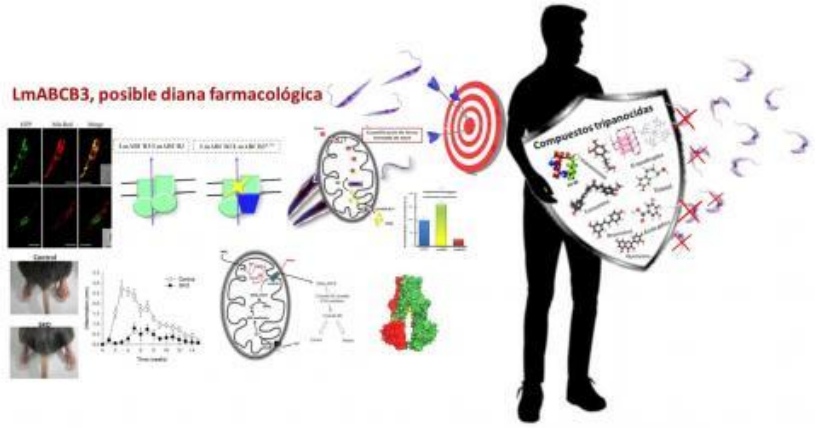
Marta Martínez García

- ATRÁS

  - PREMIO EXTRAORDINARIO DE DOCTORADO 2017-18 (Ciencias de la Salud)

CARACTERIZACIÓN DE UNA NUEVA DIANA FARMACOLÓGICA EN LEISHMANIA SPP. E IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A TRYPANOSOMA BRUCEI



Resumen

Las enfermedades tropicales desatendidas son un conjunto de enfermedades infecciosas, que afectan principalmente a las poblaciones más pobres, suponiendo un grave problema de importancia médica y veterinaria. Entre ellas, se incluyen la **leishmaniasis**, causada por Leishmania spp.y transmitida por la picadura de flebótomos en regiones tropicales y subtropicales, cuyas manifestaciones van desde simples lesiones ulceradas hasta enfermedades viscerales que suelen ser fatales, y la **tripanosomiasis Africana**, también conocida como enfermedad del sueño (en humanos) o (nagana en animales), causada por Trypanosoma spp., transmitida por la mosca tse-tsé en el continente africano, la cual provoca síntomas neuropsiquiátricos, siendo generalmente fatal sin medicación. El tratamiento de estas enfermedades se basa en un arsenal farmacológico anticuado, tóxico y de administración compleja, frente al que se han desarrollado resistencias clínicas. Además, el acceso al mismo es costoso y suele ser inasequible en estos países en vías de desarrollo. Es por ello, que existe la necesidad urgente de identificar y desarrollar nuevos fármacos y estrategias que permitan prevenir o curar estas enfermedades. En esta tesis doctoral, describimos la caracterización funcional de **LmABCB3**, una nueva proteína en L. major. Los resultados obtenidos muestran que **LmABCB3 es esencial para la supervivencia del parásito, debido a su papel en la generación de hemo y de ISC citosólicos, pudiendo representar una nueva diana farmacológica**; Por otra parte, desmostramos **que AS-48, es la primera bacteriocina que tiene actividad frente a T. brucei, matando al parásito a concentraciones más bajas que las requeridas para los fármacos actualmente utilizados**; Además, evaluamos la actividad tripanocida in vitro de compuestos de origen natural o sintéticos incluyendo: la **tafenoquina y la sitamaquina**, aminoquinolinas utilizadas en el tratamiento y prevención de la malaria; derivados de compuestos naturales comol **tirosol, hidroxitirosol, resveratrol, quercetina, curcumina y ácido gálico**, cuyos efectos neuroprotectores, cardioprotectores, anticancerígenos, antiinflamatorios, antioxidantes y antimicrobianos han sido demostrados; posibles ligandos de **G-quadruplex (G4)** del parásito, los cuales, son estructuras secundarias que se forman en secuencias del ADN y ARN ricas en guaninas, vinculadas a la regulación de importantes procesos biológicos como la replicación y la transcripción de determinados genes, por lo que pueden ser la clave para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra el cáncer. En el transcurso de esta tesis, se ha colaborado con diferentes grupos de investigación tanto nacionales como internacionales: Dra. Mercedes Maqueda (UGR), Dr. Rubén Cebrián (Rijksuniversiteit), Dr. Andrés Parra (UGR), Dr. Juan Carlos Morales (IPBLN-CSIC), Dr. Mauro Freccero (Università di Pavia), dando como resultado **11 publicaciones (todas ellas en el primer cuartil, Q1 y 7 en el primer decil, D1) y una patente**.

Aportaciones significativas

-**Martínez-García M**, Campos-Salinas J, Cabello-Donayre M, Pineda-Molina E, Gálvez FJ, Orrego LM, et al. LmABCB3, an atypical mitochondrial ABC transporter essential for Leishmania major virulence, acts in heme and cytosolic iron/sulfur clusters biogenesis. Parasit Vectors. 5 de enero de 2016;9:7.

-**Martínez-García M**, Bart J-M, Campos-Salinas J, Valdivia E, Martínez-Bueno M, González-Rey E, et al. Autophagic-related cell death of Trypanosoma brucei induced by bacteriocin AS-48. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 12 de marzo de 2018;8(2):203-12.

-**Martínez-García M**, Fernandez-Pastor I, , Medina-O'Donnell M, Rivas F, Martinez A, Pérez-Victoria JM, et al. Semisynthesis of ω-Hydroxyalkylcarbonate Derivatives of Hydroxytyrosol as Antitrypanosome Agents. J Nat Prod. 28 de septiembre de 2018;81(9):2075-82.

Fuente: https://escuelaposgrado.ugr.es/doctorado/escuelas/edcs/pages/premios-extraordinarios/2017_18/martinez_garcia/marta-martinez-garcia