

Parte A. DATOS PERSONALES		Fecha del CVA	30/12/2022
Nombre y apellidos	Santiago Castanys Cuello		
DNI/NIE/pasaporte		Edad	
Núm. identificación del/de la investigador/a	WoS Researcher ID (*)	Y-3981-2019	
	SCOPUS Author ID(*)	7003919149	
	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) **	0000-0002-3460-844X	

(*) Al menos uno de los dos es obligatorio

(**) Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Organismo	Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
Dpto./Centro	Dpto. Bioquímica y Farmacología Molecular. Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra		
Dirección	Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Avda. del Conocimiento 17. 18016-Granada.		
Teléfono	958181666	correo electrónico	castanys@ipb.csic.es
Categoría profesional	Investigador Científico del CSIC	Fecha inicio	01/03/1990
Palabras clave	Tripanosomátidos, células tumorales, quimioterapia, resistencia a fármacos, P4-ATPasas, transportadores ABC.		

A.2. Formación académica (título, institución, fecha)

Licenciatura/Grado/Doctorado	Universidad	Año
Licenciado en Farmacia	Granada	1981
Doctor en Farmacia	Granada	1987

A.3. Indicadores generales de calidad de la producción científica (véanse instrucciones)

- Número de sexenios de investigación: 5
- Tesis Doctorales dirigidas últimos 10 años: 3
- Citas totales: 4175
- Publicaciones totales en primer cuartil (Q1): 62
- Índice h (Scopus): 36

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM (máximo 3500 caracteres, incluyendo espacios en blanco)

Santiago Castanys ingresó en la escala de Científico Titular CSIC en el año 1990 y en la de Investigador Científico CSIC en el año 2008. Su carrera científica ha estado dirigida principalmente al estudio de los mecanismos de resistencia a fármacos en el protozoo parásito *Leishmania* y a la búsqueda de inhibidores de la glicoproteína-P (Pgp), generadora de multiresistencia a fármacos en células tumorales. Destacan sus trabajos relativos al hallazgo de marcadores de resistencia a miltefosina, alquilfosfolípido de uso oral frente a la leishmaniasis visceral. Sus investigaciones han demostrado que la resistencia a miltefosina, tanto experimental como clínica, puede ser causada por una deficiencia en la captación del fármaco como consecuencia de la reducción de la actividad de transporte del complejo heterodimérico formado por la P4-ATPasa LMT y la proteína CDC50 LRos3. Relacionado con lo anterior, describe que la proteína CDC50A, subunidad de varias P4-ATPasas humanas, es clave para la incorporación del alquilfosfolípido perifosina en líneas de carcinoma. Otras aportaciones señalan que algunos transportadores ABC de *Leishmania* pueden estar implicados en la resistencia a fármacos y virulencia del parásito. Hasta el momento no se han obtenido resultados satisfactorios en clínica para bloquear al transportador Pgp. Los estudios llevados a cabo con una serie de sesquiterpenos de origen natural y semisintéticos, revelaron que estos nuevos compuestos presentan una potente



actividad inhibitoria de Pgp y exhiben baja citotoxicidad. Desde el año 2020 está colaborando con el grupo de la Dra Dolores Gonzalez Pacanowska en el estudio de la homeostasis de nucleótidos y su implicación en la integridad genómica tanto en protozoos parásitos como en células humanas.

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES (últimos 10 años)

C.1. Publicaciones (las 10 más representativas)

1. Perandrés-López R, Sánchez-Cañete MP, Gamarro F, **Castanys S***. Functional role of highly conserved residues of the N-terminal tail and first transmembrane segment of a P4-ATPase. *Biochemical Journal* 475(5): 887-899, 2018. DOI: 10.1042/BCJ20170749. *** Autor responsable.**
2. Manzano JI, Perea A, León-Guerrero D, Campos-Salinas J, Piacenza L, **Castanys S***, Gamarro F. Leishmania LABC1 and LABC2 transporters are involved in virulence and oxidative stress: functional linkage with autophagy. *Parasites and Vectors* 10(1):267, 2017. DOI: 10.1186/s13071-017-2198-1. ***Autor corresponsable.**
3. Mondelaers A, Sanchez-Cañete MP, Hendrickx S, Eberhardt E, Garcia-Hernandez R, Lachaud L, Cotton J, Sanders M, Cuypers B, Imamura H, Dujardin JC, Delputte P, Cos P, Caljon G, Gamarro F, **Castanys S***, Maes L. Genomic and molecular characterization of miltefosine resistance in *Leishmania infantum* strains with either natural or acquired resistance through experimental selection of intracellular amastigotes. *PLoS One* 11(4):e0154101, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0154101. ***Autor corresponsable.**
4. Perea A, Manzano JI, **Castanys S**, Gamarro F. The LABC2 transporter from the protozoan parasite *Leishmania* is involved in antimony resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60(6):3489-96, 2016. DOI: 10.1128/AAC.02813-15.
5. Callies O, Sánchez-Cañete MP, Gamarro F, Jiménez IA, **Castanys S***, Bazzocchi IL. Optimization by molecular fine tuning of dihydro- β -agarofuran sesquiterpenoids as reversers of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Journal of Medicinal Chemistry* 59(5):1880-1890, 2016. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01429. ***Autor corresponsable.**
6. García-Hernández R, Gómez-Pérez V, **Castanys S**, Gamarro F. Fitness of *Leishmania donovani* parasites resistant to drug combinations. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9(4):e0003704, 2015. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003704.
7. Callies O, Sánchez-Cañete MP, Gamarro F, Jiménez IA, **Castanys S***, Bazzocchi IL. Restoration of chemosensitivity in P-glycoprotein-dependent multidrug-resistant cells by dihydro- β -agarofuran sesquiterpenes from *Celastrus vulcanicola*. *Journal of Natural Products* 78:736-745. 2015. DOI: 10.1021/np500903a. ***Autor corresponsable.**
8. García-Sánchez S, Sánchez-Cañete MP, Gamarro F, **Castanys S***. Functional role of evolutionarily highly conserved residues, N-glycosylation level and domains of the *Leishmania* miltefosine transporter-Cdc50 subunit. *Biochemical Journal* 459:83-94, 2014. DOI: 10.1042/BJ20131318. ***Autor responsable.**
9. Muñoz-Martínez F, Torres C, **Castanys S***, Gamarro F. CDC50A plays a key role in the uptake of the anticancer drug perifosine in human carcinoma cells. *Biochemical Pharmacology*. 80(6):793-800, 2010. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.05.017. ***Autor corresponsable.**
10. Sánchez-Cañete MP, Carvalho L, Pérez-Victoria FJ, Gamarro F, **Castanys S***. Low plasma membrane expression of the miltefosine transport complex renders *Leishmania braziliensis* refractory to the drug. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 53(4):1305-1313, 2009. doi: 10.1128/AAC.01694-08. ***Autor responsable.**

C.2. Proyectos concedidos

1. Papel de las nucleotidohidrolasas en la preservación de la integridad genómica en *Trypanosoma brucei*. Proyecto, PN2019 - Proyectos I+D+i Retos Investigación, Ref: PID2019-109623RB-I00, (2020 - 2023). Participación: **Investigador.**



2. Implicaciones de las nucleótido hidrolasas DCTPP1 y dUTPasa en estabilidad genómica y función mitocondrial: evaluación del potencial terapéutico. Proyecto, J.A.- Retos de la sociedad andaluza, Ref: P18-RT-4870, (2020 - 2023). Participación: **Investigador**.
3. Referencia del proyecto: SAF2015-68042-R. Título: Análisis de aislados clínicos de *Leishmania infantum* precedentes de fallo terapéutico: búsqueda de marcadores de resistencia. MINECO Plan Nacional I+D+I. Proyectos Retos de la Sociedad, 2015. Investigadores Principales: Francisco Gamarro Conde (CSIC) y Santiago Castanys Cuello (CSIC). Duración: 01/01/2016 -31/12/2018. Financiación recibida (en euros): 278.300. Participación: **Coinvestigador Principal**.
4. Referencia del proyecto: CTS-7282. Título: Tratamiento de la leishmaniasis: estudio de la combinación de fármacos y búsqueda de marcadores de resistencia. Proyecto de Investigación de Excelencia. Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, 2011. Investigador Principal: Francisco Gamarro Conde (CSIC). Duración: 01/02/2013–31/01/2016. Financiación recibida (en euros): 141.300. Participación: **Investigador**.
5. Referencia del proyecto RD12/0018/0017. Título: Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET). Red de Centros financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, 2012. Investigadora Principal subproyecto: Dolores González Pacanowska (CSIC) Duración: 01/01/2013-31/12/2016. Financiación recibida (en euros): 69.575. Participación: **Investigador**.
6. Referencia del proyecto: SAF2011-28102. Título: Mecanismo de resistencia a miltefosina en *Leishmania*: Caracterización del complejo de transporte del fármaco. MICINN Plan Nacional I+D+I, 2011. Investigador Principal: Santiago Castanys Cuello (CSIC). Duración: 01/01/2012–31/12/2014. Financiación recibida (en euros): 133.100. Participación: **Investigador Principal**.
7. Referencia del proyecto: CTS-80-03625. Título: Caracterización de nuevos compuestos revertidores de la multiresistencia a fármacos mediada por la glicoproteína-P en células tumorales. Proyecto de Investigación de Excelencia. Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, 2008. Investigador Principal: Santiago Castanys Cuello. Duración: 13/04/2009–30/05/2012. Financiación recibida (en euros): 134.400. Participación: **Investigador Principal**.
8. Referencia del proyecto: PI080427. Título: Mecanismo molecular de la resistencia a paromomicina en *Leishmania Infantum*. Instituto Carlos III, Acción estratégica en Salud, 2008. Investigador Principal: Santiago Castanys Cuello. Duración: 01/01/2009–31/12/2011. Financiación recibida (en euros): 88.330. Participación: **Investigador Principal**.

C.4. Patentes

Inventores (p. o. de firma): F. Gamarro, J. Campos Rosa, **S. Castanys**, V. Gómez Pérez; R. García Hernández, J.I. Manzano González. Título: Derivados Ciclofánicos de Bis-Piridinio como fármacos anti-protozoarios. N.º de solicitud: P201231534. País: España. Fecha de prioridad: 5-10-2012. Extensión internacional de la Patente: N.º de solicitud: PCT/ES2013/070683. País de prioridad: España. Fecha de presentación: 2-10-2013. Entidad titular: CSIC-Universidad de Granada. Países a los que se ha extendido: más de 100 países.

C.5. Dirección Tesis doctorales

1. DOCTORANDO: Sebastián García Sánchez. TITULO: Mecanismo de resistencia a miltefosina en *Leishmania*: Caracterización de la subunidad proteica LiRos3. UNIVERSIDAD: Granada. FACULTAD: Farmacia. FECHA: 25/01/2016. CALIFICACION: Sobresaliente cum laude.
2. DOCTORANDO: José Ignacio Manzano González. TITULO: Implicación del transportador ABCI4 de *Leishmania major* en resistencia a fármacos e infectividad. UNIVERSIDAD: Granada. FACULTAD: Ciencias Biológicas. FECHA: 28/03/2014. CALIFICACION: Sobresaliente cum laude.



3. DOCTORANDO: Luis Andrés Carvalho Riverón. TITULO: Mecanismo de Acción de las 8-Aminoquinolinas Sitamaquina y Tafenoquina e Identificación de Marcadores de Resistencia en *Leishmania*. UNIVERSIDAD: Granada. FACULTAD: Ciencias Biológicas. FECHA: 28/10/2011. CALIFICACION: Sobresaliente cum laude.