



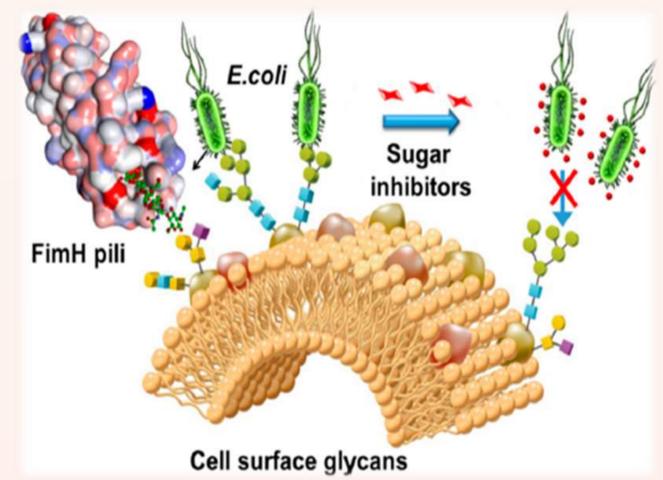
Diseño de nuevas terapias antibacterianas antiadhesivas basadas en carbohidratos.

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.
Inés Morales Gómez-Luengo.

Introducción

La infección del tracto urinario y enfermedad inflamatoria del intestino delgado (enfermedad de Crohn) son causadas por las bacterias *Escherichia coli*. Su tratamiento, los antibióticos, sufren resistencias, por ello:

- ➔ Necesidad de desarrollo de nuevas terapias.
- ➔ Las bacterias *Escherichia coli* se unen a los carbohidratos naturales de estructura **manosa** de la membrana de la célula epitelial de la mucosa urinaria e intestinal.
- ➔ *E. coli* se une a través de su proteína FimH de las fimbrias de la pared bacteriana.
- ➔ FimH se une a la manosa a través de la "puerta de tirosina" formada por los aminoácidos Tyr 48 y Tyr 137.
- ➔ Las nuevas terapias antibacterianas antiadhesivas poseen un mecanismo en el que se evita la adhesión de las bacterias a la mucosa epitelial del hospedador. Se evita la unión *carbohidrato-proteína*.



Objetivo ➔ mostrar el nuevo diseño de terapias antiadhesivas basadas en carbohidratos para el tratamiento de la infección por *Escherichia coli*.

Material y métodos ➔ las bases de datos Web of Science, Pub Med, Science direct y Google Scholar.

¡No crea resistencias!

Diseño ➔ estructura de manosa ➔ Se basa en la adhesión de *E. coli* a la mucosa ➔ Tiene un mecanismo de acción superficial

Inhibidores monovalentes de FimH

α -D-manosa + cadena hidrofóbica de alquilo o arilo unidas por enlace glucosídico:

Glicoconjugados

O-glucosídico

Peor perfil farmacocinético ➔ son hidrolizados por las enzimas glicosidasas del intestino antes de llegar al lugar de acción.

VO

Glicomiméticos

C-glucosídico

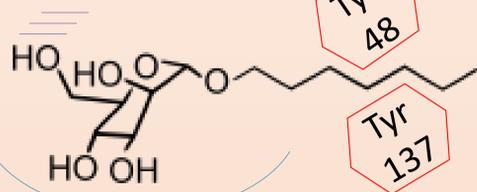
Mejor perfil farmacocinético ➔ no son hidrolizados por las glicosidasas del intestino ➔ Concentración por VO en el lugar de acción: el intestino delgado. 😊

O-Alquil derivados de manosa:

$K_d = 5 \text{ nM}$

Interacciones hidrofóbicas.

Enlace de hidrogeno a un OH del CDR.

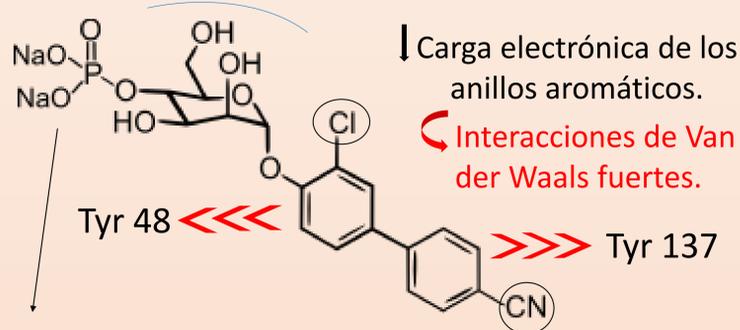


Unión a Dominio de unión a carbohidratos (CDR) de FimH.

O-bifenil derivados de manosa:

$K_d = 1,3 \text{ nM}$

Unión al CDR

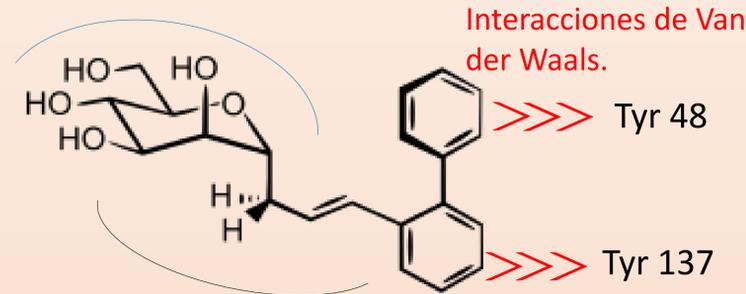


Profármaco ➔ liberación lenta por las fosfodiesterasas intestinales ➔ mejora perfil farmacocinético. 😊

C-derivados de manosa:

$K_d = 6,9 \text{ nM}$

Unión al CDR

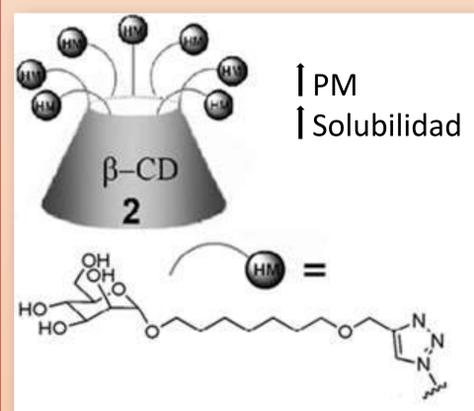


Flexibilidad de la cadena carbonada ➔ unión al CDR en configuración cerrada.

Inhibidores multivalentes de FimH ➔ varias unidades de Heptil manosa unidas a β -ciclodextrina:

$K_d = 2,9 \text{ nM}$

IV



- ❖ Muchas unidades de HM ➔ unión a muchas proteínas FimH de varias bacterias ➔ agregados de bacterias ➔ eliminación por orina y heces.
- ❖ Dosis necesaria de fármaco ↓
- ❖ Efectos secundarios ↓

Conclusiones:

- ✓ Compuestos **eficaces** ➔ tienen una elevada afinidad por la proteína FimH de *Escherichia coli* debido a su baja K_d .
- ✓ Compuestos **efectivos in vivo** en modelos animales.
- ✓ No produce **resistencias** debido a su mecanismo superficial y solventa el problema de la resistencia a antibióticos.
- ✓ **Nuevas terapias seguras** para el tratamiento y prevención de infección por bacterias como *E. coli*.
- ✓ Apuesta **prometedora** para ensayos en humanos.

Bibliografía:



Escanéame