TCMDC-140324	-7
TCMDC-137249	9	TCMDC-138298	75	TCMDC-139317	-3	TCMDC-140325	19

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137250	-49	TCMDC-138299	1	TCMDC-139318	55	TCMDC-140326	-57
TCMDC-137251	14	TCMDC-138300	71	TCMDC-139319	82	TCMDC-140327	-34
TCMDC-137252	-250	TCMDC-138301	15	TCMDC-139320	-3	TCMDC-140328	1
TCMDC-137253	108	TCMDC-138302	69	TCMDC-139321	12	TCMDC-140329	67
TCMDC-137254	-32	TCMDC-138304	80	TCMDC-139322	28	TCMDC-140330	-2
TCMDC-137255	105	TCMDC-138305	99	TCMDC-139323	14	TCMDC-140331	8
TCMDC-137257	12	TCMDC-138306	25	TCMDC-139324	-20	TCMDC-140332	-45
TCMDC-137259	114	TCMDC-138307	-32	TCMDC-139325	-23	TCMDC-140333	-88
TCMDC-137260	109	TCMDC-138308	71	TCMDC-139326	-67	TCMDC-140334	-9
TCMDC-137261	116	TCMDC-138309	96	TCMDC-139327	-27	TCMDC-140335	-7
TCMDC-137262	-7	TCMDC-138310	-11	TCMDC-139328	-28	TCMDC-140336	7
TCMDC-137263	13	TCMDC-138311	-16	TCMDC-139329	70	TCMDC-140337	3
TCMDC-137264	7	TCMDC-138312	21	TCMDC-139330	-42	TCMDC-140338	60
TCMDC-137265	67	TCMDC-138315	-2	TCMDC-139331	-19	TCMDC-140339	26
TCMDC-137266	81	TCMDC-138316	117	TCMDC-139332	45	TCMDC-140340	95
TCMDC-137267	10	TCMDC-138317	61	TCMDC-139333	-7	TCMDC-140341	-56
TCMDC-137268	51	TCMDC-138318	-17	TCMDC-139334	99	TCMDC-140342	-2
TCMDC-137269	74	TCMDC-138319	2	TCMDC-139335	102	TCMDC-140343	59
TCMDC-137270	-23	TCMDC-138320	54	TCMDC-139336	121	TCMDC-140344	98
TCMDC-137274	111	TCMDC-138321	114	TCMDC-139337	92	TCMDC-140345	70
TCMDC-137276	-4	TCMDC-138322	-8	TCMDC-139338	21	TCMDC-140346	68
TCMDC-137277	17	TCMDC-138323	-1	TCMDC-139339	22	TCMDC-140347	62
TCMDC-137279	19	TCMDC-138324	26	TCMDC-139340	67	TCMDC-140348	18
TCMDC-137280	22	TCMDC-138325	-11	TCMDC-139341	-4	TCMDC-140349	-36
TCMDC-137281	122	TCMDC-138326	1	TCMDC-139342	15	TCMDC-140350	-6
TCMDC-137282	102	TCMDC-138327	35	TCMDC-139343	-1	TCMDC-140351	-28
TCMDC-137283	16	TCMDC-138328	-10	TCMDC-139344	-2	TCMDC-140352	52
TCMDC-137284	-13	TCMDC-138329	-1	TCMDC-139345	-42	TCMDC-140353	-7
TCMDC-137285	-16	TCMDC-138330	-8	TCMDC-139346	7	TCMDC-140354	-14
TCMDC-137286	-8	TCMDC-138331	-54	TCMDC-139347	3	TCMDC-140355	118
TCMDC-137287	-6	TCMDC-138332	-4	TCMDC-139348	27	TCMDC-140356	23
TCMDC-137288	41	TCMDC-138333	51	TCMDC-139349	24	TCMDC-140357	8
TCMDC-137289	-20	TCMDC-138334	113	TCMDC-139350	4	TCMDC-140358	4
TCMDC-137290	-38	TCMDC-138335	93	TCMDC-139351	5	TCMDC-140359	26
TCMDC-137291	2	TCMDC-138336	106	TCMDC-139352	-28	TCMDC-140360	30
TCMDC-137293	0	TCMDC-138337	2	TCMDC-139353	27	TCMDC-140361	90
TCMDC-137294	1	TCMDC-138338	-3	TCMDC-139354	1	TCMDC-140362	10
TCMDC-137295	1	TCMDC-138339	-6	TCMDC-139355	11	TCMDC-140363	-97
TCMDC-137296	-16	TCMDC-138340	-11	TCMDC-139356	-2	TCMDC-140364	-22
TCMDC-137297	-3	TCMDC-138341	15	TCMDC-139357	8	TCMDC-140365	23
TCMDC-137298	0	TCMDC-138343	-52	TCMDC-139358	-23	TCMDC-140366	13
TCMDC-137299	4	TCMDC-138344	8	TCMDC-139359	32	TCMDC-140367	17
TCMDC-137300	117	TCMDC-138345	108	TCMDC-139360	55	TCMDC-140368	17
TCMDC-137301	-3	TCMDC-138346	44	TCMDC-139361	36	TCMDC-140369	-61
TCMDC-137302	-23	TCMDC-138347	2	TCMDC-139362	110	TCMDC-140370	-71
TCMDC-137303	5	TCMDC-138348	-37	TCMDC-139363	14	TCMDC-140371	-53
TCMDC-137304	-3	TCMDC-138349	14	TCMDC-139364	-26	TCMDC-140372	82
TCMDC-137305	57	TCMDC-138350	25	TCMDC-139365	85	TCMDC-140373	-10
TCMDC-137306	30	TCMDC-138351	54	TCMDC-139366	1	TCMDC-140374	9
TCMDC-137307	10	TCMDC-138352	2	TCMDC-139367	-7	TCMDC-140375	25

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137308	11	TCMDC-138353	25	TCMDC-139368	-49	TCMDC-140376	33
TCMDC-137309	2	TCMDC-138354	10	TCMDC-139369	-6	TCMDC-140377	1
TCMDC-137310	71	TCMDC-138355	87	TCMDC-139370	-52	TCMDC-140378	4
TCMDC-137311	33	TCMDC-138356	-1	TCMDC-139371	5	TCMDC-140379	-10
TCMDC-137312	14	TCMDC-138357	27	TCMDC-139372	1	TCMDC-140380	99
TCMDC-137313	-41	TCMDC-138358	87	TCMDC-139373	51	TCMDC-140381	14
TCMDC-137314	12	TCMDC-138359	-1	TCMDC-139374	-37	TCMDC-140382	-79
TCMDC-137317	104	TCMDC-138360	-6	TCMDC-139375	75	TCMDC-140383	-21
TCMDC-137318	-7	TCMDC-138361	104	TCMDC-139376	21	TCMDC-140384	-24
TCMDC-137319	108	TCMDC-138362	-3	TCMDC-139377	130	TCMDC-140385	-13
TCMDC-137320	27	TCMDC-138363	13	TCMDC-139378	63	TCMDC-140386	-31
TCMDC-137321	-45	TCMDC-138364	54	TCMDC-139379	-1	TCMDC-140387	69
TCMDC-137322	-87	TCMDC-138365	58	TCMDC-139380	-28	TCMDC-140388	-71
TCMDC-137323	42	TCMDC-138366	82	TCMDC-139381	-63	TCMDC-140389	-179
TCMDC-137324	112	TCMDC-138367	61	TCMDC-139382	33	TCMDC-140390	-23
TCMDC-137325	15	TCMDC-138368	-19	TCMDC-139383	16	TCMDC-140391	-106
TCMDC-137327	55	TCMDC-138369	-18	TCMDC-139384	-27	TCMDC-140392	3
TCMDC-137328	-14	TCMDC-138370	92	TCMDC-139385	-14	TCMDC-140393	2
TCMDC-137329	41	TCMDC-138371	4	TCMDC-139386	-3	TCMDC-140394	31
TCMDC-137330	9	TCMDC-138372	76	TCMDC-139387	-30	TCMDC-140395	21
TCMDC-137331	25	TCMDC-138373	56	TCMDC-139388	31	TCMDC-140396	-37
TCMDC-137332	6	TCMDC-138374	-7	TCMDC-139389	-4	TCMDC-140397	30
TCMDC-137333	-35	TCMDC-138375	-19	TCMDC-139390	-46	TCMDC-140398	23
TCMDC-137334	-12	TCMDC-138376	-32	TCMDC-139391	15	TCMDC-140399	-1
TCMDC-137335	-46	TCMDC-138377	-11	TCMDC-139392	-119	TCMDC-140400	-89
TCMDC-137336	29	TCMDC-138378	-9	TCMDC-139394	23	TCMDC-140401	2
TCMDC-137339	21	TCMDC-138379	-47	TCMDC-139395	-14	TCMDC-140402	-30
TCMDC-137340	120	TCMDC-138380	-15	TCMDC-139396	3	TCMDC-140403	31
TCMDC-137341	119	TCMDC-138381	96	TCMDC-139397	-27	TCMDC-140404	40
TCMDC-137342	-1	TCMDC-138382	90	TCMDC-139398	36	TCMDC-140405	29
TCMDC-137343	21	TCMDC-138383	-4	TCMDC-139399	108	TCMDC-140406	108
TCMDC-137344	3	TCMDC-138384	25	TCMDC-139400	24	TCMDC-140407	71
TCMDC-137345	-146	TCMDC-138385	21	TCMDC-139401	51	TCMDC-140408	26
TCMDC-137346	54	TCMDC-138386	-3	TCMDC-139402	-6	TCMDC-140409	41
TCMDC-137347	-7	TCMDC-138387	14	TCMDC-139403	-57	TCMDC-140410	42
TCMDC-137348	8	TCMDC-138388	34	TCMDC-139404	-42	TCMDC-140411	48
TCMDC-137349	5	TCMDC-138389	51	TCMDC-139405	-66	TCMDC-140412	99
TCMDC-137351	58	TCMDC-138390	18	TCMDC-139406	-2	TCMDC-140413	33
TCMDC-137352	14	TCMDC-138391	96	TCMDC-139407	4	TCMDC-140414	44
TCMDC-137353	25	TCMDC-138392	1	TCMDC-139408	-9	TCMDC-140415	101
TCMDC-137354	114	TCMDC-138393	99	TCMDC-139409	4	TCMDC-140416	13
TCMDC-137355	109	TCMDC-138394	83	TCMDC-139410	73	TCMDC-140417	-7
TCMDC-137356	44	TCMDC-138395	-22	TCMDC-139411	33	TCMDC-140418	-4
TCMDC-137357	-4	TCMDC-138396	9	TCMDC-139412	15	TCMDC-140419	-17
TCMDC-137358	-7	TCMDC-138397	-18	TCMDC-139413	102	TCMDC-140420	-29
TCMDC-137359	4	TCMDC-138398	12	TCMDC-139414	-43	TCMDC-140421	0
TCMDC-137360	-3	TCMDC-138399	96	TCMDC-139415	97	TCMDC-140422	-16
TCMDC-137361	38	TCMDC-138400	100	TCMDC-139416	102	TCMDC-140423	74
TCMDC-137363	43	TCMDC-138401	-10	TCMDC-139417	-51	TCMDC-140424	76
TCMDC-137364	-6	TCMDC-138402	54	TCMDC-139418	80	TCMDC-140425	28

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137365	19	TCMDC-138403	116	TCMDC-139419	-25	TCMDC-140426	-66
TCMDC-137366	1	TCMDC-138404	69	TCMDC-139420	-38	TCMDC-140427	6
TCMDC-137367	6	TCMDC-138405	95	TCMDC-139421	-20	TCMDC-140428	-59
TCMDC-137368	11	TCMDC-138406	92	TCMDC-139422	5	TCMDC-140429	-40
TCMDC-137369	26	TCMDC-138407	5	TCMDC-139423	-83	TCMDC-140430	14
TCMDC-137370	12	TCMDC-138408	78	TCMDC-139424	-34	TCMDC-140431	-15
TCMDC-137371	-15	TCMDC-138409	55	TCMDC-139425	-37	TCMDC-140432	-28
TCMDC-137372	14	TCMDC-138410	95	TCMDC-139426	-44	TCMDC-140433	-25
TCMDC-137373	-10	TCMDC-138411	28	TCMDC-139427	7	TCMDC-140434	78
TCMDC-137374	-64	TCMDC-138412	67	TCMDC-139428	-42	TCMDC-140435	-6
TCMDC-137375	13	TCMDC-138413	57	TCMDC-139429	84	TCMDC-140436	-5
TCMDC-137376	-6	TCMDC-138414	42	TCMDC-139430	-8	TCMDC-140437	1
TCMDC-137377	87	TCMDC-138415	42	TCMDC-139431	19	TCMDC-140438	-13
TCMDC-137378	85	TCMDC-138416	87	TCMDC-139432	35	TCMDC-140439	-2
TCMDC-137379	36	TCMDC-138417	76	TCMDC-139433	23	TCMDC-140440	63
TCMDC-137380	77	TCMDC-138418	25	TCMDC-139434	44	TCMDC-140441	20
TCMDC-137381	75	TCMDC-138419	24	TCMDC-139435	10	TCMDC-140442	5
TCMDC-137382	68	TCMDC-138420	74	TCMDC-139436	5	TCMDC-140443	63
TCMDC-137383	72	TCMDC-138421	98	TCMDC-139437	-43	TCMDC-140444	-5
TCMDC-137384	42	TCMDC-138422	0	TCMDC-139438	2	TCMDC-140445	74
TCMDC-137385	74	TCMDC-138423	-53	TCMDC-139439	21	TCMDC-140446	85
TCMDC-137386	-88	TCMDC-138424	12	TCMDC-139440	3	TCMDC-140447	71
TCMDC-137387	21	TCMDC-138425	94	TCMDC-139441	26	TCMDC-140448	-31
TCMDC-137389	31	TCMDC-138426	89	TCMDC-139442	12	TCMDC-140449	4
TCMDC-137390	35	TCMDC-138427	-2	TCMDC-139443	-16	TCMDC-140450	12
TCMDC-137391	69	TCMDC-138428	-36	TCMDC-139444	55	TCMDC-140451	-45
TCMDC-137392	49	TCMDC-138429	39	TCMDC-139445	4	TCMDC-140452	8
TCMDC-137393	12	TCMDC-138430	33	TCMDC-139446	84	TCMDC-140453	69
TCMDC-137395	76	TCMDC-138431	-17	TCMDC-139447	57	TCMDC-140454	19
TCMDC-137396	74	TCMDC-138432	25	TCMDC-139448	-20	TCMDC-140455	76
TCMDC-137397	72	TCMDC-138433	38	TCMDC-139449	-11	TCMDC-140456	49
TCMDC-137398	11	TCMDC-138434	12	TCMDC-139450	0	TCMDC-140457	61
TCMDC-137399	25	TCMDC-138435	-21	TCMDC-139451	-36	TCMDC-140458	-23
TCMDC-137400	35	TCMDC-138436	92	TCMDC-139452	0	TCMDC-140459	15
TCMDC-137401	69	TCMDC-138437	-66	TCMDC-139453	9	TCMDC-140460	62
TCMDC-137402	77	TCMDC-138438	-37	TCMDC-139454	27	TCMDC-140461	14
TCMDC-137403	33	TCMDC-138439	95	TCMDC-139455	76	TCMDC-140462	81
TCMDC-137404	66	TCMDC-138440	8	TCMDC-139456	-7	TCMDC-140463	-66
TCMDC-137406	68	TCMDC-138441	3	TCMDC-139457	14	TCMDC-140464	106
TCMDC-137407	69	TCMDC-138442	15	TCMDC-139458	-8	TCMDC-140465	121
TCMDC-137408	-3	TCMDC-138444	5	TCMDC-139459	113	TCMDC-140466	-27
TCMDC-137409	22	TCMDC-138445	0	TCMDC-139460	-23	TCMDC-140467	103
TCMDC-137410	67	TCMDC-138446	75	TCMDC-139461	63	TCMDC-140468	88
TCMDC-137412	68	TCMDC-138447	58	TCMDC-139462	4	TCMDC-140469	76
TCMDC-137413	70	TCMDC-138448	13	TCMDC-139463	15	TCMDC-140470	79
TCMDC-137414	77	TCMDC-138449	71	TCMDC-139464	2	TCMDC-140471	43
TCMDC-137415	52	TCMDC-138450	-10	TCMDC-139465	25	TCMDC-140472	107
TCMDC-137416	50	TCMDC-138451	29	TCMDC-139466	86	TCMDC-140473	106
TCMDC-137417	53	TCMDC-138452	13	TCMDC-139467	-5	TCMDC-140474	47
TCMDC-137418	32	TCMDC-138453	7	TCMDC-139468	10	TCMDC-140475	90

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137419	75	TCMDC-138455	17	TCMDC-139469	92	TCMDC-140476	103
TCMDC-137420	17	TCMDC-138457	17	TCMDC-139470	-120	TCMDC-140477	86
TCMDC-137421	29	TCMDC-138458	50	TCMDC-139471	13	TCMDC-140478	84
TCMDC-137423	64	TCMDC-138459	29	TCMDC-139472	-3	TCMDC-140479	106
TCMDC-137424	42	TCMDC-138460	1	TCMDC-139473	-1	TCMDC-140480	110
TCMDC-137425	38	TCMDC-138461	15	TCMDC-139474	4	TCMDC-140481	100
TCMDC-137426	73	TCMDC-138462	-9	TCMDC-139475	7	TCMDC-140482	108
TCMDC-137427	13	TCMDC-138463	37	TCMDC-139476	12	TCMDC-140483	102
TCMDC-137428	6	TCMDC-138464	21	TCMDC-139477	34	TCMDC-140484	-1
TCMDC-137429	90	TCMDC-138465	-34	TCMDC-139478	2	TCMDC-140485	-4
TCMDC-137430	49	TCMDC-138466	31	TCMDC-139479	23	TCMDC-140486	47
TCMDC-137431	45	TCMDC-138467	20	TCMDC-139480	-51	TCMDC-140487	103
TCMDC-137432	12	TCMDC-138468	62	TCMDC-139481	8	TCMDC-140488	73
TCMDC-137433	43	TCMDC-138469	78	TCMDC-139482	-16	TCMDC-140489	85
TCMDC-137434	71	TCMDC-138470	7	TCMDC-139483	-6	TCMDC-140490	24
TCMDC-137435	12	TCMDC-138471	8	TCMDC-139484	1	TCMDC-140491	106
TCMDC-137436	-17	TCMDC-138472	-16	TCMDC-139485	17	TCMDC-140492	109
TCMDC-137437	30	TCMDC-138474	52	TCMDC-139486	42	TCMDC-140493	67
TCMDC-137438	-7	TCMDC-138475	-43	TCMDC-139487	41	TCMDC-140494	13
TCMDC-137439	13	TCMDC-138476	95	TCMDC-139488	-12	TCMDC-140495	95
TCMDC-137440	-35	TCMDC-138477	27	TCMDC-139489	-11	TCMDC-140496	92
TCMDC-137441	-3	TCMDC-138478	83	TCMDC-139490	-31	TCMDC-140497	106
TCMDC-137442	113	TCMDC-138480	41	TCMDC-139491	4	TCMDC-140498	-7
TCMDC-137443	26	TCMDC-138481	39	TCMDC-139492	-6	TCMDC-140500	-16
TCMDC-137444	33	TCMDC-138482	8	TCMDC-139493	-13	TCMDC-140501	106
TCMDC-137446	16	TCMDC-138483	-8	TCMDC-139494	-195	TCMDC-140502	-29
TCMDC-137448	87	TCMDC-138484	-41	TCMDC-139495	5	TCMDC-140503	-12
TCMDC-137449	59	TCMDC-138485	12	TCMDC-139496	56	TCMDC-140504	74
TCMDC-137450	77	TCMDC-138486	5	TCMDC-139497	-12	TCMDC-140505	78
TCMDC-137451	0	TCMDC-138487	75	TCMDC-139498	-59	TCMDC-140506	-7
TCMDC-137452	116	TCMDC-138488	-53	TCMDC-139499	-1	TCMDC-140507	59
TCMDC-137453	100	TCMDC-138489	97	TCMDC-139500	-8	TCMDC-140508	-6
TCMDC-137454	1	TCMDC-138490	-5	TCMDC-139501	16	TCMDC-140509	48
TCMDC-137455	116	TCMDC-138491	62	TCMDC-139502	15	TCMDC-140510	11
TCMDC-137456	114	TCMDC-138492	85	TCMDC-139503	22	TCMDC-140511	4
TCMDC-137457	107	TCMDC-138493	98	TCMDC-139504	4	TCMDC-140512	32
TCMDC-137458	54	TCMDC-138494	104	TCMDC-139505	18	TCMDC-140513	1
TCMDC-137459	-9	TCMDC-138495	77	TCMDC-139506	-8	TCMDC-140514	59
TCMDC-137460	100	TCMDC-138496	45	TCMDC-139507	-19	TCMDC-140515	8
TCMDC-137461	102	TCMDC-138497	-11	TCMDC-139508	11	TCMDC-140516	7
TCMDC-137462	6	TCMDC-138498	0	TCMDC-139509	28	TCMDC-140517	7
TCMDC-137463	-17	TCMDC-138499	-12	TCMDC-139510	105	TCMDC-140519	-10
TCMDC-137464	72	TCMDC-138500	-12	TCMDC-139511	98	TCMDC-140520	22
TCMDC-137465	-9	TCMDC-138501	36	TCMDC-139512	99	TCMDC-140521	12
TCMDC-137466	-3	TCMDC-138502	40	TCMDC-139513	86	TCMDC-140522	41
TCMDC-137467	-42	TCMDC-138503	-135	TCMDC-139514	102	TCMDC-140523	16
TCMDC-137468	-7	TCMDC-138504	-174	TCMDC-139515	39	TCMDC-140524	46
TCMDC-137469	-12	TCMDC-138505	21	TCMDC-139516	56	TCMDC-140525	103
TCMDC-137470	24	TCMDC-138506	49	TCMDC-139517	57	TCMDC-140526	86
TCMDC-137471	11	TCMDC-138507	9	TCMDC-139518	12	TCMDC-140527	98

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137472	10	TCMDC-138508	57	TCMDC-139519	58	TCMDC-140528	44
TCMDC-137474	9	TCMDC-138509	21	TCMDC-139520	-54	TCMDC-140529	-14
TCMDC-137476	105	TCMDC-138510	79	TCMDC-139521	92	TCMDC-140530	42
TCMDC-137477	81	TCMDC-138511	-123	TCMDC-139522	55	TCMDC-140531	62
TCMDC-137478	98	TCMDC-138512	-2	TCMDC-139523	-13	TCMDC-140532	113
TCMDC-137479	105	TCMDC-138513	-3	TCMDC-139524	55	TCMDC-140533	104
TCMDC-137480	41	TCMDC-138514	0	TCMDC-139525	96	TCMDC-140534	106
TCMDC-137481	85	TCMDC-138515	25	TCMDC-139526	13	TCMDC-140535	7
TCMDC-137482	40	TCMDC-138516	17	TCMDC-139527	-25	TCMDC-140536	103
TCMDC-137483	107	TCMDC-138517	43	TCMDC-139528	-43	TCMDC-140537	2
TCMDC-137484	-6	TCMDC-138518	-18	TCMDC-139529	93	TCMDC-140538	-61
TCMDC-137485	87	TCMDC-138519	-11	TCMDC-139530	-5	TCMDC-140539	108
TCMDC-137486	16	TCMDC-138520	-13	TCMDC-139531	79	TCMDC-140540	-60
TCMDC-137487	97	TCMDC-138521	1	TCMDC-139532	-8	TCMDC-140541	107
TCMDC-137488	-4	TCMDC-138522	6	TCMDC-139533	56	TCMDC-140542	91
TCMDC-137489	40	TCMDC-138523	2	TCMDC-139534	-18	TCMDC-140543	105
TCMDC-137490	19	TCMDC-138524	24	TCMDC-139535	-22	TCMDC-140544	99
TCMDC-137491	-1	TCMDC-138525	-53	TCMDC-139536	1	TCMDC-140545	109
TCMDC-137492	63	TCMDC-138526	8	TCMDC-139537	22	TCMDC-140546	104
TCMDC-137493	43	TCMDC-138527	106	TCMDC-139538	-5	TCMDC-140547	114
TCMDC-137494	-54	TCMDC-138528	-102	TCMDC-139539	-65	TCMDC-140548	-50
TCMDC-137495	11	TCMDC-138529	-29	TCMDC-139540	28	TCMDC-140549	-40
TCMDC-137496	9	TCMDC-138530	-53	TCMDC-139541	-49	TCMDC-140550	32
TCMDC-137497	78	TCMDC-138531	-31	TCMDC-139542	5	TCMDC-140551	81
TCMDC-137498	-66	TCMDC-138532	-18	TCMDC-139543	1	TCMDC-140552	103
TCMDC-137499	33	TCMDC-138533	-32	TCMDC-139544	-4	TCMDC-140553	109
TCMDC-137500	32	TCMDC-138534	30	TCMDC-139545	11	TCMDC-140554	109
TCMDC-137501	23	TCMDC-138535	16	TCMDC-139546	13	TCMDC-140555	119
TCMDC-137502	106	TCMDC-138536	-131	TCMDC-139547	30	TCMDC-140556	68
TCMDC-137503	106	TCMDC-138537	19	TCMDC-139548	46	TCMDC-140557	65
TCMDC-137504	-32	TCMDC-138538	45	TCMDC-139549	-38	TCMDC-140558	108
TCMDC-137505	0	TCMDC-138539	107	TCMDC-139550	20	TCMDC-140559	106
TCMDC-137506	-8	TCMDC-138540	91	TCMDC-139551	-17	TCMDC-140560	99
TCMDC-137507	-12	TCMDC-138541	76	TCMDC-139552	12	TCMDC-140561	102
TCMDC-137508	-8	TCMDC-138542	-63	TCMDC-139553	80	TCMDC-140562	29
TCMDC-137509	13	TCMDC-138543	-10	TCMDC-139554	8	TCMDC-140563	-9
TCMDC-137510	-17	TCMDC-138544	44	TCMDC-139555	-31	TCMDC-140564	21
TCMDC-137511	-12	TCMDC-138545	-6	TCMDC-139556	86	TCMDC-140565	96
TCMDC-137512	-15	TCMDC-138546	81	TCMDC-139557	-16	TCMDC-140566	66
TCMDC-137513	-26	TCMDC-138547	53	TCMDC-139558	37	TCMDC-140567	107
TCMDC-137514	95	TCMDC-138548	18	TCMDC-139559	112	TCMDC-140568	106
TCMDC-137515	50	TCMDC-138549	-37	TCMDC-139560	78	TCMDC-140569	104
TCMDC-137516	50	TCMDC-138550	-33	TCMDC-139561	-8	TCMDC-140570	20
TCMDC-137517	52	TCMDC-138551	-2	TCMDC-139562	48	TCMDC-140571	88
TCMDC-137518	46	TCMDC-138552	-21	TCMDC-139563	17	TCMDC-140572	79
TCMDC-137519	114	TCMDC-138553	46	TCMDC-139564	40	TCMDC-140573	27
TCMDC-137520	101	TCMDC-138554	-5	TCMDC-139565	43	TCMDC-140574	11
TCMDC-137521	-23	TCMDC-138555	61	TCMDC-139566	82	TCMDC-140575	-23
TCMDC-137522	-10	TCMDC-138556	8	TCMDC-139567	38	TCMDC-140576	-9
TCMDC-137523	64	TCMDC-138557	107	TCMDC-139568	96	TCMDC-140577	95

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137524	-4	TCMDC-138558	-37	TCMDC-139569	14	TCMDC-140579	41
TCMDC-137525	1	TCMDC-138559	9	TCMDC-139570	78	TCMDC-140580	102
TCMDC-137526	93	TCMDC-138560	-29	TCMDC-139571	-9	TCMDC-140581	109
TCMDC-137527	57	TCMDC-138561	74	TCMDC-139572	-17	TCMDC-140582	48
TCMDC-137528	7	TCMDC-138562	-61	TCMDC-139573	86	TCMDC-140583	102
TCMDC-137529	129	TCMDC-138563	-50	TCMDC-139574	21	TCMDC-140584	54
TCMDC-137530	30	TCMDC-138564	22	TCMDC-139575	7	TCMDC-140585	74
TCMDC-137531	17	TCMDC-138565	47	TCMDC-139576	12	TCMDC-140586	56
TCMDC-137532	15	TCMDC-138566	51	TCMDC-139577	90	TCMDC-140587	91
TCMDC-137533	63	TCMDC-138567	-4	TCMDC-139578	26	TCMDC-140588	107
TCMDC-137534	46	TCMDC-138568	63	TCMDC-139579	101	TCMDC-140589	101
TCMDC-137535	38	TCMDC-138569	-9	TCMDC-139580	82	TCMDC-140590	58
TCMDC-137536	72	TCMDC-138570	-25	TCMDC-139581	50	TCMDC-140591	68
TCMDC-137537	29	TCMDC-138571	6	TCMDC-139582	30	TCMDC-140592	109
TCMDC-137538	68	TCMDC-138572	-15	TCMDC-139583	81	TCMDC-140593	81
TCMDC-137539	-5	TCMDC-138573	32	TCMDC-139584	29	TCMDC-140594	106
TCMDC-137540	8	TCMDC-138574	-57	TCMDC-139585	78	TCMDC-140595	97
TCMDC-137541	97	TCMDC-138575	14	TCMDC-139586	95	TCMDC-140596	58
TCMDC-137542	98	TCMDC-138576	-11	TCMDC-139587	106	TCMDC-140597	97
TCMDC-137543	78	TCMDC-138577	5	TCMDC-139588	109	TCMDC-140598	109
TCMDC-137544	16	TCMDC-138578	-222	TCMDC-139589	111	TCMDC-140599	105
TCMDC-137545	85	TCMDC-138579	48	TCMDC-139590	106	TCMDC-140600	51
TCMDC-137546	84	TCMDC-138580	0	TCMDC-139591	108	TCMDC-140601	108
TCMDC-137547	97	TCMDC-138581	5	TCMDC-139592	38	TCMDC-140602	100
TCMDC-137548	-23	TCMDC-138582	61	TCMDC-139593	101	TCMDC-140603	101
TCMDC-137549	102	TCMDC-138583	-73	TCMDC-139594	97	TCMDC-140604	20
TCMDC-137550	44	TCMDC-138584	72	TCMDC-139595	96	TCMDC-140605	108
TCMDC-137551	-15	TCMDC-138585	-11	TCMDC-139596	59	TCMDC-140606	65
TCMDC-137552	85	TCMDC-138586	-5	TCMDC-139597	101	TCMDC-140607	59
TCMDC-137553	10	TCMDC-138587	-19	TCMDC-139598	12	TCMDC-140608	90
TCMDC-137554	19	TCMDC-138588	-66	TCMDC-139599	14	TCMDC-140609	79
TCMDC-137555	60	TCMDC-138589	28	TCMDC-139600	1	TCMDC-140610	46
TCMDC-137556	92	TCMDC-138590	-124	TCMDC-139601	20	TCMDC-140611	105
TCMDC-137557	8	TCMDC-138591	10	TCMDC-139602	-52	TCMDC-140612	64
TCMDC-137558	-4	TCMDC-138592	4	TCMDC-139603	37	TCMDC-140613	99
TCMDC-137559	-42	TCMDC-138593	-23	TCMDC-139604	-53	TCMDC-140614	16
TCMDC-137560	11	TCMDC-138594	-30	TCMDC-139605	79	TCMDC-140615	77
TCMDC-137561	9	TCMDC-138595	-100	TCMDC-139606	112	TCMDC-140616	103
TCMDC-137562	-8	TCMDC-138596	103	TCMDC-139607	97	TCMDC-140617	95
TCMDC-137563	11	TCMDC-138597	3	TCMDC-139608	34	TCMDC-140618	99
TCMDC-137564	-29	TCMDC-138598	21	TCMDC-139609	36	TCMDC-140619	40
TCMDC-137565	110	TCMDC-138599	-18	TCMDC-139610	57	TCMDC-140620	102
TCMDC-137566	51	TCMDC-138600	-22	TCMDC-139611	77	TCMDC-140621	102
TCMDC-137567	-22	TCMDC-138601	2	TCMDC-139612	26	TCMDC-140622	86
TCMDC-137569	98	TCMDC-138602	-15	TCMDC-139613	106	TCMDC-140623	92
TCMDC-137570	81	TCMDC-138603	19	TCMDC-139614	92	TCMDC-140624	-22
TCMDC-137571	59	TCMDC-138604	69	TCMDC-139615	118	TCMDC-140625	107
TCMDC-137572	99	TCMDC-138605	-29	TCMDC-139616	14	TCMDC-140626	108
TCMDC-137573	94	TCMDC-138606	-55	TCMDC-139617	34	TCMDC-140627	95
TCMDC-137574	48	TCMDC-138607	-53	TCMDC-139618	90	TCMDC-140628	93

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137575	-11	TCMDC-138608	-29	TCMDC-139619	47	TCMDC-140629	110
TCMDC-137576	93	TCMDC-138609	-11	TCMDC-139620	8	TCMDC-140630	102
TCMDC-137577	35	TCMDC-138610	-44	TCMDC-139621	20	TCMDC-140631	107
TCMDC-137578	100	TCMDC-138611	2	TCMDC-139622	6	TCMDC-140632	107
TCMDC-137579	70	TCMDC-138612	6	TCMDC-139623	-21	TCMDC-140633	107
TCMDC-137580	104	TCMDC-138613	-50	TCMDC-139624	34	TCMDC-140634	102
TCMDC-137581	-56	TCMDC-138614	-14	TCMDC-139625	-72	TCMDC-140635	104
TCMDC-137582	-11	TCMDC-138615	95	TCMDC-139626	2	TCMDC-140636	84
TCMDC-137583	71	TCMDC-138616	110	TCMDC-139627	-25	TCMDC-140637	95
TCMDC-137584	-14	TCMDC-138618	27	TCMDC-139628	20	TCMDC-140638	83
TCMDC-137585	-26	TCMDC-138619	8	TCMDC-139629	74	TCMDC-140639	105
TCMDC-137586	87	TCMDC-138620	10	TCMDC-139630	-23	TCMDC-140640	55
TCMDC-137587	-63	TCMDC-138621	89	TCMDC-139631	-58	TCMDC-140641	58
TCMDC-137588	7	TCMDC-138622	32	TCMDC-139632	-6	TCMDC-140642	56
TCMDC-137589	0	TCMDC-138623	32	TCMDC-139633	-58	TCMDC-140643	104
TCMDC-137590	-21	TCMDC-138624	1	TCMDC-139634	-96	TCMDC-140644	24
TCMDC-137592	-2	TCMDC-138625	-33	TCMDC-139635	105	TCMDC-140645	95
TCMDC-137593	-48	TCMDC-138626	29	TCMDC-139636	111	TCMDC-140646	109
TCMDC-137594	22	TCMDC-138627	10	TCMDC-139637	111	TCMDC-140647	-24
TCMDC-137595	12	TCMDC-138628	-2	TCMDC-139638	106	TCMDC-140648	-18
TCMDC-137596	6	TCMDC-138629	-23	TCMDC-139639	74	TCMDC-140649	102
TCMDC-137597	9	TCMDC-138630	-17	TCMDC-139640	7	TCMDC-140650	72
TCMDC-137598	6	TCMDC-138631	87	TCMDC-139641	-17	TCMDC-140651	-60
TCMDC-137599	78	TCMDC-138632	3	TCMDC-139642	42	TCMDC-140652	-44
TCMDC-137601	28	TCMDC-138633	14	TCMDC-139643	-14	TCMDC-140653	54
TCMDC-137602	-21	TCMDC-138634	-29	TCMDC-139644	101	TCMDC-140654	18
TCMDC-137603	-11	TCMDC-138636	7	TCMDC-139645	-16	TCMDC-140655	55
TCMDC-137604	42	TCMDC-138637	33	TCMDC-139646	-39	TCMDC-140656	74
TCMDC-137605	-2	TCMDC-138638	-2	TCMDC-139647	-6	TCMDC-140657	38
TCMDC-137606	26	TCMDC-138639	-31	TCMDC-139648	111	TCMDC-140658	14
TCMDC-137607	9	TCMDC-138640	-105	TCMDC-139649	66	TCMDC-140659	-2
TCMDC-137608	2	TCMDC-138641	-9	TCMDC-139650	19	TCMDC-140660	21
TCMDC-137609	-105	TCMDC-138642	7	TCMDC-139651	102	TCMDC-140661	21
TCMDC-137610	17	TCMDC-138644	102	TCMDC-139652	104	TCMDC-140662	29
TCMDC-137611	93	TCMDC-138645	89	TCMDC-139653	106	TCMDC-140663	47
TCMDC-137612	116	TCMDC-138646	4	TCMDC-139654	97	TCMDC-140664	-52
TCMDC-137613	107	TCMDC-138647	93	TCMDC-139655	-1	TCMDC-140665	67
TCMDC-137614	114	TCMDC-138648	97	TCMDC-139656	-36	TCMDC-140666	30
TCMDC-137615	100	TCMDC-138649	93	TCMDC-139657	71	TCMDC-140667	104
TCMDC-137616	56	TCMDC-138650	-29	TCMDC-139658	-36	TCMDC-140668	-43
TCMDC-137617	33	TCMDC-138651	-15	TCMDC-139659	108	TCMDC-140669	-67
TCMDC-137618	63	TCMDC-138652	-4	TCMDC-139660	-48	TCMDC-140670	15
TCMDC-137619	113	TCMDC-138653	61	TCMDC-139661	-19	TCMDC-140671	-11
TCMDC-137620	63	TCMDC-138654	82	TCMDC-139662	-43	TCMDC-140672	-68
TCMDC-137621	121	TCMDC-138655	-24	TCMDC-139663	21	TCMDC-140674	-83
TCMDC-137622	19	TCMDC-138656	86	TCMDC-139664	-17	TCMDC-140675	-19
TCMDC-137623	-5	TCMDC-138657	89	TCMDC-139665	44	TCMDC-140676	21
TCMDC-137624	65	TCMDC-138658	-71	TCMDC-139666	5	TCMDC-140677	108
TCMDC-137625	-104	TCMDC-138659	1	TCMDC-139667	-9	TCMDC-140678	3
TCMDC-137626	-59	TCMDC-138660	-5	TCMDC-139668	-29	TCMDC-140679	-14

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137627	69	TCMDC-138661	61	TCMDC-139669	2	TCMDC-140680	-60
TCMDC-137628	-3	TCMDC-138662	87	TCMDC-139670	106	TCMDC-140681	92
TCMDC-137629	7	TCMDC-138663	109	TCMDC-139671	-15	TCMDC-140682	13
TCMDC-137630	-4	TCMDC-138664	117	TCMDC-139672	-5	TCMDC-140683	-7
TCMDC-137631	111	TCMDC-138665	67	TCMDC-139673	-20	TCMDC-140684	2
TCMDC-137632	-8	TCMDC-138666	-7	TCMDC-139674	-23	TCMDC-140685	-67
TCMDC-137633	-5	TCMDC-138667	-26	TCMDC-139675	-4	TCMDC-140686	-8
TCMDC-137634	-2	TCMDC-138668	38	TCMDC-139676	104	TCMDC-140687	-55
TCMDC-137635	63	TCMDC-138669	-26	TCMDC-139677	-29	TCMDC-140688	79
TCMDC-137636	78	TCMDC-138670	-41	TCMDC-139678	112	TCMDC-140689	22
TCMDC-137637	-13	TCMDC-138671	-16	TCMDC-139679	-51	TCMDC-140690	119
TCMDC-137638	65	TCMDC-138672	14	TCMDC-139681	-20	TCMDC-140691	119
TCMDC-137639	-18	TCMDC-138673	37	TCMDC-139682	85	TCMDC-140692	96
TCMDC-137640	-10	TCMDC-138674	16	TCMDC-139683	-69	TCMDC-140693	14
TCMDC-137641	15	TCMDC-138675	90	TCMDC-139684	27	TCMDC-140694	96
TCMDC-137642	-3	TCMDC-138676	103	TCMDC-139685	-1	TCMDC-140695	48
TCMDC-137643	18	TCMDC-138677	106	TCMDC-139686	-33	TCMDC-140696	9
TCMDC-137644	2	TCMDC-138678	-95	TCMDC-139687	38	TCMDC-140697	66
TCMDC-137645	-10	TCMDC-138679	5	TCMDC-139688	-96	TCMDC-140698	-7
TCMDC-137646	-13	TCMDC-138680	17	TCMDC-139689	-21	TCMDC-140699	83
TCMDC-137647	0	TCMDC-138681	-12	TCMDC-139690	-65	TCMDC-140700	-7
TCMDC-137648	26	TCMDC-138682	70	TCMDC-139691	-6	TCMDC-140701	-8
TCMDC-137649	2	TCMDC-138683	-4	TCMDC-139692	13	TCMDC-140702	11
TCMDC-137650	36	TCMDC-138684	-9	TCMDC-139693	-5	TCMDC-140703	18
TCMDC-137651	0	TCMDC-138685	19	TCMDC-139694	-7	TCMDC-140704	-8
TCMDC-137652	-10	TCMDC-138686	6	TCMDC-139696	90	TCMDC-140705	-7
TCMDC-137653	-13	TCMDC-138687	50	TCMDC-139697	92	TCMDC-140706	4
TCMDC-137654	-146	TCMDC-138688	55	TCMDC-139698	75	TCMDC-140707	5
TCMDC-137655	9	TCMDC-138689	-24	TCMDC-139699	84	TCMDC-140708	-112
TCMDC-137656	-1	TCMDC-138690	7	TCMDC-139700	105	TCMDC-140709	-27
TCMDC-137657	-7	TCMDC-138691	-23	TCMDC-139701	109	TCMDC-140710	-10
TCMDC-137658	-3	TCMDC-138692	-57	TCMDC-139702	110	TCMDC-140711	39
TCMDC-137659	18	TCMDC-138693	43	TCMDC-139703	100	TCMDC-140712	9
TCMDC-137660	4	TCMDC-138694	15	TCMDC-139704	-7	TCMDC-140713	38
TCMDC-137661	3	TCMDC-138695	-35	TCMDC-139705	21	TCMDC-140714	13
TCMDC-137662	-88	TCMDC-138696	21	TCMDC-139706	-12	TCMDC-140715	-19
TCMDC-137663	-69	TCMDC-138697	-29	TCMDC-139707	26	TCMDC-140716	-36
TCMDC-137664	-4	TCMDC-138698	5	TCMDC-139708	101	TCMDC-140717	-30
TCMDC-137665	-4	TCMDC-138699	109	TCMDC-139709	109	TCMDC-140718	10
TCMDC-137666	27	TCMDC-138700	-81	TCMDC-139710	-32	TCMDC-140719	58
TCMDC-137667	77	TCMDC-138701	49	TCMDC-139711	82	TCMDC-140720	5
TCMDC-137668	-13	TCMDC-138702	-142	TCMDC-139712	102	TCMDC-140721	-3
TCMDC-137669	97	TCMDC-138703	131	TCMDC-139713	91	TCMDC-140722	48
TCMDC-137670	-14	TCMDC-138704	48	TCMDC-139714	34	TCMDC-140723	93
TCMDC-137671	48	TCMDC-138705	-64	TCMDC-139715	101	TCMDC-140724	87
TCMDC-137672	-109	TCMDC-138706	-83	TCMDC-139716	101	TCMDC-140725	-47
TCMDC-137673	-85	TCMDC-138707	41	TCMDC-139717	80	TCMDC-140726	92
TCMDC-137674	-13	TCMDC-138708	53	TCMDC-139718	98	TCMDC-140727	45
TCMDC-137675	9	TCMDC-138709	-26	TCMDC-139719	18	TCMDC-140728	11
TCMDC-137676	7	TCMDC-138710	21	TCMDC-139720	85	TCMDC-140729	28

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137677	-23	TCMDC-138711	-27	TCMDC-139721	-24	TCMDC-140730	-3
TCMDC-137678	-5	TCMDC-138712	79	TCMDC-139722	57	TCMDC-140731	9
TCMDC-137679	3	TCMDC-138713	15	TCMDC-139723	4	TCMDC-140732	5
TCMDC-137680	-7	TCMDC-138714	99	TCMDC-139724	-26	TCMDC-140733	86
TCMDC-137681	-6	TCMDC-138715	-22	TCMDC-139725	127	TCMDC-140734	52
TCMDC-137682	5	TCMDC-138716	115	TCMDC-139726	25	TCMDC-140735	-18
TCMDC-137683	25	TCMDC-138717	-10	TCMDC-139727	20	TCMDC-140736	3
TCMDC-137684	76	TCMDC-138718	145	TCMDC-139728	19	TCMDC-140737	97
TCMDC-137685	-3	TCMDC-138719	59	TCMDC-139729	61	TCMDC-140738	4
TCMDC-137686	15	TCMDC-138720	102	TCMDC-139730	27	TCMDC-140739	-16
TCMDC-137687	38	TCMDC-138721	127	TCMDC-139731	94	TCMDC-140740	-83
TCMDC-137688	14	TCMDC-138722	-10	TCMDC-139732	37	TCMDC-140741	95
TCMDC-137689	-3	TCMDC-138723	112	TCMDC-139733	86	TCMDC-140742	7
TCMDC-137690	-97	TCMDC-138724	15	TCMDC-139734	-13	TCMDC-140743	-7
TCMDC-137691	5	TCMDC-138725	120	TCMDC-139735	0	TCMDC-140744	-34
TCMDC-137692	-41	TCMDC-138726	0	TCMDC-139736	2	TCMDC-140745	-24
TCMDC-137693	21	TCMDC-138727	73	TCMDC-139737	1	TCMDC-140746	-31
TCMDC-137694	-10	TCMDC-138728	21	TCMDC-139738	-18	TCMDC-140747	-2
TCMDC-137695	-57	TCMDC-138729	5	TCMDC-139739	13	TCMDC-140748	44
TCMDC-137696	-9	TCMDC-138730	77	TCMDC-139740	19	TCMDC-140749	34
TCMDC-137697	-16	TCMDC-138731	-9	TCMDC-139741	-7	TCMDC-140750	99
TCMDC-137698	15	TCMDC-138732	55	TCMDC-139742	1	TCMDC-140751	61
TCMDC-137699	11	TCMDC-138733	60	TCMDC-139743	10	TCMDC-140752	87
TCMDC-137700	30	TCMDC-138734	-103	TCMDC-139744	-37	TCMDC-140753	49
TCMDC-137701	-10	TCMDC-138735	105	TCMDC-139745	20	TCMDC-140754	-24
TCMDC-137702	-18	TCMDC-138736	-10	TCMDC-139746	-8	TCMDC-140755	36
TCMDC-137703	110	TCMDC-138737	66	TCMDC-139747	7	TCMDC-140756	-33
TCMDC-137704	42	TCMDC-138738	106	TCMDC-139748	49	TCMDC-140757	11
TCMDC-137705	-13	TCMDC-138739	73	TCMDC-139749	70	TCMDC-140758	-13
TCMDC-137706	5	TCMDC-138740	26	TCMDC-139750	113	TCMDC-140759	16
TCMDC-137707	-8	TCMDC-138741	72	TCMDC-139751	25	TCMDC-140760	21
TCMDC-137708	-11	TCMDC-138742	39	TCMDC-139752	29	TCMDC-140761	47
TCMDC-137709	9	TCMDC-138743	142	TCMDC-139753	-9	TCMDC-140762	-82
TCMDC-137710	45	TCMDC-138744	32	TCMDC-139754	-53	TCMDC-140763	-12
TCMDC-137711	13	TCMDC-138745	32	TCMDC-139755	72	TCMDC-140764	2
TCMDC-137712	2	TCMDC-138746	-34	TCMDC-139756	-30	TCMDC-140765	-55
TCMDC-137713	3	TCMDC-138747	36	TCMDC-139757	96	TCMDC-140766	-58
TCMDC-137714	19	TCMDC-138748	65	TCMDC-139758	97	TCMDC-140767	-71
TCMDC-137715	12	TCMDC-138749	115	TCMDC-139759	43	TCMDC-140768	6
TCMDC-137716	-85	TCMDC-138750	73	TCMDC-139760	37	TCMDC-140769	88
TCMDC-137717	7	TCMDC-138751	1	TCMDC-139761	108	TCMDC-140770	68
TCMDC-137718	7	TCMDC-138752	73	TCMDC-139762	47	TCMDC-140771	4
TCMDC-137719	1	TCMDC-138753	-9	TCMDC-139763	-32	TCMDC-140772	8
TCMDC-137720	-10	TCMDC-138754	115	TCMDC-139764	95	TCMDC-140773	88
TCMDC-137721	-8	TCMDC-138755	83	TCMDC-139765	-60	TCMDC-140774	49
TCMDC-137722	6	TCMDC-138756	43	TCMDC-139766	-66	TCMDC-140775	71
TCMDC-137723	92	TCMDC-138757	94	TCMDC-139767	105	TCMDC-140776	88
TCMDC-137724	54	TCMDC-138758	-36	TCMDC-139768	87	TCMDC-140777	102
TCMDC-137725	-8	TCMDC-138759	-40	TCMDC-139769	39	TCMDC-140778	44
TCMDC-137726	-33	TCMDC-138760	100	TCMDC-139770	11	TCMDC-140779	91

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137727	40	TCMDC-138761	106	TCMDC-139771	5	TCMDC-140780	-18
TCMDC-137728	12	TCMDC-138762	96	TCMDC-139772	47	TCMDC-140781	-8
TCMDC-137729	-55	TCMDC-138763	41	TCMDC-139773	1	TCMDC-140782	9
TCMDC-137730	-6	TCMDC-138764	13	TCMDC-139774	1	TCMDC-140783	-5
TCMDC-137731	87	TCMDC-138765	-7	TCMDC-139775	-22	TCMDC-140784	-20
TCMDC-137732	-12	TCMDC-138766	-19	TCMDC-139776	-26	TCMDC-140785	25
TCMDC-137733	25	TCMDC-138767	83	TCMDC-139777	-39	TCMDC-140786	7
TCMDC-137734	125	TCMDC-138768	107	TCMDC-139778	-28	TCMDC-140787	28
TCMDC-137735	5	TCMDC-138769	92	TCMDC-139779	-26	TCMDC-140788	25
TCMDC-137736	28	TCMDC-138770	14	TCMDC-139780	-12	TCMDC-140789	-4
TCMDC-137737	-30	TCMDC-138771	114	TCMDC-139781	8	TCMDC-140790	-21
TCMDC-137738	98	TCMDC-138772	32	TCMDC-139782	15	TCMDC-140791	100
TCMDC-137739	-8	TCMDC-138773	108	TCMDC-139783	-11	TCMDC-140792	9
TCMDC-137740	-61	TCMDC-138775	-10	TCMDC-139784	-25	TCMDC-140793	21
TCMDC-137741	-3	TCMDC-138776	39	TCMDC-139785	11	TCMDC-140794	-43
TCMDC-137742	88	TCMDC-138777	-25	TCMDC-139786	94	TCMDC-140795	-18
TCMDC-137743	6	TCMDC-138778	-60	TCMDC-139787	20	TCMDC-140796	1
TCMDC-137744	97	TCMDC-138779	30	TCMDC-139788	14	TCMDC-140797	3
TCMDC-137745	27	TCMDC-138780	-13	TCMDC-139789	2	TCMDC-140798	19
TCMDC-137746	114	TCMDC-138781	-44	TCMDC-139790	138	TCMDC-140799	22
TCMDC-137747	2	TCMDC-138782	1	TCMDC-139791	46	TCMDC-140800	19
TCMDC-137748	20	TCMDC-138783	-16	TCMDC-139792	-12	TCMDC-140801	27
TCMDC-137749	34	TCMDC-138784	-5	TCMDC-139793	31	TCMDC-140802	56
TCMDC-137750	102	TCMDC-138785	5	TCMDC-139794	-15	TCMDC-140803	9
TCMDC-137751	125	TCMDC-138786	-18	TCMDC-139795	26	TCMDC-140804	33
TCMDC-137752	88	TCMDC-138787	-22	TCMDC-139796	-157	TCMDC-140805	23
TCMDC-137753	1	TCMDC-138788	0	TCMDC-139797	49	TCMDC-140806	24
TCMDC-137754	36	TCMDC-138789	81	TCMDC-139798	110	TCMDC-140807	10
TCMDC-137755	-6	TCMDC-138790	13	TCMDC-139799	105	TCMDC-140808	13
TCMDC-137756	3	TCMDC-138791	-6	TCMDC-139800	109	TCMDC-140809	50
TCMDC-137757	-2	TCMDC-138792	27	TCMDC-139801	12	TCMDC-140810	7
TCMDC-137758	73	TCMDC-138793	9	TCMDC-139802	-25	TCMDC-140811	39
TCMDC-137759	110	TCMDC-138794	109	TCMDC-139803	38	TCMDC-140812	32
TCMDC-137760	3	TCMDC-138795	24	TCMDC-139804	113	TCMDC-140813	19
TCMDC-137761	31	TCMDC-138796	-25	TCMDC-139805	112	TCMDC-140814	-3
TCMDC-137762	-5	TCMDC-138797	44	TCMDC-139806	9	TCMDC-140815	44
TCMDC-137763	109	TCMDC-138798	-11	TCMDC-139807	14	TCMDC-140816	37
TCMDC-137764	-6	TCMDC-138799	38	TCMDC-139808	8	TCMDC-140817	7
TCMDC-137765	-47	TCMDC-138800	5	TCMDC-139809	55	TCMDC-140818	37
TCMDC-137766	-34	TCMDC-138801	16	TCMDC-139810	112	TCMDC-140819	-19
TCMDC-137767	5	TCMDC-138802	-44	TCMDC-139811	37	TCMDC-140820	23
TCMDC-137768	-33	TCMDC-138803	73	TCMDC-139812	99	TCMDC-140821	15
TCMDC-137769	33	TCMDC-138804	12	TCMDC-139813	21	TCMDC-140822	3
TCMDC-137770	45	TCMDC-138805	97	TCMDC-139814	116	TCMDC-140823	42
TCMDC-137771	108	TCMDC-138806	12	TCMDC-139815	43	TCMDC-140824	35
TCMDC-137772	144	TCMDC-138807	77	TCMDC-139816	113	TCMDC-140825	-5
TCMDC-137773	64	TCMDC-138808	60	TCMDC-139817	103	TCMDC-140826	-20
TCMDC-137774	102	TCMDC-138809	-40	TCMDC-139818	-20	TCMDC-140827	-9
TCMDC-137775	-27	TCMDC-138810	-32	TCMDC-139819	116	TCMDC-140828	39
TCMDC-137776	19	TCMDC-138811	45	TCMDC-139820	-58	TCMDC-140829	26

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137777	29	TCMDC-138812	13	TCMDC-139821	79	TCMDC-140830	5
TCMDC-137778	36	TCMDC-138813	23	TCMDC-139822	-45	TCMDC-140831	18
TCMDC-137779	20	TCMDC-138814	5	TCMDC-139823	54	TCMDC-140832	34
TCMDC-137780	-5	TCMDC-138815	-16	TCMDC-139824	-86	TCMDC-140833	13
TCMDC-137781	-8	TCMDC-138816	8	TCMDC-139825	-13	TCMDC-140834	10
TCMDC-137782	79	TCMDC-138817	-58	TCMDC-139826	7	TCMDC-140835	-8
TCMDC-137783	16	TCMDC-138818	100	TCMDC-139827	11	TCMDC-140836	10
TCMDC-137784	93	TCMDC-138819	19	TCMDC-139828	108	TCMDC-140837	8
TCMDC-137785	97	TCMDC-138820	2	TCMDC-139829	-31	TCMDC-140838	12
TCMDC-137786	103	TCMDC-138821	-27	TCMDC-139830	21	TCMDC-140839	36
TCMDC-137787	-6	TCMDC-138822	64	TCMDC-139831	102	TCMDC-140840	16
TCMDC-137788	-1	TCMDC-138823	8	TCMDC-139832	47	TCMDC-140841	30
TCMDC-137789	11	TCMDC-138824	-1	TCMDC-139833	-113	TCMDC-140842	-21
TCMDC-137790	15	TCMDC-138825	1	TCMDC-139834	46	TCMDC-140843	29
TCMDC-137791	117	TCMDC-138826	70	TCMDC-139835	111	TCMDC-140844	10
TCMDC-137792	8	TCMDC-138827	-59	TCMDC-139836	55	TCMDC-140845	41
TCMDC-137793	85	TCMDC-138828	93	TCMDC-139837	-13	TCMDC-140846	-16
TCMDC-137794	19	TCMDC-138829	13	TCMDC-139838	-11	TCMDC-140847	37
TCMDC-137795	103	TCMDC-138830	72	TCMDC-139839	108	TCMDC-140848	9
TCMDC-137796	140	TCMDC-138831	-8	TCMDC-139840	-70	TCMDC-140849	4
TCMDC-137797	110	TCMDC-138832	-29	TCMDC-139841	-33	TCMDC-140850	-3
TCMDC-137798	93	TCMDC-138833	-14	TCMDC-139842	-57	TCMDC-140851	15
TCMDC-137799	30	TCMDC-138834	-19	TCMDC-139843	-17	TCMDC-140852	5
TCMDC-137800	15	TCMDC-138835	-44	TCMDC-139844	116	TCMDC-140853	-3
TCMDC-137801	10	TCMDC-138836	-29	TCMDC-139845	-12	TCMDC-140854	38
TCMDC-137802	133	TCMDC-138837	-52	TCMDC-139846	9	TCMDC-140855	48
TCMDC-137803	109	TCMDC-138838	17	TCMDC-139847	-36	TCMDC-140856	8
TCMDC-137804	7	TCMDC-138839	22	TCMDC-139848	26	TCMDC-140857	27
TCMDC-137805	-2	TCMDC-138840	-69	TCMDC-139849	2	TCMDC-140858	2
TCMDC-137806	-21	TCMDC-138841	11	TCMDC-139850	19	TCMDC-140859	11
TCMDC-137808	102	TCMDC-138842	7	TCMDC-139851	9	TCMDC-140860	-11
TCMDC-137810	101	TCMDC-138843	-32	TCMDC-139852	30	TCMDC-140861	-19
TCMDC-137811	100	TCMDC-138844	17	TCMDC-139853	22	TCMDC-140862	11
TCMDC-137812	70	TCMDC-138845	66	TCMDC-139854	30	TCMDC-140863	10
TCMDC-137813	116	TCMDC-138846	42	TCMDC-139855	-5	TCMDC-140864	22
TCMDC-137814	60	TCMDC-138847	108	TCMDC-139856	7	TCMDC-140865	45
TCMDC-137815	11	TCMDC-138848	-13	TCMDC-139857	-24	TCMDC-140866	4
TCMDC-137816	113	TCMDC-138849	101	TCMDC-139858	-13	TCMDC-140867	32
TCMDC-137817	117	TCMDC-138850	26	TCMDC-139859	-25	TCMDC-140868	36
TCMDC-137818	13	TCMDC-138851	83	TCMDC-139860	23	TCMDC-140869	29
TCMDC-137819	8	TCMDC-138852	93	TCMDC-139862	106	TCMDC-140870	7
TCMDC-137820	104	TCMDC-138853	-60	TCMDC-139863	6	TCMDC-140871	36
TCMDC-137821	-51	TCMDC-138854	104	TCMDC-139864	0	TCMDC-140872	8
TCMDC-137822	101	TCMDC-138855	104	TCMDC-139865	-61	TCMDC-140873	4
TCMDC-137823	16	TCMDC-138856	114	TCMDC-139866	129	TCMDC-140874	31
TCMDC-137824	37	TCMDC-138857	17	TCMDC-139867	108	TCMDC-140875	8
TCMDC-137825	113	TCMDC-138858	-15	TCMDC-139868	5	TCMDC-140876	17
TCMDC-137827	106	TCMDC-138859	106	TCMDC-139869	50	TCMDC-140877	23
TCMDC-137828	20	TCMDC-138860	-2	TCMDC-139870	3	TCMDC-140878	24
TCMDC-137829	-16	TCMDC-138861	42	TCMDC-139871	24	TCMDC-140879	42

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137830	11	TCMDC-138862	19	TCMDC-139872	-7	TCMDC-140880	4
TCMDC-137831	-39	TCMDC-138863	-42	TCMDC-139873	27	TCMDC-140881	-6
TCMDC-137832	106	TCMDC-138864	-4	TCMDC-139874	-52	TCMDC-140882	11
TCMDC-137833	68	TCMDC-138865	103	TCMDC-139875	105	TCMDC-140883	1
TCMDC-137834	116	TCMDC-138866	88	TCMDC-139876	-74	TCMDC-140884	6
TCMDC-137835	8	TCMDC-138867	-55	TCMDC-139877	-88	TCMDC-140885	21
TCMDC-137836	-92	TCMDC-138868	109	TCMDC-139878	63	TCMDC-140886	8
TCMDC-137837	111	TCMDC-138869	30	TCMDC-139879	96	TCMDC-140887	-1
TCMDC-137838	115	TCMDC-138870	-3	TCMDC-139880	93	TCMDC-140888	24
TCMDC-137839	118	TCMDC-138871	112	TCMDC-139881	9	TCMDC-140889	5
TCMDC-137840	117	TCMDC-138872	-1	TCMDC-139882	-53	TCMDC-140890	20
TCMDC-137841	-14	TCMDC-138873	-30	TCMDC-139883	22	TCMDC-140891	17
TCMDC-137842	117	TCMDC-138874	-26	TCMDC-139884	21	TCMDC-140892	-4
TCMDC-137843	117	TCMDC-138875	21	TCMDC-139885	5	TCMDC-140893	31
TCMDC-137844	119	TCMDC-138876	40	TCMDC-139886	70	TCMDC-140894	15
TCMDC-137845	110	TCMDC-138877	38	TCMDC-139887	39	TCMDC-140895	-1
TCMDC-137846	-37	TCMDC-138878	41	TCMDC-139888	108	TCMDC-140896	31
TCMDC-137847	19	TCMDC-138879	12	TCMDC-139889	14	TCMDC-140897	14
TCMDC-137848	125	TCMDC-138880	-26	TCMDC-139890	-54	TCMDC-140898	-79
TCMDC-137849	41	TCMDC-138881	-34	TCMDC-139891	103	TCMDC-140899	-71
TCMDC-137850	-9	TCMDC-138882	-11	TCMDC-139892	-68	TCMDC-140900	22
TCMDC-137851	95	TCMDC-138883	-17	TCMDC-139893	103	TCMDC-140901	-18
TCMDC-137852	-72	TCMDC-138884	72	TCMDC-139894	-32	TCMDC-140902	12
TCMDC-137853	131	TCMDC-138885	-12	TCMDC-139895	-20	TCMDC-140903	96
TCMDC-137854	1	TCMDC-138886	-37	TCMDC-139896	-145	TCMDC-140904	-9
TCMDC-137855	12	TCMDC-138888	11	TCMDC-139897	7	TCMDC-140905	-12
TCMDC-137856	56	TCMDC-138889	8	TCMDC-139898	70	TCMDC-140906	6
TCMDC-137857	-8	TCMDC-138890	19	TCMDC-139899	80	TCMDC-140907	-23
TCMDC-137858	23	TCMDC-138891	19	TCMDC-139900	118	TCMDC-140908	-13
TCMDC-137859	0	TCMDC-138892	8	TCMDC-139901	25	TCMDC-140909	-45
TCMDC-137860	-57	TCMDC-138893	-17	TCMDC-139902	79	TCMDC-140910	18
TCMDC-137861	26	TCMDC-138894	-46	TCMDC-139903	55	TCMDC-140911	-5
TCMDC-137862	-18	TCMDC-138895	-11	TCMDC-139904	67	TCMDC-140912	-17
TCMDC-137863	-6	TCMDC-138896	83	TCMDC-139905	20	TCMDC-140913	6
TCMDC-137864	-12	TCMDC-138897	-18	TCMDC-139906	-41	TCMDC-140914	-32
TCMDC-137865	-37	TCMDC-138898	-2	TCMDC-139907	-55	TCMDC-140915	5
TCMDC-137866	13	TCMDC-138899	-31	TCMDC-139908	100	TCMDC-140916	-6
TCMDC-137867	-16	TCMDC-138900	-21	TCMDC-139909	72	TCMDC-140917	-9
TCMDC-137868	-6	TCMDC-138901	62	TCMDC-139910	41	TCMDC-140918	-11
TCMDC-137869	105	TCMDC-138902	75	TCMDC-139911	96	TCMDC-140919	-16
TCMDC-137870	-21	TCMDC-138903	48	TCMDC-139912	-49	TCMDC-140920	-36
TCMDC-137871	105	TCMDC-138904	59	TCMDC-139913	-95	TCMDC-140921	-39
TCMDC-137872	10	TCMDC-138905	5	TCMDC-139914	-26	TCMDC-140922	61
TCMDC-137873	-12	TCMDC-138906	0	TCMDC-139915	19	TCMDC-140923	20
TCMDC-137874	20	TCMDC-138907	4	TCMDC-139916	-3	TCMDC-140924	3
TCMDC-137875	12	TCMDC-138908	16	TCMDC-139917	14	TCMDC-140925	116
TCMDC-137876	-18	TCMDC-138909	93	TCMDC-139918	-15	TCMDC-140926	-96
TCMDC-137877	-9	TCMDC-138910	-4	TCMDC-139919	-61	TCMDC-140927	25
TCMDC-137878	-11	TCMDC-138911	109	TCMDC-139920	-4	TCMDC-140928	4
TCMDC-137879	23	TCMDC-138912	11	TCMDC-139921	12	TCMDC-140929	-9

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137880	30	TCMDC-138913	83	TCMDC-139922	-74	TCMDC-140930	-14
TCMDC-137881	-4	TCMDC-138914	44	TCMDC-139923	20	TCMDC-140931	-34
TCMDC-137882	58	TCMDC-138915	-59	TCMDC-139924	-46	TCMDC-140932	-51
TCMDC-137883	35	TCMDC-138916	105	TCMDC-139925	0	TCMDC-140933	-21
TCMDC-137884	111	TCMDC-138917	53	TCMDC-139926	-90	TCMDC-140934	-1
TCMDC-137885	115	TCMDC-138918	5	TCMDC-139927	-17	TCMDC-140935	-5
TCMDC-137886	0	TCMDC-138919	-22	TCMDC-139928	-80	TCMDC-140936	-10
TCMDC-137887	-9	TCMDC-138920	-16	TCMDC-139929	-3	TCMDC-140937	80
TCMDC-137888	-1	TCMDC-138921	-10	TCMDC-139930	78	TCMDC-140938	7
TCMDC-137889	45	TCMDC-138922	42	TCMDC-139931	93	TCMDC-140939	83
TCMDC-137890	13	TCMDC-138923	100	TCMDC-139932	101	TCMDC-140940	1
TCMDC-137891	-15	TCMDC-138924	-13	TCMDC-139933	46	TCMDC-140941	68
TCMDC-137893	-21	TCMDC-138925	34	TCMDC-139934	73	TCMDC-140942	53
TCMDC-137894	-32	TCMDC-138926	-51	TCMDC-139935	108	TCMDC-140943	79
TCMDC-137895	93	TCMDC-138927	120	TCMDC-139936	103	TCMDC-140944	67
TCMDC-137896	5	TCMDC-138928	4	TCMDC-139937	90	TCMDC-140945	-53
TCMDC-137897	123	TCMDC-138929	32	TCMDC-139938	103	TCMDC-140946	-93
TCMDC-137898	83	TCMDC-138930	72	TCMDC-139939	88	TCMDC-140947	67
TCMDC-137899	-8	TCMDC-138931	32	TCMDC-139940	-28	TCMDC-140948	78
TCMDC-137900	56	TCMDC-138932	62	TCMDC-139941	106	TCMDC-140949	56
TCMDC-137901	2	TCMDC-138933	107	TCMDC-139942	111	TCMDC-140950	88
TCMDC-137902	102	TCMDC-138934	10	TCMDC-139943	-35	TCMDC-140951	-16
TCMDC-137903	96	TCMDC-138935	-18	TCMDC-139944	-13	TCMDC-140952	69
TCMDC-137904	-4	TCMDC-138936	-10	TCMDC-139945	-6	TCMDC-140953	68
TCMDC-137905	109	TCMDC-138937	5	TCMDC-139946	101	TCMDC-140954	-119
TCMDC-137906	100	TCMDC-138938	26	TCMDC-139947	17	TCMDC-140955	89
TCMDC-137907	93	TCMDC-138939	12	TCMDC-139948	32	TCMDC-140956	71
TCMDC-137908	106	TCMDC-138940	81	TCMDC-139949	103	TCMDC-140957	86
TCMDC-137909	116	TCMDC-138941	49	TCMDC-139950	24	TCMDC-140958	-24
TCMDC-137910	-3	TCMDC-138942	90	TCMDC-139951	124	TCMDC-140959	-54
TCMDC-137911	99	TCMDC-138943	63	TCMDC-139952	95	TCMDC-140960	2
TCMDC-137912	87	TCMDC-138944	84	TCMDC-139953	-2	TCMDC-140961	38
TCMDC-137913	91	TCMDC-138945	13	TCMDC-139954	90	TCMDC-140962	101
TCMDC-137914	114	TCMDC-138946	9	TCMDC-139955	57	TCMDC-140963	-16
TCMDC-137915	113	TCMDC-138948	-10	TCMDC-139956	32	TCMDC-140964	100
TCMDC-137916	86	TCMDC-138949	-177	TCMDC-139957	51	TCMDC-140965	-7
TCMDC-137917	-15	TCMDC-138950	-5	TCMDC-139958	4	TCMDC-140966	-21
TCMDC-137918	-88	TCMDC-138951	108	TCMDC-139959	-61	TCMDC-140967	61
TCMDC-137919	8	TCMDC-138952	91	TCMDC-139960	72	TCMDC-140968	81
TCMDC-137920	-6	TCMDC-138953	5	TCMDC-139961	-2	TCMDC-140969	76
TCMDC-137921	36	TCMDC-138954	9	TCMDC-139962	14	TCMDC-140970	-9
TCMDC-137922	-4	TCMDC-138955	-41	TCMDC-139963	17	TCMDC-140971	59
TCMDC-137923	48	TCMDC-138956	17	TCMDC-139964	3	TCMDC-140972	-4
TCMDC-137924	5	TCMDC-138957	-2	TCMDC-139965	-11	TCMDC-140973	17
TCMDC-137925	38	TCMDC-138958	104	TCMDC-139966	-24	TCMDC-140974	-174
TCMDC-137926	11	TCMDC-138959	89	TCMDC-139967	-22	TCMDC-140975	53
TCMDC-137927	11	TCMDC-138960	-3	TCMDC-139968	1	TCMDC-140976	69
TCMDC-137928	-12	TCMDC-138961	-59	TCMDC-139969	-37	TCMDC-140977	132
TCMDC-137929	3	TCMDC-138962	-5	TCMDC-139970	0	TCMDC-140978	110
TCMDC-137930	2	TCMDC-138963	18	TCMDC-139971	14	TCMDC-140979	113

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137931	25	TCMDC-138965	-9	TCMDC-139972	-14	TCMDC-140980	55
TCMDC-137932	19	TCMDC-138966	13	TCMDC-139973	-72	TCMDC-140981	1
TCMDC-137933	5	TCMDC-138967	120	TCMDC-139974	-79	TCMDC-140982	-3
TCMDC-137934	64	TCMDC-138968	78	TCMDC-139975	80	TCMDC-140983	87
TCMDC-137935	93	TCMDC-138969	5	TCMDC-139976	-101	TCMDC-140984	42
TCMDC-137936	-24	TCMDC-138970	36	TCMDC-139977	10	TCMDC-140985	-16
TCMDC-137937	-10	TCMDC-138971	11	TCMDC-139978	-5	TCMDC-140986	7
TCMDC-137938	75	TCMDC-138972	7	TCMDC-139979	15	TCMDC-140987	-16
TCMDC-137939	106	TCMDC-138973	-27	TCMDC-139980	-32	TCMDC-140988	30
TCMDC-137940	69	TCMDC-138974	-18	TCMDC-139981	63	TCMDC-140989	29
TCMDC-137942	74	TCMDC-138975	104	TCMDC-139982	19	TCMDC-140990	17
TCMDC-137943	8	TCMDC-138976	-25	TCMDC-139983	-3	TCMDC-140991	14
TCMDC-137944	108	TCMDC-138977	6	TCMDC-139984	2	TCMDC-140992	-4
TCMDC-137945	2	TCMDC-138978	40	TCMDC-139985	9	TCMDC-140993	-29
TCMDC-137946	108	TCMDC-138979	-7	TCMDC-139986	-23	TCMDC-140994	-20
TCMDC-137947	0	TCMDC-138980	-15	TCMDC-139987	-13	TCMDC-140995	8
TCMDC-137948	17	TCMDC-138981	-1	TCMDC-139988	-15	TCMDC-140996	-30
TCMDC-137949	61	TCMDC-138982	100	TCMDC-139989	-40	TCMDC-140997	27
TCMDC-137950	113	TCMDC-138983	82	TCMDC-139990	51	TCMDC-140998	-1
TCMDC-137952	125	TCMDC-138984	-1	TCMDC-139991	-46	TCMDC-140999	-30
TCMDC-137953	106	TCMDC-138985	63	TCMDC-139992	46	TCMDC-141000	-7
TCMDC-137954	82	TCMDC-138986	-136	TCMDC-139993	-15	TCMDC-141001	8
TCMDC-137955	4	TCMDC-138987	-146	TCMDC-139994	-5	TCMDC-141002	20
TCMDC-137957	116	TCMDC-138988	-12	TCMDC-139995	-22	TCMDC-141003	-43
TCMDC-137958	32	TCMDC-138989	38	TCMDC-139996	13	TCMDC-141004	-113
TCMDC-137959	31	TCMDC-138990	-35	TCMDC-139997	28	TCMDC-141005	12
TCMDC-137960	-20	TCMDC-138991	-60	TCMDC-139998	17	TCMDC-141006	-64
TCMDC-137961	106	TCMDC-138992	28	TCMDC-139999	49	TCMDC-141007	25
TCMDC-137963	142	TCMDC-138993	45	TCMDC-140000	67	TCMDC-141008	8
TCMDC-137964	-7	TCMDC-138994	7	TCMDC-140001	60	TCMDC-141009	-32
TCMDC-137965	107	TCMDC-138995	-9	TCMDC-140002	53	TCMDC-141010	11
TCMDC-137966	144	TCMDC-138996	-12	TCMDC-140003	97	TCMDC-141011	-17
TCMDC-137967	109	TCMDC-138997	-6	TCMDC-140004	87	TCMDC-141012	53
TCMDC-137968	0	TCMDC-138998	-4	TCMDC-140005	-14	TCMDC-141013	98
TCMDC-137969	-47	TCMDC-138999	7	TCMDC-140006	-18	TCMDC-141014	49
TCMDC-137970	3	TCMDC-139000	9	TCMDC-140007	-18	TCMDC-141015	79
TCMDC-137971	1	TCMDC-139001	15	TCMDC-140008	20	TCMDC-141016	26
TCMDC-137972	129	TCMDC-139002	12	TCMDC-140009	106	TCMDC-141017	69
TCMDC-137973	-7	TCMDC-139003	74	TCMDC-140010	-22	TCMDC-141018	57
TCMDC-137974	23	TCMDC-139004	4	TCMDC-140011	92	TCMDC-141019	-19
TCMDC-137975	107	TCMDC-139005	-44	TCMDC-140012	-24	TCMDC-141020	27
TCMDC-137976	123	TCMDC-139006	-8	TCMDC-140013	20	TCMDC-141021	-52
TCMDC-137977	118	TCMDC-139007	102	TCMDC-140014	34	TCMDC-141022	15
TCMDC-137978	-11	TCMDC-139008	50	TCMDC-140017	116	TCMDC-141023	15
TCMDC-137979	109	TCMDC-139009	110	TCMDC-140018	108	TCMDC-141024	10
TCMDC-137980	112	TCMDC-139010	-27	TCMDC-140019	97	TCMDC-141025	65
TCMDC-137981	104	TCMDC-139011	81	TCMDC-140020	128	TCMDC-141026	39
TCMDC-137982	122	TCMDC-139012	-13	TCMDC-140021	89	TCMDC-141027	-25
TCMDC-137983	97	TCMDC-139013	-18	TCMDC-140023	-10	TCMDC-141028	-18
TCMDC-137984	112	TCMDC-139014	98	TCMDC-140024	-2	TCMDC-141029	-15

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-137985	111	TCMDC-139015	-20	TCMDC-140025	-24	TCMDC-141030	-5
TCMDC-137986	25	TCMDC-139016	45	TCMDC-140026	-89	TCMDC-141031	-8
TCMDC-137987	8	TCMDC-139017	-55	TCMDC-140027	-17	TCMDC-141032	-21
TCMDC-137988	-10	TCMDC-139018	101	TCMDC-140028	-63	TCMDC-141033	-11
TCMDC-137990	-5	TCMDC-139019	39	TCMDC-140029	-5	TCMDC-141034	-42
TCMDC-137992	32	TCMDC-139020	105	TCMDC-140030	-22	TCMDC-141035	30
TCMDC-137993	-39	TCMDC-139021	-23	TCMDC-140031	0	TCMDC-141036	-21
TCMDC-137994	106	TCMDC-139022	-5	TCMDC-140032	3	TCMDC-141037	-23
TCMDC-137995	80	TCMDC-139023	23	TCMDC-140033	-17	TCMDC-141038	-8
TCMDC-137996	88	TCMDC-139024	0	TCMDC-140034	13	TCMDC-141039	-18
TCMDC-137997	21	TCMDC-139025	34	TCMDC-140035	85	TCMDC-141040	-10
TCMDC-137998	-29	TCMDC-139026	63	TCMDC-140036	-10	TCMDC-141041	-19
TCMDC-137999	-16	TCMDC-139027	-37	TCMDC-140037	-10	TCMDC-141042	-2
TCMDC-138000	-96	TCMDC-139028	-3	TCMDC-140038	0	TCMDC-141043	-22
TCMDC-138001	11	TCMDC-139029	-2	TCMDC-140039	-20	TCMDC-141044	-27
TCMDC-138002	37	TCMDC-139030	-7	TCMDC-140040	-3	TCMDC-141045	82
TCMDC-138003	45	TCMDC-139031	-20	TCMDC-140041	-38	TCMDC-141046	-34
TCMDC-138004	93	TCMDC-139032	22	TCMDC-140042	21	TCMDC-141047	103
TCMDC-138005	117	TCMDC-139033	-36	TCMDC-140043	24	TCMDC-141048	116
TCMDC-138006	102	TCMDC-139034	6	TCMDC-140044	45	TCMDC-141049	64
TCMDC-138007	66	TCMDC-139035	-7	TCMDC-140045	21	TCMDC-141050	88
TCMDC-138008	93	TCMDC-139036	50	TCMDC-140046	-29	TCMDC-141051	75
TCMDC-138009	101	TCMDC-139037	-33	TCMDC-140047	34	TCMDC-141052	4
TCMDC-138010	74	TCMDC-139038	73	TCMDC-140048	3	TCMDC-141053	101
TCMDC-138011	98	TCMDC-139039	-11	TCMDC-140049	15	TCMDC-141054	39
TCMDC-138012	-47	TCMDC-139040	-16	TCMDC-140050	-10	TCMDC-141055	114
TCMDC-138013	61	TCMDC-139041	20	TCMDC-140051	-23	TCMDC-141056	48
TCMDC-138014	32	TCMDC-139042	-34	TCMDC-140052	-8	TCMDC-141057	56
TCMDC-138015	122	TCMDC-139043	29	TCMDC-140053	-33	TCMDC-141058	3
TCMDC-138016	17	TCMDC-139044	-58	TCMDC-140054	-6	TCMDC-141059	67
TCMDC-138017	69	TCMDC-139045	0	TCMDC-140055	50	TCMDC-141060	-64
TCMDC-138018	95	TCMDC-139046	-1	TCMDC-140056	-90	TCMDC-141061	69
TCMDC-138019	-28	TCMDC-139047	101	TCMDC-140057	11	TCMDC-141062	-21
TCMDC-138020	107	TCMDC-139048	-90	TCMDC-140058	25	TCMDC-141063	83
TCMDC-138021	10	TCMDC-139049	-50	TCMDC-140059	2	TCMDC-141064	-9
TCMDC-138022	67	TCMDC-139050	10	TCMDC-140060	-99	TCMDC-141065	-28
TCMDC-138023	-6	TCMDC-139051	-16	TCMDC-140061	100	TCMDC-141066	34
TCMDC-138024	-12	TCMDC-139052	-5	TCMDC-140062	108	TCMDC-141067	56
TCMDC-138025	-56	TCMDC-139053	31	TCMDC-140063	106	TCMDC-141068	47
TCMDC-138026	-129	TCMDC-139055	81	TCMDC-140064	97	TCMDC-141069	54
TCMDC-138027	-9	TCMDC-139056	75	TCMDC-140065	-70	TCMDC-141070	-45
TCMDC-138029	43	TCMDC-139057	98	TCMDC-140066	-92	TCMDC-141071	34
TCMDC-138030	0	TCMDC-139058	99	TCMDC-140067	-4	TCMDC-141072	20
TCMDC-138031	-28	TCMDC-139059	71	TCMDC-140068	71	TCMDC-141073	-43
TCMDC-138032	14	TCMDC-139060	0	TCMDC-140069	42	TCMDC-141074	-65
TCMDC-138033	22	TCMDC-139061	5	TCMDC-140070	-134	TCMDC-141076	-81
TCMDC-138034	13	TCMDC-139062	-343	TCMDC-140071	-33	TCMDC-141077	-68
TCMDC-138035	-14	TCMDC-139063	92	TCMDC-140072	-67	TCMDC-141078	-29
TCMDC-138036	16	TCMDC-139064	109	TCMDC-140073	-48	TCMDC-141079	-69
TCMDC-138037	-1	TCMDC-139065	25	TCMDC-140074	108	TCMDC-141080	105

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-141081	10	TCMDC-142096	34	TCMDC-141131	-3	TCMDC-142146	98
TCMDC-141082	73	TCMDC-142097	61	TCMDC-141132	0	TCMDC-142147	-25
TCMDC-141083	34	TCMDC-142098	42	TCMDC-141133	-80	TCMDC-142148	56
TCMDC-141084	72	TCMDC-142099	-69	TCMDC-141134	-141	TCMDC-142149	-45
TCMDC-141085	-58	TCMDC-142100	16	TCMDC-141135	19	TCMDC-142150	7
TCMDC-141086	75	TCMDC-142101	-65	TCMDC-141136	-40	TCMDC-142151	-62
TCMDC-141087	66	TCMDC-142102	-48	TCMDC-141137	11	TCMDC-142152	-16
TCMDC-141088	28	TCMDC-142103	2	TCMDC-141138	-36	TCMDC-142153	-26
TCMDC-141089	68	TCMDC-142104	-68	TCMDC-141139	6	TCMDC-142154	-77
TCMDC-141090	28	TCMDC-142105	-15	TCMDC-141140	3	TCMDC-142155	-3
TCMDC-141091	30	TCMDC-142106	-26	TCMDC-141141	111	TCMDC-142157	5
TCMDC-141092	-45	TCMDC-142107	74	TCMDC-141142	-28	TCMDC-142158	-76
TCMDC-141093	-7	TCMDC-142108	91	TCMDC-141144	-2	TCMDC-142159	-183
TCMDC-141094	-30	TCMDC-142109	64	TCMDC-141145	-12	TCMDC-142160	-41
TCMDC-141095	69	TCMDC-142110	31	TCMDC-141146	31	TCMDC-142161	-34
TCMDC-141096	73	TCMDC-142111	89	TCMDC-141147	-93	TCMDC-142162	-52
TCMDC-141097	22	TCMDC-142112	94	TCMDC-141148	40	TCMDC-142163	57
TCMDC-141098	107	TCMDC-142113	41	TCMDC-141149	-7	TCMDC-142164	-60
TCMDC-141099	-51	TCMDC-142114	49	TCMDC-141150	1	TCMDC-142165	-39
TCMDC-141100	25	TCMDC-142115	-41	TCMDC-141151	27	TCMDC-142166	-22
TCMDC-141101	15	TCMDC-142116	23	TCMDC-141152	4	TCMDC-142167	-37
TCMDC-141102	3	TCMDC-142117	27	TCMDC-141153	84	TCMDC-142168	-45
TCMDC-141103	15	TCMDC-142118	-20	TCMDC-141154	57	TCMDC-142169	109
TCMDC-141104	76	TCMDC-142119	8	TCMDC-141155	-6	TCMDC-142170	105
TCMDC-141105	-10	TCMDC-142120	-50	TCMDC-141156	59	TCMDC-142171	-53
TCMDC-141106	10	TCMDC-142121	6	TCMDC-141157	118	TCMDC-142172	-47
TCMDC-141107	-29	TCMDC-142122	-2	TCMDC-141158	69	TCMDC-142173	-61
TCMDC-141108	21	TCMDC-142123	-73	TCMDC-141159	5	TCMDC-142174	-37
TCMDC-141109	17	TCMDC-142124	58	TCMDC-141160	13	TCMDC-142175	-17
TCMDC-141110	-14	TCMDC-142125	12	TCMDC-141161	37	TCMDC-142176	-24
TCMDC-141111	22	TCMDC-142126	21	TCMDC-141162	38	TCMDC-142177	-42
TCMDC-141112	-10	TCMDC-142127	-22	TCMDC-141163	-7	TCMDC-142178	2
TCMDC-141113	-18	TCMDC-142128	99	TCMDC-141164	-8	TCMDC-142179	-17
TCMDC-141114	-1	TCMDC-142129	92	TCMDC-141165	4	TCMDC-142180	62
TCMDC-141115	1	TCMDC-142130	6	TCMDC-141166	56	TCMDC-142181	-26
TCMDC-141116	-35	TCMDC-142131	82	TCMDC-141167	24	TCMDC-142182	76
TCMDC-141117	11	TCMDC-142132	32	TCMDC-141168	-21	TCMDC-142183	-16
TCMDC-141118	58	TCMDC-142133	85	TCMDC-141169	-17	TCMDC-142184	-5
TCMDC-141119	110	TCMDC-142134	99	TCMDC-141170	-22	TCMDC-142185	94
TCMDC-141120	-20	TCMDC-142135	6	TCMDC-141171	95	TCMDC-142186	85
TCMDC-141121	-4	TCMDC-142136	28	TCMDC-141172	42	TCMDC-142187	21
TCMDC-141122	-51	TCMDC-142137	54	TCMDC-141173	13	TCMDC-142188	-17
TCMDC-141123	10	TCMDC-142138	80	TCMDC-141174	2	TCMDC-142189	25
TCMDC-141124	-30	TCMDC-142139	-3	TCMDC-141175	140	TCMDC-142190	-22
TCMDC-141125	8	TCMDC-142140	101	TCMDC-141176	8	TCMDC-142191	1
TCMDC-141126	-10	TCMDC-142141	91	TCMDC-141177	64	TCMDC-142192	-2
TCMDC-141127	10	TCMDC-142142	-29	TCMDC-141178	103	TCMDC-142193	98
TCMDC-141128	10	TCMDC-142143	39	TCMDC-141179	48	TCMDC-142194	-7
TCMDC-141129	16	TCMDC-142144	-6	TCMDC-141180	-28	TCMDC-142195	115
TCMDC-141130	-11	TCMDC-142145	-119	TCMDC-141181	96	TCMDC-142196	98

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-141182	-11	TCMDC-142197	93	TCMDC-141232	9	TCMDC-142247	-55
TCMDC-141183	78	TCMDC-142198	100	TCMDC-141233	93	TCMDC-142248	-35
TCMDC-141184	8	TCMDC-142199	-26	TCMDC-141234	8	TCMDC-142249	53
TCMDC-141185	-21	TCMDC-142200	84	TCMDC-141235	-13	TCMDC-142250	17
TCMDC-141186	1	TCMDC-142201	105	TCMDC-141236	4	TCMDC-142251	4
TCMDC-141187	84	TCMDC-142202	-54	TCMDC-141237	-16	TCMDC-142252	-8
TCMDC-141188	21	TCMDC-142203	87	TCMDC-141238	5	TCMDC-142253	31
TCMDC-141189	-3	TCMDC-142204	81	TCMDC-141239	-8	TCMDC-142254	56
TCMDC-141190	15	TCMDC-142205	41	TCMDC-141240	17	TCMDC-142255	-25
TCMDC-141191	44	TCMDC-142206	96	TCMDC-141241	29	TCMDC-142256	105
TCMDC-141192	32	TCMDC-142207	101	TCMDC-141242	45	TCMDC-142257	93
TCMDC-141193	19	TCMDC-142208	101	TCMDC-141243	-23	TCMDC-142258	-39
TCMDC-141194	64	TCMDC-142209	106	TCMDC-141244	-26	TCMDC-142259	6
TCMDC-141195	81	TCMDC-142210	9	TCMDC-141245	-39	TCMDC-142260	11
TCMDC-141196	83	TCMDC-142211	-13	TCMDC-141246	101	TCMDC-142261	50
TCMDC-141197	27	TCMDC-142212	36	TCMDC-141247	96	TCMDC-142262	-13
TCMDC-141198	-3	TCMDC-142213	38	TCMDC-141248	70	TCMDC-142263	26
TCMDC-141199	33	TCMDC-142214	36	TCMDC-141249	85	TCMDC-142264	26
TCMDC-141200	48	TCMDC-142215	-97	TCMDC-141250	55	TCMDC-142265	37
TCMDC-141201	65	TCMDC-142216	-26	TCMDC-141251	-3	TCMDC-142266	-40
TCMDC-141202	96	TCMDC-142217	103	TCMDC-141252	-41	TCMDC-142267	-92
TCMDC-141203	58	TCMDC-142218	98	TCMDC-141253	67	TCMDC-142268	-21
TCMDC-141204	-3	TCMDC-142219	82	TCMDC-141254	-18	TCMDC-142269	-8
TCMDC-141205	32	TCMDC-142220	24	TCMDC-141255	-84	TCMDC-142270	-127
TCMDC-141206	4	TCMDC-142221	77	TCMDC-141256	-12	TCMDC-142271	23
TCMDC-141207	30	TCMDC-142222	-13	TCMDC-141257	23	TCMDC-142272	20
TCMDC-141208	17	TCMDC-142223	-8	TCMDC-141258	102	TCMDC-142273	6
TCMDC-141209	22	TCMDC-142224	3	TCMDC-141259	-3	TCMDC-142274	-9
TCMDC-141210	2	TCMDC-142225	18	TCMDC-141260	-73	TCMDC-142275	48
TCMDC-141211	18	TCMDC-142226	15	TCMDC-141261	86	TCMDC-142277	-62
TCMDC-141212	6	TCMDC-142227	-30	TCMDC-141262	57	TCMDC-142278	58
TCMDC-141213	91	TCMDC-142228	38	TCMDC-141263	94	TCMDC-142279	-9
TCMDC-141214	68	TCMDC-142229	-117	TCMDC-141264	114	TCMDC-142280	98
TCMDC-141215	86	TCMDC-142230	44	TCMDC-141265	66	TCMDC-142281	1
TCMDC-141216	98	TCMDC-142231	-139	TCMDC-141266	34	TCMDC-142282	92
TCMDC-141217	-33	TCMDC-142232	45	TCMDC-141267	-9	TCMDC-142283	-6
TCMDC-141218	-34	TCMDC-142233	33	TCMDC-141268	56	TCMDC-142284	40
TCMDC-141219	-85	TCMDC-142234	35	TCMDC-141269	-15	TCMDC-142285	39
TCMDC-141220	7	TCMDC-142235	-9	TCMDC-141270	2	TCMDC-142286	92
TCMDC-141221	84	TCMDC-142236	103	TCMDC-141271	38	TCMDC-142287	62
TCMDC-141222	80	TCMDC-142237	-11	TCMDC-141272	-23	TCMDC-142288	-5
TCMDC-141223	13	TCMDC-142238	-35	TCMDC-141273	-21	TCMDC-142289	108
TCMDC-141224	-126	TCMDC-142239	103	TCMDC-141274	37	TCMDC-142290	61
TCMDC-141225	-13	TCMDC-142240	45	TCMDC-141275	50	TCMDC-142291	61
TCMDC-141226	84	TCMDC-142241	-100	TCMDC-141276	-19	TCMDC-142292	-1
TCMDC-141227	37	TCMDC-142242	64	TCMDC-141277	22	TCMDC-142293	-4
TCMDC-141228	28	TCMDC-142243	33	TCMDC-141278	22	TCMDC-142294	26
TCMDC-141229	28	TCMDC-142244	-11	TCMDC-141279	18	TCMDC-142295	116
TCMDC-141230	7	TCMDC-142245	-8	TCMDC-141280	121	TCMDC-142296	111
TCMDC-141231	-14	TCMDC-142246	103	TCMDC-141281	93	TCMDC-142297	12

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-141282	108	TCMDC-142298	9	TCMDC-141332	29	TCMDC-141383	86
TCMDC-141283	-44	TCMDC-142299	38	TCMDC-141333	-112	TCMDC-141384	-23
TCMDC-141284	73	TCMDC-142300	-74	TCMDC-141334	-68	TCMDC-141385	-9
TCMDC-141285	-34	TCMDC-142301	-5	TCMDC-141335	-21	TCMDC-141386	-64
TCMDC-141286	2	TCMDC-142302	48	TCMDC-141336	22	TCMDC-141387	96
TCMDC-141287	-25	TCMDC-142303	-6	TCMDC-141337	107	TCMDC-141388	25
TCMDC-141288	-32	TCMDC-142304	-4	TCMDC-141338	-5	TCMDC-141389	98
TCMDC-141289	44	TCMDC-142305	-2	TCMDC-141339	43	TCMDC-141390	-16
TCMDC-141290	-2	TCMDC-142306	59	TCMDC-141340	60	TCMDC-141391	-134
TCMDC-141291	-28	TCMDC-142307	-127	TCMDC-141341	-19	TCMDC-141392	55
TCMDC-141292	107	TCMDC-142308	-67	TCMDC-141342	89	TCMDC-141393	-25
TCMDC-141293	23	TCMDC-142309	5	TCMDC-141343	22	TCMDC-141394	18
TCMDC-141294	25	TCMDC-142310	92	TCMDC-141344	100	TCMDC-141395	28
TCMDC-141295	-32	TCMDC-142311	48	TCMDC-141345	90	TCMDC-141396	-16
TCMDC-141296	89	TCMDC-142312	5	TCMDC-141346	-12	TCMDC-141398	-5
TCMDC-141297	-77	TCMDC-142313	44	TCMDC-141347	95	TCMDC-141399	-171
TCMDC-141298	48	TCMDC-142314	40	TCMDC-141348	5	TCMDC-141400	39
TCMDC-141299	-88	TCMDC-142315	42	TCMDC-141349	98	TCMDC-141401	32
TCMDC-141300	90	TCMDC-142316	-6	TCMDC-141350	99	TCMDC-141402	64
TCMDC-141301	106	TCMDC-142317	15	TCMDC-141351	46	TCMDC-141403	-2
TCMDC-141302	26	TCMDC-142318	-17	TCMDC-141352	-104	TCMDC-141404	-4
TCMDC-141303	22	TCMDC-142319	99	TCMDC-141353	-6	TCMDC-141405	117
TCMDC-141304	-72	TCMDC-142320	-33	TCMDC-141354	42	TCMDC-141406	33
TCMDC-141305	52	TCMDC-142321	28	TCMDC-141355	54	TCMDC-141407	27
TCMDC-141306	29	TCMDC-142322	101	TCMDC-141356	22	TCMDC-141408	-13
TCMDC-141307	13	TCMDC-142323	-13	TCMDC-141357	111	TCMDC-141409	20
TCMDC-141308	10	TCMDC-142324	29	TCMDC-141358	110	TCMDC-141410	68
TCMDC-141309	-5	TCMDC-142325	51	TCMDC-141359	36	TCMDC-141411	6
TCMDC-141310	-15	TCMDC-142326	79	TCMDC-141360	39	TCMDC-141412	-44
TCMDC-141311	5	TCMDC-142327	42	TCMDC-141361	27	TCMDC-141413	82
TCMDC-141312	121	TCMDC-142328	27	TCMDC-141362	95	TCMDC-141414	47
TCMDC-141313	77	TCMDC-142329	-26	TCMDC-141363	103	TCMDC-141415	18
TCMDC-141314	6	TCMDC-142330	94	TCMDC-141364	16	TCMDC-141416	-93
TCMDC-141315	14	TCMDC-142331	-53	TCMDC-141365	-42	TCMDC-141417	-20
TCMDC-141316	88	TCMDC-142332	58	TCMDC-141366	-44	TCMDC-141418	35
TCMDC-141317	107	TCMDC-142333	31	TCMDC-141367	91	TCMDC-141419	97
TCMDC-141318	123	TCMDC-142334	33	TCMDC-141368	117	TCMDC-141420	10
TCMDC-141319	93	TCMDC-142335	8	TCMDC-141369	34	TCMDC-141421	-14
TCMDC-141320	98	TCMDC-142336	-26	TCMDC-141370	-49	TCMDC-141422	-47
TCMDC-141321	85	TCMDC-142337	99	TCMDC-141371	14	TCMDC-141423	67
TCMDC-141322	-67	TCMDC-142338	28	TCMDC-141372	100	TCMDC-141424	80
TCMDC-141323	13	TCMDC-142339	35	TCMDC-141374	32	TCMDC-141425	-26
TCMDC-141324	-8	TCMDC-142341	6	TCMDC-141375	124	TCMDC-141426	-12
TCMDC-141325	1	TCMDC-142342	5	TCMDC-141376	107	TCMDC-141427	79
TCMDC-141326	68			TCMDC-141377	112	TCMDC-141428	-32
TCMDC-141327	63			TCMDC-141378	55	TCMDC-141429	-19
TCMDC-141328	30			TCMDC-141379	96	TCMDC-141430	28
TCMDC-141329	63			TCMDC-141380	90	TCMDC-141431	-24
TCMDC-141330	6			TCMDC-141381	92	TCMDC-141432	52
TCMDC-141331	81			TCMDC-141382	-27	TCMDC-141433	-75

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-141434	46	TCMDC-141487	11	TCMDC-141537	98	TCMDC-141030	-5
TCMDC-141435	91	TCMDC-141488	42	TCMDC-141538	91	TCMDC-141031	-8
TCMDC-141436	81	TCMDC-141489	30	TCMDC-141539	54	TCMDC-141032	-21
TCMDC-141437	5	TCMDC-141490	5	TCMDC-141540	44	TCMDC-141033	-11
TCMDC-141438	44	TCMDC-141491	2	TCMDC-141541	51	TCMDC-141034	-42
TCMDC-141439	74	TCMDC-141492	0	TCMDC-141542	45	TCMDC-141035	30
TCMDC-141440	91	TCMDC-141493	-11	TCMDC-141543	34	TCMDC-141036	-21
TCMDC-141441	-23	TCMDC-141494	26	TCMDC-141544	55	TCMDC-141037	-23
TCMDC-141442	106	TCMDC-141495	68	TCMDC-141545	36	TCMDC-141038	-8
TCMDC-141443	109	TCMDC-141496	19	TCMDC-141546	41	TCMDC-141039	-18
TCMDC-141444	116	TCMDC-141497	-94	TCMDC-141547	9	TCMDC-141040	-10
TCMDC-141445	104	TCMDC-141498	2	TCMDC-141548	28	TCMDC-141041	-19
TCMDC-141446	118	TCMDC-141499	82	TCMDC-141549	78	TCMDC-141042	-2
TCMDC-141447	-8	TCMDC-141500	0	TCMDC-141550	43	TCMDC-141043	-22
TCMDC-141448	32	TCMDC-141501	-85	TCMDC-141551	64	TCMDC-141044	-27
TCMDC-141449	119	TCMDC-141502	-4	TCMDC-141552	110	TCMDC-141045	82
TCMDC-141450	110	TCMDC-141503	73	TCMDC-141553	18	TCMDC-141046	-34
TCMDC-141451	112	TCMDC-141504	91	TCMDC-141554	109	TCMDC-141047	103
TCMDC-141455	99	TCMDC-141505	99	TCMDC-141555	-20	TCMDC-141048	116
TCMDC-141456	100	TCMDC-141506	105	TCMDC-141556	56	TCMDC-141049	64
TCMDC-141457	92	TCMDC-141507	86	TCMDC-141557	107	TCMDC-141050	88
TCMDC-141458	22	TCMDC-141508	99	TCMDC-141558	94	TCMDC-141051	75
TCMDC-141459	21	TCMDC-141509	97	TCMDC-141559	138	TCMDC-141052	4
TCMDC-141460	45	TCMDC-141510	87	TCMDC-141560	6	TCMDC-141053	101
TCMDC-141461	34	TCMDC-141511	48	TCMDC-141561	17	TCMDC-141054	39
TCMDC-141462	18	TCMDC-141512	102	TCMDC-141562	2	TCMDC-141055	114
TCMDC-141463	53	TCMDC-141513	-3	TCMDC-141563	90	TCMDC-141056	48
TCMDC-141464	26	TCMDC-141514	67	TCMDC-141564	-24	TCMDC-141057	56
TCMDC-141465	91	TCMDC-141515	-38	TCMDC-141565	-15	TCMDC-141058	3
TCMDC-141466	113	TCMDC-141516	12	TCMDC-141566	6	TCMDC-141059	67
TCMDC-141467	68	TCMDC-141517	34	TCMDC-141567	75	TCMDC-141060	-64
TCMDC-141468	92	TCMDC-141518	64	TCMDC-141568	1	TCMDC-141061	69
TCMDC-141469	2	TCMDC-141519	97	TCMDC-141569	12	TCMDC-141062	-21
TCMDC-141470	81	TCMDC-141520	64	TCMDC-141570	70	TCMDC-141063	83
TCMDC-141471	39	TCMDC-141521	51	TCMDC-141571	58	TCMDC-141064	-9
TCMDC-141472	49	TCMDC-141522	-18	TCMDC-141572	53	TCMDC-141065	-28
TCMDC-141473	36	TCMDC-141523	40	TCMDC-141573	101	TCMDC-141066	34
TCMDC-141474	11	TCMDC-141524	26	TCMDC-141574	82	TCMDC-141067	56
TCMDC-141475	26	TCMDC-141525	102	TCMDC-141575	69	TCMDC-141068	47
TCMDC-141476	14	TCMDC-141526	99	TCMDC-141576	24	TCMDC-141069	54
TCMDC-141477	11	TCMDC-141527	78	TCMDC-141577	109	TCMDC-141070	-45
TCMDC-141478	-6	TCMDC-141528	109	TCMDC-141578	12	TCMDC-141071	34
TCMDC-141479	72	TCMDC-141529	106	TCMDC-141579	65	TCMDC-141072	20
TCMDC-141480	106	TCMDC-141530	81	TCMDC-141580	9	TCMDC-141073	-43
TCMDC-141481	37	TCMDC-141531	106	TCMDC-141581	120	TCMDC-141074	-65
TCMDC-141482	10	TCMDC-141532	4	TCMDC-141582	18	TCMDC-141076	-81
TCMDC-141483	10	TCMDC-141533	69	TCMDC-141583	97	TCMDC-141077	-68
TCMDC-141484	44	TCMDC-141534	99	TCMDC-141584	59	TCMDC-141078	-29
TCMDC-141485	42	TCMDC-141535	90	TCMDC-141585	81	TCMDC-141079	-69
TCMDC-141486	16	TCMDC-141536	72	TCMDC-141586	56	TCMDC-141080	105

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-141588	77	TCMDC-141639	61	TCMDC-141690	-11	TCMDC-140930	-14
TCMDC-141589	-14	TCMDC-141640	54	TCMDC-141691	-63	TCMDC-140931	-34
TCMDC-141590	51	TCMDC-141641	9	TCMDC-141692	3	TCMDC-140932	-51
TCMDC-141591	39	TCMDC-141642	43	TCMDC-141693	30	TCMDC-140933	-21
TCMDC-141592	106	TCMDC-141643	23	TCMDC-141694	-36	TCMDC-140934	-1
TCMDC-141593	103	TCMDC-141644	87	TCMDC-141695	3	TCMDC-140935	-5
TCMDC-141594	51	TCMDC-141645	7	TCMDC-141696	-10	TCMDC-140936	-10
TCMDC-141595	-1	TCMDC-141647	26	TCMDC-141697	91	TCMDC-140937	80
TCMDC-141596	92	TCMDC-141648	21	TCMDC-141698	114	TCMDC-140938	7
TCMDC-141597	94	TCMDC-141649	83	TCMDC-141699	66	TCMDC-140939	83
TCMDC-141598	96	TCMDC-141650	17	TCMDC-141700	-31	TCMDC-140940	1
TCMDC-141599	65	TCMDC-141651	14	TCMDC-141701	10	TCMDC-140941	68
TCMDC-141600	64	TCMDC-141652	22	TCMDC-141702	64	TCMDC-140942	53
TCMDC-141601	76	TCMDC-141653	12	TCMDC-141703	68	TCMDC-140943	79
TCMDC-141602	64	TCMDC-141654	19	TCMDC-141704	101	TCMDC-140944	67
TCMDC-141603	100	TCMDC-141655	-19	TCMDC-141705	107	TCMDC-140945	-53
TCMDC-141604	-7	TCMDC-141656	42	TCMDC-141706	2	TCMDC-140946	-93
TCMDC-141605	42	TCMDC-141657	71	TCMDC-141707	55	TCMDC-140947	67
TCMDC-141607	30	TCMDC-141658	-44	TCMDC-141708	-51	TCMDC-140948	78
TCMDC-141608	97	TCMDC-141659	8	TCMDC-141709	-3	TCMDC-140949	56
TCMDC-141609	106	TCMDC-141660	-53	TCMDC-141710	21	TCMDC-140950	88
TCMDC-141610	99	TCMDC-141661	-51	TCMDC-141711	14	TCMDC-140951	-16
TCMDC-141611	81	TCMDC-141662	16	TCMDC-141712	-1	TCMDC-140952	69
TCMDC-141612	3	TCMDC-141663	43	TCMDC-141713	-35	TCMDC-140953	68
TCMDC-141613	-15	TCMDC-141664	12	TCMDC-141714	-243	TCMDC-140954	-119
TCMDC-141614	33	TCMDC-141665	-97	TCMDC-141715	-147	TCMDC-140955	89
TCMDC-141615	5	TCMDC-141666	71	TCMDC-141716	19	TCMDC-140956	71
TCMDC-141616	7	TCMDC-141667	-37	TCMDC-141717	3	TCMDC-140957	86
TCMDC-141617	85	TCMDC-141668	-108	TCMDC-141718	-28	TCMDC-140958	-24
TCMDC-141618	-109	TCMDC-141669	-50	TCMDC-141719	19	TCMDC-140959	-54
TCMDC-141619	-14	TCMDC-141670	-17	TCMDC-141720	18	TCMDC-140960	2
TCMDC-141620	-63	TCMDC-141671	-2	TCMDC-141721	53	TCMDC-140961	38
TCMDC-141621	12	TCMDC-141672	86	TCMDC-141722	15	TCMDC-140962	101
TCMDC-141622	64	TCMDC-141673	3	TCMDC-141723	-7	TCMDC-140963	-16
TCMDC-141623	-29	TCMDC-141674	9	TCMDC-141724	21	TCMDC-140964	100
TCMDC-141624	31	TCMDC-141675	21	TCMDC-141725	30	TCMDC-140965	-7
TCMDC-141625	-8	TCMDC-141676	-28	TCMDC-141726	-41	TCMDC-140966	-21
TCMDC-141626	17	TCMDC-141677	-9	TCMDC-141727	76	TCMDC-140967	61
TCMDC-141627	50	TCMDC-141678	45	TCMDC-141728	73	TCMDC-140968	81
TCMDC-141628	83	TCMDC-141679	-19	TCMDC-141730	46	TCMDC-140969	76
TCMDC-141629	102	TCMDC-141680	0	TCMDC-141731	-25	TCMDC-140970	-9
TCMDC-141630	29	TCMDC-141681	-16	TCMDC-141732	-4	TCMDC-140971	59
TCMDC-141631	17	TCMDC-141682	21	TCMDC-141733	18	TCMDC-140972	-4
TCMDC-141632	75	TCMDC-141683	7	TCMDC-141734	-30	TCMDC-140973	17
TCMDC-141633	101	TCMDC-141684	33	TCMDC-141735	18	TCMDC-140974	-174
TCMDC-141634	98	TCMDC-141685	6	TCMDC-141736	-19	TCMDC-140975	53
TCMDC-141635	84	TCMDC-141686	34	TCMDC-141737	3	TCMDC-140976	69
TCMDC-141636	55	TCMDC-141687	19	TCMDC-141738	-9	TCMDC-140977	132
TCMDC-141637	88	TCMDC-141688	100	TCMDC-141739	26	TCMDC-140978	110
TCMDC-141638	81	TCMDC-141689	58	TCMDC-141740	35	TCMDC-140979	113

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-141741	16	TCMDC-141791	-24	TCMDC-141841	-91	TCMDC-140880	4
TCMDC-141742	24	TCMDC-141792	26	TCMDC-141842	-119	TCMDC-140881	-6
TCMDC-141743	0	TCMDC-141793	32	TCMDC-141843	-30	TCMDC-140882	11
TCMDC-141744	-5	TCMDC-141794	16	TCMDC-141844	-70	TCMDC-140883	1
TCMDC-141745	71	TCMDC-141795	33	TCMDC-141845	-86	TCMDC-140884	6
TCMDC-141746	61	TCMDC-141796	20	TCMDC-141846	-26	TCMDC-140885	21
TCMDC-141747	75	TCMDC-141797	6	TCMDC-141847	-61	TCMDC-140886	8
TCMDC-141748	-37	TCMDC-141798	15	TCMDC-141848	32	TCMDC-140887	-1
TCMDC-141749	44	TCMDC-141799	12	TCMDC-141849	12	TCMDC-140888	24
TCMDC-141750	-7	TCMDC-141800	-1	TCMDC-141850	69	TCMDC-140889	5
TCMDC-141751	51	TCMDC-141801	2	TCMDC-141851	-43	TCMDC-140890	20
TCMDC-141752	25	TCMDC-141802	46	TCMDC-141852	-19	TCMDC-140891	17
TCMDC-141753	106	TCMDC-141803	-7	TCMDC-141853	-65	TCMDC-140892	-4
TCMDC-141754	109	TCMDC-141804	84	TCMDC-141854	-83	TCMDC-140893	31
TCMDC-141755	13	TCMDC-141805	-13	TCMDC-141855	22	TCMDC-140894	15
TCMDC-141756	-77	TCMDC-141806	68	TCMDC-141856	45	TCMDC-140895	-1
TCMDC-141757	6	TCMDC-141807	-4	TCMDC-141857	27	TCMDC-140896	31
TCMDC-141758	14	TCMDC-141808	-10	TCMDC-141858	31	TCMDC-140897	14
TCMDC-141759	60	TCMDC-141809	-64	TCMDC-141859	50	TCMDC-140898	-79
TCMDC-141760	44	TCMDC-141810	17	TCMDC-141860	35	TCMDC-140899	-71
TCMDC-141761	30	TCMDC-141811	28	TCMDC-141861	-5	TCMDC-140900	22
TCMDC-141762	-72	TCMDC-141812	50	TCMDC-141862	18	TCMDC-140901	-18
TCMDC-141763	9	TCMDC-141813	25	TCMDC-141863	-97	TCMDC-140902	12
TCMDC-141764	25	TCMDC-141814	22	TCMDC-141864	-29	TCMDC-140903	96
TCMDC-141765	-20	TCMDC-141815	21	TCMDC-141865	83	TCMDC-140904	-9
TCMDC-141766	12	TCMDC-141816	-14	TCMDC-141866	-29	TCMDC-140905	-12
TCMDC-141767	25	TCMDC-141817	-8	TCMDC-141867	-64	TCMDC-140906	6
TCMDC-141768	10	TCMDC-141818	-35	TCMDC-141868	50	TCMDC-140907	-23
TCMDC-141769	-5	TCMDC-141819	-177	TCMDC-141869	-91	TCMDC-140908	-13
TCMDC-141770	57	TCMDC-141820	-97	TCMDC-141870	77	TCMDC-140909	-45
TCMDC-141771	11	TCMDC-141821	-199	TCMDC-141871	-114	TCMDC-140910	18
TCMDC-141772	60	TCMDC-141822	78	TCMDC-141872	97	TCMDC-140911	-5
TCMDC-141773	88	TCMDC-141823	-56	TCMDC-141873	-125	TCMDC-140912	-17
TCMDC-141774	22	TCMDC-141824	12	TCMDC-141874	-57	TCMDC-140913	6
TCMDC-141775	63	TCMDC-141825	-186	TCMDC-141875	-27	TCMDC-140914	-32
TCMDC-141776	70	TCMDC-141826	-164	TCMDC-141876	72	TCMDC-140915	5
TCMDC-141777	-10	TCMDC-141827	69	TCMDC-141877	80	TCMDC-140916	-6
TCMDC-141778	-17	TCMDC-141828	-111	TCMDC-141878	32	TCMDC-140917	-9
TCMDC-141779	-17	TCMDC-141829	-114	TCMDC-141879	80	TCMDC-140918	-11
TCMDC-141780	-61	TCMDC-141830	58	TCMDC-141880	-117	TCMDC-140919	-16
TCMDC-141781	60	TCMDC-141831	-42	TCMDC-141881	2	TCMDC-140920	-36
TCMDC-141782	72	TCMDC-141832	-162	TCMDC-141882	-136	TCMDC-140921	-39
TCMDC-141783	82	TCMDC-141833	-19	TCMDC-141883	16	TCMDC-140922	61
TCMDC-141784	99	TCMDC-141834	-18	TCMDC-141884	21	TCMDC-140923	20
TCMDC-141785	106	TCMDC-141835	81	TCMDC-141885	-20	TCMDC-140924	3
TCMDC-141786	96	TCMDC-141836	-29	TCMDC-141886	12	TCMDC-140925	116
TCMDC-141787	91	TCMDC-141837	-76	TCMDC-141887	-29	TCMDC-140926	-96
TCMDC-141788	103	TCMDC-141838	92	TCMDC-141888	86	TCMDC-140927	25
TCMDC-141789	86	TCMDC-141839	80	TCMDC-141889	96	TCMDC-140928	4
TCMDC-141790	90	TCMDC-141840	83	TCMDC-141890	82	TCMDC-140929	-9

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-141892	-10	TCMDC-141944	32	TCMDC-141994	17	TCMDC-140830	5
TCMDC-141893	24	TCMDC-141945	-34	TCMDC-141995	4	TCMDC-140831	18
TCMDC-141894	-22	TCMDC-141946	44	TCMDC-141996	28	TCMDC-140832	34
TCMDC-141895	-45	TCMDC-141947	-23	TCMDC-141997	27	TCMDC-140833	13
TCMDC-141896	-2	TCMDC-141948	-10	TCMDC-141998	9	TCMDC-140834	10
TCMDC-141897	69	TCMDC-141949	0	TCMDC-141999	16	TCMDC-140835	-8
TCMDC-141898	-53	TCMDC-141950	-32	TCMDC-142002	-11	TCMDC-140836	10
TCMDC-141899	-60	TCMDC-141951	7	TCMDC-142003	83	TCMDC-140837	8
TCMDC-141900	24	TCMDC-141952	5	TCMDC-142004	8	TCMDC-140838	12
TCMDC-141901	-3	TCMDC-141953	25	TCMDC-142005	-106	TCMDC-140839	36
TCMDC-141902	-47	TCMDC-141954	38	TCMDC-142006	52	TCMDC-140840	16
TCMDC-141903	-18	TCMDC-141955	54	TCMDC-142007	13	TCMDC-140841	30
TCMDC-141904	-28	TCMDC-141956	-42	TCMDC-142008	-48	TCMDC-140842	-21
TCMDC-141905	-15	TCMDC-141957	-56	TCMDC-142009	-17	TCMDC-140843	29
TCMDC-141907	28	TCMDC-141958	0	TCMDC-142010	-40	TCMDC-140844	10
TCMDC-141908	-17	TCMDC-141959	32	TCMDC-142011	-85	TCMDC-140845	41
TCMDC-141909	93	TCMDC-141960	56	TCMDC-142012	6	TCMDC-140846	-16
TCMDC-141910	77	TCMDC-141961	31	TCMDC-142013	-79	TCMDC-140847	37
TCMDC-141911	-37	TCMDC-141962	5	TCMDC-142014	18	TCMDC-140848	9
TCMDC-141912	-7	TCMDC-141963	8	TCMDC-142015	9	TCMDC-140849	4
TCMDC-141913	74	TCMDC-141964	-61	TCMDC-142016	-6	TCMDC-140850	-3
TCMDC-141914	0	TCMDC-141965	-9	TCMDC-142017	89	TCMDC-140851	15
TCMDC-141916	40	TCMDC-141966	25	TCMDC-142018	101	TCMDC-140852	5
TCMDC-141917	62	TCMDC-141967	-20	TCMDC-142019	-42	TCMDC-140853	-3
TCMDC-141918	18	TCMDC-141968	2	TCMDC-142020	16	TCMDC-140854	38
TCMDC-141919	11	TCMDC-141969	-38	TCMDC-142021	-28	TCMDC-140855	48
TCMDC-141920	-38	TCMDC-141970	-17	TCMDC-142022	35	TCMDC-140856	8
TCMDC-141921	41	TCMDC-141971	15	TCMDC-142023	-107	TCMDC-140857	27
TCMDC-141922	-25	TCMDC-141972	50	TCMDC-142024	-4	TCMDC-140858	2
TCMDC-141923	13	TCMDC-141973	169	TCMDC-142025	48	TCMDC-140859	11
TCMDC-141924	99	TCMDC-141974	-50	TCMDC-142026	-222	TCMDC-140860	-11
TCMDC-141925	-42	TCMDC-141975	-16	TCMDC-142027	-61	TCMDC-140861	-19
TCMDC-141926	-31	TCMDC-141976	-2	TCMDC-142028	-7	TCMDC-140862	11
TCMDC-141927	-26	TCMDC-141977	66	TCMDC-142029	1	TCMDC-140863	10
TCMDC-141928	-32	TCMDC-141978	50	TCMDC-142030	-8	TCMDC-140864	22
TCMDC-141929	96	TCMDC-141979	17	TCMDC-142031	-34	TCMDC-140865	45
TCMDC-141930	54	TCMDC-141980	-18	TCMDC-142032	-15	TCMDC-140866	4
TCMDC-141931	109	TCMDC-141981	-77	TCMDC-142033	25	TCMDC-140867	32
TCMDC-141932	107	TCMDC-141982	64	TCMDC-142034	-10	TCMDC-140868	36
TCMDC-141933	-19	TCMDC-141983	-15	TCMDC-142035	56	TCMDC-140869	29
TCMDC-141934	17	TCMDC-141984	-5	TCMDC-142036	12	TCMDC-140870	7
TCMDC-141935	-13	TCMDC-141985	106	TCMDC-142037	80	TCMDC-140871	36
TCMDC-141936	-6	TCMDC-141986	10	TCMDC-142038	85	TCMDC-140872	8
TCMDC-141937	15	TCMDC-141987	99	TCMDC-142039	-75	TCMDC-140873	4
TCMDC-141938	-20	TCMDC-141988	-33	TCMDC-142040	-17	TCMDC-140874	31
TCMDC-141939	6	TCMDC-141989	7	TCMDC-142041	-9	TCMDC-140875	8
TCMDC-141940	80	TCMDC-141990	-12	TCMDC-142042	29	TCMDC-140876	17
TCMDC-141941	32	TCMDC-141991	-9	TCMDC-142043	75	TCMDC-140877	23
TCMDC-141942	13	TCMDC-141992	107	TCMDC-142044	-34	TCMDC-140878	24
TCMDC-141943	6	TCMDC-141993	36	TCMDC-142045	15	TCMDC-140879	42

Compuesto	% Inhibición						
TCMDC-142046	-28	TCMDC-140476	103	TCMDC-140528	44	TCMDC-140730	-3
TCMDC-142047	4	TCMDC-140477	86	TCMDC-140529	-14	TCMDC-140731	9
TCMDC-142048	91	TCMDC-140478	84	TCMDC-140530	42	TCMDC-140732	5
TCMDC-142049	65	TCMDC-140479	106	TCMDC-140531	62	TCMDC-140733	86
TCMDC-142050	49	TCMDC-140480	110	TCMDC-140532	113	TCMDC-140734	52
TCMDC-142051	35	TCMDC-140481	100	TCMDC-140533	104	TCMDC-140735	-18
TCMDC-142052	-24	TCMDC-140482	108	TCMDC-140534	106	TCMDC-140736	3
TCMDC-142053	-1	TCMDC-140483	102	TCMDC-140535	7	TCMDC-140737	97
TCMDC-142054	-145	TCMDC-140484	-1	TCMDC-140536	103	TCMDC-140738	4
TCMDC-142055	15	TCMDC-140485	-4	TCMDC-140537	2	TCMDC-140739	-16
TCMDC-142056	-103	TCMDC-140486	47	TCMDC-140538	-61	TCMDC-140740	-83
TCMDC-142057	-48	TCMDC-140487	103	TCMDC-140539	108	TCMDC-140741	95
TCMDC-142058	-36	TCMDC-140488	73	TCMDC-140540	-60	TCMDC-140742	7
TCMDC-142059	-35	TCMDC-140489	85	TCMDC-140541	107	TCMDC-140743	-7
TCMDC-142060	-15	TCMDC-140490	24	TCMDC-140542	91	TCMDC-140744	-34
TCMDC-142061	-66	TCMDC-140491	106	TCMDC-140543	105	TCMDC-140745	-24
TCMDC-142062	-47	TCMDC-140492	109	TCMDC-140544	99	TCMDC-140746	-31
TCMDC-142063	87	TCMDC-140493	67	TCMDC-140545	109	TCMDC-140747	-2
TCMDC-142064	91	TCMDC-140494	13	TCMDC-140546	104	TCMDC-140748	44
TCMDC-142065	61	TCMDC-140495	95	TCMDC-140547	114	TCMDC-140749	34
TCMDC-142066	31	TCMDC-140496	92	TCMDC-140548	-50	TCMDC-140750	99
TCMDC-142067	59	TCMDC-140497	106	TCMDC-140549	-40	TCMDC-140751	61
TCMDC-142068	-43	TCMDC-140498	-7	TCMDC-140550	32	TCMDC-140752	87
TCMDC-142069	66	TCMDC-140500	-16	TCMDC-140551	81	TCMDC-140753	49
TCMDC-142070	109	TCMDC-140501	106	TCMDC-140552	103	TCMDC-140754	-24
TCMDC-142071	27	TCMDC-140502	-29	TCMDC-140553	109	TCMDC-140755	36
TCMDC-142072	87	TCMDC-140503	-12	TCMDC-140554	109	TCMDC-140756	-33
TCMDC-142073	-16	TCMDC-140504	74	TCMDC-140555	119	TCMDC-140757	11
TCMDC-142074	-84	TCMDC-140505	78	TCMDC-140556	68	TCMDC-140758	-13
TCMDC-142075	-22	TCMDC-140506	-7	TCMDC-140557	65	TCMDC-140759	16
TCMDC-142076	-48	TCMDC-140507	59	TCMDC-140558	108	TCMDC-140760	21
TCMDC-142077	107	TCMDC-140508	-6	TCMDC-140559	106	TCMDC-140761	47
TCMDC-142078	-47	TCMDC-140509	48	TCMDC-140560	99	TCMDC-140762	-82
TCMDC-142079	78	TCMDC-140510	11	TCMDC-140561	102	TCMDC-140763	-12
TCMDC-142080	56	TCMDC-140511	4	TCMDC-140562	29	TCMDC-140764	2
TCMDC-142081	-20	TCMDC-140512	32	TCMDC-140563	-9	TCMDC-140765	-55
TCMDC-142082	83	TCMDC-140513	1	TCMDC-140564	21	TCMDC-140766	-58
TCMDC-142083	38	TCMDC-140514	59	TCMDC-140565	96	TCMDC-140767	-71
TCMDC-142084	32	TCMDC-140515	8	TCMDC-140566	66	TCMDC-140768	6
TCMDC-142085	107	TCMDC-140516	7	TCMDC-140567	107	TCMDC-140769	88
TCMDC-142086	107	TCMDC-140517	7	TCMDC-140568	106	TCMDC-140770	68
TCMDC-142087	48	TCMDC-140519	-10	TCMDC-140569	104	TCMDC-140771	4
TCMDC-142088	-16	TCMDC-140520	22	TCMDC-140570	20	TCMDC-140772	8
TCMDC-142089	108	TCMDC-140521	12	TCMDC-140571	88	TCMDC-140773	88
TCMDC-142090	95	TCMDC-140522	41	TCMDC-140572	79	TCMDC-140774	49
TCMDC-142091	100	TCMDC-140523	16	TCMDC-140573	27	TCMDC-140775	71
TCMDC-142092	62	TCMDC-140524	46	TCMDC-140574	11	TCMDC-140776	88
TCMDC-142093	74	TCMDC-140525	103	TCMDC-140575	-23	TCMDC-140777	102
TCMDC-142094	-28	TCMDC-140526	86	TCMDC-140576	-9	TCMDC-140778	44
TCMDC-142095	89	TCMDC-140527	98	TCMDC-140577	95	TCMDC-140779	91

Compuesto	% Inhibición	Compuesto	% Inhibición
TCMDC-140629	110	TCMDC-140680	-60
TCMDC-140630	102	TCMDC-140681	92
TCMDC-140631	107	TCMDC-140682	13
TCMDC-140632	107	TCMDC-140683	-7
TCMDC-140633	107	TCMDC-140684	2
TCMDC-140634	102	TCMDC-140685	-67
TCMDC-140635	104	TCMDC-140686	-8
TCMDC-140636	84	TCMDC-140687	-55
TCMDC-140637	95	TCMDC-140688	79
TCMDC-140638	83	TCMDC-140689	22
TCMDC-140639	105	TCMDC-140690	119
TCMDC-140640	55	TCMDC-140691	119
TCMDC-140641	58	TCMDC-140692	96
TCMDC-140642	56	TCMDC-140693	14
TCMDC-140643	104	TCMDC-140694	96
TCMDC-140644	24	TCMDC-140695	48
TCMDC-140645	95	TCMDC-140696	9
TCMDC-140646	109	TCMDC-140697	66
TCMDC-140647	-24	TCMDC-140698	-7
TCMDC-140648	-18	TCMDC-140699	83
TCMDC-140649	102	TCMDC-140700	-7
TCMDC-140650	72	TCMDC-140701	-8
TCMDC-140651	-60	TCMDC-140702	11
TCMDC-140652	-44	TCMDC-140703	18
TCMDC-140653	54	TCMDC-140704	-8
TCMDC-140654	18	TCMDC-140705	-7
TCMDC-140655	55	TCMDC-140706	4
TCMDC-140656	74	TCMDC-140707	5
TCMDC-140657	38	TCMDC-140708	-112
TCMDC-140658	14	TCMDC-140709	-27
TCMDC-140659	-2	TCMDC-140710	-10
TCMDC-140660	21	TCMDC-140711	39
TCMDC-140661	21	TCMDC-140712	9
TCMDC-140662	29	TCMDC-140713	38
TCMDC-140663	47	TCMDC-140714	13
TCMDC-140664	-52	TCMDC-140715	-19
TCMDC-140665	67	TCMDC-140716	-36
TCMDC-140666	30	TCMDC-140717	-30
TCMDC-140667	104	TCMDC-140718	10
TCMDC-140668	-43	TCMDC-140719	58
TCMDC-140669	-67	TCMDC-140720	5
TCMDC-140670	15	TCMDC-140721	-3
TCMDC-140671	-11	TCMDC-140722	48
TCMDC-140672	-68	TCMDC-140723	93
TCMDC-140674	-83	TCMDC-140724	87
TCMDC-140675	-19	TCMDC-140725	-47
TCMDC-140676	21	TCMDC-140726	92
TCMDC-140677	108	TCMDC-140727	45
TCMDC-140678	3	TCMDC-140728	11
TCMDC-140679	-14	TCMDC-140729	28