



“PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS: UN PANORAMA GENERAL CONTRA LA TRICOMONIASIS”

Sofía Fonseca Yopez, Patricia Nayeli Alva Murillo, Hortensia Patricia Cuellar Mata, Ruth Reyes Cortés

Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato.
s.fonsecayopez@ugto.mx, pn.alva@ugto.mx, mata@ugto.mx, reyes.ruth@ugto.mx

Resumen

El presente escrito muestra al parásito *Trichomonas vaginalis* como el agente causal de la tricomoniasis, enfermedad de transmisión sexual y como ésta se debería de considerar de gran importancia para los sistemas de salud pública. La tricomoniasis afecta tanto a mujeres como a hombres, sin embargo, frecuentemente es asintomática. Actualmente, el único tratamiento aprobado consiste en fármacos de la familia de los 5-nitroimidazoles; además, la selección de cepas de *T. vaginalis* resistentes a estos compuestos y los efectos secundarios adversos que producen, resaltan la necesidad de contar con alternativas de tratamiento. Ante esta problemática, el presente artículo también se plantea un panorama en torno al estudio de los péptidos antimicrobianos, los cuales podrían ser una estrategia prometedora para controlar a diferentes microorganismos patógenos. No obstante, aún son pocos los estudios del efecto microbicida de los péptidos contra *T. vaginalis*, por lo que enfatizamos su utilización como un área de oportunidad para su control.

Palabras clave: Péptidos antimicrobianos; tricomoniasis; resistencia microbicida.

“ANTIMICROBIAL PEPTIDES: AN OVERVIEW AGAINST TRICOMONIASIS”

Abstract

This paper highlights the parasite *Trichomonas vaginalis* as the etiological agent of trichomoniasis, a sexually transmitted disease, and how this disease should be of a great



importance to public health systems. Trichomoniasis affects both women and men, however this infection often remains asymptomatic. Currently, the only treatment approved is 5-nitroimidazole derivatives and the emergence of *T. vaginalis*-resistant strains besides its side effects emphasizes the need for treatment alternatives. This minireview addresses this problem and provides an overview of recent research on antimicrobial peptides, which seems to be a promising strategy to control pathogens. However, there are still few studies on the microbicidal effects of these bioactive compounds against *T. vaginalis*, so we attract attention to antimicrobial peptides used for future therapeutic control of trichomoniasis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 *Tricomoniasis*

La tricomoniasis es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) no viral y altamente prevalente en todo el mundo (Rowley *et al.*, 2019). Aproximadamente afecta a 276,4 millones de personas al año (Rowley *et al.*, 2019). Es causada por el protozoo anaerobio facultativo *Trichomonas vaginalis*. Este parásito se encuentra en el tracto urogenital de los humanos infectados, quienes son sus únicos hospederos. La infección por *T. vaginalis* presenta un gran porcentaje de la enfermedad asintomática en la gran mayoría de la población infectada (10-50% de las mujeres y 75% de los hombres) Yang *et al.*, 2018. Cuando aparecen los síntomas, estos pueden variar dependiendo del sexo. Por un lado, en las mujeres se presenta flujo vaginal difuso, con olor desagradable y de color amarillo-verdoso, con o sin irritación vulvar. Por otro lado, los hombres suelen

presentar uretritis, epididimitis o prostatitis, aunque su incidencia en mostrar síntomas es menor. Al ser la incidencia asintomática la que prevalece en hombres, estos cumplen un papel clave como reservorio, portador y diseminador del parásito (Workowski, 2021). Cuando la enfermedad no se detecta a tiempo puede ocasionar consecuencias graves como una mayor susceptibilidad a contraer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y algunos reportes sugieren que la tricomoniasis es un factor de riesgo para desarrollar cáncer cérvico uterino y de próstata (Najafi *et al.*, 2019; S. Yang *et al.*, 2018). También, la presencia de *T. vaginalis* predispone a la ruptura prematura de las membranas fetales, incrementando 1.4 veces la incidencia de un parto prematuro y nacimientos de bebés de bajo peso y talla (Silver *et al.*, 2014). Entre las personas que son sexualmente activas, la mejor manera de prevenir la tricomoniasis es a través del uso



constante y correcto de métodos de barrera (Crosby *et al.*, 2012).

El tratamiento para combatir la tricomoniasis está restringido al uso de los compuestos de la familia de los 5-nitroimidazoles. Hasta el día de hoy, son la única clase de medicamentos utilizados con eficacia clínicamente demostrada y aprobada. Particularmente, el metronidazol (MTZ) y tinidazol (TDZ) son el tratamiento por excelencia recomendado por las Pautas de Tratamiento de ETS de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de 2021. El tratamiento para mujeres es multidosis de 500 mg de MTZ 2 veces/día, vía oral durante 7 días, y en hombres dosis única de 2 g de MTZ por vía oral. Existe un tratamiento alternativo para mujeres y hombres de dosis única de 2 g de TDZ por vía oral (Workowski, 2021).

Sin embargo, actualmente se puede identificar un escenario alarmante en todo el mundo debido a la creciente selección de microorganismos resistentes a los microbicidas de elección especialmente en los países en vías de desarrollo y las cepas de *T. vaginalis* no son la excepción. La resistencia al metronidazol ocurre entre el 4 -10% de los aislamientos clínicos en la tricomoniasis vaginal (Schwebke & Burgess, 2004; van der Pol *et al.*, 2005).

En México se conoce muy poco sobre la epidemiología de la tricomoniasis, la fuente más actualizada (2019) menciona que en nuestro país hay cerca de 100 mil casos nuevos anualmente. Sin embargo, esta cifra podría estar subestimada, debido a la condición asintomática que prevalece (Conrad *et al.*, 2012). Esta condición trae como consecuencia la diseminación de la infección entre la población mexicana sexualmente activa. En el 2012 se realizó un estudio en el que se aislaron 231 muestras clínicas de pacientes con tricomoniasis de 8 países distintos, incluido México. Siendo las muestras de nuestro país las que presentaron una prevalencia significativamente mayor de infección por *T. vaginalis* resistente al metronidazol (Conrad *et al.*, 2012)

Dado este ascendente comportamiento en la resistencia de los microorganismos, es importante considerar a *T. vaginalis* como el agente causal de una ETS con escasas terapias de tratamiento alternativo y el progresivo incremento de la resistencia es preocupante. Igualmente, es trascendental considerar los efectos secundarios del metronidazol. Algunos de los efectos leves a moderados son: náuseas, dolor abdominal y diarrea. Como efectos severos se encuentran la neurotoxicidad, neuropatía óptica y periférica, aunque estas solo se presenta en casos raros (Hernández Ceruelos *et al.*, 2019). De aquí la



apremiante necesidad de mantener un estudio constante de nuevas moléculas terapéuticas.

2.1 Péptidos Antimicrobianos

Entre los diversos agentes antimicrobianos que se han propuesto para la lucha contra los patógenos resistentes a microbicidas se encuentran los péptidos antimicrobianos (PAMs). Los PAMs son proteínas de bajo peso molecular, particularmente interesantes debido a que son un componente conservado, producido y utilizado por una gran diversidad de organismos (plantas, hongos, invertebrados y vertebrados). Su función se asocia con la defensa del organismo productor al estar en competencia con otras especies que comparten el mismo nicho ecológico o para prevenir la invasión de otros microorganismos. Así mismo, los PAMs forman parte esencial del sistema inmune innato de los vertebrados y proporcionan una defensa rápida de primera línea contra los agentes infecciosos (Boparai & Sharma, 2020; da Cunha *et al.*, 2017). Principalmente, se han asociado dos actividades destacables a los PAMs (Drayton *et al.*, 2021), la primera es la actividad antimicrobiana. Un ejemplo muy claro de ello la presenta el péptido PR-39, un PAM rico en prolina y arginina, aislado del intestino delgado de los cerdos. El PR-39 penetra rápidamente en la membrana externa de *E. coli* y, una vez en el citoplasma, inhibe la síntesis de proteínas

involucradas en la replicación del ADN (Boman *et al.*, 1993). La segunda actividad es la inmunomoduladora (capacidad de regular al sistema inmune). A este efecto inmunomodulador se le atribuye una acción indirecta contra el microorganismo blanco, por ejemplo, el péptido LL-37 única catelicidina humana, se deriva de su proteína precursora hCAP18. El LL-37 reduce la liberación de citocinas proinflamatorias en neutrófilos estimulados por el lipopolisacárido bacteriano (LPS) debido al bloqueo del receptor del LPS. Así mismo, el LL-37 induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelular y aumenta la ingestión intracelular de bacterias (Alalwani *et al.*, 2010).

La clasificación de los PAMs naturales ha sido difícil de establecer, esta puede ser con base en su fuente (de mamíferos, anfibios y microorganismos), actividad (antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antiparasitarios, anticancerosos), características estructurales (péptidos lineales α -helicoidales, péptidos de lámina β , con estructura lineal extendida y péptidos con α -hélice y lámina β) y especies ricas en aminoácidos (ricos en prolina, triptófano, arginina, histidina o glicina) (Huan *et al.*, 2020). Los péptidos microbicidas se subclasifican según su mecanismo de acción (i) los que actúan a nivel de membrana y (ii) a nivel citoplasmático (Figura 1). Los péptidos que actúan en la membrana



principalmente son péptidos altamente catiónicos. La mayoría de los PAMs tienen una carga neta de +2 a +9 lo que les permite interactuar con la membrana cargada negativamente ocasionando la permeabilidad de la envoltura celular, conduciendo a la liberación del contenido citoplasmático y finalmente a la muerte del microorganismo patógeno (di Somma *et al.*, 2020). Los PAMs pertenecientes a la familia aureina, son aquellos presentes en las glándulas dorsales de la rana *Litoria aurea* and *L. raniformis*, La mayoría de las Aureinas tienen actividad contra bacterias Gram positivas. Recientemente, estudios realizados con la aureina 2.2 mostraron que su mecanismo de acción se enfocaba en la membrana al crear poros selectivos

de iones como potasio y magnesio (Kumar, *et al.*, 2018). De acuerdo con el mecanismo de acción producido sobre la membrana se han propuesto 4 modelos hipotéticos de formación de la cavidad membranar: barril-pentagrama, toroidal-poro, alfombra y agregado (Zhang *et al.*, 2021). Recientemente, otro tipo de modelos indirectamente asociados con la ruptura de la membrana han sido descritos: el modelo toroidal desordenado, el modelo de adelgazamiento/engrosamiento de la membrana, el de agrupamiento de lípidos cargados, el modelo no lítico de despolarización de la membrana, y el modelo de la electroporación (Lee *et al.*, 2016). Se sugiere que un solo PAM podría presentar más de una estrategia de acción (Zhang *et al.*, 2021).

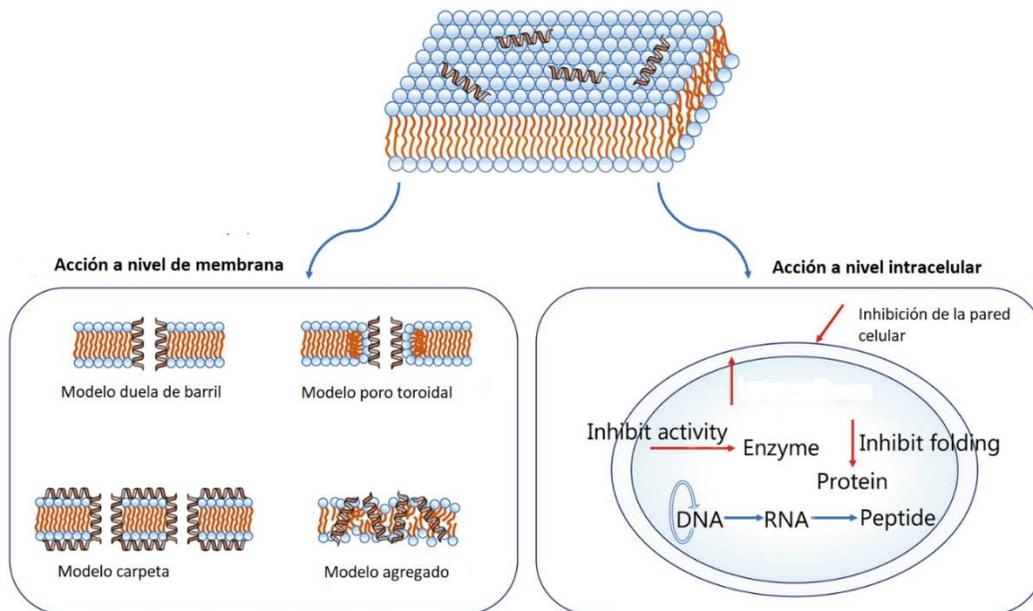


Figura 1. Modelos de los mecanismos microbicidas de los péptidos antimicrobianos. Modificado de Zhang y colaboradores (2021).



Por otro lado, los péptidos que actúan a nivel citoplasmático se translocan a través de la membrana y una vez dentro pueden interactuar con los ácidos nucleicos o con diversas proteínas y enzimas para interferir con el metabolismo celular (Cardoso *et al.*, 2019). Uno de los péptidos antimicrobianos con este mecanismo de acción es la buforina II. Este PAM pertenece a la familia buforina presente en el tejido estomacal del sapo asiático *Bufo bufo gargarizans*. La buforina II es un derivado de la buforina I al ser tratada con la endoproteinasa LysC. La buforina II penetra en las membranas lipídicas, sin afectar la permeabilidad de la membrana y se une al ADN y al ARN por complementariedad entre la secuencia de la buforina II y la región N-terminal de la histona H2A (Park *et al.*, 2000). Además de unirse directamente al ADN e inducir daño, los PAMs también pueden inhibir indirectamente la replicación o transcripción del ADN (Cardoso *et al.*, 2019). Otro mecanismo de acción a nivel de citoplasma se relaciona con aquellos PAMs enriquecidos con prolina que, interfieren con la síntesis de proteínas a través de su unión a ribosomas. Por ejemplo, el péptido de tipo oncocina (péptido de 19 aminoácidos rico en prolina) inhibe la traducción del ARNm al unirse al sitio de exportación de ribosomas 70S, mientras que el péptido tipo apidaecina bloquea el ensamblaje de la subunidad ribosomal 50S (Roy *et al.*, 2015). Entre los PAMs que actúan sobre la

actividad enzimática encontramos a la microcina J25 (péptido de 21 aminoácidos sintetizado por cepas de *Escherichia coli*), el cual es un péptido ribosomal sintetizado como un precursor y luego modificado por enzimas específicas. La microcina J25 inhibe a la ARN polimerasa al obstruir el canal secundario e impedir el ingreso de nucleótidos al sitio activo de la enzima resultando en un bloqueo de la transcripción (Braffman *et al.*, 2019). El péptido LL-37 también se presenta un efecto a nivel de los componentes citoplasmáticos, inclusive en bacterias resistentes a los antibióticos. Se ha analizado su mecanismo de acción bactericida sobre *E. coli* y los resultados sugieren un efecto a través de la inhibición de la actividad de la enzima palmitoil transferasa (PagP), que se encuentra asociada a la membrana y se encarga de la reparación de la permeabilidad de la membrana (H. Yang *et al.*, 2017).

2.2 PAMs como agentes microbicidas

Madanchi y colaboradores, mencionan que existen múltiples investigaciones de PAMs derivados del sistema inmune innato vaginal y PAMs sintéticos que han demostrado que son candidatos adecuados contra las ETS (Madanchi *et al.*, 2020). Algunas de estas investigaciones mencionan el papel de las α -defensinas y sus efectos inhibitorios directos sobre la replicación del VIH (Cole & Cole, 2008); mientras que las β -defensinas inhiben la entrada viral en las



células al reducir la expresión de sus co-receptores (Mendez-Figueroa & Anderson, 2014).

Hasta ahora se han registrado un total de 109 péptidos anti-VIH y otros 200 péptidos anti-virales en la Base de datos APD3 ([Antimicrobial Peptide Database \(unmc.edu\)](https://antimicrobial.peptide.unmc.edu/)). Los péptidos bacterianos registrados en la base APD3 son 2909. Un ejemplo es la dermaseptina, un PAM presente en la piel de rana probado contra cepas de *Neisseria gonorrhoeae* (causante de la gonorrea, una infección uretral y cervical presente en humanos transmitida por contacto sexual), incluidas cepas resistentes a la penicilina. Las dermaseptinas K4S4 (1-16 residuos) y K4S4 (1-28 residuos) son las más efectivas para inhibir el crecimiento de *N. gonorrhoeae* (Zairi *et al.*, 2007). Para las enfermedades causadas por hongos existen 1259 péptidos registrados en esta base de datos. Un ejemplo, es el péptido AurH1, derivado de la Aureina 1.2. Este péptido puede tratar eficazmente la infección por *Candida albicans*. Siendo la vaginitis causada por el género *Candida sp.* la segunda infección vaginal más comúnmente presentada en mujeres (Madanchi *et al.*, 2019).

Hasta ahora, ningún PAMs está disponible en el mercado para el tratamiento de infecciones, a pesar de todos los desafíos involucrados en hacer uso de los péptidos como un tratamiento real. Sin embargo, actualmente existen al menos seis PAMs en estudios

clínicos en diversas áreas terapéuticas, aunque limitadas a aplicaciones tópicas, debido a la toxicidad sistémica, la susceptibilidad de los péptidos a la degradación de proteasas y el aclaramiento renal rápido (Kumar *et al.*, 2018). Algunos de estos PAMs son: Pexiganan (en fase III) para su aplicación tópica en las úlceras del pie diabético; OP145 (en fase I/II) para tratar infecciones bacterianas del oído; Omiganan (en fase III) en crema tópica para la prevención de la infección del catéter, acné severo, rosácea y dermatitis atópica; PAC 113 (en fase II) como enjuague bucal para la infección por hongos/levaduras; Iseganan (en fase III) para el tratamiento de la inflamación y ulceración de la membrana mucosa del sistema digestivo, y IMX942 (en fase II) para el tratamiento contra infecciones bacterianas intrahospitalarias (Greber & Dawgul 2017). Todavía se requiere un largo período de prueba antes de que los PAMs estén disponibles en el mercado farmacéutico, ya que en algunos casos los efectos adversos como la actividad hemolítica y la citotoxicidad aún no se han superado (Kumar *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021).

El estudio de los PAMs se enfoca conjuntamente al análisis del efecto microbicida y a investigar estrategias para contrarrestar sus efectos adversos y sus aplicaciones limitadas respecto a la estabilidad, vida media y costos de producción. Una de estas



estrategias está basada en la modificación química de los PAMs y otra en el uso de vehículos para acceder a su sitio blanco.

Dentro de las estrategias basadas en modificaciones químicas se encuentran aquellas para mejorar la estabilidad frente a la digestión proteolítica (Kumar *et al.*, 2018). Los L-aminoácidos se degradan fácilmente, ya que las enzimas son estereoselectivas, la incorporación de D-aminoácidos no naturales en las secuencias de PAMs invierte la estereoquímica del péptido y le provee de mayor resistencia a la degradación (Zhang *et al.*, 2021). Este comportamiento fue observado al analizar el péptido D-Arg-W3R6, un análogo de W3R6. Después de la sustitución parcial de D-aminoácidos, se observó una mayor resistencia a las enzimas proteolíticas sin cambiar su actividad microbica (Li *et al.*, 2019).

Para bloquear la actividad de las aminopeptidasas, la acetilación del extremo N aumenta la estabilidad proteolítica de los péptidos, sin embargo, esto conduce a la eliminación de una carga positiva que en la mayoría de los casos disminuye la actividad antimicrobiana (Jayawardene & Dass, 1999; Papanastasiou *et al.*, 2009).

Entonces para mejorar la estabilidad y la bioactividad de los PAMs la ciclación también constituye un enfoque prometedor (Gunasekera *et al.*, 2020). Los péptidos cíclicos tienen la

particularidad de unirse fuertemente a la membrana bacteriana formando una estructura β en la superficie de la membrana (Ting *et al.*, 2020). Este hecho fue corroborado al reportar que los análogos de un PAM cíclico con un conector flexible exhibe una actividad microbica mejorada contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en comparación con el péptido lineal original (Thomsen *et al.*, 2020).

En lo que respecta al uso de vehículos, se han propuesto sistemas que van desde materiales inorgánicos y poliméricos, sistemas de autoensamblaje de lípidos/tensioactivos hasta sistemas de autoensamblaje de péptidos (Nordström & Malmsten, 2017). También, la nanotecnología juega un papel importante como estrategia para la liberación del PAM, proporcionando estabilidad, (Umerska *et al.*, 2016) y liberación controlada de PAMs (Zhang *et al.*, 2021). Las nanoestructuras como: nanopartículas metálicas, nanotubos de carbono, nanopartículas de lípidos, nanoestructuras basadas en polímeros y recientemente ácidos nucleicos de estructura tetraédrica (Liu *et al.*, 2020), pueden mejorar la farmacodinámica de los PAMs al inhibir el aclaramiento renal y mejorar la retención y la permeabilidad (Carratalá *et al.*, 2020). Un ejemplo de estos avances se ha observado al investigar un nuevo nanosistema de partículas de dextrano de cadena simple en las que se encapsula el péptido SET-M33 mostrando una estabilidad duradera como



para inhibir la infección por *P. aeruginosa* (Falciani *et al.*, 2020).

No obstante, como sistemas de administración de fármacos, todavía existen varias cuestiones clave que resolver, como la biocompatibilidad y la deposición de las nanopartículas (Dusinska *et al.*, 2017; Makowski *et al.*, 2019).

2.3 PAMs contra parásitos.

Aunque en menor proporción, también se ha estudiado la acción de los PAMs sobre parásitos. El blanco parasitario más común tiende a ser la membrana citoplasmática, debido a la interacción electrostática que se da inicialmente entre los PAMs (catiónicos y anfipáticos) y la membrana de lípidos cargados negativamente. Esta interacción usualmente conlleva a la permeabilización de la membrana plasmática, desorganizando el gradiente electroquímico y, en consecuencia, se interrumpe la homeostasis celular de los microorganismos patógenos. Igualmente se sugiere la acción de los PAMs sobre algunos blancos intracelulares como la mitocondria y los lisosomas, además de inducir la apoptosis celular, aunque estos mecanismos aún no están del todo elucidados (Torrent *et al.*, 2012).

Ciertamente, las investigaciones de PAMs realizadas contra parásitos han sido mucho menos estudiadas. Hasta este momento se han reportado 140 péptidos

en la Base de datos de Péptidos Antimicrobianos APD3 (<https://aps.unmc.edu/database/anti>, consultado el 18 de septiembre de 2022). El repositorio Parapep (<http://crdd.osdd.net/raghava/parapep/>, consultado el 18 de septiembre de 2022), centrado en péptidos antiparasitarios, proporciona información detallada sobre 863 péptidos antiparasitarios, que se han probado contra 12 tipos diferentes de microorganismos, entre los que se incluyen: 564 péptidos contra *Plasmodium sp* (agente causal de la malaria), 138 péptidos contra *Leishmania spp* (leishmaniasis), 126 péptidos contra *Trypanosoma cruzi* (tripanosomiasis), 9 péptidos contra *Babesia spp* (babesiosis), y algunos más con menos registros. En estas bases de datos no están incluidos los PAMs con actividad contra la infección por *T. vaginalis* (Mehta *et al.*, 2014).

Por lo anterior, distintos grupos de investigación han centrado su atención hacia la identificación y/o desarrollo de PAMs candidatos a terapias antiparasitarias. Dentro de las investigaciones reportadas sobre péptidos antiparasitarios se destacan aquellas que señalan a los artrópodos venenosos y a las cianobacterias como importantes fuentes de PAMs. Sabiá y colaboradores sugieren el estudio de los artrópodos venenosos como excelentes fuentes de PAMs contra protozoarios. La hipótesis es debido a que el filo Arthropoda



experimentó una gran radiación evolutiva que le permitió la colonización de una amplia gama de nichos ecológicos, que a su vez impulsaron nuevos desafíos y requisitos evolutivos, dando lugar al desarrollo de una herramienta altamente eficiente y rara, que se encuentra en unos pocos taxones de artrópodos: el veneno. Dentro de la compleja mezcla que compone al veneno se encuentran los péptidos antimicrobianos, siendo éste una rica fuente de nuevos PAMs en cada especie (Sabiá *et al.*, 2019). Dentro del filo Artrópoda, los ciempiés (orden Chilopoda) destacan como los organismos-fuente más notables de péptidos. Estudios recientes destacan alrededor de 30 PAMs aislados de los venenos de estos organismos con actividad microbicida significativa. Por lo que se les ha considerado una fuente de nuevos compuestos contra la protozoonosis (Sabiá *et al.*, 2019)

Por otro lado, las cianobacterias también se distinguen como un objetivo atractivo para la obtención de nuevos PAMs antiparasitarios. Esta apuesta es gracias a que las cianobacterias presentan compuestos altamente específicos que permiten distinguir diferencias sutiles entre parásitos pertenecientes a la misma familia o género. Además, el requerimiento de su concentración efectiva es a una magnitud en el orden picomolar, siendo que los péptidos de eucariotas generalmente ejercen su acción a una concentración micromolar (Rivas &

Rojas, 2019). Inclusive, los PAMs de cianobacterias muestran efectividad contra los diferentes ciclos de vida de los protozoos y a veces, mecanismos de acción divergentes para distintas formas de desarrollo del mismo organismo (Angélique *et al.*, 2015).

2.4 PAMs en la lucha contra *T. vaginalis*

Actualmente, es todavía menor el número de artículos de investigación que se pueden encontrar relacionados con la acción anti *T. vaginalis* de los PAMs (Tabla 1). Los estudios descritos hasta el momento incluyen a la epinecidina-1. Este péptido es un PAM multifuncional producido por el pez mero manchado de naranja (*Epinephelus coioides*). Entre las acciones de este péptido destacan además de las antiprotozoarias propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, anticancerígenas, inmunomoduladoras y como promotor de la cicatrización de heridas (Neshani *et al.*, 2019). La resistencia al metronidazol en *T. vaginalis* puede ser compensada por la epinecidina-1 (Epi-1) sintética que ha demostrado tener un amplio potencial (Huang *et al.*, 2019; Pan *et al.*, 2009). En condiciones *in vitro*, Epi-1 desestabiliza la membrana de *T. vaginalis* resistente al metronidazol e inhibe por completo el crecimiento del patógeno (Pan *et al.*, 2009). En estudios *in vivo* utilizando ratones infectados con *T. vaginalis* como modelo de estudio,



se observó que tras el tratamiento con Epi-1, el número de célula viables de *T. vaginalis* disminuye efectivamente en los ratones tratados al séptimo día (Huang *et al.*, 2019).

Péptido	Origen	Concentración	Mecanismo de acción sobre <i>T. vaginalis</i>	Referencia
D-hecate	Péptido sintético derivado de la melitina	20 μ M	Daño a la membrana	Mutwiri y col. 2000.
Epinecidina-1	Pez mero manchado de naranja (<i>Epinephelus coioides</i>)	12.5-25 μ g/mL	Daño a la membrana. Inducción de necrosis.	Pan y col. 2009
Factor anti-lipopolisacárido del camarón (SALF) ₅₅₋₇₆ cíclico	Péptido sintético derivado del camarón tigre negro (<i>Penaeus monodon</i>)	100-200 μ g/mL	Daño a la membrana. Inducción de muerte no apoptótica.	Pan y col. 2009
SALF ₅₅₋₇₆ lineal	Péptido sintético derivado del camarón tigre negro (<i>Penaeus monodon</i>)	25-200 μ g/mL	Daño a la membrana. Inducción de muerte no apoptótica.	Pan y col. 2009
Derivado 4 de la dermaseptina S	Piel de las ranas brasileñas de la subfamilia Phyllomedusinae	18 μ M	No Reportado	Savoia y col. 2012
Tritrpticina-NH ₂	Péptido sintético amidado derivado de la profenina-2	100-200 μ g/mL	No Reportado	Infante y col. 2011
Profenina-2	Cerdo	47.66 μ M	No Reportado	Hernández-Flores y col. 2015

Tabla 1. Efecto de péptidos antimicrobianos o derivados sobre el crecimiento de *T. vaginalis*



La tritripticina con el C terminal amidado (tritripticina-NH₂), es un péptido antimicrobiano rico en triptófano derivado de una catelicidina porcina, la profenina 2. En una investigación realizada por Infante y colaboradores (2011), se evaluó por primera vez el efecto *in vitro* de la tritripticina-NH₂ en el crecimiento de *T. vaginalis*. Los resultados obtenidos fueron prometedores al observar una disminución en la viabilidad y el crecimiento del parásito, ya sea por sí sola o en combinación con el metronidazol (tritripticina-NH₂/baja concentración de metronidazol (5,8 µM))(Infante *et al.*, 2011). Sin embargo, la actividad hemolítica de este pequeño péptido complica su posible uso como agente terapéutico. Posteriormente, este mismo grupo de trabajo realizó una investigación ahora con el propéptido y el péptido procesado profenina-2 (escindido con hidroxilamina). Los resultados mostraron un efecto contra la integridad y la disminución del crecimiento de *T. vaginalis*. Además, la profenina-2 mostró cierta resistencia a la proteólisis de las proteinasas de *T. vaginalis*. Estos estudios concluyeron que, la profenina-2 es un interesante candidato para el tratamiento sinérgico o alternativo contra *T. vaginalis* por su baja actividad hemolítica y la estabilidad a corto plazo hacia las proteinasas del parásito (Hernández-Flores *et al.*, 2015). Para contrarrestar los efectos hemolíticos y

citotóxicos de los péptidos naturales se han diseñado los péptidos sintéticos. Un ejemplo es el estudio del D-hecate, un péptido similar a la metilina (péptido de 26 residuos, derivado de la apitoxina). Los estudios ultraestructurales de parásitos *in vitro* tratados con 10 µM de D-hecate revelaron un daño extenso a la membrana plasmática de la mayoría de las células de *T. foetus* y *T. vaginalis* (parásitos responsables de ETS en el ganado y los seres humanos, respectivamente). Por lo que el D-hecate puede ser un agente quimioterapéutico útil para el tratamiento de la tricomoniasis (Mutwiri *et al.*, 2000). Otros estudios incluyen al factor antilipopolisacárido del camarón (SALF), un péptido antimicrobiano de 24 aminoácidos que modula la respuesta inflamatoria e inhibe el crecimiento de *T. vaginalis* (Pan *et al.*, 2009). También se evaluó el efecto de los PAMs sintéticos csSALF55-76 (péptidos cíclicos) y IsSAlf55-76 (péptido lineal) contra *T. vaginalis* en interacción con las células HeLa. En este estudio se determinó que SALF suprime la secreción de citocinas proinflamatorias de las células HeLa, inducidas por *T. vaginalis*, (Lin *et al.*, 2010).

En el 2010 se sabía que las dermaseptinas S, una familia de péptidos provenientes de la piel de las ranas, actuaba como microbicida contra patógenos de transmisión sexual, y en un intento por investigar



la característica química que les confiere dicha actividad, Savoia y colaboradores (2010) diseñaron y sintetizaron 15 derivados con enfoques: (i) reducción progresiva del tamaño del péptido a partir del extremo C terminal, (ii) reemplazo de aminoácidos y (iii) aumento del carácter básico del péptido adicionando un residuo de lisina en el extremo N terminal (Savoia, et al., 2010) El derivado 4 (AL-1Nal-KTMLKKLGTMAL-NH₂) tiene un mejor efecto contra el parásito, al obtenerse una concentración letal 50 (LC₅₀) de 18 µM. Conforme va reduciéndose el número de

aminoácidos en los derivados de la dermaseptina, la LC₅₀ va aumentando. Una vez más, se demuestra que la modificación de los AMPs o sus derivados puede mejorar la actividad biológica deseada.

Recientemente, se han descrito péptidos derivados del LL-37 como el KR-20, FK13-NH₂, y KR-12 (20, 13 y 12 aminoácidos respectivamente), contra cepas de *T. vaginalis* sensible y resistente al metronidazol con resultados bastante prometedores. En este estudio se menciona que todos los péptidos derivados inhiben el crecimiento de *T. vaginalis*, siendo el péptido KR-20 el más efectivo. También se pudo observar que cuando los péptidos se usan en combinación con el metronidazol se observa un efecto sinérgico, siendo posible la disminución de la concentración de cada compuesto y observando

prácticamente la inhibición del crecimiento del parásito. La acción sinérgica de los péptidos con el metronidazol representa una ventaja significativa ya que al disminuir la presión selectiva con el agente microbicida se disminuye la selección de cepas resistentes al metronidazol y al péptido, y al mismo tiempo se minimizan los efectos secundarios adversos (Ramírez, et al., 2022).

3. Conclusión

El presente trabajo se enfocó en destacar las propiedades de los PAMs como agentes microbicidas. Al resaltar las propiedades de estos agentes nos damos cuenta de que contamos con una herramienta alternativa bastante atractiva para contrarrestar el alarmante incremento de la multirresistencia hacia los agentes microbicidas para el control de los microorganismos patógenos, incluyendo a los protozoarios como *T. vaginalis*. También revelamos que la fuente de péptidos naturales es muy amplia ya que, los PAMs son parte de la respuesta inmune innata presente en la mayoría de los organismos. Sin embargo, también es importante resaltar que aún falta mucha investigación para contrarrestar algunos de los efectos nocivos de los PAMs, como la citotoxicidad y la actividad hemolítica sobre el organismo superior. No obstante, los péptidos sintéticos y la modificación de los PAMs (carboxilos terminales



amidados, sustitución de aminoácidos, entre otras) han sido realizados como una estrategia para contrarrestar estos efectos adversos con gran éxito. Por lo descrito en este estudio, es determinante señalar que aún falta analizar el efecto de un gran número de PAMs sobre *T. vaginalis*, aunque los estudios reportados hasta el momento describen un panorama bastante promisorio. Considerando que el efecto de los péptidos puede ser directo sobre el patógeno o por interacción con las células inmunes para ejercer su acción. Por lo que resulta imperativo continuar el análisis de los péptidos naturales y la búsqueda de nuevas moléculas para el desarrollo de nuevos antimicrobianos contra los cuales los microorganismos sean sensibles.

Referencias bibliográficas

- Alalwani, S. M., Sierigk, J., Herr, C., Pinkenburg, O., Gallo, R., Vogelmeier, C., & Bals, R. (2010). The antimicrobial peptide LL-37 modulates the inflammatory and host defense response of human neutrophils. *European Journal of Immunology*, 40(4), 1118–1126.
- Angélique, L., Frederik, W. J., Garmi, J., & Hester, D. P. L. (2015). The Potential Use of Natural and Structural Analogues of Antimicrobial Peptides in the Fight against Neglected Tropical Diseases. *Molecules* 2015, 20(8), 15392–15433.
- Boman HG, Agerberth B, Boman A. (1993) Mechanisms of action on Escherichia coli of cecropin P1 and PR-39, two antibacterial peptides from pig intestine. *Infect Immun*. Jul;61(7):2978-84.
- Boparai, J. K., & Sharma, P. K. (2020). Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications. *Protein and Peptide Letters*, 27(1), 4.
- Braffman, N. R., Piscotta, F. J., Hauver, J., Campbell, E. A., James Link, A., & Darst, S. A. (2019). Structural mechanism of transcription inhibition by lasso peptides microcin J25 and capistruin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(4), 1273–1278.
- Cardoso, M. H., Meneguetti, B. T., Costa, B. O., Buccini, D. F., Oshiro, K. G. N., Preza, S. L. E., Carvalho, C. M. E., Migliolo, L., & Franco, O. L. (2019). Non-Lytic Antibacterial Peptides That Translocate Through Bacterial Membranes to Act on Intracellular Targets. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, 20(19), 4877.
- Carratalá, J. V., Serna, N., Villaverde, A., Vázquez, E., & Ferrer-Miralles, N. (2020). Nanostructured antimicrobial peptides: The last push towards clinics. *Biotechnology Advances*, 44, 107603.



- Cole, A. M., & Cole, A. L. (2008). REVIEW ARTICLE: Antimicrobial Polypeptides are Key Anti-HIV-1 Effector Molecules of Cervicovaginal Host Defense. *American Journal of Reproductive Immunology*, 59(1), 27–34.
- Conrad, M. D., Gorman, A. W., Schillinger, J. A., Fiori, P. L., Arroyo, R., Malla, N., Dubey, M. L., Gonzalez, J., Blank, S., Secor, W. E., & Carlton, J. M. (2012). Extensive genetic diversity, unique population structure and evidence of genetic exchange in the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(3).
- Crosby, R. A., Charnigo, R. A., Weathers, C., Caliendo, A. M., & Shrier, L. A. (2012). Condom effectiveness against non-viral sexually transmitted infections: a prospective study using electronic daily diaries. *Sexually Transmitted Infections*, 88, 484–489.
- da Cunha, N. B., Cobacho, N. B., Viana, J. F. C., Lima, L. A., Sampaio, K. B. O., Dohms, S. S. M., Ferreira, A. C. R., de la Fuente-Núñez, C., Costa, F. F., Franco, O. L., & Dias, S. C. (2017). The next generation of antimicrobial peptides (AMPs) as molecular therapeutic tools for the treatment of diseases with social and economic impacts. *Drug Discovery Today*, 22(2), 234–248.
- di Somma, A., Moretta, A., Canè, C., Cirillo, A., & Duilio, A. (2020). Antimicrobial and Antibiofilm Peptides. *Biomolecules* 2020, 10(4), 652.
- Drayton, M., Deisinger, J. P., Ludwig, K. C., Raheem, N., Müller, A., Schneider, T., & Straus, S. K. (2021). Host Defense Peptides: Dual Antimicrobial and Immunomodulatory Action. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22(20),11172.
- Dusinska, M., Tulinska, J., el Yamani, N., Kuricova, M., Liskova, A., Rollerova, E., Rundén-Pran, E., & Smolkova, B. (2017). Immunotoxicity, genotoxicity and epigenetic toxicity of nanomaterials: New strategies for toxicity testing? *Food and Chemical Toxicology*, 109, 797–811.
- Falciani, C., Zevolini, F., Brunetti, J., Riolo, G., Gracia, R., Marradi, M., Loinaz, I., Ziemann, C., Cossío, U., Llop, J., Bracci, L., & Pini, A. (2020). Antimicrobial Peptide-Loaded Nanoparticles as Inhalation Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 1117.
- Greber KE, Dawgul M. (2017) Antimicrobial Peptides Under Clinical Trials. *Curr Top Med Chem.*;17(5):620-628.
- Gunasekera, S., Muhammad, T., Strömstedt, A. A., Rosengren, K. J., & Göransson, U. (2020).



Backbone Cyclization and Dimerization of LL-37-Derived Peptides Enhance Antimicrobial Activity and Proteolytic Stability. *Frontiers in Microbiology*, 11.

Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. (2019) Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 23(1):397-401.

Hernandez-Flores, J. L., Rodriguez, M. C., Gastelum Arellanez, A., Alvarez-Morales, A., & Avila, E. E. (2015). Effect of Recombinant Prophenin 2 on the Integrity and Viability of *Trichomonas vaginalis*. *BioMed Research International*, 2015.

Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol*. 2020 16;11:582779.

Huang, H. N., Chuang, C. M., Chen, J. Y., & Chieh-Yu, P. (2019). Epinecidin-1: A marine fish antimicrobial peptide with therapeutic potential against *Trichomonas vaginalis* infection in mice. *Peptides*, 112, 139–148.

Infante, V. v., Miranda-Olvera, A. D., de Leon-Rodriguez, L. M., Anaya-Velazquez, F., Rodriguez, M. C., & Avila, E. E. (2011). Effect of the antimicrobial peptide tritrypticin on the in vitro

viability and growth of *trichomonas vaginalis*. *Current Microbiology*, 62(1), 301–306.

Jayawardene, D. S., & Dass, C. (1999). The effect of N-terminal acetylation and the inhibition activity of acetylated enkephalins on the aminopeptidase M-catalyzed hydrolysis of enkephalins☆. *Peptides*, 20(8), 963.

Kumar, P., Kizhakkedathu, J. N., & Straus, S. K. (2018a). Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules* 2018, 8(1), 4.

Lee TH, Hall KN, Aguilar MI. Antimicrobial Peptide Structure and Mechanism of Action: A Focus on the Role of Membrane Structure. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(1):25-39.

Li, Y., Liu, T., Liu, Y., Tan, Z., Ju, Y., Yang, Y., & Dong, W. (2019). Antimicrobial activity, membrane interaction and stability of the D-amino acid substituted analogs of antimicrobial peptide W3R6. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 200, 111645.

Lin, M. C., Lin, S. bin, Lee, S. C., Lin, C. C., Hui, C. F., & Chen, J. Y. (2010). Antimicrobial peptide of an anti-lipopolysaccharide factor modulates of the inflammatory response in RAW264.7 cells. *Peptides*, 31(7), 1262–1272.



- Liu, Y., Sun, Y., Li, S., Liu, M., Qin, X., Chen, X., & Lin, Y. (2020). Tetrahedral framework nucleic acids deliver antimicrobial peptides with improved effects and less susceptibility to bacterial degradation. *Nano Letters*, 20(5), 3602–3610.
- Madanchi, H., Khalaj, V., Jang, S., Shabani, A. A., Ebrahimi Kiasari, R., Seyed Mousavi, S. J., Kazemi Sealani, S., & Sardari, S. (2019). AurH1: a new heptapeptide derived from Aurein1.2 antimicrobial peptide with specific and exclusive fungicidal activity. *Journal of Peptide Science*, 25(7), e3175.
- Madanchi, H., Shoushtari, M., Kashani, H. H., & Sardari, S. (2020). Antimicrobial peptides of the vaginal innate immunity and their role in the fight against sexually transmitted diseases. *New Microbes and New Infections*, 34, 100627.
- Makowski, M., Silva, Í. C., do Amaral, C. P., Gonçalves, S., & Santos, N. C. (2019). Advances in Lipid and Metal Nanoparticles for Antimicrobial Peptide Delivery. *Pharmaceutics* 2019, 11(11), 588.
- Mehta, D., Anand, P., Kumar, V., Joshi, A., Mathur, D., Singh, S., Tuknait, A., Chaudhary, K., Gautam, S. K., Gautam, A., Varshney, G. C., & Raghava, G. P. S. (2014). ParaPep: a web resource for experimentally validated antiparasitic peptide sequences and their structures. *Database*, 2014, 1–7.
- Mendez-Figueroa, H., & Anderson, B. (2014). Vaginal innate immunity: alteration during pregnancy and its impact on pregnancy outcomes. [Http://Dx.Doi.Org/10.1586/Eog.11.63](http://dx.doi.org/10.1586/Eog.11.63), 6(6), 629–641.
- Mutwiri, G. K., Henk, W. G., Enright, F. M., & Corbeil, L. B. (2000). Effect of the Antimicrobial Peptide, d-Hecate, on Trichomonads. 86(6), 1355–1359.
- Najafi, A., Chaechi Nosrati, M. R., Ghasemi, E., Navi, Z., Yousefi, A., Majidiani, H., Ghaneialvar, H., Sayehmiri, K., de la Luz Galvan-Ramirez, M., & Fakhar, M. (2019). Is there association between Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer risk?: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 137, 103752.
- Neshani, A., Zare, H., Akbari Eidgahi, M. R., Khaledi, A., & Ghazvini, K. (2019). Epinecidin-1, a highly potent marine antimicrobial peptide with anticancer and immunomodulatory activities. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 20(1), 1–11.
- Nordström, R., & Malmsten, M. (2017). Delivery systems for antimicrobial peptides. *Advances in Colloid and Interface Science*, 242, 17–34.
- Pan, C. Y., Chen, J. Y., Lin, T. L., & Lin, C. H. (2009a). In vitro activities of three synthetic peptides derived from epinecidin-1 and an anti-



- lipopolysaccharide factor against *Propionibacterium acnes*, *Candida albicans*, and *Trichomonas vaginalis*. *Peptides*, 30(6), 1058–1068.
- Papanastasiou, E. A., Hua, Q., Sandouk, A., Son, U. H., Christenson, A. J., van Hoek, M. L., & Bishop, B. M. (2009). Role of acetylation and charge in antimicrobial peptides based on human β -defensin-3. *APMIS*, 117(7), 492–499.
- Park CB, Yi KS, Matsuzaki K, Kim MS, Kim SC. (2000) Structure-activity analysis of buforin II, a histone H2A-derived antimicrobial peptide: the proline hinge is responsible for the cell-penetrating ability of buforin II. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18;97(15):8245-50.
- Poole, D. N., & McClelland, R. S. (2013). Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. *Sexually Transmitted Infections*, 89(6), 418–422.
- Rivas, L., & Rojas, V. (2019). Cyanobacterial peptides as a tour de force in the chemical space of antiparasitic agents. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 664, 24–39.
- Rowley, J., Hoorn, S. vander, Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L. J., Chico, R. M., Smolak, A., Newman, L., Gottlieb, S., Thwin, S. S., Broutet, N., & Taylor, M. M. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, 97(8).
- Roy, R. N., Lomakin, I. B., Gagnon, M. G., & Steitz, T. A. (2015). The mechanism of inhibition of protein synthesis by the proline-rich peptide oncocin. *Nature Structural & Molecular Biology* 2015 22:6, 22(6), 466–469.
- Sabiá, E. F., Menezes, L. F. S., de Araújo, I. F. S., & Schwartz, E. F. (2019). Natural Occurrence in Venomous Arthropods of Antimicrobial Peptides Active against Protozoan Parasites. *Toxins* 2019, 11(10),563.
- Savoia D, Donalisio M, Civra A, Salvadori S, Guerrini R. (2010) *In vitro* activity of dermaseptin S1 derivatives against genital pathogens. *APMIS* 118: 674–80.
- Schwebke, J. R., & Burgess, D. (2004). Trichomoniasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(4), 794.
- Silver, B. J., Guy, R. J., Kaldor, J. M., Jamil, M. S., & Rumbold, A. R. (2014). *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: A systematic review and Meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 41(6), 369–376.
- Thomsen, T. T., Mendel, H. C., Al-mansour, W., Oddo, A., Løbner-olesen, A., & Hansen, P. R. (2020). Analogues of a Cyclic Antimicrobial Peptide



- with a Flexible Linker Show Promising Activity against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* 2020, 9(7), 366.
- Ting, D. S. J., Beuerman, R. W., Dua, H. S., Lakshminarayanan, R., & Mohammed, I. (2020). Strategies in Translating the Therapeutic Potentials of Host Defense Peptides. *Frontiers in Immunology*, 11, 983.
- Torrent, M., Pulido, D., Rivas, L., & Andreu, D. (2012). Antimicrobial Peptide Action on Parasites. *Current Drug Targets*, 13(9), 1138–1147.
- Umerska, A., Cassisa, V., Matougui, N., Joly-Guillou, M. L., Eveillard, M., & Saulnier, P. (2016). Antibacterial action of lipid nanocapsules containing fatty acids or monoglycerides as co-surfactants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 108, 100–110.
- van der Pol, B., Williams, J. A., Orr, D. P., Batteiger, B. E., & Fortenberry, J. D. (2005). Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *Journal of Infectious Diseases*, 192(12), 2039–2044.
- Workowski, K. A. (2021). *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021*.
- Yang, H., Fu, J., Zhao, Y., Shi, H., Hu, H., & Wang, H. (2017). Escherichia coli PagP Enzyme-Based De Novo Design and In Vitro Activity of Antibacterial Peptide LL-37. *Medical Science Monitor*, 23, 2558–2564.
- Yang, S., Zhao, W., Wang, H., Wang, Y., Li, J., & Wu, X. (2018). *Trichomonas vaginalis* infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 228, 166–173.
- Zairi, A., Tangy, F., Ducos-Galand, M., Alonso, J. M., & Hani, K. (2007). Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial peptides from amphibian skin, dermaseptin, and derivatives. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 57(3), 319–324.
- Zhang, Q. Y., Yan, Z. bin, Meng, Y. M., Hong, X. Y., Shao, G., Ma, J. J., Cheng, X. R., Liu, J., Kang, J., & Fu, C. Y. (2021a). Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity, and clinical potential. *Military Medical Research* 2021 8:1, 8(1), 1–25.