



DATOS PERSONALES

Apellidos y Nombre

REGUERA TORRES, ROSA MARÍA

Departamento

CIENCIAS BIOMÉDICAS

Área de Conocimiento

TOXICOLOGÍA

Dirección Postal

UNIVERSIDAD DE LEÓN
FACULTAD DE VETERINARIA
Departamento de CIENCIAS BIOMÉDICAS

Email

rmregt@unileon.es

Teléfonos de contacto

987 291000 Ext.5225

EXPERIENCIA DOCENTE

14 años de docencia en las siguientes asignaturas: Toxicología, Bioética y Legislación Sanitaria, Deontología, Medicina Legal y Legislación Veterinaria.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Estudiamos el protozoo parásito *Leishmania*, responsable de una enfermedad que afecta a más de 12 millones de personas a lo largo de 98 países. Queremos entender cómo el parásito desarrolla su ciclo infeccioso, que comprende una etapa intracelular en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas de vertebrados y una fase extracelular en el intestino de un vector flebótomo (*Phlebotomus* y *Lutzomyia*).

Leishmania es un parásito de fácil manejo que permite manipulaciones genéticas de forma rutinaria. Disponemos de cultivos tanto para las formas intracelulares como extracelulares. Además hay excelentes modelos de ratón que permiten el estudio de los mecanismos de defensa desarrollados por el parásito frente al hospedador.

En el laboratorio creamos líneas knockout para genes concretos, y realizamos rescate genético funcional. Esto nos ha permitido conocer el papel que juegan determinados metabolitos como metionina, arginina y óxido nítrico en el proceso infeccioso.

Estamos creando cepas resistentes a determinados fármacos, con el objetivo de realizar secuenciaciones masivas desde RNA y DNA en busca de mecanismos de resistencias. *Leishmania* es un parásito que contiene en general 36 cromosomas que muestran gran flexibilidad, de modo se organizan como un mosaico aneuploide, permitiéndole adaptarse con gran facilidad a condiciones ambientales tan diversas como las que alojan a la forma intra y extracelular, o bien como vía de escape a la presión quimioterapéutica.

Leishmania cuenta con una organización genética para algunos de sus genes, que difiere notablemente de la organización del hospedador. Tal es el caso de la DNA-topoisomerasa IB. Dicha enzima aparece como un dímero codificado por dos genes distintos, localizados incluso en diferentes cromosomas. El mecanismo de funcionamiento de dicha enzima encargada de la relajación del DNA necesaria para la replicación y transcripción

del mismo, así como el ensamblaje entre las dos subunidades en el citoplasma para dirigirse al núcleo donde realiza su función ha sido ampliamente estudiado por el grupo de trabajo.

El desarrollo de plataformas de screening fenotípico de compuestos es otro objetivo perseguido por el grupo desde hace tiempo. La modificación de cepas de leishmania de modo que expresen proteínas fluorescentes o luminiscentes, ha permitido el desarrollo de explantes infectados para ser usados en placas de 386 pocillos permitiendo el análisis de compuestos de forma robusta.

La división del parásito siempre ha sido considerada clonal, sin embargo en los últimos años esta idea está siendo sustituida por la existencia de intercambio genético de forma puntual y siempre en el vector intermediario. Esto genera un interés por los posibles mecanismos que diesen lugar a formación de gametos y que cambiaran radicalmente el concepto de división hasta ahora descrito.

PUBLICACIONES RECIENTES

Calvo-Álvarez E, Álvarez-Velilla R, Fernández-Prada C, Balaña-Fouce R, Reguera RM. Trypanosomatids see the light: recent advances in bioimaging research. *Drug Discov Today*. 2015; 20(1):114-21. doi: 10.1016/j.drudis.2014.09.012.

Reguera RM, Calvo-Álvarez E, Alvarez-Velilla R, Balaña-Fouce R. Target-based vs. phenotypic screenings in Leishmania drug discovery: A marriage of convenience or a dialogue of the deaf? *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2014; 4(3):355-7. doi: 10.1016/j.ijpddr.2014.05.001.

Balaña-Fouce R, Alvarez-Velilla R, Fernández-Prada C, García-Estrada C, Reguera RM. Trypanosomatids topoisomerase re-visited. New structural findings and role in drug discovery. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2014; 4(3):326-37. doi: 10.1016/j.ijpddr.2014.07.006.

Calvo-Álvarez E, Álvarez-Velilla R, Jiménez M, Molina R, Pérez-Pertejo Y, Balaña-Fouce R, Reguera RM. First evidence of intraclonal genetic exchange in trypanosomatids using two *Leishmania infantum* fluorescent transgenic clones. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3075. doi: 10.1371/journal.pntd.0003075.

Identification and characterization of the regions involved in the nuclear translocation of the heterodimeric leishmanial DNA topoisomerase IB. Prada C.F., Álvarez-Velilla R., Díaz-González R., Pérez-Pertejo Y., Balaña-Fouce R., Reguera R.M. (2013). *PLoS One*. Sep 2;8(9):e73565.

Gimatecan and other camptothecin derivatives poison *Leishmania* DNA-topoisomerase IB leading to a strong leishmanicidal effect. Prada C.F., Álvarez-Velilla R., Balaña-Fouce R., Prieto C., Calvo-Álvarez E., Escudero-Martínez J.M., Requena J.M., Ordóñez C., Desideri A., Pérez-Pertejo Y., Reguera R.M. (2013). *Biochem Pharmacol*. May 15;85(10):1433-40.

Appraisal of a *Leishmania* major strain stably expressing mCherry fluorescent protein for both in vitro and in vivo studies of potential drugs and vaccine against cutaneous leishmaniasis. Calvo-Álvarez E., Guerrero N.A., Álvarez-Velilla R., Prada C.F., Requena J.M., Punzón C., Llamas M.A., Arévalo F.J., Rivas .L, Fresno M., Pérez-Pertejo Y., Balaña-Fouce R., Reguera R.M. (2012). *PLoS Negl Trop Dis*. 6(11):e1927.

A pentapeptide signature motif plays a pivotal role in *Leishmania* DNA topoisomerase IB activity and camptothecin sensitivity. Prada C.F., Álvarez-Velilla R., Díaz-González R., Prieto C., Pérez-Pertejo Y., Balaña-Fouce R., Reguera R.M. (2012). *Biochim Biophys Acta*.

Dec;1820(12):2062-71.

Indotecan (LMP400) and AM13-55: two novel indenoisoquinolines show potential for treating visceral leishmaniasis. Balaña-Fouce R., Prada C.F., Requena J.M., Cushman M., Pommier Y., Álvarez-Velilla R., Escudero-Martínez J.M., Calvo-Álvarez E., Pérez-Pertejo Y., Reguera R.M. (2012). *Antimicrob Agents Chemother.* Oct;56(10):5264-70.