

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**Evaluación del efecto antimicrobiano intracelular de  
péptidos antimicrobianos asociados a liposomas contra**

***Mycobacterium tuberculosis***

Tesis para obtener el grado de:

**Maestría en Ciencias Farmacobiológicas**

Presenta:

**Huerta Elías Jaime Eduardo**

**Co-Directores de Tesis**

Dra. Gabriela Navarro Tovar

Dr. Bruno T. Rivas Santiago



## **UASLP-Sistema de Bibliotecas**

### **Repositorio Institucional Tesis Digitales Restricciones de Uso**

#### **DERECHOS RESERVADOS**

#### **PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Evaluación del efecto antimicrobiano intracelular de péptidos antimicrobianos asociados a liposomas contra mycobacterium tuberculosis © 2024 by Huerta Elias Jaime Eduardo is

licensed under [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

[International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Este proyecto se realizó en la Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social y en el Laboratorio de Síntesis y Fotoquímica de la Facultad de Ciencias Químicas en la UASLP en el periodo comprendido entre agosto 2022 a julio del 2024, bajo la dirección del Dr. en C. Bruno Rivas Santiago y la Dra. Gabriela Navarro Tovar, y fue apoyado por el fondo bajo el título “evaluación de la vía independiente de VDR como promotora de la respuesta inmune en la infección con *Mycobacterium tuberculosis* y su aplicación para diseño de fármacos antituberculosos” con número de registro: R-2021-3301-012.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 003382. Número de la beca otorgada por CONAHCYT: 838671. Numero CVU: 1236689

Los datos del trabajo titulado “**Evaluación del efecto antimicrobiano intracelular de péptidos antimicrobianos asociados a liposomas contra *Mycobacterium tuberculosis***” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



## Solicitud de Registro de Tesis Maestría

San Luis Potosí SLP a 09/24/2024

### Comité Académico

En atención a: **Coordinador/a del Posgrado**

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de tema de tesis de Maestría, el cual quedo definido de la siguiente manera: **“Evaluación del efecto antimicrobiano intracelular de péptidos antimicrobianos asociados a liposomas contra *Mycobacterium tuberculosis*”** que desarrollará el estudiante: **Jaime Eduardo Huerta Elías**, bajo la Co-dirección de: **Dr. En C. Bruno Rivas Santiago y la Dra. En C. Gabriela Navarro Tovar**. Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

(Complete la opción que aplique en su caso):

( ) Sí debido a que:

( ) No

( X ) No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

**ATENTAMENTE**

---

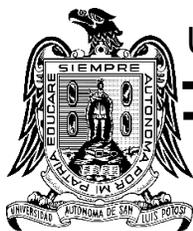
Jaime Eduardo Huerta Elías

Tesista

---

Dra. En C. Gabriela Navarro Tovar

Co-directora



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**Evaluación del efecto antimicrobiano intracelular de  
péptidos antimicrobianos asociados a liposomas contra  
*Mycobacterium tuberculosis***

Tesis para obtener el grado de:

**Maestría en Ciencias Farmacobiológicas**

Presenta:

**Huerta Elías Jaime Eduardo**

**SINODALES:**

**Presidente:** Dra. Gabriela Navarro Tovar

**Secretario:** Dr. Bruno T. Rivas Santiago

**Vocal:** Dra. Diana Patricia Portales Pérez

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

Noviembre 2024

## **INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO**

**Dra. Gabriela Navarro Tovar**

Co-directora de tesis

Facultad de Ciencias Químicas/UASLP

---

**Dr. Bruno T. Rivas Santiago**

Co-director de tesis

Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas/IMSS

---

**Dra. Diana Patricia Portales Pérez**

Asesora de tesis

Facultad de Ciencias Químicas/UASLP

---



## Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a 08/08/2024

En la ciudad de *San Luis Potosí* el día *08* del mes de *agosto* del año *2024* El que suscribe *Jaime Eduardo Huerta Elías* Alumno del programa de posgrado *Ciencias Farmacobiológicas* adscrito a la *Facultad de Ciencias Químicas* manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: *Dr. En C. Bruno Rivas Santiago* y la *Dra. En C. Gabriela Navarro Tovar* y cede los derechos del trabajo titulado "*Evaluación del efecto antimicrobiano intracelular de péptidos antimicrobianos asociados a liposomas contra Mycobacterium tuberculosis*" a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección correo *Jaimeehe.27@gmail.com*. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

---

Jaime Eduardo Huerta Elías



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
Facultad de Ciencias Químicas  
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado  
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas  
Programa de Maestría

Formato M28

## Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a Noviembre/ 14 /2024

**L.B. María Zita Acosta Nava**  
**Biblioteca de Posgrado FCQ**

**Asunto:** Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada: "*Evaluación del efecto antimicrobiano intracelular de péptidos antimicrobianos asociados a liposomas contra Mycobacterium tuberculosis*" presentada por el autor **Jaime Eduardo Huerta Elías**. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de **8 %** excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

---

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán  
Coordinador Académico del Posgrado  
en Ciencias Farmacobiológicas

# Resumen

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por la infección de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), ampliamente distribuida a nivel mundial. Esta enfermedad sigue siendo un grave problema de salud pública, con más de 10 millones de nuevos casos reportados en el año 2022. La terapia farmacológica contra la TB es prolongada y está asociada a una considerable toxicidad, lo que subraya la necesidad de explorar alternativas terapéuticas. En este trabajo, se propone el uso de péptidos antimicrobianos, IDR-1018 y LL-37, encapsulados en liposomas como una posible alternativa en la terapia de la TB. Se llevó a cabo la evaluación del efecto antimicrobiano de estas formulaciones liposomales en un modelo de infección *in vitro* en macrófagos y neumocitos. Para ello, se realizó el ensamblaje de los liposomas con los péptidos mediante el método de rehidratación en capa fina, se determinó su morfología mediante Cryo-TEM, el potencial Z y el tamaño hidrodinámico mediante dispersión de luz dinámica, y la eficiencia de encapsulación de los péptidos. Posteriormente, se evaluó su efecto antimicrobiano como tratamiento en macrófagos y neumocitos tipo II infectados con Mtb. Sin embargo, es necesario seguir optimizando la formulación liposomal para obtener resultados que puedan ser aplicados efectivamente en el tratamiento de la TB.

**Palabras clave:** Tuberculosis, Liposomas, LL-37, IDR-1018.

# Abstract

Tuberculosis (TB) is a disease caused by infection with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), widely distributed worldwide. This disease remains a serious public health issue, with over 10 million new cases reported in 2022. TB pharmacological therapy is prolonged and associated with considerable toxicity, highlighting the need to explore alternative therapeutic options. In this work, the proposed potential alternative in TB therapy is using antimicrobial peptides, IDR-1018, and LL-37 encapsulated in liposomes. The antimicrobial effect of these liposomal formulations was evaluated in an *in vitro* infection model using macrophages and pneumocytes. To this end, the assembly of liposomes with the peptides was carried out using the thin-film rehydration method. The morphology was determined by Cryo-TEM, Z potential, hydrodynamic size by dynamic light scattering, and peptide encapsulation efficiency. Subsequently, their antimicrobial effect was evaluated as a treatment in macrophages and type II pneumocytes infected with Mtb. However, further optimization of the liposomal formulation is necessary to achieve results that can be effectively applied in TB treatment.

**Keywords:** Tuberculosis. Liposomes, IDR-1018, LL-37.

# Contenido

Resumen.....	1
Abstract.....	2
1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. OBJETIVOS .....	5
2.1.    Objetivo general .....	5
2.2.    Objetivos específicos .....	5
3.  METODOLOGÍA .....	6
3.1.    Ensamble y caracterización de liposomas por método de rehidratación de capa lipídica .....	6
3.2.    Ensayos de viabilidad Celular .....	6
3.3.    Infección y tratamiento de células .....	7
3.4.    Ensayo de captación de liposomas con rojo Nilo .....	7
3.5.    Diseño estadístico.....	8
4.  RESULTADOS .....	8
4.1.    Ensamble y caracterización de liposomas .....	8
4.2.    Viabilidad celular en presencia de liposomas.....	8
4.3.    Efecto antimicrobiano de péptidos libres y encapsulados en liposomas.....	9
4.4.    Captación de liposomas en A549 .....	9
5.  CONCLUSIÓN .....	10
6.  BIBLIOGRAFÍA .....	10

# 1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Actualmente, la TB se encuentra distribuida en todo el mundo, considerándose como la enfermedad infecciosa más mortífera y la decimotercera causa de muerte a nivel mundial. Se estima que una cuarta parte de la población mundial se encuentra infectada por Mtb; sin embargo, solo del 5% al 10 % tienen riesgo de desarrollar la enfermedad de TB activa a lo largo de su vida. Según datos de la organización mundial de la salud (OMS) en el año 2022, 10.6 millones de personas a nivel mundial enfermaron de TB y fue la causa de muerte de 1.3 millones de personas. En el mismo año, se estimó una incidencia de 410, 000 casos de TB-MDR volviéndose un grave problema para el control de la TB (OMS, 2023).

Cuando una persona es infectada por Mtb, los bacilos inhalados ingresan a las vías respiratorias hasta llegar al espacio broncoalveolar. Aquí entran en contacto con las células epiteliales alveolares (AEC) y macrófagos alveolares, las cuales actúan como una primera barrera de defensa para evitar la infección iniciando la respuesta inmune. Alrededor del 5 al 10% de las personas no logran contener la infección y desarrollan la enfermedad de TB activa (Jilani et al., 2023).

La TB es una enfermedad curable con el adecuado tratamiento farmacológico, sin embargo, solo el 85% de las personas que reciben tratamiento finalizan con éxito dicha terapia. Esto principalmente se debe a que muchos de los pacientes abandonan la terapia farmacológica debido a los tiempos prolongados que conlleva y a los efectos adversos que puede presentar. La falta de adherencia a la terapia es una de las principales causas del desarrollo de cepas fármaco-resistentes. Por tal motivo es necesario el estudio de nuevas alternativas que mejoren la tolerancia y la adherencia a la terapia, con el fin de obtener resultados exitosos en el tratamiento y control de la TB (Ayodele et al., 2023; Espinosa-Pereiro et al., 2022; Suárez et al., 2019).

Dentro de nuestro grupo, se ha descrito ampliamente la importancia de los péptidos antimicrobianos (AMPs) en la eliminación de agentes infecciosos, como lo es Mtb. Dentro los mas estudiados se encuentra el péptido LL-37, el cual posee actividad

antimicrobiana directa contra Mtb (Jacobó-Delgado et al., 2021; Torres-Juarez et al., 2015). Por otro lado tenemos el péptido IDR-1018, el cual es un péptido sintético con actividad inmunomoduladora y actividad antimicrobiana contra Mtb (Pena et al., 2013; Rivas-Santiago et al., 2013).

Debido a su actividad contra Mtb, estos péptidos, IDR-1018 y LL37, se han propuesto como potenciales terapias adyuvantes en el tratamiento de la TB. Sin embargo, su principal limitante para su uso clínico es a la hora de la administración, ya que estos poseen una baja biodisponibilidad, cuando son administrados vía oral, un tiempo de vida media corto, debido a que son muy susceptibles a la degradación por proteasas en el tracto digestivo y torrente sanguíneo (Deshayes et al., 2022).

Para superar estas limitantes, en este trabajo se propone el uso de liposomas como un sistema de entrega que proteja y mejore la actividad antimicrobiana de estos péptidos contra Mtb.

## **2. OBJETIVOS**

### 2.1. Objetivo general

- Evaluar el efecto antimicrobiano de IDR-1018 y LL-37 libres y conjugados con liposomas contra Mtb sensible y fármaco-resistente.

### 2.2. Objetivos específicos

- Ensamblar liposomas de fosfatidilcolina con los péptidos IDR-1018 y LL-37 por el método de rehidratación de capa lipídica y caracterizar su morfología y eficiencia de encapsulación.
- Evaluar el efecto antimicrobiano de los péptidos encapsulados en los liposomas contra células epiteliales y macrófagos infectados con Mtb sensible y fármaco-resistente.

## 3. METODOLOGÍA

### 3.1. Ensamble y caracterización de liposomas por método de rehidratación de capa lipídica

El ensamble de liposomas se realizó mediante el método directo con rehidratación de capa lipídica. Para ello se disolvió Lecitina de Soya en cloroformo y posteriormente se evaporó para la formación de la capa fina de lípidos. Una vez formada la capa, se rehidrató con soluciones de PBS con los péptidos LL-37 o IDR-1018. La formación de los liposomas se llevó a cabo mediante sonicación durante 45 min de trabajo efectivo.

Posterior al ensamble de los liposomas, se determinó el diámetro hidrodinámico, potencial Z e índice de polidispersión mediante dispersión de luz dinámica. También se determinó la eficiencia de encapsulación de los péptidos en los liposomas mediante espectrofotometría UV-vis. Finalmente, se determinó la morfología de los liposomas mediante Crio-microscopía electrónica de transmisión (Cryo-TEM).

### 3.2. Ensayos de viabilidad Celular

Se evaluó la viabilidad de macrófagos derivados de monocitos humanos (hMDMs) y neumocitos tipo II de la línea celular A549 tras ser expuestos a los liposomas vacíos. Para ello se adhirieron las células en sus respectivas placas a una densidad celular de  $2.5 \times 10^5$  células por pozo para los hMDMs y  $1 \times 10^5$  células para las A549. A continuación, fueron estimuladas con las soluciones liposomales durante 48 h, se utilizó DMSO al 30 % como control positivo de muerte y su propio medio como control negativo. Una vez transcurridas las 48 h, las células fueron recolectadas en tubos para citometría de flujo. Estos tubos fueron centrifugados a 1200 rpm durante 10 min, se decantó el sobrenadante y se añadieron 100  $\mu$ L del reactivo Guava ViaCount (Billerica, MA, USA) a cada tubo para resuspender el pellet de células. Tras ser resuspendidas fueron analizadas por citometría de flujo para determinar el porcentaje de viabilidad.

### 3.3. Infección y tratamiento de células

Las células para infectar, hMDMs o A549, se adhirieron en placas de 24 y 96 pozos, respectivamente. Posteriormente, se realizó la infección a una multiplicidad de infección (MOI) de 5:1 durante 3 h. La infección se realizó en medio RPMI suplementado al 1% de SFB para el caso de las células A549, y para los hMDMs con suero humano O<sup>-</sup> al 30%. Tras la incubación, las células fueron lavadas con PBS 3 veces, para eliminar los bacilos que no fueron internalizados por las células. Por último, las células fueron tratadas 24 o 48 h con los diferentes tratamientos:

- 1) Liposomas vacíos
- 2) Rifampicina
- 3) LL-37 libre
- 4) IDR-1018 libre
- 5) LL-37 liposomado
- 6) IDR-1080 liposomado

Al finalizar el tratamiento de las células estas fueron lisadas con SDS al 10% durante 10 min a temperatura ambiente. Enseguida se adicionó albumina de suero bovino (BSA) al 20% para detener la lisis celular. El lisado celular se homogenizó y se realizaron diluciones seriadas (1:10) en medio Middlebrook 7H9. De cada una de las diluciones se colocaron 10 µL por triplicado en placas de agar 7H10. Las placas se incubaron a 37 °C durante 21 días y transcurrido el tiempo se contarán las unidades formadoras de colonias (UFC) para determinar el crecimiento bacteriano.

### 3.4. Ensayo de captación de liposomas con rojo Nilo

Se llevo a cabo la tinción de rojo Nilo se realizó en la línea celular A549, para ello las células fueron adheridas en placas de 96 pozos a una densidad celular de  $8 \times 10^4$ . Una vez adheridas las células, estas fueron estimuladas con liposomas durante 6 h. Posteriormente las células fueron lavadas tres veces con PBS y enseguida se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 15 min. Después, las células fueron teñidas con 100 µL del colorante Rojo Nilo en una concentración de 50 µg/mL durante 30 min. Las células fueron lavadas tres veces con PBS y se observaron al microscopio.

### 3.5. Diseño estadístico

Los resultados muestran al menos tres experimentos independientes por duplicado. Todo el análisis estadístico se realizó en el software GraphPad Prism 8.0. Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba Shapiro-Wilk. A los datos paramétricos se les realizó un ANOVA con un post-test de Dunnett. Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando  $p < 0.05$ .

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Ensamble y caracterización de liposomas

Los liposomas fueron ensamblados mediante el método de rehidratación de capa lipídica. Se ensamblaron liposomas vacíos, liposomas con LL-37 y liposomas con IDR-1018, determinando la EE%, diámetro hidrodinámico y pZ para cada coloide de liposomas ensamblados.

El aumento en el diámetro hidrodinámico y potencial Z de los liposomas ensamblado con los péptidos, en comparación con los liposomas vacíos, indican una clara asociación entre los péptidos y los liposomas. Se obtuvieron tamaños homogéneos de liposomas y mediante los ensayos de Cryo-TEM se confirmó la formación de liposomas y la asociación con los péptidos.

### 4.2. Viabilidad celular en presencia de liposomas

Para evaluar la citotoxicidad de los liposomas se utilizó solamente los liposomas vacíos sin ninguna clase de péptido. Los resultados muestran que los liposomas no representan un riesgo de citotoxicidad tanto en hMDMs como en células A549, ya que no se observó una disminución significativa en la viabilidad celular en comparación con el control de células vivas.

### 4.3. Efecto antimicrobiano de péptidos libres y encapsulados en liposomas

Para evaluar el efecto antimicrobiano se realizaron ensayos de infección de hMDMs con cepas de Mtb fármaco-sensible (H37Rv) y fármaco-resistente (MDR). Las células fueron tratadas con las soluciones liposomales del péptido LL-37 durante 24 y 48 horas. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las dos cepas a las 24 o 48 h

Se evaluó el efecto antimicrobiano de los liposomas con IDR-1018 solo a las 24 horas, ya que no se observaron diferencias entre los tiempos de 24 y 48 h. Los liposomas fueron probados en hMDMs infectados con ambas cepas, se observa una disminución cuando los macrófagos son infectados con la cepa H37Rv y tratados con los liposomas con IDR-1018, pero esta disminución es similar a la mostrada por el péptido libre. A pesar de esta disminución, al igual que con los liposomas con LL-37, la diferencia no es estadísticamente significativa

Por último, se evaluó el efecto antimicrobiano de los liposomas conjugados con LL-37 en células de epitelio pulmonar (A549). Las células fueron infectadas con la cepa H37Rv de Mtb y tratadas durante 24 h. similar que en los hMDMs no se observó ningún efecto antimicrobiano por parte de los liposomas con LL-37

### 4.4. Captación de liposomas en A549

Para descartar que las células no estén captando los liposomas correctamente se decidió realizar un ensayo para evaluar la captación de los liposomas donde se utilizó la línea celular A549. Estas fueron tratadas durante 6 h con la solución liposomal vacíos, las células fueron lavadas para retirar los liposomas que no hayan sido captados por las células para finalmente ser teñidas con el colorante Rojo Nilo. Este colorante permite teñir lípidos neutros y lípidos intracelulares, con ello logramos observar una coloración con una distribución citoplasmática la cual podría corresponder a los liposomas captados por las células. Dicha coloración no se logró observar en las células que no fueron tratadas con la solución liposomal.

## 5. CONCLUSIÓN

A pesar de estos resultados, se consiguió un acercamiento al desarrollo de un sistema de liberación de AMP para tratar la infección causada por Mtb. Además, se asoció a los péptidos LL-37 e IDR-1018 a liposomas para utilizarlos como tratamiento en la infección causada por Mtb. La encapsulación de IDR-1018 en liposomas representa uno de los primeros reportes de este tipo. Aún es necesario realizar más ensayos para desarrollar un buen sistema de nanotransportadores para péptidos que permitan mejorar el efecto antimicrobiano contra el bacilo de la TB. En este sentido, es fundamental explorar otras alternativas en la composición de los liposomas, mejorar la sensibilidad en la cuantificación de los péptidos para determinar con precisión su encapsulación, y evaluar la cinética de liberación con el fin de llevar a cabo una evaluación *in vitro* más completa.

Considerando la necesidad de implementar sistemas de liberación de AMPs, para el control de la tuberculosis, nuestros resultados sugieren, que la baja toxicidad y la eficiencia de encapsulación de LL-37 e IDR-1018 observada en los liposomas de lecitina de soya, son potenciales vehículos y que su ensamblaje debería ser optimizados para su uso, ya que nuestros resultados demuestran que no existe una mejora en el efecto antimicrobiano de los péptidos evaluados, por lo que serán necesarios evaluaciones adicionales para validar esta alternativa en el tratamiento de la tuberculosis.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Ayodele, S., Kumar, P., van Eyk, A., & Choonara, Y. E. (2023). Advances in immunomodulatory strategies for host-directed therapies in combating tuberculosis. *Biomed Pharmacother*, 162, 114588. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114588>
- Deshayes, C., Arafath, M. N., Afaire-Marchais, V., & Roger, E. (2022). Drug Delivery Systems for the Oral Administration of Antimicrobial Peptides: Promising Tools to Treat Infectious Diseases [Review]. *Frontiers in Medical Technology*, 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmedt.2021.778645>
- Espinosa-Pereiro, J., Sánchez-Montalvá, A., Aznar, M. L., & Espiau, M. (2022). MDR Tuberculosis Treatment. *Medicina (Kaunas)*, 58(2). <https://doi.org/10.3390/medicina58020188>
- Jacobo-Delgado, Y. M., Torres-Juarez, F., Rodríguez-Carlos, A., Santos-Mena, A., Enciso-Moreno, J. E., Rivas-Santiago, C.,...Rivas-Santiago, B. (2021). Retinoic

acid induces antimicrobial peptides and cytokines leading to Mycobacterium tuberculosis elimination in airway epithelial cells. *Peptides*, 142, 170580. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170580>

Jilani, T. N., Avula, A., Zafar Gondal, A., & Siddiqui, A. H. (2023). Active Tuberculosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.

OMS. (2023). Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Pena, O. M., Afacan, N., Pistollic, J., Chen, C., Madera, L., Falsafi, R.,...Hancock, R. E. (2013). Synthetic cationic peptide IDR-1018 modulates human macrophage differentiation. *PLoS One*, 8(1), e52449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052449>

Rivas-Santiago, B., Castañeda-Delgado, J. E., Rivas Santiago, C. E., Waldbrook, M., González-Curiel, I., León-Contreras, J. C.,...Hernandez-Pando, R. (2013). Ability of innate defence regulator peptides IDR-1002, IDR-HH2 and IDR-1018 to protect against Mycobacterium tuberculosis infections in animal models. *PLoS One*, 8(3), e59119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059119>

Suárez, I., Fünfer, S. M., Kröger, S., Rademacher, J., Fätkenheuer, G., & Rybniker, J. (2019). The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*, 116(43), 729-735. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0729>

Torres-Juarez, F., Cardenas-Vargas, A., Montoya-Rosales, A., González-Curiel, I., Garcia-Hernandez, M. H., Enciso-Moreno, J. A.,...Rivas-Santiago, B. (2015). LL-37 immunomodulatory activity during Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages. *Infect Immun*, 83(12), 4495-4503. <https://doi.org/10.1128/iai.00936-15>