



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
Diseño de Fármacos Multidiana

Autor: María Salvat Ballester

Tutor: Giorgio Giorgi

Convocatoria: Julio 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	11
3.1 Etiología y características microbiológicas.....	6
3.2 Patogenia de la Tuberculosis.....	8
3.3 Terapia Farmacológica de la Tuberculosis.....	9
3.4 Resistencias a fármacos antituberculosos.....	11
3.5 Teoría de Fármacos Multidiana.....	12
4. OBJETIVOS.....	12
5. METODOLOGÍA.....	13
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
6.1 Futuros potenciales en la terapia de la tuberculosis.....	13
6.2 SQ109 como modelo de fármaco multidiana en la terapia de TB..	17
a) Descubrimiento a partir de EMB.....	15
b) Mecanismo de Acción Multidiana de SQ109.....	16
c) SQ109 y su futuro clínico.....	17
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>TB</i>	<i>Tuberculosis</i>
<i>HIV</i>	<i>Virus de Inmunodeficiencia Humana</i>
<i>AIDS</i>	<i>Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido</i>
<i>AAR</i>	<i>Ácido-Alcohol Resistente</i>
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>DOT</i>	<i>Terapia de Observación Directa</i>
<i>INH</i>	<i>Isoniazida</i>
<i>RIF</i>	<i>Rifampicina</i>
<i>EMB</i>	<i>Etambutol</i>
<i>PZA</i>	<i>Pirazinamida</i>
<i>MDR</i>	<i>MultiDrug Resistant</i>
<i>XDR</i>	<i>Extremely Multidrug Resistant</i>
<i>RR</i>	<i>Rifampicin Resistant</i>
<i>NIH</i>	<i>National Institutes of Health</i>
<i>ATP</i>	<i>Adenosín Trifosfato</i>
<i>TMM</i>	<i>Monomicolato de Trehalosa</i>
<i>MK</i>	<i>Menaquinona</i>
<i>PMF</i>	<i>Fuerza Protón-Motriz</i>
<i>CMI</i>	<i>Concentración Mínima Inhibitoria</i>
<i>CM</i>	<i>Capreomicina</i>
<i>MXF</i>	<i>Moxifloxacino</i>
<i>AMK</i>	<i>Amikacina</i>
<i>ETA</i>	<i>Etionamina</i>
<i>KAN</i>	<i>Kanamicina</i>
<i>CS</i>	<i>Cicloserina</i>
<i>PAS</i>	<i>Para-aminosalicílico</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>EMA</i>	<i>European Medicines Agency</i>
<i>IND</i>	<i>Investigational New Drug</i>

1 RESUMEN

Mycobacterium tuberculosis, el agente etiológico de la enfermedad infecciosa Tuberculosis, mata aproximadamente 1.5 millones de personas al año, siendo un problema de salud pública global. El aumento creciente de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los tratamientos farmacológicos actuales, disminuyen las opciones terapéuticas conocidas y su eficacia; poniendo de manifiesto la urgente necesidad del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos activos.

Esto ha llevado a la aparición en los últimos años de múltiples candidatos a fármacos antituberculosos, con mecanismos de acción y diseños químicos novedosos, buscando nuevas dianas farmacológicas que les permitan ser más eficaces y simplificar los regímenes posológicos.

En esta línea encontramos el prometedor fármaco SQ109, actualmente en investigación clínica, que ha mostrado indicios de potente actividad antituberculosa gracias a su mecanismo de acción multidiana, actuando de forma simultánea frente a varias dianas farmacológicas de *Mycobacterium tuberculosis*.

2 ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis, the etiological agent of the infectious disease tuberculosis, kills approximately 1.5 million people annually, being a global public health concern. The growing increase *Mycobacterium tuberculosis* resistant strains to current pharmacological treatments diminish the actual therapeutic options and their efficacy; highlighting the urgent need in the development of new active therapeutic agents.

This has led to the emergence in recent years of multiple candidates for antituberculous drugs, with new mechanisms of action and novel chemical designs, seeking new pharmacological targets that allow them to be more effective and simplify dosage regimens. In this line we find the promising drug SQ109, currently in clinical research, which has shown signs of potent antituberculous activity thanks to its multitarget mechanism of action, acting simultaneously against several pharmacological targets of *Mycobacterium tuberculosis*.

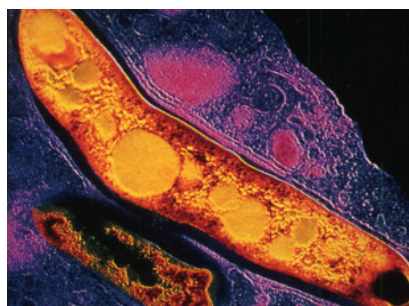
3 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa existente desde hace milenios y que sigue siendo hoy en día un importante problema de salud mundial. Cada año, aproximadamente 10 millones de personas se infectan de *Mycobacterium tuberculosis*, su principal agente etiológico, causando la muerte de 1.5 millones de muertes anuales, lo que la sitúa en la principal causa de muerte provocada por un solo agente infeccioso, por encima de HIV/AIDS¹.

Se estima que 2 billones de personas, un tercio de la población mundial, se encuentra infectada por micobacterias, y que la prevalencia de la tuberculosis continúa en aumento debido a múltiples factores, tales como un mayor número de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la resistencia bacteriana a los medicamentos, el aumento de los viajes internacionales y la inmigración de países con alta prevalencia, así como el creciente número de personas sin hogar y consumidores de drogas.

3.1 Etiología y características microbiológicas

Mycobacterium tuberculosis es el principal agente etiológico de la TB, descubierto en 1882 por Robert Koch. Se trata de una bacteria con forma de bacilo, aerobia estricta de crecimiento lento, inmóvil, intracelular facultativo y no formadora de esporas. Su característica pared celular, con una gran cantidad de ácidos micólicos, le confiere su carácter ácido-alcohol resistente (AAR). Esta pared celular es responsable de la supervivencia de las micobacterias, y determina muchas de las características fisiológicas desafiantes desde el punto de vista médico de la tuberculosis, incluida la resistencia a los antibióticos y los mecanismos de defensa del huésped.



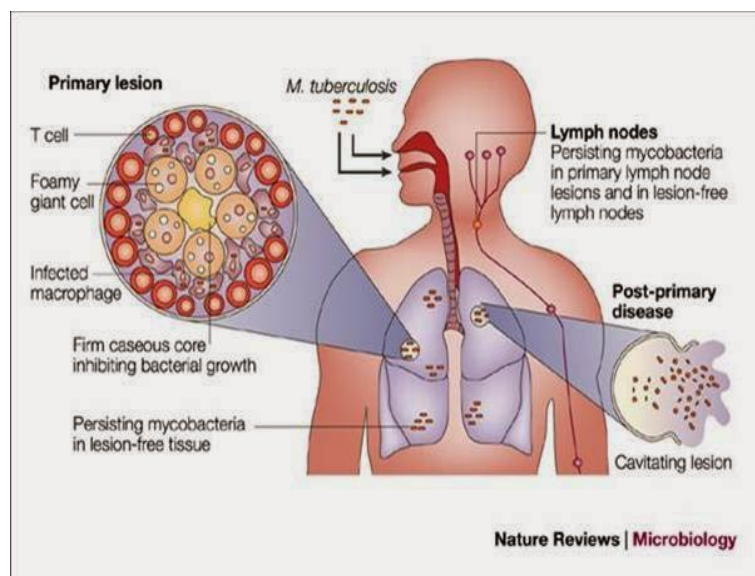
El bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* se transmite a través de pequeñas gotículas en el aire, que se generan al toser, estornudar, hablar o cantar por una persona con tuberculosis pulmonar o laríngea. Estas gotas minúsculas pueden permanecer en el aire durante minutos u horas después de la expectoración.

La introducción de *Mycobacterium tuberculosis* en los pulmones conduce a la infección del sistema respiratorio; sin embargo, los microorganismos pueden diseminarse a otros órganos, como linfáticos, pleura, huesos, articulaciones o meninges, y causar tuberculosis extrapulmonar.

Las diferentes manifestaciones de la infección reflejan el equilibrio entre el bacilo y los mecanismos de defensa del huésped, en el que la calidad de la defensa de este determina el resultado.

3.2 Patogenia de la Tuberculosis

Se han descrito varias etapas en el desarrollo de la Tuberculosis Pulmonar. La primera etapa o tuberculosis primaria comienza con la inhalación de los bacilos tuberculosos, que llegan a los bronquios y alveolos. En esta primoinfección los bacilos se multiplican, y los macrófagos alveolares ingieren estos bacilos, atraídos por las señales quimiotácticas. Los bacilos ingeridos pueden provocar la destrucción del macrófago infectado, liberándose al espacio extracelular, donde nuevamente serán fagocitados.



En esta etapa, las lesiones titulares características son los tubérculos, que se producen por la colonización del bacilo en los pulmones, lo que da lugar a una neumonitis y a la diseminación del agente a los ganglios linfáticos, con su consecuente crecimiento, junto con el desarrollo de un nódulo denominado de Ghon, que en conjunto constituyen el nódulo primario. En este estadio de evolución, generalmente el paciente tiene fiebre, que se presenta por las tardes y noches, anorexia, astenia y diaforesis, debilidad, disnea, pérdida de peso progresiva y tos productiva con esputo purulento².

Si en esta etapa el paciente forma una respuesta inmune eficiente, entre las 3 y 10 semanas después del inicio de la infección, ocasiona que el centro del tubérculo se desmorone (caseificación), de manera que los linfocitos T citotóxicos generados y las Natural Killer, son capaces de penetrar y matar a los macrófagos y monocitos infectados.

Las lesiones se reabsorben y la recuperación clínica es evidente, pero los bacilos pueden permanecer viables por muchos años en alguna de las lesiones.

Estos bacilos permanecerán latentes durante toda la vida en el 95% de los casos, mientras que en el 5% restante, pueden ocasionar una reactivación, que se caracteriza por lesiones crónicas tisulares³.

Esta reactivación puede tener lugar meses o años después de la infección primaria. En la gran mayoría de los casos, se trata de una reactivación de los focos primarios que quedaron en los pulmones, donde se genera una proliferación del bacilo, propiciada por una bajada de la respuesta inmune. También se puede presentar como una consecuencia de una infección exógena⁴.

Esto supone el progreso de la enfermedad, con la multiplicación de los bacilos y su consecuente respuesta inmune celular, que origina una necrosis muy intensa y la formación de cavernas.

La formación de cavidades puede conducir a la ruptura de los bronquios cercanos, lo que permite que los bacilos se propaguen a través de las vías respiratorias a otras partes del pulmón y al entorno exterior, pudiendo producirse tuberculosis extrapulmonar.

Esta cascada de eventos puede por tanto resultar en un adecuado control de la infección, seguido de una tuberculosis latente o su progresión a la enfermedad activa (Infección Primaria Progresiva).

El desarrollo y la progresión de las distintas etapas de la TB estarán determinado por la calidad de las defensas y el sistema inmune del hospedador.

Infección Temprana Primaria	Infección Temprana Primaria Progresiva (activa)	Infección Tardía Primaria Progresiva (activa)	Infección Latente
Sistema inmune combate la infección	Sistema inmune no controla la infección inicial	La tos se vuelve productiva	Micobacteria persiste en el cuerpo
La infección se desarrolla sin signos ni síntomas	La inflamación de los tejidos prosigue	Más signos y síntomas a medida que progresa la enfermedad	Pacientes no presentan síntomas y no se sienten enfermos
Pacientes pueden presentar fiebre, adenopatías o disnea	Pacientes presentan síntomas no específicos Se desarrolla tos no productiva	Pacientes presentan pérdida de peso, crepitancias y anemia	Pacientes susceptibles a una reactivación de la enfermedad en situaciones de inmunosupresión
La infección puede permanecer subclínica y no avanzar a enfermedad activa	Diagnóstico difícil, radiografía de tórax normal y esputo puede dar negativo en micobacterias	Radiografía de tórax normal Diagnóstico a partir de cultivos de esputo	Lesiones granulomatosas calcifican, volviéndose aparentes en radiografía de tórax

3.3 Terapia Farmacológica de la Tuberculosis

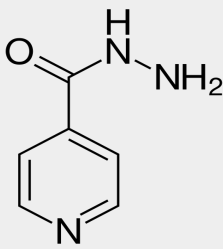
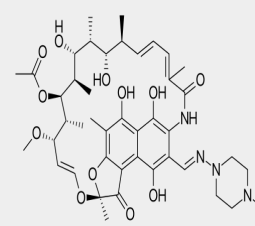
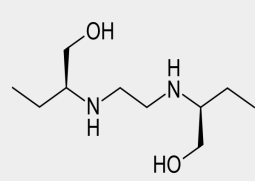
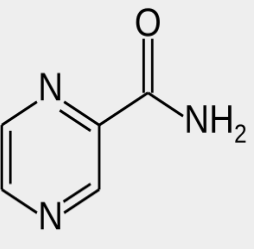
El tratamiento de la TB se basa tanto en curar al paciente como en minimizar la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* a otras personas.

Por tanto, un tratamiento exitoso tiene consecuencias beneficiosas tanto para el paciente individual como para la comunidad en la que reside.

Para conseguir la curación es imprescindible que el paciente mantenga el tratamiento durante el tiempo prescrito. Dada la dificultad para conseguir este objetivo se ha introducido como régimen la llamada Terapia de Observación Directa (DOTs), en el que un agente sanitario administra y observa como el paciente toma la medicación correctamente⁴.

En la actualidad, la mayoría de los compuestos antituberculosos solo inhiben una sola diana, y, por lo tanto, son más efectivos cuando se combinan con otros agentes en una terapia combinada.

La terapia estándar actual ampliamente utilizada es un régimen combinado, que comprende los siguientes cuatro fármacos antituberculosos: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA)⁵.

Isoniazida	Rifampicina	Etambutol	Pirazinamida
			
Inhibición síntesis ácidos micólicos	Inhibición RNA polimerasa bacteriana	Inhibición síntesis pared celular bacteriana	Inhibición síntesis ácidos micólicos

La decisión de iniciar la terapia combinada se basa en múltiples factores que incluyen datos clínicos, radiográficos, de laboratorio, intraindividuales y de salud pública. El tratamiento se inicia inmediatamente, incluso antes de que se conozcan la microscopía de frotis, las pruebas moleculares y los resultados del cultivo de micobacterias en pacientes con alta probabilidad de tener tuberculosis.

El régimen posológico de referencia para tratar pacientes adultos con tuberculosis susceptible a fármacos consiste en una **fase intensiva** de 2 meses de isoniazida, rifampina, pirazinamida y etambutol, seguido por una **fase de continuación** de 4 meses de isoniazida y rifampicina⁶.

La fase intensiva del tratamiento consiste en 4 fármacos (INH, RIF, PZA, EMB) debido a la elevada incidencia actual de nuevos casos de tuberculosis causados por microorganismos resistentes a INH. Sin embargo, si la terapia se inicia después de que se conozcan los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos y el paciente es susceptible tanto a INH como a RIF, el EMB no es necesario, y la fase intensiva puede consistir únicamente en INH, RIF y PZA.

Por tanto, el EMB puede suspenderse tan pronto como los resultados de las pruebas de sensibilidad demuestran que el microorganismo es susceptible a INH y RIF⁷.

Existen variaciones en el régimen posológico de referencia que son apropiadas en ciertas situaciones de salud pública o en situaciones clínicas especiales tales como en pacientes con enfermedad renal⁸ o hepática, personas de edad avanzada, coinfección por VIH⁹, niños¹⁰, mujeres embarazadas¹¹ y tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar¹².

3.4 Resistencias a fármacos antituberculosos

Los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* experimentan continuamente mutaciones espontáneas que pueden crear resistencias individuales a fármacos antituberculosos. La confirmación de estas resistencias depende fundamentalmente de un diagnóstico de laboratorio. El método convencional es mostrar que las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* crecen en medios de cultivo en presencia de uno o más medicamentos antituberculosos (pruebas fenotípicas).

En el caso de que estas resistencias fuesen confirmadas, el tratamiento estándar de primera línea (INH, RIF, PZA, EMB y Estreptomina), sería modificado a una terapia basada en fármacos de segunda línea, entre los que se encuentran las fluoroquinolonas, los antituberculosos inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina), etionamina, cicloserina y ácido PAS; que en general son más débiles, más tóxicos y más costosos que los medicamentos de primera línea.

Existen diferentes patrones de resistencia a los fármacos antituberculosos, que conllevan distintas implicaciones en el tratamiento¹³. Así, podemos distinguir entre los siguientes patrones¹⁴:

- **Cepas monorresistentes:** resistencia a un único fármaco anti-TB de primera línea.
- **Cepas polirresistentes:** resistencia a más de un fármaco anti-TB de primera línea, que no sean ambos isoniazida y rifampicina.
- **Cepas multirresistentes (MDR):** resistencia al menos a la isoniazida y a la rifampicina.
- **Cepas extremadamente multirresistentes (XDR):** resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina, capreomicina), además de a la isoniazida y a la rifampicina.
- **Cepas resistentes a la rifampicina (RR):** resistencia a la rifampicina con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos. Incluye cepa resistente a la rifampicina, en forma de monorresistencia, polirresistencia, MDR o XDR.

Los pacientes con resistencia farmacológica adquirida pueden transmitir sus cepas a otros que, si desarrollan tuberculosis, tendrán resistencia primaria a los fármacos. Los factores de riesgo clínicos y demográficos notables para la tuberculosis farmacorresistente incluyen a los pacientes con un episodio previo de tratamiento de tuberculosis (en particular, si el régimen fue inadecuado o la adherencia al régimen fue baja), pacientes originarios o que viven durante un período prolongado en un país con una alta prevalencia de tuberculosis farmacorresistente y antecedentes de exposición a un caso índice con tuberculosis farmacorresistente.

3.5 Teoría de fármacos multidiana

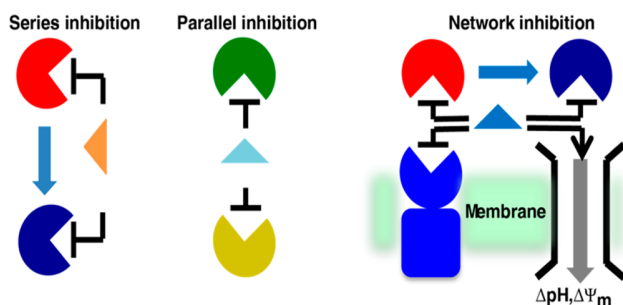
Los fármacos multidiana constituyen entidades químicas únicas capaces de modular diferentes dianas simultáneamente. Actualmente muchos de los fármacos que se encuentran en el mercado tienen actividad sobre más de una diana. En algunos casos esta actividad no selectiva puede incrementar casualmente la eficacia, mientras que en otros casos se asocia a efectos adversos.

Sin embargo, cuando se habla de fármacos multidiana se hace referencia a moléculas que han sido diseñadas racionalmente con el objetivo de que tengan una actividad múltiple, por lo tanto su actividad sobre diferentes dianas es deliberada, no casual.

Los avances en biología molecular y genética han permitido identificar que enfermedades como el cáncer o el Alzheimer, entre otras, son multifactoriales. Esto significa que se trata de patologías que derivan de la alteración en una red de procesos, lo que sugiere como alternativa terapéutica la actuación a más de un nivel.

En función del nivel al que actúen, distinguimos tres grupos de fármacos multidiana:

1. **Inhibición de serie:** en la que las dianas están en la misma vía metabólica
2. **Inhibición paralela:** las dianas no están relacionadas, pero un inhibidor podría actuar sobre un sustrato común.
3. **Inhibición de la red:** varias dianas en serie o en paralelo podrían estar involucradas.



El objetivo de la terapia combinada es prevenir la aparición de casos de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a fármacos en comparación con la monoterapia. Considerando esto, existe un creciente interés en la identificación de compuestos antituberculosos que actúan sobre múltiples dianas. En la terapia "multidiana", un solo fármaco tiene más de un objetivo, como lo ejemplifica el fármaco etilendiamina, SQ109, un desacoplador que inhibe dos proteínas distintas implicadas en la biosíntesis de la pared celular y de menaquinona¹⁷.

Muchos fármacos que son efectivos en monoterapia son en realidad multidiana, actuando sobre diversas estructuras; mientras que los fármacos que actúan sobre una sola a menudo son efectivos solo cuando se administran de forma combinada, como en el caso de los antituberculosos de primera línea¹⁸. En este contexto, la aparición de un nuevo compuesto que actuase sobre varias dianas de *Mycobacterium tuberculosis* sería un candidato antituberculoso ideal.

4 OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática que permita conocer y exponer los avances en el diseño de nuevos fármacos y dianas farmacoterapéuticas frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Para ello, se precisa:

- Conocer las características de la bacteria y de la enfermedad que esta provoca, explicando por qué supone un peligro actual sobre la salud a nivel mundial y en particular a pacientes inmunodeprimidos.
- Exponer la problemática de la terapia actual frente a dicho patógeno debido al creciente número de resistencias frente a bacterias y como consecuencia, el posible fracaso terapéutico.
- Realzar la necesidad de la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y diseños farmacológicos novedosos, poniendo como ejemplo el fármaco en investigación SQ109 como modelo de acción multidiana.

5 METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de diversas fuentes de información, sobre la TB y, más específicamente, sobre el diseño del fármaco multidiana SQ109 y su futuro en la terapia farmacológica de esta enfermedad. Se han utilizado bases de datos como PubMed, Medline, Sigma Aldrich o Expasy, además de diversos libros o artículos contenidos en Google Books y Google Academics.

Todo este material ha sido encontrado mediante la búsqueda de palabras clave como: “*Mycobacterium tuberculosis*”, “multitargeted drugs in tuberculosis”, “antitubercular agents” y “SQ109”.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La resistencia a antibióticos continúa siendo un problema considerable en el tratamiento de la TB. En 2015, se documentaron 480.000 nuevos casos de TB multirresistente (TB-MDR), así como 100.000 casos de TB resistente a rifampicina con altas tasas de mortalidad, especialmente en India, China y la Federación Rusa¹.

Estos casos ponen de manifiesto la urgente necesidad del desarrollo de fármacos antituberculosos, con nuevos mecanismos de acción para abordar la TB farmacorresistente.

6.1 Futuros potenciales en la terapia de la tuberculosis

El tratamiento de la tuberculosis sigue centrado en el mismo régimen posológico de 6 meses y 4 fármacos introducidos hace más de 40 años. La identificación de fármacos más potentes y regímenes que permitan acortar la duración del tratamiento sigue siendo una prioridad clave.

En los últimos 5 años, el desarrollo de varias moléculas antituberculosas nuevas y reutilizadas se ha acelerado con la aprobación del primer fármaco antituberculoso nuevo en 35 años. La llegada de la diarilquinolina (bedaquilina¹⁵) y los nitroimidazoles (delamanida¹⁶) da esperanzas para un régimen de tuberculosis oral, basado en fármacos específicos y potentes para los cuales la resistencia es débil o inexistente.

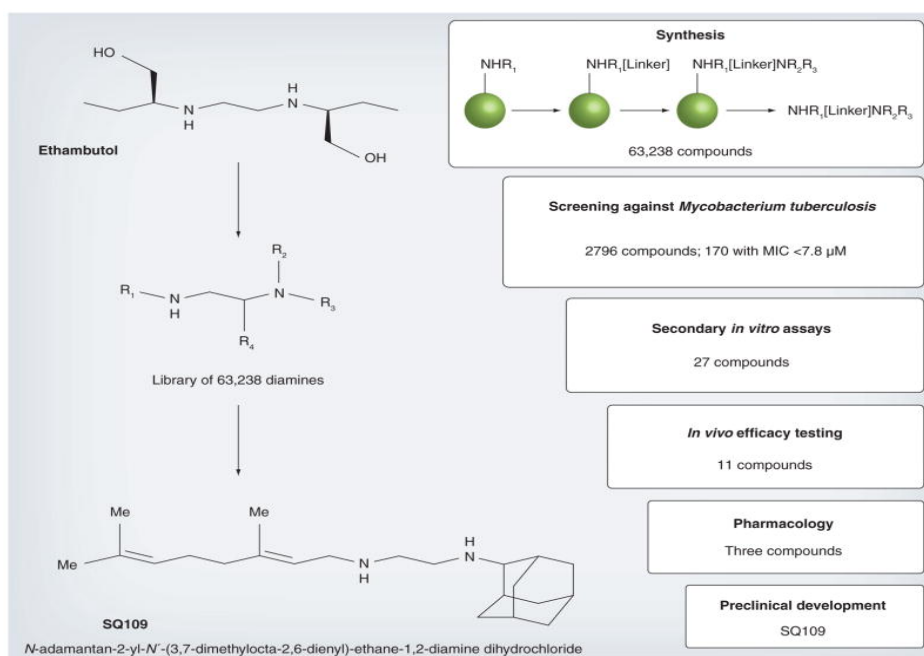
6.2 SQ109 como modelo de fármaco multidiana en la terapia de la TB

a) Descubrimiento a partir de EMB

En 1999, Sequella y el National Institutes of Health (NIH), comenzaron la investigación conjunta para la búsqueda de nuevos fármacos antituberculosos. Se sintetizaron y evaluaron 63.238 compuestos cuyo diseño se basó en la estructura farmacófora activa 1,2-etilendiamina que se encuentra en el EMB, uno de los antituberculosos de primera línea. El enfoque principal fue la modificación de los sustituyentes de amina, dejando el núcleo de etilendiamina inalterado.

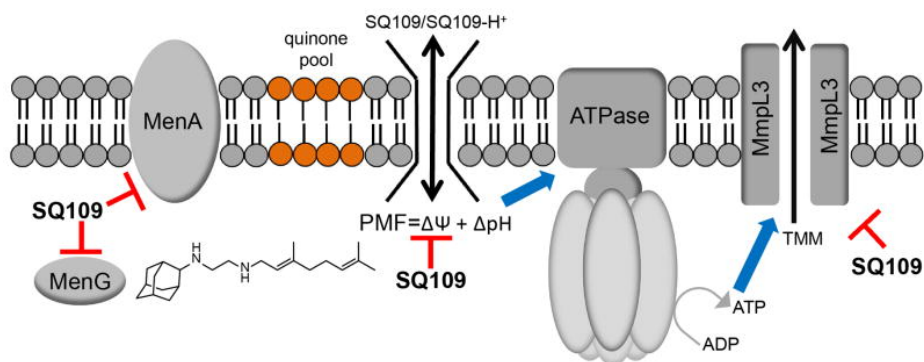
Los compuestos diseñados se filtraron mediante estudios microbiológicos, así como múltiples ensayos *in vitro* de absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicología, con el objetivo de reducir el número de candidatos en función de la actividad antimicrobiana, baja toxicidad y otras características favorables para un nuevo medicamento antituberculoso.

De entre todos, SQ109 resultó presentar la mejor actividad antibacteriana y la toxicidad más prometedora, por lo que fue seleccionado como el principal candidato a fármaco antituberculoso desarrollar clínicamente.



Es importante señalar que, aunque SQ109 se identificó a partir del EMB, las estructuras químicas de EMB y SQ109 son muy diferentes y la potencia y las actividades de ambos compuestos son bastante distintas, así como lo son sus mecanismos de acción²⁰.

b) Mecanismo de Acción Multidiana de SQ109



Actualmente se considera que SQ109 tiene propiedades multidiana. A pesar de ser considerada durante un tiempo la inhibición de MmpL3 como su único mecanismo de acción, posteriores investigaciones divulgaron la inhibición adicional de la síntesis de menaquinona, de la respiración celular y de la síntesis de ATP²¹.

1. Inhibición de MmpL3

MmpL3 es una proteína transportadora transmembrana, que se encarga de translocar los ácidos micólicos (en forma de monomicolatos de trehalosa, TMM) del citosol a la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis*.

Siendo la única proteína en esta familia esencial para la supervivencia de las micobacterias, MmpL3 es un objetivo atractivo como diana farmacológica, pudiendo utilizarse su inhibición como un nuevo mecanismo de acción para un nuevo agente antituberculoso²².

A pesar de que MmpL3 solo tiene homólogos funcionales en otras micobacterias, SQ109 es activo también frente a *Helicobacter pylori*, *Trypanosoma cruzi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* y *P. falciparum*. Esto, junto con la ausencia de mutaciones espontáneas resistentes (característico de los compuestos multidiana), llevó a deducir la presencia de más objetivos farmacológicos en el mecanismo de acción de SQ109.

2. Inhibición de la síntesis de menaquinona

Mycobacterium tuberculosis requiere de la respiración para sintetizar cantidades adecuadas de ATP. La cadena respiratoria de Mtb consiste en varios donantes de electrones, y estos son transferidos con ayuda de las deshidrogenasas. El gradiente electroquímico generado en el proceso se utiliza para sintetizar ATP.

La menaquinona (MK) es la única lipoquinona en Mtb que transfiere electrones de las deshidrogenasas a las oxidasas electrónicas terminales. Por lo tanto, la menaquinona representa un punto esencial en la cadena de transporte de electrones, por lo que la inhibición de su síntesis mediante la inhibición de las enzimas MenA y MenG constituye un objetivo principal para el desarrollo de nuevos fármacos antituberculosos²³.

3. Inhibición de la respiración celular

La inhibición de MenA/MenG bloquearía la respiración, provocando una disminución en la biosíntesis de ATP. Esto explicaría cómo SQ109 aumenta los niveles de TMM dado que MmpL3 es su transportador, el cual funciona gracias a la fuerza protón-motriz. Por tanto, SQ109 podría tener una acción indirecta sobre el transportador TMM al eliminar su “fuente de energía” (la fuerza protón-motriz), además de unirse directamente a él inhibiéndolo.

Todo esto parece apuntar a que el acúmulo de TMM por la acción del fármaco es debido a la inhibición de MmpL3, que a su vez puede ser debida bien a la unión directa de SQ109 al mismo, o a través de un efecto indirecto mediado por el efecto sobre la síntesis de PMF/ATP.

Este mecanismo multidiana se podría considerar como una inhibición en red, en la que están involucradas tanto inhibiciones en serie como paralelas, teniendo efectos sobre: el consumo de O₂ / transporte de electrones / MenA / MenG; en la biosíntesis de $\Delta\psi$, ΔpH y la biosíntesis de ATP. Esto ayudaría a explicar su actividad frente a otros patógenos que no contienen MmpL3, así como al desarrollo de compuestos más potentes debido a su acción multidiana.

c) SQ109 y su futuro clínico

SQ109 es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, incluidas las cepas resistentes MDR y XDR-TB, así como frente a otras micobacterias de la familia (*Mycobacterium bovis* y *M. bovis BCG*) y *Mycobacteria fortuitum*. Tiene una menor actividad frente a otras micobacterias patógenas, como *Mycobacteria avium*, *marinum*, *chelonae* y *abscessus*.

Además, SQ109 actúa frente a Mtb dentro de los macrófagos a un nivel equivalente a INH y superior a EMB. En su CMI, reduce el Mtb intracelular en un 99%.

SQ109 actúa como bactericida a una concentración dentro de su CMI (rango 0.2-0.78 µg/ml). Por el contrario, EMB es bacteriostático en su CMI y en dosis útiles para tratar la TB pulmonar en adultos²⁴.

Es importante destacar que Mtb tiene una tasa de mutación espontánea para SQ109 muy baja (2.55×10^{-11}), una tasa 100-1000 veces mejor que otros agentes antituberculosos o candidatos a fármacos. Esto podría traducirse como una baja tasa de desarrollo de resistencia in vivo, siendo un atributo muy significativo de este candidato a fármaco.

Al estudiar las interacciones in vitro de SQ109 con los fármacos antituberculosos de primera línea, SQ109 demostró interacciones sinérgicas con INH y RIF, y efectos aditivos cuando se combinó con EMB o estreptomicina. La combinación sinérgica más fuerte fue SQ109 y RIF²⁵.

También se evaluó SQ109 en combinación con cada uno de los medicamentos antituberculosos de segunda línea in vitro e in vivo para determinar cualquier interacción. SQ109 mostró sinergia in vitro con algunos de los fármacos (CM, MXF y AMK) y efectos aditivos con otros (ETA, KAN, CS y ácido para-aminosalicílico).

En 2007 la FDA aprobó el desarrollo de SQ109 por la vía rápida con IND #104.669, y fue asignado medicamento huérfano tanto por la FDA como por la EMA.

Hasta el día de hoy, la seguridad de SQ109 se ha evaluado en tres estudios clínicos de Fase I (80 humanos sanos) y un estudio de Fase IIa en pacientes con TB (75 pacientes adultos con TB pulmonar con esputo positivo).

7 CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica realizada, hemos podido conocer las principales características de la patología y del microorganismo causante, así como la problemática actual global que supone la aparición de resistencias a la terapia combinada, y la necesidad de comenzar una búsqueda intensiva de nuevas alternativas terapéuticas con mecanismos de acción alternativos. Así hemos comprobado:

- En los últimos años ha aumentado de forma creciente el interés en la utilización de nuevas técnicas para el descubrimiento de fármacos en el campo de la TB, lo que ha llevado a la aparición de un número sin precedentes de nuevos candidatos a fármacos antituberculosos en ensayos clínicos.
- SQ109, con su mecanismo de acción multidiana, no se ajusta al modelo químico de los fármacos tradicionales, lo que ha llevado a que su desarrollo se haya visto frenado por la preocupación de que su estructura básica no se ajuste a las normas de otras clases de medicamentos.
- Estos prejuicios han ralentizado su desarrollo clínico, que no ha seguido el ritmo de la creciente necesidad mundial de nuevos medicamentos contra la TB.
- Es importante continuar explorando nuevas ideas y nuevos modelos químicos para combatir amenazas de salud pública como la tuberculosis.

El objetivo del desarrollo clínico de SQ109 es investigar la utilidad de este agente en las cepas MDR y XDR de Mtb mediante el reemplazo de EMB en el régimen estándar actual y agregar SQ109 a los regímenes de segunda línea para la MDR-TB. Su futuro potencial se basa en:

- La baja tasa de mutación bacteriana (2.55×10^{-11}) observada in vitro combinada con la amplia penetración tisular observada in vivo sugiere que el fármaco tiene una utilidad clínica potencial significativa para tratar la TB pulmonar y disminuir las recaídas/recurrencias debido a la aparición de resistencia a los antibióticos.
- Además, la sinergia entre SQ109 y RIF o INH también puede acortar los tiempos de tratamiento para la TB no complicada y podría revertir la resistencia fenotípica de algunas cepas de MDR-TB para que los medicamentos de primera línea contra la TB también puedan usarse en ciertos casos de MDR-TB.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO: Global Tuberculosis Report. (2017).
2. Romero Cabello, Raúl. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. Microbiología y Parasitología Humana. 3ª ed. Panamericana (2007); 563-574.
3. Nicod, Laurent P. Immunology of tuberculosis. Swiss Med Wkly. 2007; 137: 357-362. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Laurent_Nicod/publication/6208017_Immunology_of_tuberculosis/links/0deec5227076a80a1a000000.pdf
4. Prats, Guillem. Microbiología y parasitología Médicas. Panamericana (2013); 166-171.
5. Fischbach, Michael A. Combination therapies for combating antimicrobial resistance. Curr Opin Microbiol. 2011; 14(5): 519-523. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196371/>
6. Payam Nahid, Susan E. Dorman Narges Alipanah, Pennan M. Barry. Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases. Clinical Infectious Diseases. 2016; 63(7): 147–195. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/63/7/e147/2196792>
7. Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and regional burden of isoniazid-resistant tuberculosis. Pediatrics 2015; 136e50–9.
8. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic considerations in the treatment of tuberculosis in patients with renal failure. Clin Pharmacokinet 2005; 44:221–35.
9. Narendran G, Menon PA, Venkatesan Pet al. Acquired rifampicin resistance in thrice-weekly antituberculosis therapy: impact of HIV and antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2014; 59:1798–804.
10. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. 2015 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: AAP, 2015; Pages 736-756.
11. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. Clin Infect Dis 2012; 55:1532–49.
12. Thwaites G, Fisher M, Hemingway Cet al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect 2009; 59:167–87.
13. World Health Organization. WHO Treatment Guidelines for Drug-resistant tuberculosis. 2016 update.

14. World Health Organization. WHO Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014; 17-27.
15. Chiarelli, Laurent R. Mori, Giorgia. Silvia Orena, Beatrice. Esposito, Marta. Lane, Thomas. A Multitarget Approach to drug discovery to inhibiting Mycobacterium tuberculosis PyrG and PanK. Scientific Reports. 2018; 8 (3187).
16. Kai Li, Lici A. Schurig-Briccio. Xinxin Feng. Ashutosh Upadhyay. Venugopal Pujari. Multitarget Drug Discovery for Tuberculosis and Other Infectious Diseases. J. Med. Chem. 2014; 57(7): 3126-3139.
17. Pym, A. S. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. 2016; 47: 564–574.
18. World Health Organization. The Use of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance (2014).
19. Marina Protopopova, Colleen Hanrahan, Boris Nikonenko, Rowena Samala. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1, 2-ethylenediamines. J Antimicrob Chemother. 2005; 56(5): 968-74. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/a0da/eee11d60303a0c25ea3e1ad87a5c73d64293.pdf>
20. K Takayama. J O Kilburn. Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in Mycobacterium smegmatis. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33(9): 1493–1499.
21. Hoagland DT, Liu J, Lee RB, Lee RE. New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Adv Drug Deliv Rev. 2016 Jul 1; 102: 55–72.
22. Tahlan K, Wilson R, Kastrinsky DB, Arora K, Nair V, Fischer E. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(4): 1797–1809.
23. Paridhi Sukheja, Pradeep Kumar, Nisha Mittal, Shao-Gang Li. A Novel Small-Molecule Inhibitor of the Mycobacterium tuberculosis Demethylmenaquinone Methyltransferase MenG Is Bactericidal to Both Growing and Nutritionally Deprived Persister Cells. mBio. 2017 ; 8(1): 02022-16.
24. Jia L, Tomaszewski JE, Hanrahan C, Coward L, Noker P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. Br J Pharmacol. 2005 Jan; 144(1): 80–87.
25. Chen P, Gearhart J, Protopopova M, Einck L, Nacy CA. Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs in vitro. J Antimicrob Chemother. 2006; 58(2): 332–337.