



Desarrollo de fármacos para tratar la teniasis y cisticercosis



Ponciano García Gutiérrez
Departamento de Química,
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

Resumen

El parásito *Taenia solium* es el agente causante de teniasis en humanos y cisticercosis en cerdos y humanos. Esta última infección afecta a más de 20 millones de personas en todo el mundo y es la causa de aproximadamente 50 mil muertes anuales. En *Taenia solium* se han identificado al menos tres enzimas pertenecientes a la familia denominada glutatión transferasas, las cuales representan el principal mecanismo de desintoxicación celular disponible. Debido a ello, estas proteínas se consideran blancos importantes para el diseño de fármacos.

Por otro lado, se ha reportado la resistencia a fármacos antihelmínticos de amplio espectro de uso actual, planteando la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos contra estos parásitos. Ante este desafío, los esfuerzos actuales están enfocados en desarrollar inhibidores específicos de alta afinidad para cada una de estas enzimas, con miras a convertirse en fármacos para tratar la teniasis y cisticercosis humana y porcina.

Palabras clave

Taenia solium, desarrollo de fármacos, glutatión transferasas, inhibidor enzimático.

Abstract

Taenia solium causes taeniasis in humans and cysticercosis in pigs and humans. Neurocysticercosis affects more than 20 million people worldwide and is the cause of more than 50 thousand deaths each year. Glutathione transferase enzymes in helminths such as *Taenia solium* represent the main cellular detoxification mechanism available, which is why they are considered targets for drug design. To date, three glutathione transferase enzymes have been identified in *Taenia*

solium. Resistance to broad-spectrum anthelmintics has been reported, establishing the need to develop new treatments. Our work focuses on developing a specific high-affinity inhibitor for each of these enzymes, as part of the development of a drug to treat human taeniasis and human and porcine cysticercosis.

Keywords

Taenia solium, drug design, glutathione transferases, enzyme inhibitor

Taenia solium, ¿amenaza a la salud?

La cisticercosis y la teniasis son enfermedades parasitarias causadas por el platelminto (Platyhelminthes, del griego platys, “plano” y hélminthos, “gusano”) *Taenia solium* (*T. solium*). En la actualidad ambas enfermedades representan un problema serio de salud pública, principalmente en países de América Latina, África Subsahariana, Asia Meridional y Sudeste Asiático (Figura 1).

La cisticercosis humana se produce cuando huevos de *T. solium* previamente liberados al medio ambiente a través de las heces de personas infectadas, son ingeridos por humanos (o cerdos, su huésped intermediario) a través de los alimentos (Figura 2A). Por acción de los jugos gástricos, la superficie de los huevos es degradada, dejando libre al embrión o larva, también llamada cisticerco. Este, es capaz de atravesar la pared intestinal y alcanzar el torrente sanguíneo que lo transporta a través del organismo pudiendo alojarse en el tejido muscular o sistema nervioso central (en cuyo caso, la afección resultante se denomina neurocisticercosis, NCC). Una vez establecido en alguno de estos tejidos, o en ambos, comienza a desarrollarse pudiendo alcanzar hasta 5 cm de longitud.

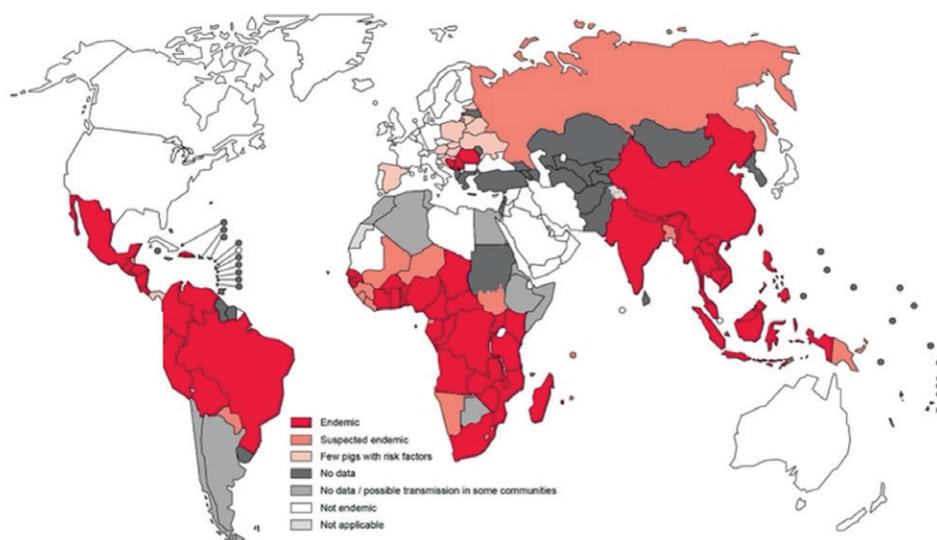


Figura 1. Distribución mundial estimada de cisticercosis humana (OMS, 2015). Los países coloreados en rojo son zonas endémicas (de alta prevalencia). Hasta 20 millones de personas podrían estar infectadas con cisticercos. Aproximadamente 50 mil fallecen anualmente. La Organización Mundial de la Salud catalogó la cisticercosis como la enfermedad de mayor importancia médica entre 20 enfermedades tropicales desatendidas más prevalentes en el mundo.

En su interior, esta larva aloja una estructura semicircular llamada escólex (Figura 2B), constituida por dos coronas de ganchos y cuatro ventosas que, como a continuación se verá, le sirven para adherirse a la pared interna del intestino del humano, produciendo teniasis.

Pues bien, si el humano ingiere carne de cerdo contaminada con cisticercos vivos o viables, lo cual es probable si la carne está cruda o mal cocida, el escólex sale del interior del cisticerco permitiéndole fijarse al intestino. Alojado en este órgano, el cisticerco comenzará a crecer adoptando la forma de un gusano plano de hasta un metro de longitud, conformado por segmentos llamados proglótides, los cuales contienen miles de huevos. Las proglótides más distantes del escólex son expulsadas con las heces de los individuos, comenzando así un nuevo ciclo de vida para *T. solium*.

La NCC es el padecimiento más grave ocasionado por *T. solium* y suele asociarse con dolor de cabeza, epilepsia y convulsiones, llegando a causar incluso la muerte (Bhattarai, 2019). Por lo anterior, el tratamiento de la teniasis es considerado el primer paso para interrumpir el ciclo de vida de *T. solium*.

Para lograrlo se han propuesto medidas como evitar el consumo de carne contaminada, mejorar la inspección sanitaria en rastros, procurar medidas generales de higiene, exponer la carne infectada a una prolongada cocción, entre otras. Sin embargo, introducir de manera efectiva todas estas acciones en la población, principalmente en la rural, constituye un gran desafío debido a factores como el rezago educativo, la pobreza, insuficiencia o nulidad de servicios básicos tales como redes de saneamiento, servicios de recolección de residuos sólidos, abastecimiento de agua

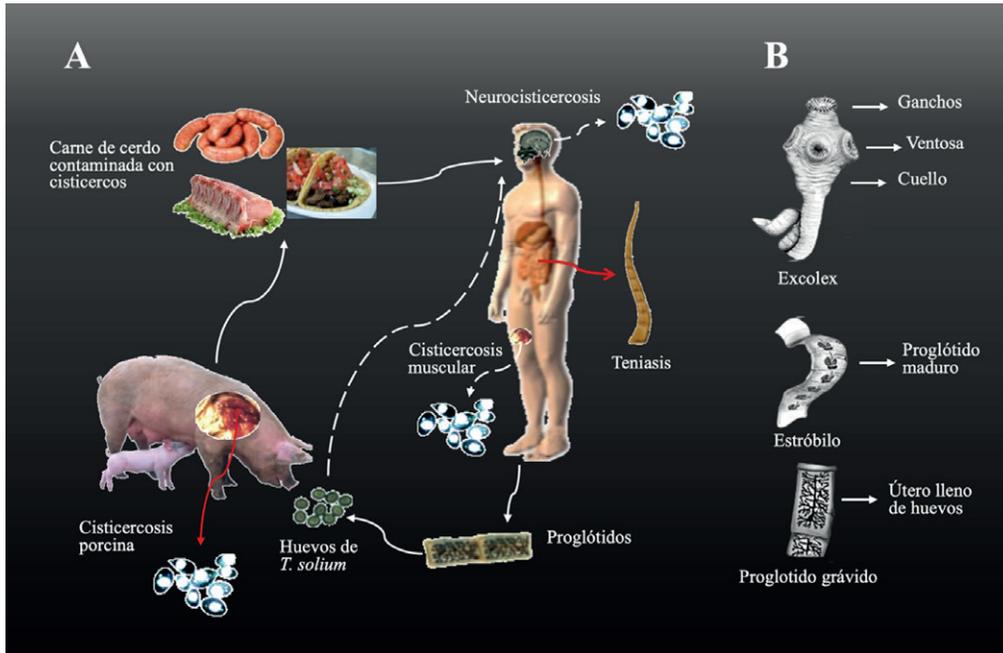


Figura 2. Ciclo de vida de *T. solium*. A. El cerdo es un hospedero intermedio en el ciclo de vida de *T. solium* porque en él sólo se desarrolla la fase larvaria, mientras que el humano es definitivo porque puede albergar y desarrollar tanto a la larva como al gusano adulto. B. Anatomía de *T. solium*.

potable, centros educativos y asistencia médica. (WHO 2015).

El tratamiento de la NCC incluye el suministro de albendazol (nombre químico: metil-(5-propiltio)-1H-benzimidazol-2-ilo)-carbamato, Figura 3), solo o combinado con praziquantel (nombre químico: 2-ciclohexanocarboxil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona). Este tratamiento suele acompañarse con antiinflamatorios y antiepilépticos. A su vez, la teniasis en humanos ha sido tratada de manera exitosa con niclosamida (nombre químico: 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitro-fenil)-2-hidroxi-benzamida).

El mecanismo de acción de estos antiparasitarios se conoce con detalle (Overbosch, 1987). Se sabe que en helmintos el albendazol daña selectivamente a los microtúbulos citoplasmáticos, unas estructuras proteicas microscópicas que dan soporte

estructural a las células, En cambio, el praziquantel produce un incremento en la permeabilidad de la membrana celular del ion calcio, lo que conduce a una contracción celular. Finalmente, la niclosamida bloquea el ciclo del ácido cítrico de los helmintos, generando una acumulación de ácido láctico, además de interferir con el metabolismo de los carbohidratos.

Recientemente, parásitos como *T. solium* han adquirido resistencia farmacológica, un problema que ha surgido con el uso indiscriminado de antihelmínticos, sugiriendo una urgente necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos, tanto en humanos como en el ganado porcino (Cárdenas, 2010).

Enzimas glutatión transferasas

El interior de las células está repleto de moléculas tóxicas que deben ser eliminadas, por ejemplo, los fármacos, diversas to-

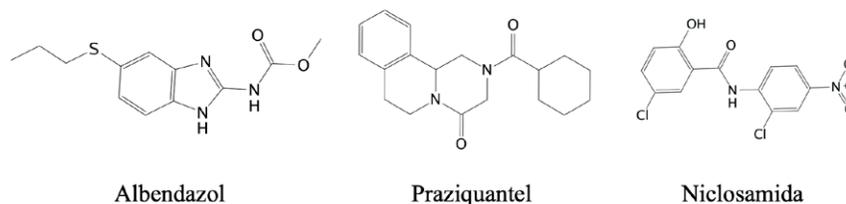


Figura 3. Estructura química de antihelmínticos de uso común para tratar la cisticercosis y teniasis.

xinas sintetizadas por bacterias y hongos, moléculas reactivas que se forman durante el cocimiento de alimentos o al fumar, contaminantes ambientales, diversos subproductos del catabolismo celular propio. Si estas se originan en el interior de la célula se denominan endógenas. Pero si provienen del exterior, se denominan exógenas.

Como primera línea de acción, enzimas como las citocromo p450 modifican químicamente a todas estas moléculas tóxicas (llamadas de manera genérica xenobióticos), generando sitios que pueden aceptar grupos químicos polares con la finalidad de hacerlas más solubles y de fácil excreción mediante la orina. En una segunda línea de defensa, un grupo de proteínas ampliamente distribuidas en células eucariotes y procariontes, las enzimas glutatión transferasas (GST, también conocidas como glutatión S-transferasas), unen los xenobióticos al tripéptido glutatión (GSH, una molécula constituida por tres aminoácidos unidos mediante enlace covalente:

γ -glutamil–cisteinil–glicina) a través de un enlace covalente con el azufre del grupo tiol en el GSH dando lugar a un complejo molecular que luego es reconocido por la maquinaria de exportación celular para su eliminación (Armstrong, 1997). En la Figura 4 se describe el mecanismo general de reacción entre el GSH con algún xenobiótico representado por RX, catalizada por GST. Es muy importante aclarar que esta función no es exclusiva para todas las GST. Por ejemplo, algunas funcionan como proteínas de almacenamiento y transporte de diversas moléculas, o de síntesis de prostaglandinas (moléculas implicadas en la regulación de diversas funciones como la respuesta inflamatoria alérgica, la presión sanguínea, coagulación de la sangre).

Por su relevancia e interés, las GST de humano (HsGST) han sido las más estudiadas. Se conocen más de 20 tipos diferentes de ellas, cada una con características distintivas (por ejemplo, su especificidad para reconocer ciertos xenobióticos) y agrupa-



Figura 4. Esquema general de conjugación entre el GSH y xenobióticos catalizada por GST. Los productos de la conjugación son reconocidos por la maquinaria de exportación celular para su eliminación.

das en tres familias: las citosólicas, mitocondriales y MAPEG (Proteínas Asociadas a la Membrana en el Metabolismo de Eicosanoides y el Glutati6n).

Las GST citos6licas de humano, para las que se conocen m1s variedades, se agrupan en siete clases. Esta “clasificaci6n enzim1tica” se basa en distintos criterios, entre los que destacan la secuencia de sus amino1cidos, la forma que adoptan 6stos en el espacio (estructura secundaria y terciaria), su actividad catal1tica, y otras funciones. Como resultado, tenemos a las GST tipo alfa (Hs α GST), kappa (Hs κ GST), mu (Hs μ GST), omega (Hs ω GST), pi (Hs π GST), theta (Hs θ GST), zeta (Hs ζ GST) y micros6micas (HsMGST). En general, las GSTs de la misma clase poseen m1s del 40% de identidad en su secuencia de amino1cidos, siendo de hasta 25% entre diferentes clases. Si consideramos otros organismos, por ejemplo, las plantas, procariontes e insectos, el n1mero de clases de GST citos6licas crece de manera importante (Frova, 2006).

En 1992 fue reportada en el Protein Data Bank (la base de estructuras tridimensionales de biomol6culas m1s grande del mundo, <https://www.rcsb.org>) la primera estructura tridimensional de una glutati6n transferasa, la Hs π GST. Desde entonces se ha visto un incremento considerable en el n1mero de estructuras determinadas, no s6lo de humano, si no para una gran diversidad de organismos, motivado por el inter6s cient1fico que ha surgido en farmacolog1a.

A pesar del bajo porcentaje de identidad en secuencia entre GST citos6licas de diferentes clases y organismos, su estructura, tanto secundaria como terciaria, en general est1 muy conservada, es decir, que se

ha mantenido estable en el tiempo, aunque cada clase logra poseer caracter1sticas exclusivas todas son d1meros (dos cadenas de GST se asocian para dar lugar a una estructura espec1fica m1s compleja llamada estructura cuaternaria) de 250 residuos de amino1cido promedio y entre 24 y 27 kDa de masa molecular (Armstrong, 1997). Cada cadena o mon6mero consta de:

- Una regi6n o dominio α/β (tambi6n llamado dominio G) que comprende del residuo 1 al 80, aproximadamente, donde se encuentra el sitio de uni6n a glutati6n (sitio G). Este dominio est1 conformado por h6lices α (α_1 , α_2 , α_3) y una hoja β (formada por cuatro hebras beta: 1, β_2 , β_3 , β_4). De ah1 su nombre.

- Un dominio completamente de h6lices α (tambi6n llamada dominio H) que va de los residuos 90 a 215, aproximadamente, donde principalmente se encuentra el sitio de uni6n de xenobi6ticos (sitio H). Este dominio est1 formado por cuatro o siete h6lices α , dependiendo de la clase. En el caso de Ts α - μ GST, cinco h6lices α : α_4 , α_5 , α_6 , α_7 , α_8 . Esta gran variedad estructural se explica por los diversos xenobi6ticos que cada clase de GST es capaz de reconocer. Otras caracter1sticas espec1ficas incluyen el asa μ o la α_9 de las GST clase α y μ .

Dado que los par1sitos helmintos como *T. solium* carecen de las enzimas desintoxicantes citocromo P450 y catalasas (enzimas que desactivan el agua oxigenada y varios radicales libres, t6xicos para la c6lula), las GST funcionan como su mecanismo de desintoxicaci6n primario contra diversas mol6culas t6xicas de origen end6geno y ex6geno. De hecho, la baja efectividad de algunos f1rmacos antihelm1nticos est1 asociada con la actividad de

las GST presentes en estos parásitos. Es por ello que las GST son blancos farmacológicos potenciales para el desarrollo de nuevos fármacos o vacunas que busquen inactivarlas específicamente y provocar un daño citotóxico grave que pueda causar la muerte de estos parásitos.

Otro ejemplo muy importante de resistencia a fármacos asociado a la actividad desintoxicante de las GST, es la participación de Hs π GST sobre expresadas en diferentes tipos de cáncer como el de mama, pulmón, colon y páncreas, que metabolizan a los fármacos antineoplásicos utilizados durante su tratamiento. Por lo tanto, inhibidores específicos de GST de clase π humanas son un agente terapéutico potencial para combatir la resistencia de las células cancerosas frente a los medicamentos (Townsend, 2003).

Identificación de inhibidores de las TsGST: hacia el desarrollo de un fármaco antihelmíntico

Nuestro grupo, conformado por investigadores de la Facultad de Medicina de la UNAM y Departamento de Química de UAM-Iztapalapa, ha estudiado de manera importante las GST de *T. solium*. El trabajo va desde la identificación de los genes que codifican a GST, su expresión en varios estadios del parásito, producción de las enzimas recombinantes (sintéticas) correspondientes, su caracterización bioquímica y estructural, hasta la búsqueda de inhibidores específicos como posibles fármacos para el tratamiento de la teniasis y cisticercosis (Roldan, 2013; Torres-Rivera, 2008; Miranda-Blancas, 2024; García-Gutiérrez, 2020).

Hasta el momento, tres TsGST citosólicas han sido investigadas: una GST clase α - μ

(Ts μ - α GST) muy abundante; una de clase σ (Ts σ GST) moderadamente abundante y una de clase μ (Ts μ GST) menos abundante. En Tabla 1 se muestran algunas propiedades fisicoquímicas y bioquímicas de las tres TsGST investigadas.

En la Figura 5 está representada la estructura tridimensional de la Ts μ - α GST obtenida por difracción de rayos X de cristal (Datos por publicarse), libre y superpuesta con la estructura tridimensional experimental de las GST de humano clase α y μ . No obstante, el gran parecido entre las estructuras superpuestas puede observarse una zona en café con forma de hilo cruzado, la asa μ característica de la Hs μ GST, ausente en las otras dos estructuras.

En la Figura 6A se muestra un alineamiento de secuencias de aminoácidos (un proceso computacional que tiene como finalidad alinear dos o más secuencias para encontrar similitudes entre ellas y determinar si están relacionadas) hecho con un programa en línea llamado Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/msa/clustalo>), de las tres TsGST estudiadas (Ts α - μ GST, Ts μ GST y Ts σ GST) contra cuatro clases de GST citosólicas humanas (HsGST, Hs μ GST, Hs π GST y Hs σ GST). La figura 6B corresponde a una matriz de porcentaje de identidad entre las secuencias alineadas. Del análisis del alineamiento de secuencias se desprende que los residuos muy importantes para la unión y activación del GSH, tales como tirosina 8 (Y8, aminoácido responsable activar el grupo tiol del GSH para su reacción con los xenobióticos), prolina 57 (P57), glutamina 68 (Q68), serina 69 (S69) e isoleucina 72 (I72), están conservados en todas las secuencias de aminoácidos alineadas.

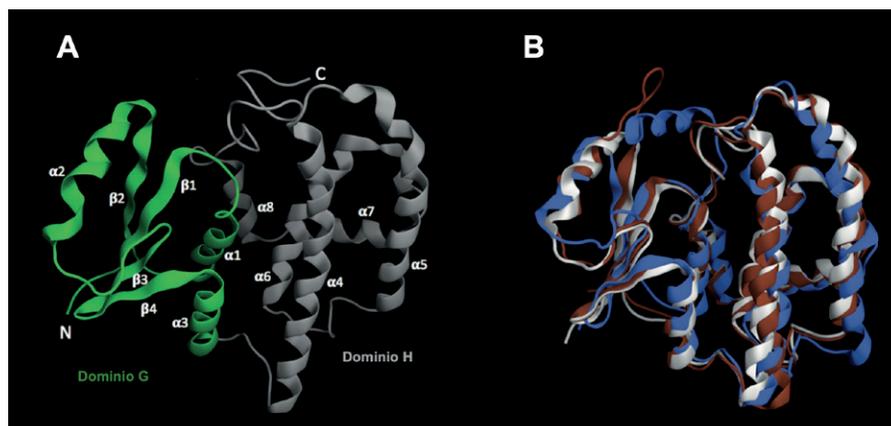


Figura 5. Estructura tridimensional de la $Ts\alpha\text{-}\mu\text{GST}$. A. Representación en cintas del monómero de $Ts\alpha\text{-}\mu\text{GST}$ mostrando los elementos de estructura secundaria hélice α y hebras β . Además, en verde está resaltado el dominio G, donde se localiza el sitio G, y en gris el dominio H, donde se localiza principalmente el sitio H. Ambos sitios están contiguos. B. Alineamiento estructural de $Ts\alpha\text{-}\mu\text{GST}$ (estructura en blanco), $Hs\alpha\text{GST}$ (azul) y $Hs\mu\text{GST}$ (café). La similitud estructural es muy alta entre ellas, no obstante que $Ts\alpha\text{-}\mu\text{GST}$ y $Hs\alpha\text{GST}$ carecen del asa μ (pequeña región café en forma de hilo cruzado).

Nombre	$Ts\alpha\text{-}\mu\text{GST}$	$Ts\mu\text{GST}$	$Ts\sigma\text{GST}$
Número de residuos de aminoácidos	221	219	212
Masa molecular (Da)	25936.1	25496.4	24292.4
Punto isoelectrico	8.2–8.7	5.7–6.3	7.2–8.5
$V_{\max}(\text{CDNB})$ ($\mu\text{mol min}^{-1} \text{mg}^{-1}$)	51.5	12	1.08
$K_M(\text{CDNB})$ (mM)	1.06	1.38	0.16
$V_{\max}(\text{GSH})$ ($\mu\text{mol min}^{-1} \text{mg}^{-1}$)	39.9	10.2	0.78
$K_M(\text{GSH})$ (mM)	0.20	0.905	0.17
Condiciones óptimas de máxima actividad catalítica			
pH	5.0–7.0	8.0	8.0
T ($^{\circ}\text{C}$)	37–40	37–40	40
Localización en <i>T. solium</i>	Tegumento y parenquima	Tegumento y parenquima	Escólex

Tabla 1. Propiedades físicas y bioquímicas de tres GST de *T. solium* estudiadas por nuestro grupo de trabajo.

También, que los aminoácidos que conforman el sitio de unión de xenobióticos, sitio H, no están conservados (i.e. residuos 33–41 y 198–2018). Este hecho es, como ha sido comentado, consecuencia de la adap-

tabilidad de las diferentes clases de GST para reconocer cierto tipo de xenobióticos para su biotransformación. De la matriz de identidad se aprecia que $Ts\alpha\text{-}\mu\text{GST}$ y $Ts\mu\text{GST}$ están más relacionada con la secuencia de aminoácidos de $Hs\mu\text{GST}$ (41.31 y 44.04 % de identidad en secuencia, respectivamente) que con el resto de las secuencias de humano alineadas, y que $Ts\sigma\text{GST}$ está más relacionada con $Hs\sigma\text{GST}$ (30.05% de identidad en secuencia).

La figura 7A es la representación de superficie de van der Waals del dímero de la $Ts\alpha\text{-}\mu\text{GST}$, resaltando las regiones polares y no polares en color azul y rojo, respectivamente. De esta figura se desprende que: la superficie de la enzima es muy irregular (con muchas regiones cóncavas y otras convexas) y que predominan las regiones polares. Esto último es así porque la enzima debe interactuar favorablemente con el medio acuoso que la rodea dentro de la célula.

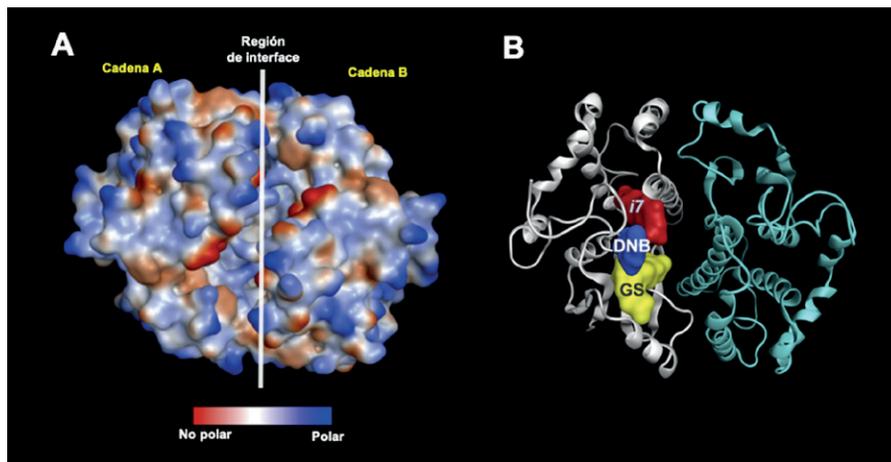


Figura 7. Diferentes representaciones de la estructura tridimensional de la Ts-μGST. A. Representación de superficie de van del Waals del dímero de Tsα-μGST señalando las regiones polares (zonas azules) y las regiones no polares (zonas rojas). En blanco se marcan regiones ligeramente polares. B. Representación del dímero de Ts-μGST indicando los sitios de ocupación del GSH, CDNB e i7. Con excepción de la posición del i7, el resto de las coordenadas son experimentales.

la. Algo característico de los fármacos es su baja solubilidad en agua, es decir, son moléculas principalmente hidrofóbicas. Teniendo en cuenta que más del 90% de los fármacos comerciales (medicamentos) tienen como blanco farmacológico alguna proteína, debemos de asumir se unirán a región con carácter principalmente hidrofóbico.

El alineamiento de secuencias, la matriz de identidad y la topología de la superficie de la Ts-μGST, ponen de manifiesto las grandes diferencias que existen entre las GST de tenia y de humano, abriendo la posibilidad de diseñar moléculas orgánicas que se unan exclusivamente a concavidades en alguna de las enzimas del parásito y causen un efecto inhibitorio de su actividad.

El contar con la estructura tridimensional experimental de la Tsα-μGST y las estructuras modeladas de TsμGST y TsσGST, nos permitió identificar inhibidores de su

actividad mediante la estrategia denominada Diseño de Fármacos Basado en la Estructura del Receptor. Para el caso de Tsα-μGST, primeramente nos enfocamos en identificar sitios potenciales de unión de ligandos (moléculas orgánicas) que tuviesen aminoácidos y estructura diferente en las GST de humano. Una concavidad en la región de contacto entre las dos cadenas del dímero de Tsα-μGST presentó estas características. La idea subyacente es que alguna molécula que pudiera alojarse en esta región actuara como una cuña para desestabilizar la estructura unida del dímero, pues las GST citosólicas son activas solo cuando las dos cadenas están juntas. Luego, se realizó cribado virtual, es decir, una simulación computacional masiva de acoplamiento proteína-ligando sobre el sitio seleccionado, utilizando una colección de posibles ligandos que contiene la estructura molecular de más de 50 mil compuestos comerciales tipo fármaco, llamada Enamine-Discovery Diversity Set.

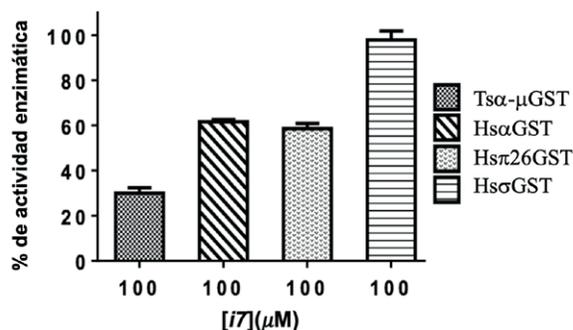


Figura 8. Actividad enzimática de Tsα-μGST y otras tres clases de GST de humano (HsαGST, HsπGST y HsσGST) luego de ser incubadas con 100 μM de i7 por 30 minutos.

Algunos de los mejores ligandos (compuestos con mejor puntaje de acoplamiento proteína-ligando, entre otros aspectos) fueron adquiridos y evaluados como potenciales inhibidores de la actividad de Tsα-μGST y varias GST de humano, mediante experimentos estándares *in vitro* empleando enzima y compuestos puros. El compuesto denominado i7 mostró actividad inhibitoria de tipo no competitiva frente a la GST de *T. solium*. Esto es, i7 se une a un sitio diferente a los sitios G y H. El sitio de unión predicho de i7, así como el porcentaje de inhibición frente a Tsα-μGST y GST de humano, se muestra en la Figuras 7B y 8, respectivamente. El inhibidor i7 abate la actividad enzimática de Tsα-μGST y de las GST de humano alfa y pi en 70, 40 y 41%, respectivamente, aunque con respecto a HsσGST, i7 no presenta efecto alguno. No obstante que el mayor efecto inhibitorio es contra la GST de *T. solium*, i7 es un inhibidor no específico. Una característica indispensable de cualquier fármaco es que posea especificidad por su blanco para el cual fue desarrollado. A la fecha, también tenemos identificados inhibidores para la TsμGST que también muestran cierto

efecto sobre algunas GST de humano, y actualmente nuestros esfuerzos están encaminados en rediseñar químicamente a i7 y a estos otros inhibidores para hacerlos más afines y específicos por su blanco.

Perspectivas

La cisticercosis y la teniasis representan un problema de salud pública importante a nivel global. El problema es mayor si se considera que ha sido reportada la resistencia a antihelmínticos de amplio espectro por parte de helmintos como *T. solium*. La falta de interés de las grandes farmacéuticas por desarrollar nuevos antihelmínticos abre la posibilidad para que grupos de investigación en universidades públicas, como la UAM, realicen investigación científica encaminada a su desarrollo. Nuestro grupo de trabajo ha realizado importantes aportes para comprender los mecanismos de desintoxicación de *T. solium*. Así, hemos planteado que las enzimas glutatión transferasas representan blancos farmacológicos efectivos para el diseño de nuevos antihelmínticos. Sin duda, el desarrollo de un fármaco toma muchos años de esfuerzo y recursos materiales, y requiere la sinergia entre varias disciplinas científicas. En colaboración con grupos de investigación dentro y fuera de la UAM, seguimos trabajando para desarrollar inhibidores específicos de alta afinidad por este grupo de enzimas, las GST, que puedan dar lugar a un fármaco para combatir la teniasis y cisticercosis efectivamente. Sin duda un reto para los próximos años.

Bibliografía

Armstrong, R.N. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione

- transferases. *Chem. Res. Toxicol.* 10(1), 2-18, 1997.
- Bhattacharai, R., Carabin, H., Proaño, J. V., Flores-Rivera, J., Corona, T., Flisser, A., León-Maldonado, L., & Budke, C. M. The monetary burden of cysticercosis in Mexico. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 13(7), e0007501, 2019.
- Cárdenas, G., Carrillo-Mezo, R., Jung, H., Sciotto, E., Hernandez, J. L., Fleury, A. Subarachnoidal Neurocysticercosis non-responsive to cysticidal drugs: a case series. *BMC Neurol.* 10(16), 2010.
- Frova, C. Glutathione transferases in the genomics era: new insights and perspectives. *Biomol. Eng.* 23(4), 149-169, 2006.
- García-Gutiérrez, P., Zubillaga, R.A., Téllez-Plancarte, A., Flores-López, R., Camarillo-Cadena, M., Landa, A. Discovery of a new non-substrate inhibitor of the 26.5 kDa glutathione transferase from *Taenia solium* by virtual screening. *J. Mol. Graph. Model.* 100, 2020.
- Miranda-Blancas R, Rodríguez-Lima O, García-Gutiérrez P, Flores-López R, Jiménez L, Zubillaga RA, Rudiño-Piñera E, Landa A. Biochemical characterization and gene structure analysis of the 24-kDa glutathione transferase sigma from *Taenia solium*. *FEBS Open Bio.* 14(5), 726-739, 2024.
- Overbosch, D., van de Nes, J.C., Groll, E., Diekmann, H.W., Polderman, A.M., Matthe, H. (1987) Penetration of praziquantel into cerebrospinal fluid and cysticerci in human cysticercosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 33(3), 287-292, 1987.
- Roldan, A., Torres-Rivera, A., Landa, A. Structural and biochemical studies of a recombinant 25.5 kDa glutathione transferase of *Taenia solium* metacestode (rTs25GST1-1). *Parasitol Res.* 112(11), 3865– 3872, 2013.
- Torres-Rivera, A., Landa, A. Cooperative kinetics of the recombinant glutathione transferase of *Taenia solium* and characterization of the enzyme. *Arch. Biochem. Biophys.* 477(2), 372–378, 2008.
- Townsend, D.M., Tew, K.D., The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance, *Oncogene.* 22(47), 7369-7375, 2003.