

Drug Repositioning as a Therapeutic Strategy against *Streptococcus pneumoniae*: Cell Membrane as Potential Target

Laura Ortiz-Miravalles¹, Manuel Sánchez-Angulo², Jesús M. Sanz¹, y Beatriz Maestro^{1,3}

¹Protein Engineering against Antimicrobial Resistance Group, Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), 28040 Madrid.

²Departamento de Producción Vegetal y Microbiología, Universidad Miguel Hernández, 03202 Elche.

³Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid.

✉ beatriz.maestro@ucm.es

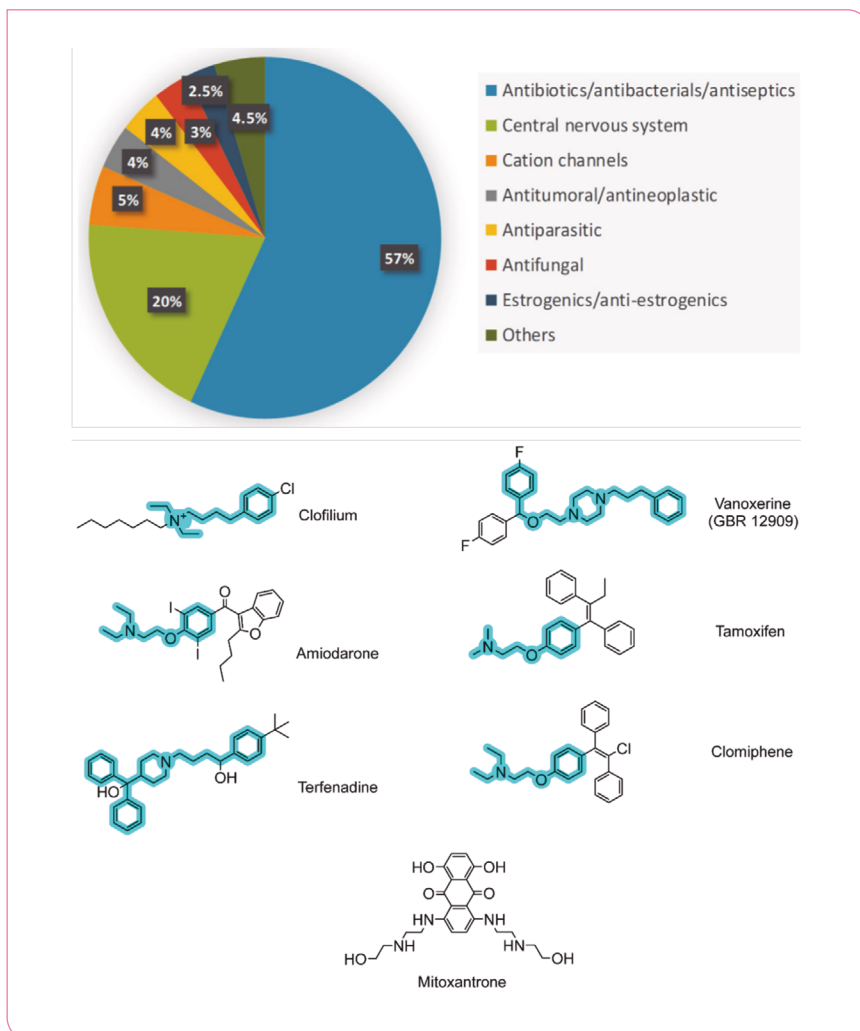


Figura 1. En la parte superior se muestra la clasificación basada en su actividad de los 152 compuestos seleccionados tras dos rondas de discriminación de la colección Prestwick de compuestos químicos. En la parte inferior se muestran los siete compuestos seleccionados tras las cuatro rondas. En azul se indica la similitud estructural entre ellos.

El reposicionamiento de fármacos consiste en utilizar un fármaco para tratar una enfermedad distinta para la que fue

originalmente desarrollado. Con objeto de encontrar nuevos antimicrobianos frente al patógeno *Streptococcus pneumoniae*

(neumococo) se examinó una colección de fármacos aprobados (Prestwick Chemical Library) que contenía 1.200 compuestos, analizando sus efectos frente a cultivos planctónicos. Tras cuatro rondas de discriminación, se seleccionó un conjunto de siete compuestos: (i) tosilato de clofilio; (ii) vanoxerina; (iii) dihidrocloruro de mitoxantrona; (iv) clorhidrato de amiodarona; (v) citrato de tamoxifeno; (vi) terfenadina; y (vii) citrato de clomifeno. Estas moléculas detuvieron el crecimiento del neumococo en un medio líquido e indujeron una disminución de la viabilidad bacteriana de entre el 90,0% y el 99,9% a una concentración de 25 μ M, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) también en el intervalo micromolar.

Salvo la mitoxantrona, los otros seis compuestos son aminas terciarias/cuaternarias alifáticas con un anillo fenólico y un marcado carácter anfipático, presentan carga positiva a pH fisiológico, lo que unido a su hidrofobicidad en la otra parte de la molécula, podría indicar que su mecanismo de acción fuera a través de la perturbación de la membrana celular neumocócica por interacción iónica con la cabeza polar cargada negativamente de los fosfolípidos, junto con la interacción hidrofóbica con las cadenas de ácidos grasos. Mediante la realización de ensayos de permeabilización utilizando SYTOX Green se pudo comprobar dicha hipótesis.

Estos resultados abren nuevas posibilidades para abordar la enfermedad neumocócica mediante el reposicionamiento de fármacos y proporcionan pistas para el diseño de nuevos antimicrobianos dirigidos a la membrana con una estructura química afín.