

**Título:** EL METABOLISMO ENERGÉTICO DE LEISHMANIA COMO DIANA DE NUEVAS MOLÉCULAS LEISHMANICIDAS.

**Nombre:** LUQUE ORTEGA, JUAN ROMAN

**Universidad:** COMPLUTENSE DE MADRID

**Departamento:** BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR I

**Fecha de lectura:** 20/06/2008

**Dirección:**

> **Director:** LUIS RIVAS LÓPEZ

**Tribunal:**

> **presidente:** MARIA TERESA MIRAS PORTUGAL

> **secretario:** Cristina Casals Carro

> **vocal:** JOSÉ MARÍA REQUENA SOLANÍA

> **vocal:** FRANCISCO JAVIER MORENO NUNCIO

> **vocal:** DAVID ANDREU MARTÍNEZ

**Descriptor:**

> CIENCIAS DE LA VIDA

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

**Resumen:** La quimioterapia contra la leishmaniasis presenta varios inconvenientes entre los que se encuentran la creciente aparición de resistencias, los graves efectos secundarios y el elevado coste de los fármacos alternativos. La urgente necesidad de estudiar nuevos fármacos requiere del desarrollo de técnicas, capaces de valorar rápidamente la actividad de los mismos. El objetivo general de este trabajo ha sido el estudio de nuevos compuestos leishmanicidas dirigidos hacia el metabolismo energético del parásito, así como el desarrollo y validación de herramientas de cribado de alta eficacia para el mismo. Para ello, se puso a punto una técnica de valoración in vivo y a tiempo real de los niveles intracelulares de ATP de Leishmania, mediante el empleo del sistema luciferasa-luciferina y el éster de luciferina DMNPE-luciferina. La combinación de esta herramienta con técnicas bioquímicas y de biología celular, ha permitido el cribado rápido de nuevos péptidos híbridos cecropina A-melitina, consiguiéndose undecapéptidos con actividad leishmanicida. De la misma forma, el sistema y su combinación con otras técnicas bioquímicas, ha permitido hallar nuevos compuestos leishmanicidas procedentes de plantas, previamente infectadas con el hongo *Fusarium oxysporum*, y determinar sus blancos de acción en el parásito, los cuales para este caso resultaron ser las enzimas succinato deshidrogenasa y fumarato reductasa, claves en el metabolismo energético de Leishmania. Se propone la infección de plantas con patógenos más próximos filogenéticamente a Leishmania como *Phytomonas*, como estrategia para el enriquecimiento de compuestos vegetales con acción leishmanicida. La técnica de valoración in vivo de ATP intracelular, junto con ensayos de consumo de oxígeno y de permeabilización de membrana, permitió determinar que una de las dianas de la miltefosina, único fármaco de administración oral frente a la enfermedad y cuyo mecanismo de acción permanece aún por determinar, era el complejo IV de la cadena

respiratoria. Por otro lado, y con un enfoque similar, se ha descrito el efecto leishmanicida del péptido humano de la saliva Hst5. Se ha determinado su mecanismo de acción complejo el cual, además de implicar alteraciones reversibles en la permeabilidad de la membrana plasmática del parásito, pasa por su acumulación selectiva en la mitocondria de Leishmania y la inhibición de la enzima F1F0-ATPasa. El mecanismo de acción de este péptido humano no requiere de quiralidad en ninguno de sus