



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

**“INTERÉS
FARMACOTERAPÉUTICO
ACTUAL DE LOS INHIBIDORES
DEL PROTEASOMA”**

Inés Frías Fernández



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
GRADO EN FARMACIA
Curso 2021/2022

**“INTERÉS
FARMACOTERAPÉUTICO
ACTUAL DE LOS INHIBIDORES
DEL PROTEASOMA”**

Revisión bibliográfica

Autora: Inés Frías Fernández

Tutoras: Catalina Alarcón de la Lastra Romero

María de los Ángeles Rosillo Ramírez

Sevilla, julio 2022

RESUMEN

El proteasoma es un “macrocomplejo de proteasa dependiente de ATP, localizado en el citoplasma y el nucleoplasma de las células eucariotas, bacterias y arqueas, que participa en la degradación selectiva de proteínas de vida corta, que previamente fueron marcadas por la unión de ubiquitina también denominada ubiquitina o ubiquina”. En algunos estados patológicos, su expresión puede verse modificada, con consecuencias importantes en la vida celular.

En enfermedades neurodegenerativas, se encuentra infraexpresado, generándose una acumulación de proteínas mal plegadas o defectuosas, lo que conlleva un mal funcionamiento celular. Sin embargo, en las enfermedades oncológicas, así como en procesos inflamatorios e infecciosos, la actividad del proteasoma se encuentra exacerbada.

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la actualidad de los inhibidores de proteasoma (IP), centrado en la búsqueda de ensayos clínicos y preclínicos de nuevas moléculas y sus posibles indicaciones terapéuticas, más allá del ámbito oncológico.

Los IP, cuyo mecanismo de acción es reducir la actividad del proteasoma, pueden revertir esta sobreexpresión, ayudando a frenar las enfermedades anteriormente mencionadas.

Sin embargo, los fármacos actualmente aprobados de este grupo presentan limitaciones debidas a resistencias y reacciones adversas, por lo que las combinaciones con otros medicamentos son claves para conseguir terapias con mejores resultados.

Además de sus aplicaciones clásicas en cánceres hematológicos, en la actualidad, existen numerosos ensayos clínicos y preclínicos de nuevos IP, que presentan mejores propiedades farmacológicas y amplían el campo de posibilidades terapéuticas de este grupo farmacológico. Se observan así datos prometedores para el tratamiento de enfermedades infecciosas parasitarias, ya que algunas moléculas muestran selectividad por el proteasoma del parásito. Así como en el manejo de neoplasias malignas del SNC, debido a la capacidad de la molécula de atravesar la barrera hematoencefálica y en trastornos autoinmunes, dado que algunos IP presentan selectividad por el inmunoproteasoma.

Concluyendo, son amplias las posibilidades de estos fármacos en múltiples patologías, sin embargo, son necesarias aún muchas más investigaciones para que estos esperanzadores resultados se materialicen.

Palabras claves: proteasoma; sistema ubiquitin-proteasoma; inhibidores de proteasoma; cáncer; enfermedades infecciosas.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento

AR: Artritis reumatoide

ATO: Trióxido de arsénico

BER: BTZ, everolimus y rituximab;

BRD: BTZ, dexametasona y rituximab

BTZ: Bortezomib

CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona

CPH: Complejo principal de histocompatibilidad

CT-L: Actividad similar a la quimiotripsina

DM: Dermatomiositis

DR: Duración de la respuesta

DUBs: Desubiquitininas

EACV: Eventos Adversos Cardiovasculares

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

IFN: Interferón

IP: Inhibidores de proteasoma

Isa-KRd: Isatuxumab, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona

JNK: Cinasa C-Jun N-Terminal

kDa: Kilodalton

LBDCG: Linfoma B de células grandes

LC: Leishmaniasis Cutánea

LCM: Linfoma de Células del Manto

Ld: *Leishmania donovani*

Li: *Leishmania infantum*

LM: Leishmaniasis mucocutánea

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMP: Polipéptido de baja masa molecular

LPCT: Linfoma periférico de células t

LPS: Lipopolisacáridos

LV: Leishmaniasis visceral

MECL: Complejo multicatalítico similar a la endopeptidasa

MM: Mieloma múltiple

Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*

MW: Macroglobulinemia de Waldenstrom

NCI: Instituto Nacional del Cáncer

NF-κB: Factor nuclear kappa B

NL: Nefritis lúpica

PM: Polimiositis

RANME: Real Academia Nacional de Medicina de España

RC: Tasa de respuesta completa

R-CHOP: Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RP: Respuesta parcial.

S: Coeficiente de sedimentación svedberg

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SNC: Sistema Nervioso Central

SUP: Sistema Ubiquitina-Proteasoma

TBC: Tasa beneficio clínico

TNF: Factor de necrosis tumoral

TRO: Tasa de respuesta global

ÍNDICE

1. Introducción	5
1.1. Proteasoma: definición, función y estructura	5
1.2. Sistema Ubiquitin-Proteasoma	7
1.3. Inhibidores de proteasoma clásicos	8
2. Objetivos	12
3. Metodología	12
4. Resultados y discusión	13
4.1. Inhibidores de proteasoma clásicos: nuevos avances	13
4.1.1. Bortezomib	13
4.1.2. Carfilzomib	14
4.1.3. Ixazomib	16
4.2. Fármacos en investigación.....	17
4.2.1. ONX 0914 (Oprozomib).....	18
4.2.2. NPI-0052 (Marizomib)	19
4.2.3. KZR-616 (Zetomipzomib).....	21
4.2.4. CEP-18770 (Delanzomib)	22
4.3. Inhibidores de proteasoma en enfermedades infecciosas	24
4.3.1. Malaria.....	24
4.3.2. Tuberculosis.....	25
4.3.3. Leishmaniasis y tripanosomiasis	26
5. Conclusiones	28
6. Bibliografía	29

1. Introducción

1.1. Proteasoma: definición, función y estructura

Existen dos grandes mecanismos de degradación proteica, el Sistema Ubiquitina-Proteasoma (SUP) y la Autofagia. En general, se sabe que ambos sistemas tienen actividades que se superponen, pero su blanco de degradación son diferentes: el SUP es responsable de la degradación de proteínas funcionales (tipo I) e incorrectamente plegadas (tipo II), mientras que la autofagia degrada proteínas estructurales (tipo III) (Barac et al., 2017).

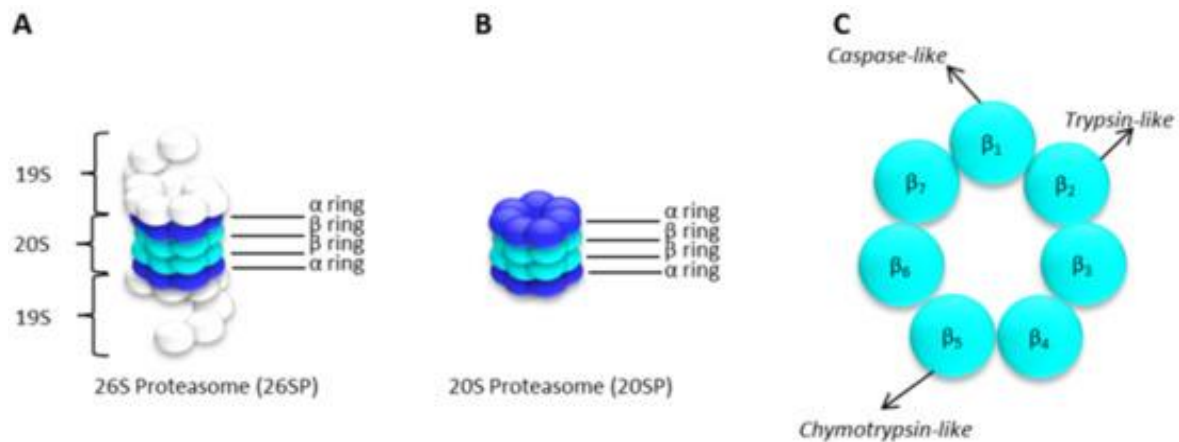
El proteasoma es un “macrocomplejo de proteasa dependiente de ATP, localizado en el citoplasma y el nucleoplasma de las células eucariotas, bacterias y arqueas, que participa en la degradación selectiva de proteínas de vida corta, que previamente fueron marcadas por la unión de ubiquitina también denominada ubiquitina o ubicuina. La vía de degradación proteasomal es esencial para muchos procesos celulares, incluyendo el ciclo celular, la regulación de la expresión génica y la respuesta al estrés oxidativo” (Diccionario de Términos Médicos, 2012).

Las subunidades de los proteasomas son generalmente denominadas según su coeficiente de sedimentación svedberg (S). La forma más común de proteasoma es la 26S, que posee una masa molecular de 2.000 kilodalton (kDa) y está constituida por un núcleo 20S con función catalítica y dos subunidades reguladoras 19S.

El centro 20S está formado por cuatro subunidades heptaméricas; dos α (α 1-7), situadas en los extremos que presentan función estructural y dos β (β 1-7), situadas en el centro, con función catalítica. Los sitios activos del núcleo proteolítico 20S del proteasoma son las subunidades, β 5, con actividad similar a la quimiotripsina; β 2, con actividad similar a la tripsina y β 1 con actividad similar a caspasa. La partícula reguladora 19S, presenta dos subunidades; una base de nueve proteínas (Rpt1-6, Rpn1, 2, 13), seis de las cuales son ATPasas que se unen a la subunidad α del centro 20S y una tapadera constituida por 10 proteínas (Rpn3, 5-12, 15) a la que se asocian las proteínas poliubiquitinadas (Aliabadi et al., 2021).

En ocasiones al centro 20S puede estar agregada a otra subunidad reguladora, la subunidad 11S, esta suele expresarse en el inmunoproteasoma, pues esta se relaciona con la expresión del interferón gamma (IFN- γ), responsable de sintetizar péptidos que se unan al complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en infecciones víricas (Aliabadi et al., 2021).

FIGURA 1. (A) Proteasoma 26S (B) Centro 20S del proteasoma (C) Sitios activos del centro 20S



Tomado de (Leonardo-Sousa et al., 2022).

El proteasoma se encuentra en diferentes formas en las células de mamíferos, proteasoma constitutivo, inmunoproteasoma, proteasomas intermedios, timoproteasoma y espermaproteasoma. Siendo de interés en esta revisión la forma constitutiva y el inmunoproteasoma. La forma constitutiva se expresa en todas las células eucariotas y presenta la estructura mencionada anteriormente. La presencia del inmunoproteasoma en células inmunitarias es provocado por citocinas inflamatorias (IFN- γ tipo I y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)), en respuesta a lipopolisacáridos (LPS) de bacterias o en condiciones de estrés celular. Este complejo está formado por unas subunidades β especializadas denominadas: polipéptido de baja masa molecular 2 (LMP2, β_1), complejo multicatalítico similar a la endopeptidasa (MECL1, β_2) y polipéptido de baja masa molecular 7 (LMP7, β_5) con selectividad de sustrato específicas (Abi Habib et al., 2022).

Un correcto funcionamiento de este complejo es imprescindible para la proteólisis de proteínas mal plegadas, respuesta ante estrés celular, eliminación de proteínas acumuladas, biosíntesis de factores transcripcionales; consiguiéndose así una óptima señalización y la homeostasis celular.

En algunas enfermedades como cánceres hematológicos, trastornos neurodegenerativos, autoinmunes y patologías infecciosas, la actividad de este complejo puede encontrarse alterada (Maresh et al., 2021).

Los trastornos neurodegenerativos como puede ser el Parkinson o trastornos relacionados con el envejecimiento, son consecuencia de la acumulación de proteínas, por lo tanto, sería interesante como terapia para estas patologías la activación del proteasoma para degradar este exceso de proteínas (Maresh et al., 2021).

En el caso de cánceres hematológicos, las células oncogénicas suelen sintetizar proteínas a un ritmo más elevado del normal, viéndose así la actividad del proteasoma aumentada en este tipo de células (Maresh et al., 2021).

1.2. Sistema Ubiquitin-Proteasoma

La vía ubiquitina-proteasoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. Para que el proteasoma lleve a cabo la degradación de las proteínas, estas deben ser marcadas previamente por la ubiquitina, una proteína encargada de señalar las proteínas que deben ser destruidas (Kodroń et al., 2021).

La ubiquitinación es llevada a cabo por tres enzimas que actúan de forma secuencial E1 (enzima activadora), E2 (enzima de conjugación) y E3 (ubiquitina-ligasa). E1, es la enzima encargada de la activación de la ubiquitina utilizando ATP, en primer lugar, se produce la adenilación de la glicina final de la ubiquitina y se forma un enlace tioéster. Esta molécula de ubiquitina activada es transferida al sitio activo de la enzima E2 que cataliza la trans-esterificación de la ubiquitina, a un residuo de la cisteína catalítica. Por último, actúa la E3, una ligasa responsable de catalizar la unión entre la ubiquitina y la proteína sustrato (proteína) formándose un enlace covalente isopeptídico entre el carbono terminal de la glicina de la ubiquitina y la amina primaria de la lisina sustrato (Mata Cantero, 2017).

La unión de una sola ubiquitina a la proteína es insuficiente, para que se produzca una degradación efectiva se debe de unir más de una ubiquitina a la proteína (Dare, Jetze., 2021).

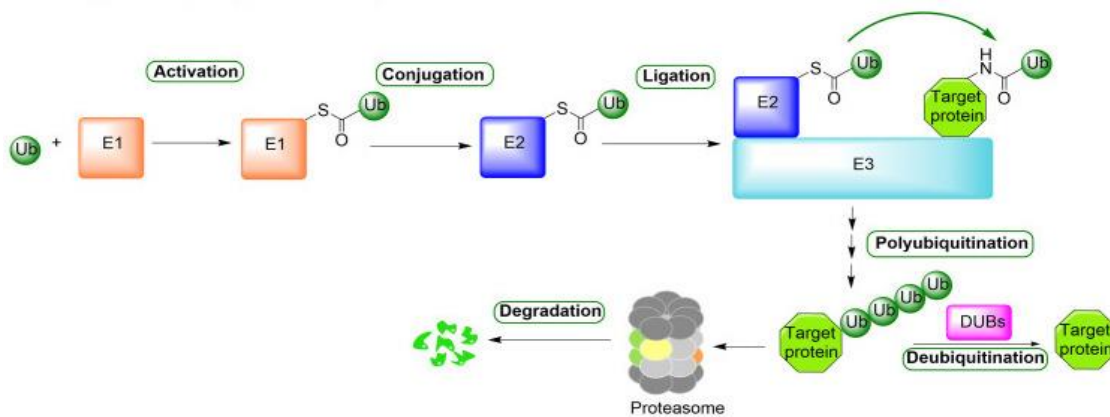
Una vez está marcada por la ubiquitina se dirige al proteasoma 26S donde es reconocida por los receptores no dependientes de ATPasa (Rpn1, Rpn 10 y Rpn 13) de la subunidad 19S, produciéndose un cambio conformacional y la alineación de las seis subunidades ATPasa (Rpt 1-6). Por último, la proteína sin desplegar completamente entra en la partícula central 20S donde se produce la proteólisis (Kodroń et al., 2021).

Las desubiquitininasas (DUBs), son unas enzimas que se encargan de revertir la ubiquitinación actúan compensando la actividad de las ligasas E3, suprimiendo la cadena de ubiquitina de las proteínas, evitando así la degeneración de estas. (Park et al., 2020).

El genoma humano codifica más de cien DUBs. Estas tienen una labor importante en el mantenimiento de la homeostasis, además de revirtiendo la ubiquitinación, dirigen múltiples vías celulares, como la apoptosis, el ciclo celular, las rutas de las proteínas y la reorganización de la

cromatina. En consecuencia, estas tienen gran importancia en numerosas enfermedades (Park et al., 2020).

FIGURA 2. Sistema ubiquitin-proteasoma



Tomado de (Zhang & Lin, 2021).

1.3. Inhibidores de proteasoma clásicos

Los IP son “medicamentos que impiden la acción de las proteasomas” (NCI, 2022.)

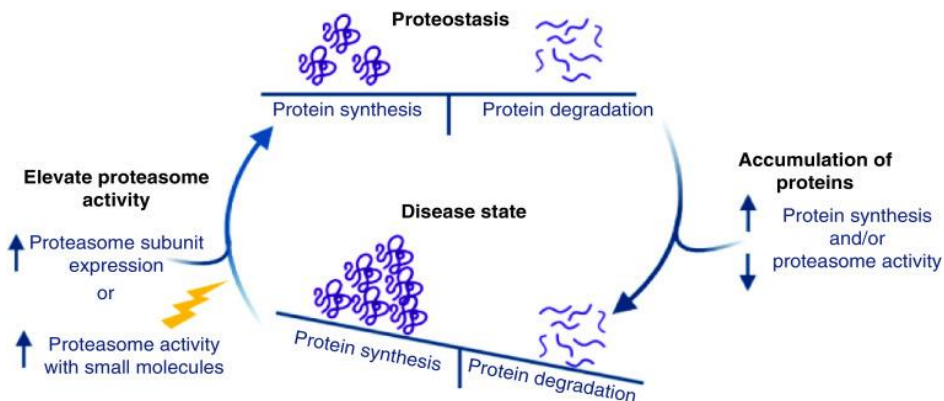
Esta inhibición puede ser muy favorable en algunas situaciones patológicas, sobre todo en procesos oncológicos, aunque cada vez se está relacionando más con enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes, e incluso en infecciones por micobacterias.

La importancia de estos fármacos radica en que diversas situaciones patológicas se encuentran íntimamente relacionadas con una actividad exacerbada del proteasoma. En estas situaciones, cuando los IP inhiben la actividad del SUP, se produce una acumulación de proteínas, entre ellas antitumorales (genes supresores de tumores, ciclinas etc). Esto desencadena en la activación de varias vías de señalización antitumorales:

- Inhibición de la activación del factor nuclear NF-κB.
- Activación de apoptosis mitocondrial.
- Inducción de la producción de genes supresores de tumores (p53, p21, p27).
- Producción de estrés reticular que desencadena apoptosis.
- Estimulación de la vía Cinasa C-Jun N-Terminal (JNK).

En consecuencia, de la activación de todas estas vías se produce la apoptosis celular. (Liu et al., 2022).

FIGURA 3. Proteostasis y viabilidad celular



Tomado de (Maresh et al., 2021).

Se puede inhibir de forma selectiva al inmunoproteasoma, al proteasoma constitutivo, o bien a ambos simultáneamente, teniendo cada uno una actividad terapéutica distinta. La inhibición selectiva del inmunoproteasoma provoca actividad antiinflamatoria *in vivo* y bloqueo de citoquinas *in vitro*, mientras que la inhibición de ambos a la vez genera una actividad antitumoral, por estimulación de apoptosis (Wang et al., 2021).

Los inhibidores pueden ejercer su función bien en el centro 20S o bien en la subunidad 19S. Esta revisión se centra en los que actúan en el centro 20S, ya que son los que verdaderamente inhiben al proteasoma. Dentro de los que van dirigidos al centro 20S, podemos dividirlos en dos tipos:

- Inhibidores de la subunidad α
- Inhibidores de la subunidad β .

La mayoría de las 7 subunidades α (PSMAs 1-7), están relacionadas con el desarrollo maligno de cáncer. Algunos de los datos más relevantes que se han constatado son: el aumento de la expresión de la subunidad PSMA1 Y PSMA5 en tumores neuroendocrinos pulmonares; una evidente relación entre el polimorfismo de PSMA4 y el desarrollo de cáncer pulmonar; la conexión de la subunidad PSMA7 con el desarrollo del carcinoma hepatocelular al acabar con proteínas que desempeñan un importante labor en la replicación del virus de la hepatitis B. Asimismo, se observa un aumento de esta subunidad en el cáncer colorectal (Aliabadi et al., 2021). Sin embargo, estos fármacos necesitan todavía mucha investigación para que estos sean usados clínicamente.

Los inhibidores que están dirigidos a la subunidad β , en cambio, han sido más experimentados y además algunos de estos ya están aprobados y se usan en la terapéutica de varios tipos de cánceres

hematológicos. Dentro de este grupo encontramos 5 tipos según su estructura, péptido aldehídos, péptido boronatos, epoximicinas y epoxicetonas, lactacistinas, β lactonas y vinilsulfonas. La mayoría de estos inhibidores ejercen su función en la subunidad $\beta 5$, ya que es la más efectiva (Aliabadi et al., 2021).

Actualmente, hay dos tipos de inhibidores aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), derivados de borónico y tetrapéptidos de epoxicetonas. Sus indicaciones terapéuticas son en Mieloma Múltiple (MM) y linfoma de células del manto (LCM).

“El MM es un cáncer que comienza en las células del plasma, un tipo de glóbulos blancos. Estas células forman parte del sistema inmunitario, que ayuda a proteger el cuerpo contra los gérmenes y otras sustancias malignas. Con el paso del tiempo, las células del mieloma se acumulan en la médula ósea y en las partes sólidas del hueso” (Biblioteca Nacional de Medicina, 2022).

Existen muchas opciones para el tratamiento de este, en la mayoría de los casos se combinan varios fármacos, quimioterápicos, terapias inmunomoduladoras, terapias dirigidas, corticoides y tratamientos de apoyo o soporte. Entre ellos encontramos desde los más convencionales como melfalán, corticoides como prednisona o los más nuevos y eficaces como talidomida, lenalidomida o en los que nos centramos en esta revisión, los IP (Asociación Española Contra el Cáncer, 2021).

Ambos, derivados de borónico y tetrapéptidos de epoxicetonas inhiben tanto al proteasoma constitutivo como al inmunoproteasoma, impiden la actividad del proteasoma constitutivo uniéndose a la subunidad $\beta 5$ y la del inmunoproteasoma uniéndose a la subunidad LMP7.

Como se ha mencionado anteriormente, estos fármacos presentaran una actividad antitumoral por inducción de apoptosis al inhibir ambos proteasomas simultáneamente.

Los derivados de ácido borónico son Bortezomib e Ixazomib, estos se unen de forma reversible a la cadena lateral del gamma-OH de la treonina N-terminal, formando un intermedio tetraédrico. La administración de Bortezomib puede ser intravenosa o bien subcutánea, mientras que la de Ixazomib puede ser intravenosa u oral. En cuanto a la absorción y el aclaramiento en ambos es rápida (Wang et al., 2021).

Por otro lado, está Carfilzomib, un tetrapéptido de epoxicetona, este a diferencia de los anteriores, se une de forma irreversible, mediante un primer ataque nucleofílico a la cadena lateral del

gamma-OH de la treonina N-terminal, seguido de un segundo ataque nucleofílico al grupo α -NH₃ libre de la treonina, formándose así un doble enlace covalente. La administración de este fármaco es únicamente intravenosa y su absorción y aclaramiento también es rápida. (Wang et al., 2021).

Estos fármacos ya aprobados presentan algunas limitaciones, la principal es que la resistencia innata que presentan algunos pacientes a los IP, además de las recaídas que se producen debido al desarrollo de una resistencia adquirida un tiempo después de estar recibiendo el tratamiento con IP. No se conoce aún en profundidad el mecanismo por el que se desarrolla esta resistencia (Leonardo-Sousa et al., 2022).

Otra de las limitaciones son sus reacciones adversas, encontramos múltiples, desde trastornos gastrointestinales, infecciones respiratorias, neuropatía periférica hasta la más grave y relevante como es la cardiotoxicidad (AEMPS, 2022).

La cardiotoxicidad asociada a los IP es una de las grandes limitaciones de estos, según se ha observado, los IP incrementan el estrés oxidativo, alteración mitocondrial y la liberación de calcio del retículo endoplasmático, ejerciendo así un efecto perjudicial en el corazón. (Rodríguez, Méndez, 2018). De los IP aprobados, Bortezomib mostró una tasa de 3,8% de eventos adversos cardiovasculares (EACV); Carfilzomib sin embargo mostró una tasa del 18,1%, además hay múltiples informes que lo relacionan con insuficiencia cardíaca, hipertensión, arritmias, eventos isquémicos y paro cardíaco; Ixazomib no mostró ningún dato relevante de EACV entre los pacientes tratados con Ixazomib y los no tratados (Bojan et al., 2021).

TABLA 1. Fármacos autorizados, datos generales (Wang et al., 2021).

FÁRMACO	Naturaleza química	Mecanismo de acción	Tipo de inhibición	Indicación terapéutica
Bortezomib	Derivado de ácido borónico	Inhibición proteasoma constitutivo e inmunoproteasoma (subunidad β 5 y LMP7)	Reversible	MM y LCM
Ixazomib	Derivado de ácido borónico	Inhibición proteasoma constitutivo e	Reversible	MM

		inmunoproteasom a (subunidad β 5 y LMP7)		
Carfilzomib	Tetrapéptidos de epoxicetonas	Inhibición proteasoma constitutivo e inmunoproteasom a (subunidad β 5 y LMP7)	Irreversible	MM en pacientes que han recibido tratamiento previo

2. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre los últimos avances en el conocimiento de los inhibidores de proteasoma, recopilando información sobre las nuevas moléculas descubiertas, así como sus posibles aplicaciones terapéuticas, centrado mayoritariamente en ensayos clínicos y algunos en ensayo preclínicos.

También esta revisión tiene como objetivo analizar el amplio campo de posibilidades terapéuticas de estos fármacos para el tratamiento de diferentes patologías, más allá de las enfermedades oncológicas, como es el caso de ciertas enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas y enfermedades infecciosas.

3. Metodología

Para esta revisión bibliográfica bajo el título “Interés farmacoterapéutico actual de los inhibidores del proteasoma” se ha realizado una rigurosa y exhaustiva búsqueda de artículos científicos, revisiones y ensayos clínicos mayoritariamente en inglés y algunos en español en bases de datos oficiales siendo las principales fuentes de información Pubmed, Clinical Trials, Medline y Google Académico.

Así mismo, se ha consultado en páginas web de rigor científico como el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME) y la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

Los términos de búsqueda más usados para realizar esta revisión han sido: Proteasome System, Proteasome Inhibitors, Cancer, Infectious Diseases, Inmunoproteasome, Ubiquitin-Proteasome System, Carfilzomib, Bortezomib, Ixazomib, Oprozomib, Morizomib, Delanzomib, Zetomipzomib.

Los criterios de búsqueda en todas las bases de datos mencionadas anteriormente han sido documentos en su mayoría con una antigüedad máxima de 6 años, centrandose la búsqueda en primer lugar en la comprensión del proteasoma y posteriormente en la búsqueda de nuevos ensayos clínicos de fármacos que inhiben la función de este, garantizando así la actualidad y calidad científica de esta revisión bibliográfica.

Por último, como gestor de referencias se usó Mendeley.

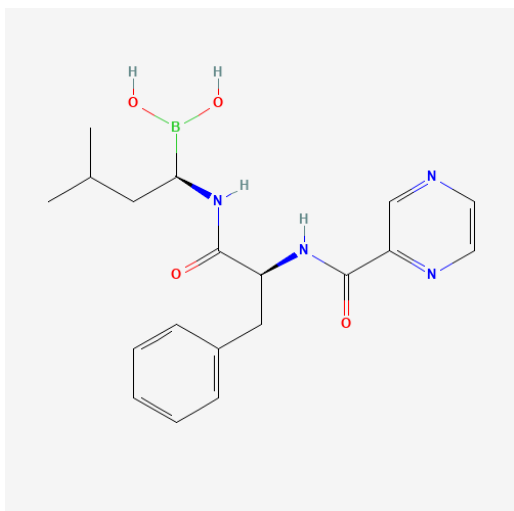
4. Resultados y discusión

4.1. Inhibidores de proteasoma clásicos: nuevos avances

4.1.1. PS-341 (Bortezomib)

Además de las aplicaciones para las que este fármaco ya se encuentra aprobado, se está investigando mucho su aplicación en combinación con otros fármacos para tratamiento en leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica, leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia promielocítica aguda (LPA) recidivante, con múltiples ensayos clínicos de diferentes fases, aunque no todos con resultados favorables.

FIGURA 4. Estructura química Bortezomib



Tomado de (National Center for Biotechnology Information, 2022).

En la Tabla 2 se muestran algunos de los ensayos con resultados publicados más representativos de Bortezomib. Predominan las investigaciones en cánceres hematológicos y en menor proporción, en tumores sólidos (cáncer de mama y cáncer de pulmón).

TABLA 2. Datos generales de BTZ en ensayos clínicos. Adaptada de (Liu et al., 2022).

ENFERMEDAD	Combinación	Estado	Resultados
MW	BDR	Fase II	RC 3%, RP 58%, SLP 42 meses, tasa de supervivencia a 3 años del 81%
MW	BER	Fase I/II	RC 5,6%, RP 47,2%, SLP 21 meses
LBDCG	R-CHOP+BTZ	Fase II	TRP 88%, RC/cru 75%, tasa de supervivencia general a dos años del 70%, tasa de supervivencia libre a dos años del 64%
LPCT	CHOP+BTZ	Fase II	TRO 76%, RC 65%, tasa de supervivencia general a tres años de 47%, SLP 35%
LMA	BTZ+Idarubicion+Citarabina	Fase II	Tasa efectiva global del 83%, RC 58%
Cáncer de mama	BTZ+Doxorrubicina liposomal pegilada	Fase II	RP 8%, mediana de supervivencia global 4,3 meses
Cáncer de pulmón	BTZ+Docetaxel	Fase II	Supervivencia a un año fue del 33%, la tasa de control de la enfermedad fue del 54%

Abreviaturas: MW: Macroglobulinemia de Waldenstrom; LBDCG: Linfoma B de células grandes; LPCT: linfoma periférico de células t; LMA: Leucemia mieloide aguda; BTZ: Bortezomib; BRD: BTZ, dexametasona y rituximab; BER: BTZ, everolimus y rituximab; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; RC: tasa de respuesta completa; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta global; RP: respuesta parcial.

4.1.2. PR-171 (Carfilzomib)

Este IP fue aprobado por la FDA en 2012 para el tratamiento del MM en recaída y/o refractario, en pacientes que han recibido terapias previas. Posteriormente, se aprobó en combinación con dexametasona y lenalidomida para MM en recaída y/o refractario. Por último, en 2020 se aprobó su actual indicación, en combinación con dexametasona y daratumumab en MM en recaída y/o refractaria en pacientes cuyas terapias previas han fracasado (Jayaweera et al., 2021).

a los 11 meses del 100%, siendo estos unos resultados exitosos. Debido a que este ensayo se ha realizado en un solo centro y no es aleatorio, recientemente se ha iniciado otro ensayo (NCT04268498) aleatorizado y multicéntrico con mayor número de participantes para así validar los resultados (Landgren et al., 2021).

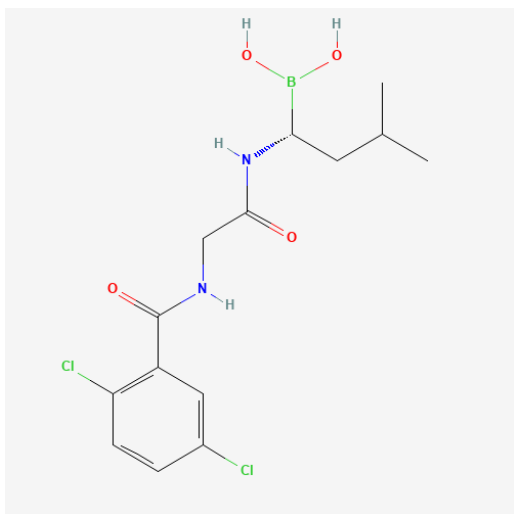
En esta misma línea de investigación se encuentra un estudio más reciente, GMMG-CONCEPT (NCT03104842) de fase II que evalúa la eficacia de isatuxumab, Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (Isa-KRd) en el tratamiento de MM de primera línea de alto riesgo, este se ha mostrado una respuesta alentadora con una remisión rápida de la enfermedad en estos pacientes. Los datos obtenidos hasta ahora corresponden a un análisis intermedio del ensayo, por tanto, en un futuro cuando este finalice se contará con más resultados (Leypoldt et al., 2022).

Otra de las nuevas líneas de investigación de este fármaco es en leucemia linfoblástica. Un ensayo clínico de fase I de Carfilzomib en dosis crecientes combinado con HyperCVAD en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada, ha mostrado una eficacia preliminar prometedora. HyperCVDA es un régimen de quimioterapia de alta intensidad con varios agentes, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona, la adición de Carfilzomib mostró alta seguridad y tolerancia en los pacientes que recibieron dicha terapia (Jonas et al., 2021).

4.1.3. MLN2238 (Ixazomib)

Se trata de un IP aprobado en 2016 y es el único de administración oral autorizado hasta ahora para MM en pacientes que hayan recibido al menos una terapia previa en combinación con dexametasona y lenalidomida (AEMPS, 2022).

FIGURA 6. Estructura química Ixazomib



Tomado de (National Center for Biotechnology Information, 2022).

Actualmente se sigue evaluando la eficacia clínica de este IP en MM altamente refractario combinándolo con otros fármacos. En ensayos preclínicos se ha observado una gran actividad de este en pacientes altamente pretratados. Entre los estudios clínicos que han demostrado eficacia, encontramos un estudio de fase I/II de Ixazomib, bendamustina y dexametasona (Dhakal et al., 2019) y un estudio de fase I/II de Ixazomib, pomalidomida y dexametasona (IxaPd) (Krishnan et al., 2018). Ambos han evidenciado buenos resultados para pacientes tratados previamente con lenalidomida, sin embargo, no han tenido buenos resultados en personas refractarias a Bortezomib (Dimopoulos et al., 2022).

Por otro lado, existe un ensayo clínico de fase II que combina Ixazomib con dexametasona y rituximab como tratamiento para macroglobulinemia de Waldenstrom, este mostró ser eficaz y seguro con una RP del 58% (Castillo et al., 2020).

También hay ensayos clínicos con tratamiento en cáncer de vejiga (Sato et al., 2017), linfomas de células T (Boonstra et al., 2017) y neuroblastomas (Li et al., 2016) todos con resultados favorables, aunque sin nuevos estudios más recientes.

4. 2. Fármacos en investigación

La búsqueda de nuevos IP, con mejores propiedades farmacocinéticas y el interés por ampliar su terapéutica es muy extensa. En consecuencia, la bibliografía de ensayos clínicos y preclínicos disponible de estos fármacos en experimentación es bastante amplia. En la Tabla 3, se recogen algunos de los ensayos preclínicos y clínicos de mayor interés y más recientes de las moléculas que más se están estudiando.

TABLA 3. Ensayos clínicos y preclínicos de fármacos en investigación

<i>ENSAYOS PRECLÍNICOS</i>						
FÁRMACO	Combinación	Enfermedad	Modelo animal /línea celular	Dosis	Resultados	Tipo de ensayo
Delanzomib	Adalimumab	AR	Ratas	0,1 mg i.v	Disminución de los niveles de IL-6 y TNF- α	<i>in vitro</i>
		Cáncer cuello de útero	Líneas celulares de cuello de útero	0-0,5 μ M (dosis crecientes)	Aumento de p53, p38 y JNK	<i>in vitro</i>

<i>ENSAYOS CLÍNICOS</i>							
FÁRMACO	Combinación	Enfermedad	Estado	Dosis	Resultados	Tipo de ensayo	Referencia ensayo
Oprozomib	Dexametasona	MM redicivante y refractario	Fase Ib	210-330 mg	TRO: 58,7% TBC: 63%	Abierto, multicéntrico	NCT01832727
			Fase II	300 mg			
Marizomib		MM redicivante y refractario	Fase I/II	0,015-0,06 mg/m ²	Inhibición efectiva de las tres subunidades del proteasoma	Estudio multicéntrico, abierto	NCT00461045
				0,075-0,9 mg/m ²			NCT00629473
	Pomalidomida y dexametasona	MM redicivante y refractario	Fase I	0,3-0,5 mg/m ²	TRO:53% TBC: 64% DR: 7,5 meses SG: 13,6 meses	Abierto, multicéntrico	NCT02103335
Zetomipzomib		NL	Fase Ib/II	45, 60, 75 mg	Aún no hay	Multicéntrico, no aleatorizado	NCT03393013
		PM DM	Fase II	45 mg	Aún no hay	Doble ciego, aleatorizado, cruzado, multicéntrico y controlado con placebo	NCT04033926

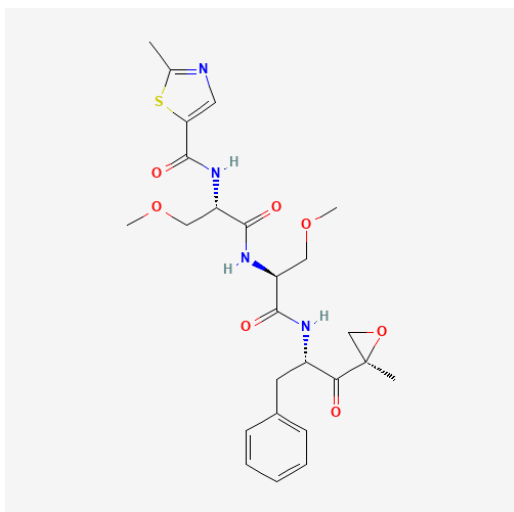
Abreviaturas: TRO: tasa de respuesta objetiva; DR: duración de la respuesta; SG: supervivencia global; TBC: tasa beneficio clínico; CT-L: actividad similar a la quimioproteasina.

4.2.1. ONX 0914 (Oprozomib)

Este inhibidor se encuentra en estudio para varias patologías, la que mayor avance e interés presenta es en el tratamiento de MM, al igual que el resto de los inhibidores de proteasoma, aunque con algunas ventajas frente a los ya aprobados. Su diana de acción principal es la subunidad $\beta 5i$ (Kisselev., 2022).

Oprozomib es una epoxicetona, análogo estructural de Carfilzomib, que se une irreversiblemente a su diana. Se trata de un inhibidor oral específico del inmunoproteasoma. Este fármaco se une covalentemente a la treonina N-terminal de la subunidad activa del 20S del proteasoma (Ou et al., 2019). Ha demostrado una actividad antitumoral como agente único en paciente con MM avanzado.

FIGURA 7. Estructura química Oprozomib.



Tomado de (National Center for Biotechnology Information, 2022).

Su administración oral es una gran ventaja de que facilita el acceso para los pacientes al tratamiento del MM frente a los fármacos de este grupo ya aprobados, pues son todos intravenosos excepto Ixazomib (Hari et al., 2019).

El único ensayo clínico con resultados que encontramos de este fármaco es uno de fase 1b/2 para determinar la eficacia y seguridad de Oprozomib combinado con dexametasona en pacientes con MM se observaron que las reacciones adversas más frecuentes de Oprozomib como agente único fueron de naturaleza gastrointestinal, entre ellas náuseas, diarrea y vómitos (Hari et al., 2019).

Los resultados de la absorción de este fármaco en comprimidos fueron de 1-2 horas tras su administración y su vida media fue de 0,59-1,6 horas. La vida media de Oprozomib junto a dexametasona fue de 0,49-0,86 horas (Hari et al., 2019).

Por lo que se puede concluir que Oprozomib muestra una eficacia óptima para tratamiento de MM, aunque aún hay que optimizar su seguridad y farmacocinética, ya que hay limitaciones en su formulación y en la variabilidad farmacocinética entre pacientes. Para ello se están estudiando nuevas posibilidades en su formulación, en asociación con otros fármacos. (Hari et al., 2019).

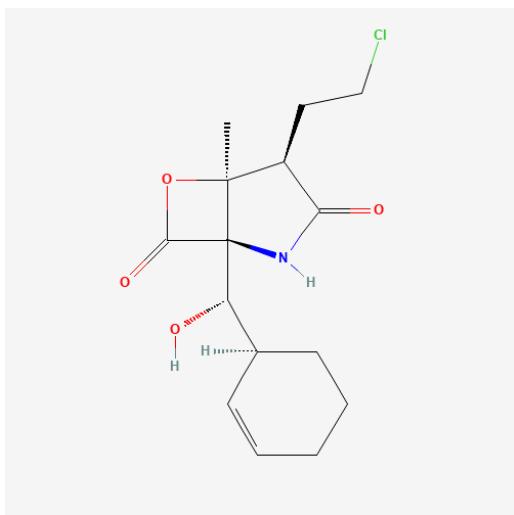
Actualmente solo encontramos un estudio clínico activo, pero que aún no se encuentra en fase de reclutamiento, es un estudio de fase 1b que estudia la combinación de Oprozomib, pomalidomida y dexametasona en MM refractario (NCT02939183).

4.2.2. NPI-0052 (Marizomib)

Marizomib es un inhibidor irreversible de segunda generación. Se aísla a partir del actinomiceto marino *Slinispora Tropica*.

Su estructura y perfil biológico son únicos en comparación con otros inhibidores de proteasoma. Se ha demostrado que induce la inhibición mantenida de las 3 subunidades proteolíticas, además activas caspasas, potencia la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, por tanto, induce apoptosis. En consecuencia, presenta una larga duración de inhibición, aunque la exposición sea baja (Sherman y Li., 2020).

FIGURA 8. Estructura química Marizomib



Tomado de (National Center for Biotechnology Information, 2022).

Hemos localizado en la bibliografía dos ensayos clínicos de fase I/II para el tratamiento de MM en recaída y refractario. La mayoría de los IP inhiben únicamente a la subunidad con actividad similar a la quimi tripsina (CT-L), una de las teorías sobre las resistencias de los IP plantea que la inhibición de esa subunidad provoca una hiperactividad de las subunidades con actividad similares a caspasa y a tripsina para compensar la inactividad de la CT-L. Por consiguiente, la inhibición de las 3 subunidades observada en este ensayo posiciona a este fármaco como una buena estrategia en pacientes que presentan resistencias a otros IP (Levin et al., 2016).

Los datos farmacocinéticos de otro estudio clínico de fase 1 en combinación con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona en MM en recaída y recidivante muestran una vida media corta, un aclaramiento rápido y un gran volumen de distribución. Presenta una larga duración de inhibición a pesar de una corta exposición (Spencer et al., 2018).

Debido a sus características, se está estudiando también en el ámbito de las neoplasias cerebrales malignas como glioblastomas, ya que, al contrario de los inhibidores ya aprobados, este es altamente lipófilo, lo que le permite atravesar la barrera hematoencefálica (Bota et al., 2021).

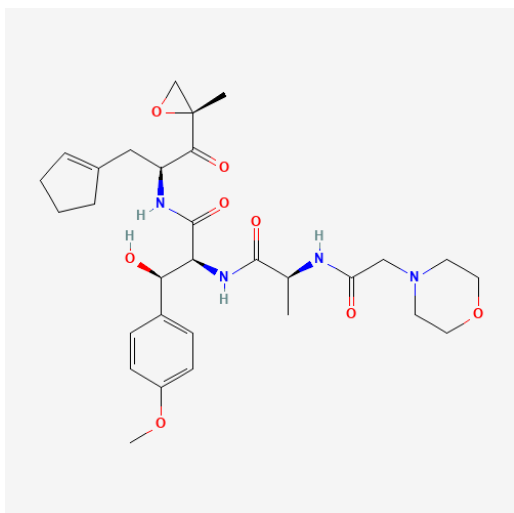
La penetración de este fármaco en el Sistema Nervioso Central (SNC) ha sido observado en estudios preclínicos en líneas celulares de glioma y en células madre de glioma, convirtiéndolo así en un tratamiento potencial en neoplasias malignas del SNC (Roth et al., 2020).

A pesar de este buen resultado en ensayos preclínicos, en un ensayo clínico de fase I combinándolo con bevacizumab, se observó un buen perfil toxicológico e inhibición sostenida, aunque la eficacia no fue superior a las terapias ya existentes (Bota et al., 2021).

4.2.3. Zetomipzomib (KZR-616)

Esta molécula es un inhibidor de proteasoma en ensayo clínico, su mecanismo de acción se basa en inhibir de forma selectiva la subunidad LMP7 y LMP2 del inmunoproteasoma.

FIGURA 9. Estructura química Zetomipzomib



Tomado de (National Center for Biotechnology Information, 2022).

Zetomipzomib se descubre a raíz de otra molécula interesante para la inhibición del inmunoproteasoma, ONX 0914 (PR-924), ésta mostró algunos inconvenientes en sus propiedades farmacocinéticas, entre ellas baja solubilidad, lo que llevó a intentar mejorar su estructura química y formulación (Sherman y Li., 2020).

Se observó que para una significativa acción antiinflamatoria no era suficiente con inhibir únicamente la subunidad LMP7, como hacia ONX0914, sino que era necesario bloquear también a la subunidad LMP2, llegando así a KZR-616. (Kirk et al., 2022).

También se optimizaron diferentes aspectos farmacocinéticos, así como la toxicidad del fármaco frente a una exposición prolongada a este y reducción del riesgo de la pérdida de selectividad de las subunidades diana del inmunoproteasoma (Kirk et al., 2022).

En 2016, comenzó el ensayo clínico de esta molécula con un estudio de dosis única y repetida en voluntarios sanos. Los resultados fueron muy buenos, demostrando una perfecta administración subcutánea y buena tolerancia en pacientes sanos, además de una baja variedad interindividual y una biodisponibilidad cercana al 100%. Este estudio demostraba que se reducía la producción de citoquinas inflamatorias, indicando, una regulación inmunitaria (Kirk et al., 2022).

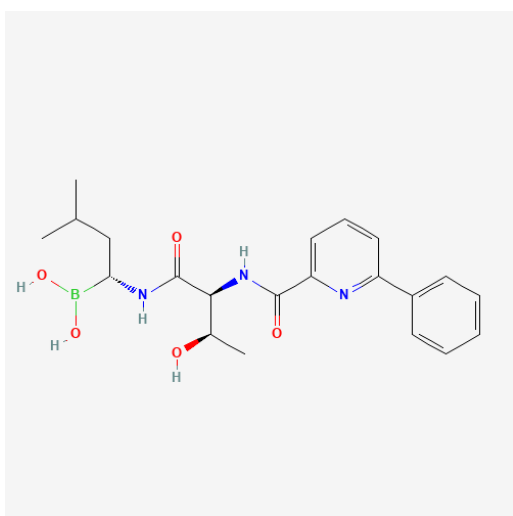
Respecto a las reacciones adversas, no se informó de ninguna grave, ni de la toxicidad hematológica típica que suelen producir los IP como anemia, neutropenia y trombocitopenia. Tampoco se observaron cambios en la funcionalidad renal, hepática, ni indicios de neuropatía periférica o toxicidad cardiovascular. Las únicas reacciones adversas que se notificaron fueron endurecimiento en la zona de la inyección y eritema (Kirk et al., 2022).

Las indicaciones terapéuticas para las que está siendo investigado este fármaco es incluyen a las enfermedades autoinmunes. Se encuentra actualmente en estudios de fase 2 en pacientes con nefritis lúpica (NL), polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM). Esta línea de estudio de inhibidores del inmunoproteasoma parece ser muy prometedora para las enfermedades autoinmunes (Kirk et al., 2022).

4.2.4. CEP-18770 (Delanzomib)

Se trata de un IP reversible selectivo de la subunidad $\beta 5$, la administración puede ser vía oral o intravenosa. La primera aplicación pensada para este fue para el MM al tratarse de un IP.

FIGURA 10. Estructura química Delanzomib



Tomado de (National Center for Biotechnology Information, 2022).

En 2013 se publicó un ensayo clínico de fase I que evaluaba la eficacia y seguridad evidenciando buenos resultados para el tratamiento de MM, tumores sólidos y linfomas, con un nivel de toxicidad menor a Bortezomib (Gallerani et al., 2013). Posteriormente, en un ensayo de fase I/II para establecer la dosis máxima tolerada, eficacia y seguridad en MM, se observaron buenos resultados de eficacia, sin embargo, insuficientes para introducirlo como nueva terapia en MM (Leonardo-Sousa et al., 2022).

No hemos localizado en la bibliografía consultada otros ensayos clínicos de esta molécula para otras aplicaciones terapéuticas, pero si se encuentran publicados algunos ensayos preclínicos para el tratamiento de diversas enfermedades.

Una de las posibles aplicaciones de esta molécula en investigación es en artritis reumatoide (AR). “AR es un trastorno autoinmunitario porque el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos de las articulaciones” (Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel, 2019).

La patogenia de la AR se relaciona con un aumento de citoquinas proinflamatorias, entre ellas el TNF- α , la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6).

En un modelo de AR inducido por colágeno (CIA) en ratas, tratadas con Delanzomib, tras el tratamiento se mostró una mejora en los signos y síntomas de esta enfermedad. Este resultado favorable se debe a que Delanzomib actúa disminuyendo los niveles de TNF- α al inhibir la activación del factor nuclear NF- κ B, el cual es el encargado activar TNF- α (Wang et al., 2021). A pesar de estos interesantes resultados, es necesario seguir investigando ya que presentó una alta nefrotoxicidad parecida a Bortezomib (Wang et al., 2021).

Entre los estudios *in vitro* de esta molécula, Wang et al., demostraron que Delanzomib presentaba efectos antitumorales tras ser testado en distintas líneas celulares de cáncer de mama humano. Esto se debía a que la inhibición del proteasoma provocada por Delanzomib, inducía apoptosis celular. Adicionalmente, Delanzomib disminuye la citotoxicidad de doxorubicina, convirtiéndose esta combinación en una nueva línea de investigación en tratamiento de cáncer de mama (Wang et al., 2019).

En otro estudio *in vitro*, en el que se emplearon células de cáncer de cuello de útero, se demostró que Delanzomib presentaba un intenso efecto proapoptótico y citotóxico frente a estas células cancerígenas. Además de la inhibición del proteasoma, Delanzomib fue capaz de incrementar la expresión de la proteína transcripcional p53, así como potenciar la fosforilación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK cinasas) p38 y JNK (Guo et al., 2017).

4.3. Inhibidores de proteasoma y enfermedades infecciosas

Los parásitos, presentan un proteasoma con similitudes al humano, ambos presentan un residuo de treonina al que se unen los IP para inhibir su actividad. Esto convierte a estos fármacos en moléculas con gran potencial como terapia para estas enfermedades infecciosas. La dificultad que presenta esta nueva estrategia farmacológica es que el IP debe presentar mayor selectividad por el proteasoma del parásito que por el humano (Cao et al., 2020).

Bortezomib y Carfilzomib fueron evaluados como antiparasitarios contra el proteasoma del parásito, pero distintos estudios desvelaron que estos eran tóxicos para las células humanas (Li et al., 2012; Reynolds et al., 2007). Actualmente, hay muchos IP nuevos que están siendo investigados en enfermedades infecciosas, aunque aún no hay ensayos clínicos en marcha (Cao et al., 2020).

A pesar de no contar con ensayos clínicos en estos momentos sobre los IP en enfermedades infecciosas, hay muchas investigaciones que ponen de manifiesto que estos pueden ser una prometedora terapia para estas enfermedades.

4.3.1. Malaria

La malaria o paludismo, es una enfermedad parasitaria provocada por diversas especies del género *Plasmodium*, destacamos *P. falciparum* que provoca los casos más graves y mortales y *P. vivax* que la más extendida en el mundo. Actualmente hay existe gran resistencia a los antipalúdicos y las terapias clásicas contra este parásito. En esta enfermedad, el proteasoma del parásito tiene un papel fundamental, en la etapa eritrocitaria la replicación de parásitos es muy alta, por lo que necesita que haya una correcta proteostasis (Cao, Y et al., 2020).

El primer IP que se estudió frente a la malaria fue MG-132, un peptidil aldehído, inhibía simultáneamente al proteasoma y la falcipaina. Esta inhibición dual mostró una reducción de resistencias y mejora en la eficacia frente a otras moléculas que únicamente inhibía únicamente a una (Prasad et al., 2013).

Por otro lado, PR3 es un derivado de Carfilzomib que mostró mayor selectividad por el proteasoma del parásito frente al humano, aunque a pesar de esto la actividad anti-parasitaria de era menor que la de Carfilzomib (Cao et al., 2020).

Para conseguir una mayor selectividad por el proteasoma de *Plasmodium* se estudiaron en profundidad las propiedades estructurales del *P. falciparum*, así como las diferencias entre el proteasoma humano y del parásito. Se vio que los inhibidores contra el proteasoma de *P. falciparum* tenían preferencia por el triptófano situado en posición P3 y P1 que no se observaba en el proteasoma humano (Li, O'Donoghue, et al., 2016).

En base a esto, se diseñaron los compuestos WLL-vs, WLW-vs y LLW-vs. De los cuales, WLW-vs fue el único que mostró una potente actividad inhibidora de la subunidad beta-2 del proteasoma de *P. falciparum* además de una óptima selectividad. (Cao et al., 2020).

A pesar de todas estas moléculas desarrolladas con posibilidades para tratar la malaria, aún queda mucho por delante para el uso de IP en la terapia contra la malaria.

4.3.2. Tuberculosis

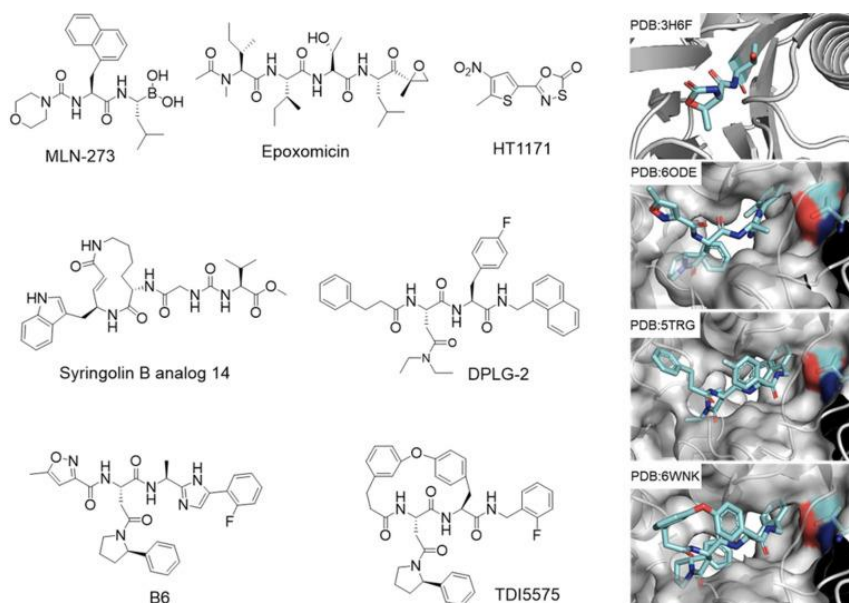
La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), este microorganismo presenta un proteasoma 20S funcional. Debido a resistencias a los tratamientos clásicos, se está comenzando a investigar los IP como posible tratamiento (Zhang, Lin., 2021).

Entre los posibles candidatos se encuentra MLN-273, un IP de boronato de dipeptidilo, que mostró una potente actividad inhibidora (Grisham et al., 1999). Otras moléculas prometedoras son, GL5 y HT1171, se tratan de derivados de oxatiazol-2-ona, estos mostraron también alta potencia inhibitoria y además eliminaron Mtb sin toxicidad para las células de los mamíferos (Lin et al., 2009).

Por último, han sido investigados una amplia biblioteca de dipéptidos con grupos C-terminal y N-terminal bloqueados, entre ellos el que mejor perfil mostro fue DPLG2, que inhibió el proteasoma 20S de Mtb con mayor selectividad que los demás (Lin et al., 2013).

Para mejorar la actividad de este último compuesto, se sustituyó la amida C-terminal por un fenilimidazol, llegando al IP B6, que presentó una alta selectividad por el proteasoma 20S de Mtb y una fuerte actividad inhibitoria (Zhan et al., 2019).

FIGURA 11. Inhibidores de proteasoma probados para la inhibición de proteasoma de Mtb



Tomado de (Zhang y Lin, 2021).

4.3.3. Leishmaniasis y Tripanosomiasis

La leishmaniasis, es causada por diversas especies de *Leishmania*, la enfermedad se puede manifestar de diferentes formas: leishmaniasis cutánea (LC), mucocutánea (LM) y visceral (LV). Las formas más patógenas son *Leishmania donovani* (Ld) y *Leishmania infantum* (Li), que provocan LV, la forma más peligrosa de *Leishmania*. La tripanosomiasis, presenta dos formas clínicas, la enfermedad del sueño causada por *Trypanosoma brucei* y la enfermedad de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi* (Zhang y Lin., 2021).

Los fármacos para el tratamiento de estas enfermedades no son abundantes además de presentar limitaciones como alta toxicidad, coste elevado y difícil administración. Los IP se están estudiando como posible tratamiento para estas parasitosis (Zhang y Lin., 2021).

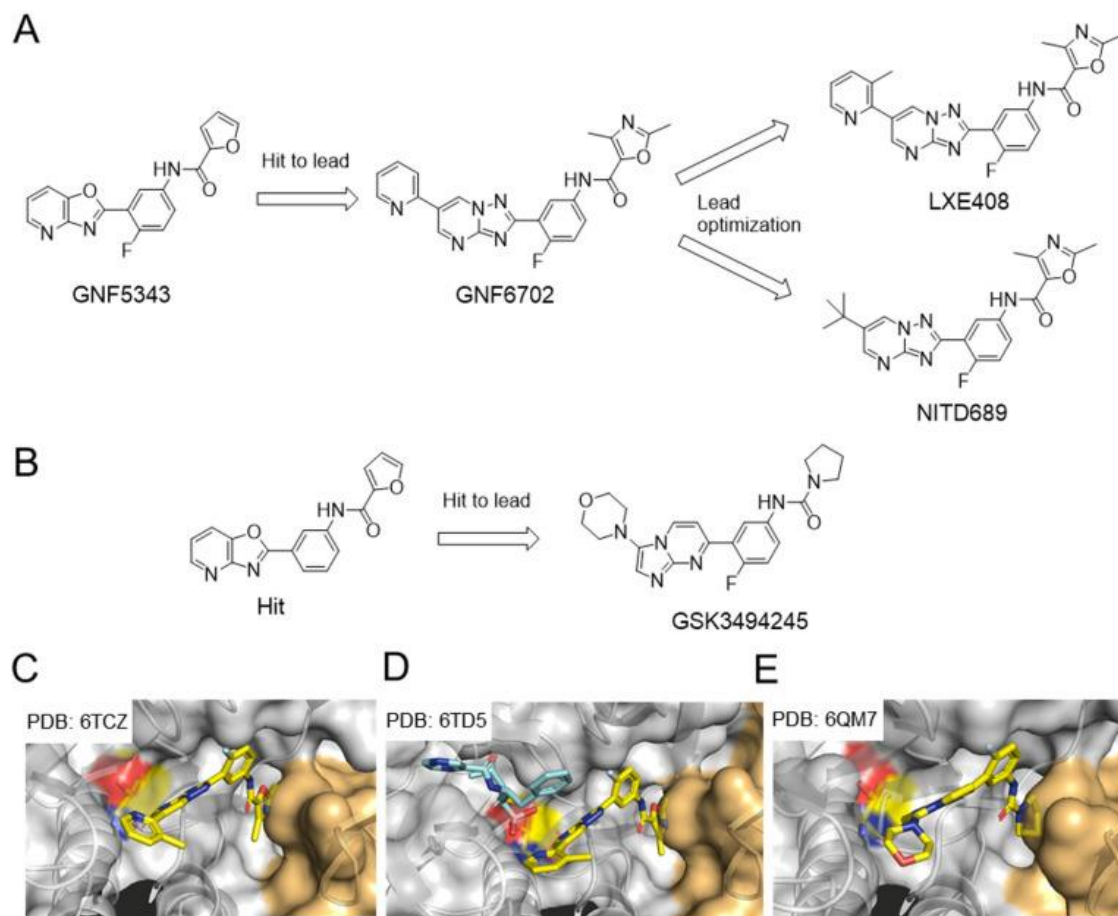
En las primeras investigaciones, se optimizó la primera molécula con actividad *in vitro* GNF5343 para mejorar la biodisponibilidad y aumentar la actividad frente a Ld. Se realizaron diferentes cambios en la estructura de la molécula, entre ellos el centro azabenzoxazol se sustituyó por un núcleo de triazolopirimidina se mejoró la eficacia frente a Ld, el reemplazo del furano de la molécula por un grupo dimetiloxazol disminuyó la toxicidad y por último, el cambio de un átomo de flúor por un átomo de cloro se mejoró la citotoxicidad sobre células humanas. Tras estas modificaciones se llegó a GNF6702 que resultó en un aumento de la actividad antiparasitaria y una buena biodisponibilidad (Khare et al., 2016).

En un ensayo preclínico en ratones con LV tratados con GNF6702 se observó una reducción en la carga parasitaria. Asimismo, en un modelo murino con LC se constató una disminución de 5 veces la carga parasitaria. En ratones con enfermedad de Chagas se consiguió la supresión de la carga de parásitos detectables, mostrando así una eficacia equiparable a benznidazol, un fármaco aprobado por la FDA para tratamiento de esta enfermedad. Por último, en ratones con enfermedad del sueño, se vio reducida la carga de parásitos en el cerebro (Khare et al., 2016).

Este compuesto líder mostraba una absorción oral limitada, debido a su baja solubilidad. Se llevaron a cabo varias modificaciones dando lugar a otra molécula, LXE408 que presentó mejor solubilidad y exposición oral (Nagle et al., 2020).

De forma independiente, se llegó a otro compuesto GSK3493245 que presenta una estructura similar a GNF5343, que mostró una óptima solubilidad y selectividad. En un ensayo preclínico de este compuesto en ratones con LV se puso de manifiesto una reducción de la carga de parásitos de >95%. Además, no se observaron efectos adversos en los estudios toxicológicos en ratas (Thomas et al., 2021; Wyllie et al., 2019).

FIGURA 12. Inhibidores de proteasoma candidatos a ensayos preclínicos para tratamiento de Leishmaniasis y Tripanosomiasis.



Tomado de (Zhang y Lin., 2021).

5. Conclusiones

La información recopilada en el presente trabajo bibliográfico nos permite concluir que:

1. La inhibición del proteasoma es una buena diana para el tratamiento de diversas enfermedades oncológicas, inflamatorias e infecciosas, puesto que, este complejo tiene importantes implicaciones en la proteostasis celular. La línea de investigación principal de los fármacos ya aprobados sigue siendo el tratamiento del mieloma múltiple, aunque se están ensayando nuevas combinaciones para sortear las limitaciones que éstos presentan, obteniendo en la mayoría de los casos mejor eficacia y seguridad.
2. Entre los nuevos avances se encuentran algunos datos prometedores. La vía de administración de Oprozomib, es oral, esto supone una gran ventaja puesto que facilita la accesibilidad al tratamiento. Por otro lado, Marizomib es el primer IP que atraviesa la barrera hematoencefálica, siendo, esperanzador como terapia de neoplasias malignas del SNC. Zetomipzomib, inhibe selectivamente al inmunoproteasoma, lo que lo hace idóneo para trastornos autoinmunes. Delanzomib, ha mostrado en fase preclínica resultados favorables en artritis reumatoide y el tratamiento de distintos cánceres, como el de mama y cuello del útero.
3. Por último, recientemente se están investigando en enfermedades infecciosas parasitarias, buscando IP selectivos, que inhiban el proteasoma de los parásitos, obteniéndose resultados esperanzadores.
4. Concluimos así que, en la actualidad, los IP pueden ser útiles en la terapia de múltiples enfermedades, más allá de sus aplicaciones clásicas en cánceres hematológicos, por tanto, es importante continuar en la investigación preclínica y clínica de estos fármacos.

6. Bibliografía

Abi Habib J, Lesenfans J, Vigneron N, van den Eynde BJ. Functional Differences between Proteasome Subtypes. *Cells* 2022;11(3):1–26.

AEMPS. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. Fichas técnicas. 2022 [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

Aliabadi F, Sohrabi B, Mostafavi E, Pazoki-Toroudi H, Webster TJ. Ubiquitin-proteasome system and the role of its inhibitors in cancer therapy. *Open Biol.* 2021;11(4):1–21.

Asociación Española Contra el Cáncer. Tratamiento del Mieloma Múltiple [en línea]. 2021 [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple/tratamientos>

Barac YD, Emrich F, Krutzwakd-Josefson E, Schrepfer S, Sampaio LC, Willerson JT, et al. The ubiquitin-proteasome system: A potential therapeutic target for heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2017;36(7):708–714.

Biblioteca Nacional de Medicina. Mieloma múltiple: MedlinePlus enciclopedia médica [en línea]. 2022 [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000583.htm>

Bojan A, Torok-Vistai T, Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. *Dis. Markers* 2021;2021:1–10.

Boonstra PS, Polk A, Brown N, Hristov AC, Bailey NG, Kaminski MS, et al. A single center phase II study of ixazomib in patients with relapsed or refractory cutaneous or peripheral T-cell lymphomas. *Am. J. Hematol.* 2017;92(12):1287–94.

Bota DA, Mason W, Kesari S, Magge R, Winograd B, Elias I, et al. Marizomib alone or in combination with bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: Phase I/II clinical trial data. *Neuro-Oncol. Adv.* 2021;3(1):1–10.

Cao Y, Zhu H, He R, Kong L, Shao J, Zhuang R, et al. Proteasome, a promising therapeutic target for multiple diseases beyond cancer. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2020;14:4327–4342.

Castillo JJ, Meid K, Flynn CA, Chen J, Demos MG, Guerrero ML, et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naive patients with Waldenström macroglobulinemia: Long-term follow-up. *Blood Adv.* 2020;4(16):3952–9.

Costa LJ, Davies FE, Monohan GP, Kovacsics T, Burwick N, Jakubowiak A, et al. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2021;5(19):3748–59.

Dhakal B, D'Souza A, Hamadani M, Arce-Lara C, Schroeder K, Chhabra S, et al. Phase I/II trial of bendamustine, ixazomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(8):1-7.

Dare EG, Jetze JT. Advances in Proteasome Enhancement by Small Molecules. *Biomolecules* 2021;11(12):1-27.

Diccionario de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina. [en línea]. 2012 [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: http://dtme.ranm.es/busador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=proteasoma

Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;000:1-15.

Gallerani E, Zucchetti M, Brunelli D, Marangon E, Noberasco C, Hess D, et al. A first in human phase I study of the proteasome inhibitor CEP-18770 in patients with advanced solid tumours and multiple myeloma. *Eur. J. Cancer.* 2013;49(2):290–6.

Grisham MB, Palombella VJ, Elliott PJ, Conner EM, Brand S, Wong HL, et al. Inhibition of NF- κ B activation in vitro and in vivo: Role of 26S proteasome. *Methods Enzymol.* 1999;300:345–363.

Guo KY, Han L, Li X, Yang A v, Lu J, Guan S, et al. Novel proteasome inhibitor delanzomib sensitizes cervical cancer cells to doxorubicin-induced apoptosis via stabilizing tumor suppressor proteins in the p53 pathway. *Oncotarget.* 2017;8(69):1–13.

Hari P, Paba-Prada CE, Voorhees PM, Frye J, Chang YL, Moreau P, et al. Efficacy and safety results from a phase 1b/2, multicenter, open-label study of oprozomib and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leuk. Res.* 2019;83:1–16.

Instituto Nacional de la Salud. Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel. Artritis Reumatoide. [en línea]. 2019. [Consultado en Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/artritis-reumatoide>

Jayaweera S, Wanigasinghe Kanakanamge SP, Rajalingam D, Silva GN. Carfilzomib: A Promising Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Front. Oncol.* 2021;11:1-18.

Jonas BA, Fisch SC, Rosenberg AS, Hoeg RT, Tuscano JM, Abedi M. Phase I study of escalating doses of carfilzomib with HyperCVAD in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Hematol.* 2021;96(4):E114–E117.

Khare S, Nagle AS, Biggart A, Lai YH, Liang F, Davis LC, et al. Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. *Nature* 2016;537(7619):229–233.

Kirk CJ, Muchamuel T, Wang J, Fan RA. Discovery and early clinical development of selective immunoproteasome inhibitors. *Cells.* 2022;11(1):1–11.

Kisselev AF. Site-specific proteasome inhibitors. *Biomolecules.* 2022;12(1):1–21.

Krishnan A, Kapoor P, Palmer JM, Tshai NC, Kumar S, Lonial S, et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2018;32(7):1567-1574.

Kodroń A, Mussulini BH, Pilecka I, Chacińska A. The ubiquitin-proteasome system and its crosstalk with mitochondria as therapeutic targets in medicine. *Pharmacol. Res.* 2021;163:1–12.

Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B, Lesokhin A. M, Mailankody S, Hassoun H, et al. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):862–868.

Lee HC, Feng L, Oriabure O, Graham V, Chen W, Badillo M, et al. A phase one trial of carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2021;96(7):E243–E246.

Leonardo-Sousa C, Carvalho AN, Guedes RA, Fernandes PMP, Aniceto N, Salvador JAR, et al. Revisiting Proteasome Inhibitors: Molecular Underpinnings of Their Development, Mechanisms of Resistance and Strategies to Overcome Anti-Cancer Drug Resistance. *Molecules.* 2022;27(7):1–38.

Levin N, Spencer A, Harrison SJ, Chauhan D, Burrows FJ, Anderson KC, et al. Marizomib irreversibly inhibits proteasome to overcome compensatory hyperactivation in multiple myeloma and solid tumour patients. *Br. J. Haematol.* 2016;174(5):711–720.

Leyboldt LB, Besemer B, Asemissen AM, Hänel M, Blau IW, Görner M, et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial. *Leukemia.* 2022;36(3):885–888.

Li H, Chen Z, Hu T, Wang L, Yu Y, Zhao Y, et al. Novel proteasome inhibitor ixazomib sensitizes neuroblastoma cells to doxorubicin treatment. *Sci. Rep.* 2016;6:1–10.

Li H, O'Donoghue AJ, van der Linden WA, Xie SC, Yoo E, Foe IT, et al. Structure- and function-based design of Plasmodium-selective proteasome inhibitors. *Nature.* 2016;530:233–236.

Li H, Ponder EL, Verdoes M, Asbjornsdottir KH, Deu E, Edgington LE, et al. Validation of the proteasome as a therapeutic target in plasmodium using an epoxyketone inhibitor with parasite-specific toxicity. *Chem. Biol.* 2012;19(12):1535–1545.

Li H, Tsu C, Blackburn C, Li G, Hales P, Dick L, et al. Identification of Potent and Selective Non-covalent Inhibitors of the Plasmodium falciparum Proteasome. *J. Am. Chem. Soc.* 2014;136(39):13562–13565.

Lin G, Chidawanyika T, Tsu C, Warriar T, Vaubourgeix J, Blackburn C, et al. N,C-Capped Dipeptides with Selectivity for Mycobacterial Proteasome over Human Proteasomes: Role of S3 and S1 Binding Pockets. *J. Am. Chem. Soc.* 2013;135(27):9968–9971.

Lin G, Li D, de Carvalho LPS, Deng H, Tao H, Vogt G, et al. Inhibitors selective for mycobacterial versus human proteasomes. *Nature* 2009;461(7264):621–626.

Liu J, Zhao R, Jiang X, Li Z, Zhang B. Progress on the application of bortezomib and bortezomib-based nanoformulations. *Biomolecules*. 2022;12(1):1–18.

Maresh ME, Salazar-Chaparro AF, Trader DJ. Methods for the discovery of small molecules to monitor and perturb the activity of the human proteasome. *Future Med. Chem.* 2021;13(2):99–116.

Martin TG, Shah N, Richter J, Vesole DH, Wong SW, Huang CY, et al. Phase 1b trial of isatuximab, an anti-CD38 monoclonal antibody, in combination with carfilzomib as treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2021;127(11):1816–1826.

Mata Cantero L. Identificación de nuevas dianas terapéuticas potenciales e inhibidores del sistema ubiquitina proteasoma para el tratamiento de la malaria. Tesis Doctoral. Madrid. Universidad Complutense de Madrid, 2017. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/46478/1/T39593.pdf>

Nagle A, Biggart A, Be C, Srinivas H, Hein A, Caridha D, et al. Discovery and Characterization of Clinical Candidate LXE408 as a Kinetoplastid-Selective Proteasome Inhibitor for the Treatment of Leishmaniasis. *J. Med. Chem.* 2020;63(19):10773–10781.

National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [en línea]. 2022. [Consultado en Mayo 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

NCI. Diccionario de cáncer del NCI. [en línea]. 2022 [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhibidor-del-proteasoma>

Niewerth D, Kaspers GJL, Jansen G, van Meerloo J, Zweegman S, Jenkins G, et al. Proteasome subunit expression analysis and chemosensitivity in relapsed paediatric acute leukaemia patients receiving bortezomib-containing chemotherapy. *J. Hematol. Oncol.* 2016;9(1):1–19.

Ou Y, Xu Y, Gore L, Harvey RD, Mita A, Papadopoulos KP, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modelling to predict oprozomib CYP3A drug–drug interaction potential in patients with advanced malignancies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019;85(3):530–539.

Park J, Cho J, Song EJ. Ubiquitin–proteasome system (UPS) as a target for anticancer treatment. *Arch. Pharm. Res.* 2020;43(11):1144–1161.

Prasad R, Atul, Kolla VK, Legac J, Singhal N, Navale R, et al. Blocking Plasmodium falciparum development via dual inhibition of hemoglobin degradation and the ubiquitin proteasome system by MG132. *PLoS One* 2013;8(9):1–14.

Reynolds JM, el Bissati K, Brandenburg J, Günzl A, Mamoun C ben. Antimalarial activity of the anticancer and proteasome inhibitor bortezomib and its analog ZL3B. *BMC Clin. Pharmacol.* 2007;7:1–6.

Rodriguez Pineda MA, Méndez L MA. TEMA-2018: El Proteasoma, sus Inhibidores y Toxicidad Cardíaca. *Revista Clínica de La Escuela de Medicina UCR-HSJD.* 2018;8(2):1–11.

Roth P, Mason WP, Richardson PG, Weller M. Proteasome inhibition for the treatment of glioblastoma. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2020;29(10):1133–1141.

Sato A, Asano Takako, Okubo K, Isono M, Asano Tomohiko. Ritonavir and ixazomib kill bladder cancer cells by causing ubiquitinated protein accumulation. *Cancer Sci.* 2017;108(6):1194–1202.

Sherman DJ, Li J. Proteasome inhibitors: Harnessing proteostasis to combat disease. *Molecules* 2020;25(3):1–30.

Spencer A, Harrison S, Zonder J, Badros A, Laubach J, Bergin K, et al. A phase 1 clinical trial evaluating marizomib, pomalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (NPI-0052-107): final study results. *Br. J. of Haematol.* 2018;180(1):41–51.

Thomas M, Brand S, de Rycker M, Zuccotto F, Lukac I, Dodd PG, et al. Scaffold-Hopping Strategy on a Series of Proteasome Inhibitors Led to a Preclinical Candidate for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. *J. Med. Chem.* 2021;64(9):5905–5930.

Wang J, Fang Y, Andrea Fan R, Kirk CJ. Proteasome inhibitors and their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Metabolism. *Intern. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):1–18.

Wang L, Liu L, Hong X, Liu D, Cheng Z. Delanzomib, a Novel Proteasome Inhibitor, Combined With Adalimumab Drastically Ameliorates Collagen-Induced Arthritis in Rats by Improving and Prolonging the Anti-TNF- α Effect of Adalimumab. *Front. Pharmacol.* 2021;12:1–12.

Wang M, Liang L, Lu J, Yu Y, Zhao Y, Shi Z, et al. Delanzomib, a novel proteasome inhibitor, sensitizes breast cancer cells to doxorubicin-induced apoptosis. *Thorac. Cancer.* 2019;10(4):918–929.

Wyllie S, Brand S, Thomas M, de Rycker M, Chung C, Pena I, et al. Preclinical candidate for the treatment of visceral leishmaniasis that acts through proteasome inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(19):9318–9323.

Zhan W, Hsu H-C, Morgan T, Ouellette T, Burns-Huang K, Hara R, et al. Selective Phenylimidazole-Based Inhibitors of the Mycobacterium tuberculosis Proteasome. *J. Med. Chem.* 2019;62(20):9246–9253.

Zhang H, Lin G. Microbial proteasomes as drug targets. *PLoS Pathog.* 2021;17(12):1–20.