



**Título:** IMPLICACIÓN DE LAS AMINOFOSFOLÍPIDO TRANSLOCASAS EN LA RESISTENCIA A MILTEFOSINA EN LEISHMANIA

**Nombre:** Pérez Sánchez-Cañete, María Mercedes

**Universidad:** Universidad de Granada

**Departamento:** BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

**Fecha de lectura:** 17/04/2009

**Programa de doctorado:** Bioquímica y Biología molecular

**Dirección:**

> **Director:** FRANCISCO GAMARRO CONDE

> **Director:** SANTIAGO CASTANYS CUELLO

**Tribunal:**

> **presidente:** Josefa Liboria Segovia Parra

> **secretario:** Francisco Morillas Márquez

> **vocal:** LUIS IGNACIO RIVAS LÓPEZ

> **vocal:** ADRIANA PARODI TALICE

> **vocal:** Luis Miguel Ruiz Perez

**Descriptores:**

> CIENCIAS MEDICAS

**El fichero de tesis** no ha sido incorporado al sistema.

**Resumen:** La leishmaniasis es la segunda enfermedad parasitaria en importancia entre las enfermedades producidas por protozoos parásitos, estimándose en más de 12 millones el número de personas afectadas en todo el mundo. La globalización, el cambio climático, la invasión del hombre en zonas selváticas y la coinfección con el VIH, hacen que la incidencia de la enfermedad a nivel mundial esté en continuo crecimiento. A este fenómeno de expansión de la enfermedad se une el hecho de que la única herramienta de lucha es la quimioterapia, con un reducido número de fármacos, algunos de los cuales empiezan a ser ineficaces debido al desarrollo por parte del parásito de mecanismos de resistencia. En este contexto, la miltefosina ha demostrado ser el único fármaco activo por vía oral frente a la leishmaniasis visceral y cutánea, comercializándose en algunas de las principales regiones endémicas de leishmaniasis como India, diferentes países de Sudamérica así como en la cuenca mediterránea. Es necesario el estudio de los mecanismos potenciales de resistencia a la miltefosina, al objeto de anticiparse a posibles fallos terapéuticos frente a este fármaco así como promover y optimizar un uso racional del fármaco que permita su uso por un largo periodo de tiempo.

Hasta el momento, los mecanismos de resistencia generados experimentalmente en forma promastigotes de Leishmania, están relacionados con una acumulación reducida del fármaco en el interior del parásito. Nuestro grupo de investigación ha descrito que la entrada de miltefosina en Leishmania donovani se realiza a través de



una aminofosfolípido translocasa. Continuando estas investigaciones, nos hemos propuesto como objetivo fundamental de esta Tesis profundizar en el estudio la implicación de las aminofosfolípido translocasas y proteínas asociadas, en la resistencia a miltefosina en *Leishmania*.

Para ello, los objetivos específicos desarrollados en este trabajo han sido:

- i) Determinar la base genética y el mecanismo de resistencia a miltefosina presente en una línea de *L. donovani*. Identificar y caracterizar qué proteínas de la familia CDC50 están asociadas al transportador de miltefosina.
- ii) Estudiar si el fenotipo de resistencia a miltefosina de las formas promastigotes es transmisible a las formas amastigotas intracelulares del parásito, tanto en estudios *in vitro* en macrófagos peritoneales como en ratones infectados.
- iii) Determinar las bases moleculares del mecanismo de resistencia a miltefosina que presenta de forma natural la especie *Leishmania braziliensis*.
- iv) Identificar nuevas proteínas pertenecientes al complejo de internalización de miltefosina.
- v) Conocer la posible implicación en la resistencia a miltefosina de los otros miembros de las familias de aminofosfolípido translocasas y proteínas CDC50 en *Leishmania*.