



Proyecto n° PG-09-7378-08

## Evaluación de la acción de inhibidores de cisteín proteasas y péptidos específicamente diseñados como agentes quimiotácticos en la interacción parásito hospedero en *Leishmania*

Responsable: Ponte-Sucre, Alicia Isabel

Etapas cumplidas / Etapas totales: 2/2

Especialidad: Parasitología

**Resumen:** El fracaso terapéutico en leishmaniasis ocurre por diversos factores: compromiso inmunológico, farmacocinética de las drogas, infecciones recurrentes o aparición de quimio-resistencia. Adicionalmente, la farmacopea leishmanicida consta de medicamentos de más de 50 años, exceptuando la miltefosina; tóxicos, con tratamientos largos y costosos. En Fase II de evaluación clínica están el imiquimod y una combinación paromomicina-gentamicina, ambos de uso tópico. Es decir, la terapéutica leishmanicida está estancada. Diversos compuestos como los inhibidores de cistein proteasas, las betulinas y los conjugados de metotrexate son leishmanicidas efectivos. Por otra parte, los procesos quimiotácticos son fundamentales en la interacción parásito-hospedero. En este proyecto evaluamos la acción leishmanicida de diversos compuestos, así como su acción sobre la migración de los parásitos, a fin de comprender su efecto en la interacción parásito-hospedero e infección. Igualmente comenzamos la identificación de las dianas específicas de estos compuestos, utilizando la proteómica funcional.

Productos

Publicaciones

Capítulos en Libros

1. Ponte-Sucre, A., Padrón Nieves, M. y Díaz, E., "ABC Transporter blockers and reversal of drug resistance in microorganisms", en *ABC transporters in microorganisms: Research, Innovation and Value as Targets against Drug Resistance*, 2009, 177-195, Alicia Ponte-Sucre, (Ed.) Horizon Scientific Press, Norwich, UK, ISBN 978-1-904455-49-3.
2. Ponte-Sucre, A., Díaz, E. y Padrón Nieves, M., "Quantitative Structure-Activity Analysis of Leishmanicidal Compounds", en *Cheminformatics: Directions Toward Combating Neglected Diseases*, 2012, 37-57, Teodonco C. Ramalho, (Ed.), E-book, Bentham Sciences, ISBN 978-1-60805-183-0. E-book8/9781608051830/index.htm.
3. Ponte-Sucre, A., "Leishmaniasis, the biology of a parasite", en *Drug resistance in Leishmania parasites. Consequences, Molecular Mechanisms, and possible treatments*, 2013, 1-12. Alicia Ponte-Sucre, Emilia Díaz, Maritza Padrón Nieves, (Eds.), Springer Verlag Wien, ISBN 978-3-7091-0238-1.
4. Zerpa, O. y Ponte-Sucre, A., "American tegumentary Leishmaniasis", en *Drug resistance in Leishmania parasites. Consequences, Molecular Mechanisms, and possible treatments*, 2013, 199-211, Alicia Ponte-Sucre, Emilia Díaz, Maritza Padrón Nieves, (Eds.), Springer Verlag Wien, ISBN 978-3-7091-0238-1.
5. Ponte-Sucre, A., Díaz, E., Padrón Nieves, M., "The concept of fitness and drug resistance in *Leishmania*", en *Drug resistance in Leishmania parasites. Consequences, Molecular Mechanisms, and possible treatments*, 2013, 431-449, Alicia Ponte-Sucre, Emilia Díaz, Maritza Padrón Nieves, (Eds.), Springer Verlag Wien, ISBN 978-3-7091-0238-1.



### Artículos

1. Padrón-Nieves, M., Díaz, E., Machuca, C., Romero, A. y Ponte-Sucre, “A glibenclamide modulates glucantime activity and disposition in *Leishmania major*”, *Experimental Parasitology*, **121**: 331-337, 2009.
2. Díaz, E., Köhidai, L., Ríos, A, Vanegas, O. y Ponte-Sucre, A., “Ensayos de quimiotaxis in vitro en *Leishmania sp.* Evaluación de la técnica de los capilares-dos cámaras en promastigotes”. *Revista de la Facultad de Farmacia UCV*, **74**: 31-40, 2011.
3. Padrón-Nieves, M. y Ponte-Sucre, A., “Marcadores de resistencia en Leishmania: Susceptibilidad in vitro a drogas leishmanioidas vs. Retención de calceína en aislados de pacientes venezolanos con *Leishmaniasis Cutánea Difusa*”, *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica (en prensa)*.
4. Díaz, E., Köhidai, L., Ríos, A., Vanegas, O., Silva, A., Szabó, R., Mezo, G., Hudecz, H. y Ponte-Sucre, A., “*Leishmania braziliensis*: Cytotoxic and chemotactic effects of branched chain polypeptide conjugates with poly [L-lysine] backbone”, *Experimental Parasitology*, **135**(1):134-141, 2013.

### Eventos

1. Padrón-Nieves. M., “Identificación de los iones involucrados en el potencial de membrana plasmática de *Leishmania spp*”, *Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina*, UCV, 2010.
2. Padrón-Nieves. M., “Diferencia de potencial de membrana plasmática en *Leishmania spp.* como marcador de quimioresistencia”, (*sin otra información*).
3. Díaz, E., “Quimiotaxis: elucidando el camino entre la biología celular y la clínica de la Leishmaniasis”, *X Ciclo de Conferencias IBE*, Facultad de Ciencias, UCV, 2012. (También presentado en *Ciencia y Algo Más*, IME, Facultad de Medicina, UCV, 2012).
4. Díaz, E., “Leishmania en movimiento: algunos mecanismos y procesos involucrados”, *Conferencia Dr. Pi Sunyer*, UNIMET, Caracas, 2012.
5. Ponte-Sucre, A., “Glibenclamide-responsive ABC transporters in *Leishmania*: Their role in Glucantime disposition and activity”, *Interfakultades Institut für Biochemie Eberhard Karls Universität Tübingen*, Alemania, 2009.
6. Ponte-Sucre, A., “Pharmacological approaches to leishmanicidal chemotherapy”, *2nd International Symposium: Novel Agents against Infectious Diseases - an Interdisciplinary Approach*, Universidad de Wurzburg, Alemania, 2009.
7. Ponte-Sucre, A., “Leishmania: physiology of drug resistance”, *PhD Students Symposium*, Universidad de Heideiberg, Heidelberg, Alemania, 2009.
8. Ponte-Sucre, A., “Introduction of *Leishmania*”, *Method Course: Control of Infectious Tropical Diseases SFB 630 in cooperation with the IRTG 1522*, Universidad de Würzburg, Wurzburg, Alemania, 2009.
9. Ponte-Sucre, A., “Quimioresistencia en *Leishmania*”, *Instituto de investigaciones Biomedicas*, Universidad de Antioquia, Colombia, 2010.
10. Ponte-Sucre, A., “Relación estructura-actividad, canal de comunicación entre químicos, biólogos y médicos en la búsqueda de compuestos leishmanicidas”, *XIII Jomadas Científicas de la Facultad de Farmacia*, y *X Aniversario del Postgrado de Aseguramiento de la Calidad*, UCV, 2010.



11. Ponte-Sucre, A., "Relación estructura-actividad, avances en la búsqueda de compuestos leishmanicidas, presente y futuro del control de las parasitosis", *Facultad de Ciencias*, UCV, 2010.
12. Ponte-Sucre, A., "Resistencia a los medicamentos en Leishmaniasis y otros protozoarios", *Curso Intermedio de la Maestría en Protozoología*, Cohorte XI, estado Trujillo, 2011.
13. Ponte-Sucre, A., "Competencia y adaptabilidad de Leishmania resistente a drogas", *Instituto de Biología Experimental*, Facultad de Ciencias, UCV, 2011.
14. Ponte-Sucre, A., "Resistencia a drogas en Leishmaniasis", *Jornadas Witremundo Torrealba*, Caracas, 2011.
15. Ponte-Sucre, A., "Diseases of the new world coming to the old world", *Leishmaniasis and Chagas Disease*, Virion-Serion, Wurzburg, Alemania, 2011.
16. Ponte-Sucre, A., "Betulinic acid derivatives activity in *L. braziliensis*. Statistical methods to evaluate the IC50", *Humboldt Kolleg Challenges and Frontiers of Physics and Chemistry to Modern Biology*, La Habana Cuba, 2012.
17. Ponte-Sucre, A., "The physiological meaning of drug resistance in Leishmania parasites", *CYTED-RIMLEV network workshop related to identify markers of disease, infection, susceptibility and resistance, and molecules or processes important for the control of canine visceral Leishmaniasis*, Centro de Pesquisa Goncalo Moniz, Salvador de Bahia, Brasil, 2012.
18. Ponte-Sucre, A., "Relación estructura-actividad, TETE-A-TETE entre biólogos, médicos y químicos en la búsqueda de compuestos leishmanicidas", *Simposio de la Sociedad Venezolana de Ciencias Fisiológicas*, UCV, 2012
19. Ponte-Sucre, A., "Pharmacological approaches to trypanocidal chemotherapy, a challenge", *Missio Institut*, Wurzburg, Alemania, 2012.
- Ponte-Sucre, A., "The *Leishmania* parasite in macrophage interaction, a model to certify new pharmacological tools against Leishmaniasis", *SFB 630*, Universidad de Wurzburg, Wurzburg, Alemania, 2012.
20. Ponte-Sucre, A., "Drug-resistance markers in *Leishmania* parasites, lessons from the biology", *Pharmazeutische/Medizinische Chemie. Institut für Pharmazie und Biochemie*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Alemania, 2013.
21. Padrón-Nieves, M., Díaz, E., Machuca, C. y Ponte-Sucre, A. "Markers of chemoresistance in drug-resistant Leishmania: changes in calcein accumulation, glucose uptake and membrane potential", *10th Drug Design & Development Seminar 2009*, Rauschholzhausen Castle, Alemania, 2009.
22. Padrón-Nieves, M. y Ponte-Sucre, A., "Estudio de la sensibilidad in vitro de *Leishmania braziliensis* a pentamidina, anfotericina-B y glibendamina", *Jornadas de Postgrados Integrados*, Caracas, Venezuela, 2009.
23. Díaz, E., Ríos, A., Köhidai, L., Vanegas, O., Padrón, M., Ponte-Sucre, A., "In vitro evaluation of Chemotaxis by two chamber capillary assay in *Leishmania braziliensis*", *Chemotaxis Workshop*, Budapest, Hungary, 2009.
24. Vanegas, O., Ríos, A., Köhidai, L., Padrón, M., Ponte-Sucre, A. y Díaz, E., "Role of L-alanine, L-proline and L-glutamine on chemotaxis in vitro in *Leishmania braziliensis*", *Chemotaxis Workshop*, Budapest Hungary, 2009.



25. Vanegas, O., Díaz, E., Köhidai, L., Padrón-Nieves, M., Ponte-Sucre, A., “Efecto del peptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y del péptido intestinal vasoactivo (VIP) sobre la quimiotaxis in vitro en *Leishmania braziliensis*”, IV *Jornadas de Investigación y Docencia: Farmacología*, Facultad de Farmacia, UCV, 2009. (también presentado en *Kemotaxis Workshop*, Budapest, Hungary, 2010.)
26. Padrón-Nieves, M., Rodríguez, N. y Ponte-Sucre, A., “Validación in vitro de la sensibilidad a fármacos como marcador de resistencia a drogas, en parásitos aislados de pacientes con Leishmaniasis cutánea”, IV *Jornadas de Investigación y Docencia: Farmacología*, Facultad de Farmacia, UCV, 2009. (También presentado en *Jornadas del Instituto de Medicina Experimental*, Facultad de Medicina, UCV, 2009).
27. Padrón-Nieves, M., Rodríguez N. y Ponte-Sucre, A., “Evaluación del potencial de membrana como marcador de resistencia a drogas en *Leishmania braziliensis*”, IV *Jornadas de Investigación y Docencia: Farmacología*, Facultad de Farmacia, UCV, 2009. (También presentado en *Jornadas del Instituto de Medicina Experimental*, Facultad de Medicina, UCV, 2009).
28. Alcazar-Guerra, W., Alakurtti, S., Yli-Kauhaluoma, J. y Ponte-Sucre, A., “The anti-leishmanial activity of betulinic acid derivatives in *Leishmania braziliensis*. (Comparison of statistical methods to evaluate the IC50 of the best candidates”, *BSP Spring and Malana Meeting, Including the Trypanosomiasis and Leishmaniasis Seminar*, Cardiff, U.K., 2010. (También presentado en *Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina*, UCV, 2010).
29. Alcazar-Guerra, W., Landaeta, J., Silva, A., Díaz, E., Padrón Nieves, M. y Ponte-Sucre, A. “Relación estructura-actividad: TETE-À-TÊTE entre biólogos, médicos y químicos en la búsqueda de compuestos leishmanicidas”, *Jornadas Witremundo Torrealba*, Trujillo, Venezuela, 2010.
30. Silva-Lopez, A., Padrón-Nieves, M. y Ponte-Sucre, A. “Sensibilidad de *Leishmania spp.* a anfotericina-B”, *Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina*, UCV, 2010.
31. Díaz, E., Köhidai, L., Ríos, A, Vanegas, O. y Ponte-Sucre, A., “Técnica de los capilares dos cámaras. Ensayo de quimiotaxis in vitro para *Leishmania braziliensis*”, *Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina*, UCV, 2010. (También presentado en *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2010).
32. Vanegas, O., Díaz, E., Köhidai, L, Padrón-Nieves, M., Ponte-Sucre, A. “Efecto de los neuropéptidos sobre la quimiotaxis in vitro en *Leishmania braziliensis*”, *Congreso de Investigación de la Facultad de Medicina*, UCV, 2010. (También presentado en *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2010).
33. Padrón Nieves, M., Rodríguez, N. y Ponte-Sucre, A. “Diferencia de potencial de membrana plasmática en *Leishmania spp* como marcador de quimio-resistencia”, *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2010.
34. Padrón Nieves, M, Rodríguez, N. y Ponte-Sucre, A., “Retención de calceína como método pronóstico de quimioresistencia en *Leishmania*”, *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2010).
35. Escalona, D., Díaz, E., Ponte-Sucre, A “Sensibilidad in vitro de *Leishmania braziliensis* a péptidos tipo poli(LIS)-metotrexato e inhibidores de cisteina proteasas”, *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2010).



36. Silva, A., Díaz, E., Köhidai, L., Szabo, R., Hudecz, F., Ponte-Sucre, A., “*Leishmania braziliensis*: evaluación in vitro de la respuesta quimiotóxica a compuestos conjugados con metrotexato”, *Jornadas Witremundo Torrealba*, Caracas, 2011.
37. Vanegas, O., Díaz, E., Köhidai, L., Padrón-Nieves, M. y Ponte-Sucre, A., “*Leishmania braziliensis*: in vitro evaluation of L-alanine, L-proline and L-glutamine on promastigote’s chemotaxic responses”, *7th European Congress on Tropical Medicine and International Health*, Barcelona, España, 2011.
38. Silva A, Díaz, E., Köhidai, L., Szabo, R., Hudecz, F. y Ponte-Sucre, A., “*Leishmania braziliensis*: in vitro evaluation of methotrexate based peptides on promastigote’s chemotaxic responses”, *7th European Congress on Tropical Medicine and International Health*, Barcelona, España, 2011.
39. Blanco, Z., Suárez, A., Compagnone, R. y Ponte Sucre, A., “Chemical characterization and leishmanicidal evaluation of secondary metabolites from *Croton hircinus*”, *33rd Brazilian Conference on Natural Products*, Ouro Preto, Brazil, 2011.
40. Padrón-Nieves, M., Díaz, E. y Ponte-Sucre, A., “In the search for markers of chemo-resistance in American Tegumentary Leishmaniasis (ATL)”, *American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 60th Annual Meeting*, Philadelphia, USA, 2011.
41. Silva-López, A., Alcázar-Guerra, W, Alakurtti, S., Yli-Kauhaluoma, J., Ponte-Sucre, A., “Evaluación de la actividad quimiotáctica de derivados de ácidos betulínicos en promastigotes de *Leishmania braziliensis*”, *LXII Convención Anual de AsoVAC*, 2012.
42. Giammarresi, M., Vanegas, O., Díaz, E., Köhidai, L., Padrón M. y Ponte-Sucre, A., “Papel de los receptores Y1 y CGRP1 en la respuesta quimiotáctica inducida en promastigotes de *Leishmania braziliensis* in vitro”, *LXII Convención Anual de AsoVAC*, 2012.
43. Padrón, M., Ponte-Sucre, A “El potencial de membrana y la acumulación de calceína como marcadores de quimio-resistencia en aislados de pacientes con LTA”, *LXIII Convención Anual de AsoVAC*, 2012.(También presentado en *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2012)
44. Silva-López, A., Alcázar-Guerra, W., Alakurtti, S., Yli-Kauhaluoma, J. y Ponte-Sucre, A., “Evaluación de la actividad quimiotáctica de derivados de ácidos betulínicos en promastigotes de *Leishmania braziliensis*”, *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2012.
45. Giammarresi, M., Vanegas, O., Díaz, E., Köhidai, L., Padrón, M. y Ponte-Sucre, A., “Papel de los receptores Y1 y CGRP1 en la respuesta quimiotáctica inducida en promastigotes de *Leishmania braziliensis* in vitro”, *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2012.
46. Febres, A., Díaz, E. y Ponte-Sucre, A., “Estandarización del método de Western Blot. Herramienta para identificar el receptor involucrado en la taxis por neuropéptidos en *Leishmania braziliensis*”, *Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental*, UCV, 2012.
47. Padrón Nieves, M., Ponte-Sucre, A., “Membrane potential and calcein accumulation as markers of chemo-resistance in isolates from patients with DCL”, *V World Congress of Leishmaniasis*, Porto de Galinhas, Pernambuco, Brazil, 2013.



48. Silva-López, A., Alcázar, W., Alakurtti, S., Yli-Kauhaluoma, J., Díaz, E., Padrón-Nieves, M. y Ponte-Sucre, A., “Chemotactic activity of betulinic acid derivatives in *L. braziliensis*”, *V World Congress of Leishmaniasis*, Porto de Galinhas, Pernambuco, Brazil, 2013.
49. Ponte-Sucre, A. y Padrón-Nieves, M., “Glucose transport as a marker of chemoresistance in isolates from patients with DCL”, *V World Congress of Leishmaniasis*, Porto de Galinhas, Pernambuco, Brazil, 2013.
50. Giammarresi, N., Vanegas, O., Díaz, E., Köhidai, L., Padrón Nieves, M. y Ponte-Sucre, A., “Role of CGRP1 and Y1 receptor on in vitro chemotactic responses of *Leishmania braziliensis*.”, *V World Congress of Leishmaniasis*, Porto de Galinhas, Pernambuco, Brazil, 2013.

#### Otros

#### Otras publicaciones

1. Ponte-Sucre, A., Guider, T., Wegehaupt, A., Albert, C., Rikanovic, C., Schaefttetn, L., Frank, A., Schultheis, M., Unger, M., Holzgrabe, U., Bringmann, G. and Moi, H. “Structure-activity relationship and studies on the molecular mechanism of leishmanicidal N,C-coupled arylisoquinoliniumsalts”, *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**:626-636, 2009.
2. Ponte-Sucre, A., Guider, T., Guider, T., Vollmers, T., Bringmann, G. and Moil, H. “Alterations on the structure of *Leishmania major* induced by Narylisoquinolines correlate with compound accumulation and disposition”, *Journal of Medical Microbiology*, **59**:69-75, 2010.
3. Aguilar, C.M., MaJdonado, J., Bonfante Garrido, R., Borges, R., Tapia, F.J., Delgado, O., Jorquera, A., D’Suze, C., Rojas, E., Mendoza-León, A. y Ponte Sucre, A., “Evaluación de enfermedades parasitarias en Venezuela. Sugerencias para la solución de problemas en las distintas parasitosis, caso Leishmaniasis”, *Salus On Une*, **14**:1, 2010.
4. Llanes-Coronel, D.S., Gámez-Díaz, LY., Suarez-Quintero, L.P., Paez, L.J., Torres, F., Echeverri, F., Ponte-Sucre, A, Patino, P.J., Trujillo-Vargas, C.M., “New promising Euphorbiaceae extracts with activity in human lymphocytes from primary cell cultures”, *Inmunopharmacology and Immunotoxicology*, **33**:279-90, 2011.
5. Stich, A., Ponte-Sucre, A. and Holzgrabe, U., “Do we need new drugs against human african trypanosomiasis?”, *Lancet Infectious Diseases*, **13**:733-734, 2013.

#### Trabajo de Ascenso

1. Emilia Díaz, (a la categoría de Asociado), “Procesos fisiológicos involucrados en la interacción parásito -hospedero y el desarrollo de la quimioresistencia en *Leishmania*”, 2011.
2. Maritza Padrón, (a la categoría de Asociado y Tesis de doctorado), “Evaluación del transporte de glucosa, fármacos y del potencial de membrana como métodos pronósticos de quimioterapia en *Leishmania spp.*”, 2011.

*Trabajo de Investigación de Pregrado* (Facultad de Medicina) 1. Oriana Vanegas, “Efecto de los aminoácidos (DL-alanina, L-prolina, L-glutamina) y los neuropéptidos (CGRP, VIP, NPY, SP) sobre la quimiotaxis in vitro de *Leishmania braziliensis*”, 2011.

2. Adrián Silva, “Evaluación in vitro de la actividad de derivados del ácido betulínico en la interacción parásito-hospedero en *Leishmania braziliensis*”, 2013.