

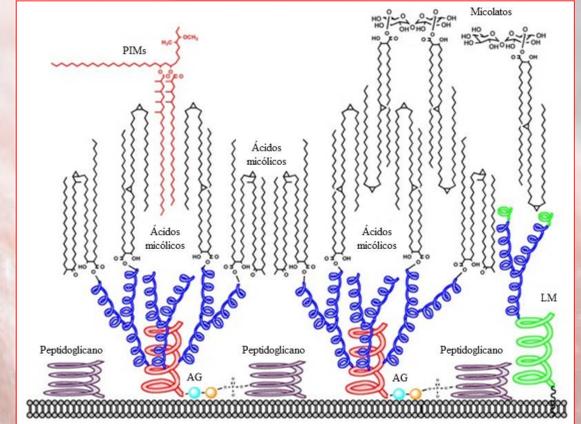


DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS Y NUEVAS DIANAS FRENTE AL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Álvaro Fernández Gil y Raquel García Mayoral

INTRODUCCIÓN

Mycobacterium tuberculosis, agente causal de la tuberculosis (TB), es un bacilo ácido-alcohol resistente. La pared celular más gruesa que en otras bacterias con superficie hidrofóbica y resistente; su segmento inferior, unido a la membrana citoplasmática, se encuentra el esqueleto básico de peptidoglicano unido a arabinogalactano (AG) que se esterifica por el residuo terminal de D-arabinosa con los ácidos micólicos, principal constituyente de la pared a los que se anclan glucolípidos de superficie; y el segmento superior que se encarga de la señalización y del desarrollo del proceso infeccioso y está compuesto por lípidos libres y ácidos grasos donde se sitúan las proteínas de la pared, los manósidos de fosfatidilinositol (PIMs), lípidos que contienen ftiocerol y lipomano y lipoarabinomano (LM) que se unen a membrana citoplasmática.



METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de diversos artículos procedentes de revistas científicas consultadas de distintas fuentes:



OBJETIVOS

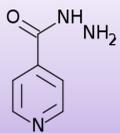
Conocer características de la bacteria y la enfermedad

Exponer la problemática de la terapia convencional

Nuevos avances en el diseño de fármacos

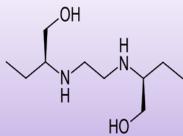
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TERAPIA CONVENCIONAL



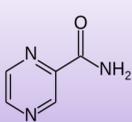
Isoniazida

Inhibe la FASII enoil-ACP reductasa (*InhA*) bloqueando la síntesis de ácidos micólicos al formar un aducto en el complejo enzimático. Aparecen resistencias por mutaciones en *InhA*.



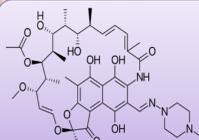
Etambutol

Inhibidor de la arabinosil transferasa que actúa en la biosíntesis de la pared celular a nivel del mAGP. Las mutaciones en el gen *embB* provocan cambios en aminoácidos de la enzima que salvan la acción del antibiótico.



Pirazinamida

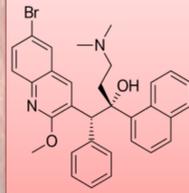
Tras bioactivarse en el interior celular, actúa alterando el equilibrio ácido-base del bacilo e inhibiendo las funciones vitales de este. Resistencias por alteraciones en el gen *pncA* que regula la activación del fármaco.



Rifamicinas

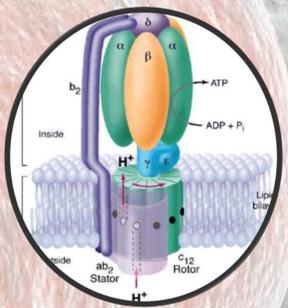
Inhibidores de RNA polimerasas al unirse a la subunidad β. Una mutación en el gen *rpoB* vuelven inefectivos estos antibióticos,

NUEVOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS



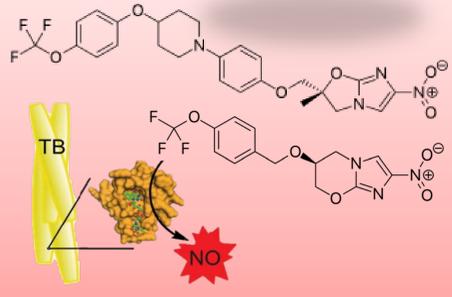
Bedaquilina

Bloquea la bomba de protones acoplada a la ATP adenosina sintasa del *Mycobacterium*, interfiriendo así con la rotación del disco transmembrana conduciendo a la disminución de ATP. Por tanto, se disminuyen las reservas energéticas y, como consecuencia, induce a la muerte celular.



Delamanida y Pretomanida

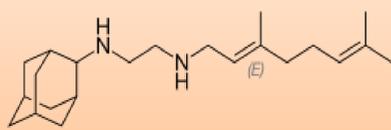
Derivados nitroimidazólicos con actividad específica frente a bacterias ácido alcohol resistentes al inhibir la síntesis de los ácidos micólicos de la pared celular y al facilitar la penetración de otras sustancias antituberculosas. Profármacos activados por una nitrorreductasa, actúan como donadores de NO.



NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

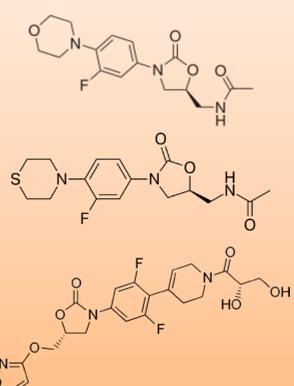
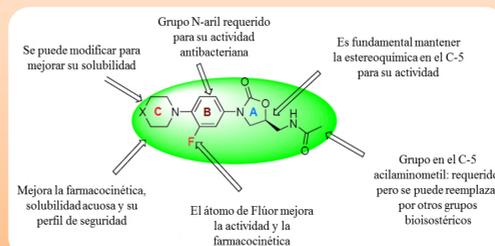
SQ109

Estructura de etilenodiamina con mecanismo innovador: inhibe la incorporación de ésteres de ácidos micólicos a nivel de transporte y procesado. Ideal junto con rifamicinas.



Oxazolidinonas

Actúan sobre la subunidad 50S ribosomal de la bacteria bloqueando la síntesis de proteínas.



Linezolid es la primera oxazolidinona descubierta muy activa por vía oral. Es tóxico a largo plazo.

Sutezolid posee una mayor actividad y es bien tolerado.

AZD-5847 muy activo frente a bacterias en fase intracelular pero tiene graves efectos a largo plazo.

CONCLUSIÓN

Capacidad de evasión al sistema inmunitario y tratamiento largo

Aparición de nuevas resistencias continuamente

Aprobación e investigación de fármacos innovadores que actúen sobre nuevas dianas

BIBLIOGRAFÍA

1. S. Hofman, M. M. Segers, S. Ghimire, M. S. Bolhuis, M. G. G. Sturkenboom, D. Van Soolingen, and J. W. C. Alffenaar, "Emerging drugs and alternative possibilities in the treatment of tuberculosis," *Expert Opin. Emerg. Drugs*, vol. 21, no. 1, pp. 103–116, 2016.
2. S. Xavier and M. Laichman, "Delamanid: A new armor in combating drug-resistant tuberculosis," *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 5, no. 3, pp. 222–224, 2014.
3. G. S. Timmins and V. Deretic, "Mechanisms of action of isoniazid," *Mol. Microbiol.*, vol. 62, no. 5, pp. 1220–1227, 2006.
4. J. C. Camus, M. J. Pryor, C. Médigue, and S. T. Cole, "Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv," *Microbiology*, vol. 148, no. Pt 10, pp. 2967–73, 2002.
5. "Mycobacterium tuberculosis," *Inst. Nac. Segur. e Hig. en el Trab.*, vol. Fichas de, pp. 1–4, 2012.
6. H. Blumberg, W. Burman, R. Chaisson, C. Daley, S. Etikind, L. Friedman, P. Fujiwara, M. Grzemska, P. Hopewell, M. Iseman, R. M. Jasmer, V. R. Koppaka, R. I. Menzies, R. J. O'Brien, R. R. Reves, L. B. Reichman, P. M. Simone, J. R. Starke, and A. A. Vernon, "American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 167, no. 4, pp. 603–662, 2003.
7. J. D. Szumowski and J. B. Lynch, "Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 9, pp. 677–682, 2015.
8. P. J. Brennan, "Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*," *Tuberculosis*, vol. 83, no. 1–3, pp. 91–97, 2003.