



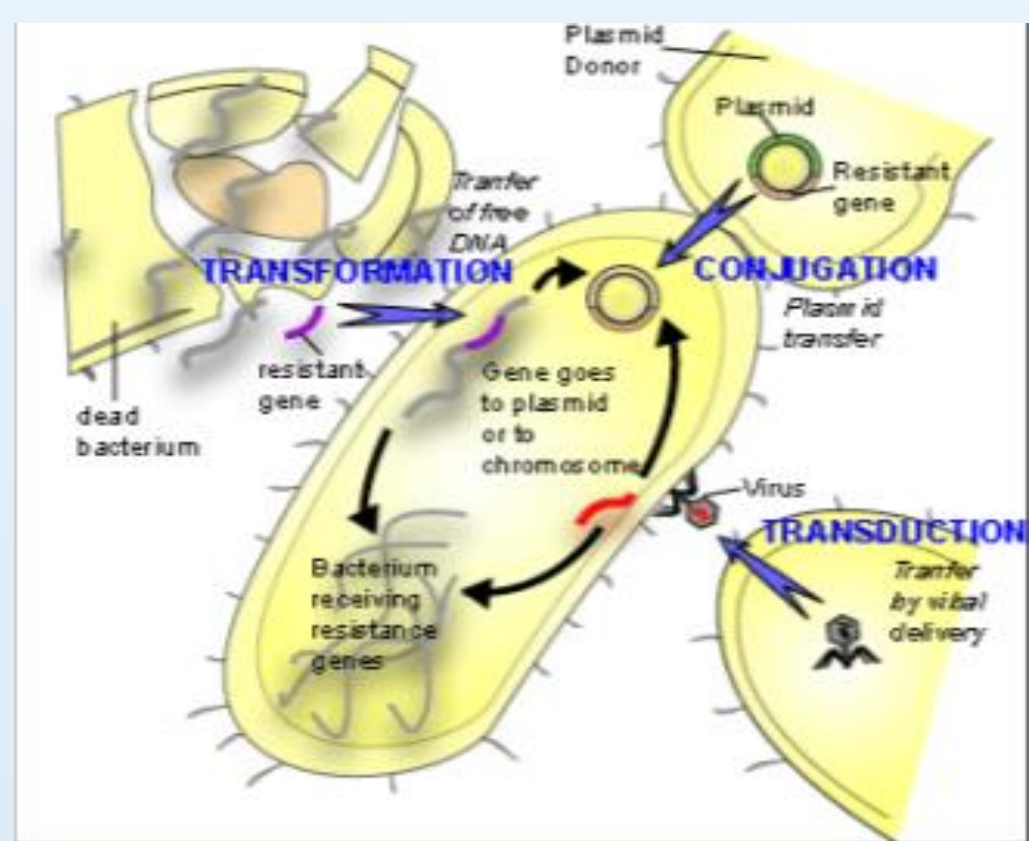
# DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS EN LA ERA DE LA BIOLOGÍA ESTRUCTURAL.

FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

MARÍA GARCÍA MARTÍN

## INTRODUCCIÓN.

La principal causa de la aparición de las resistencias es el **abuso de antibióticos**. Las bacterias tienen la capacidad de desarrollar mecanismos para sobrevivir al ataque de los antibióticos y, además, intercambian esta información muy fácilmente entre ellas.



Propone como estrategia



INVESTIGACIÓN

## BIOLOGÍA ESTRUCTURAL

## OBJETIVOS.

Revisión bibliográfica sobre el diseño de nuevos antibióticos basándonos en su estructura molecular como estrategia para abordar las resistencias a los antibióticos

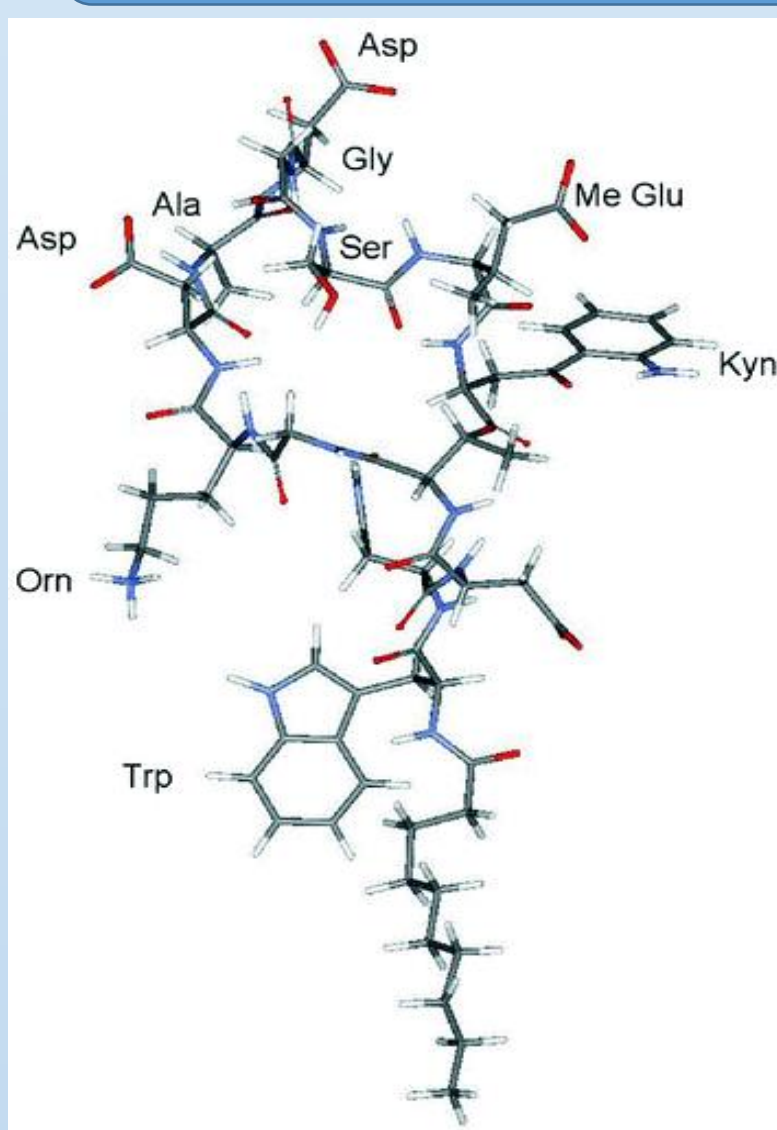


## MATERIALES Y MÉTODOS.



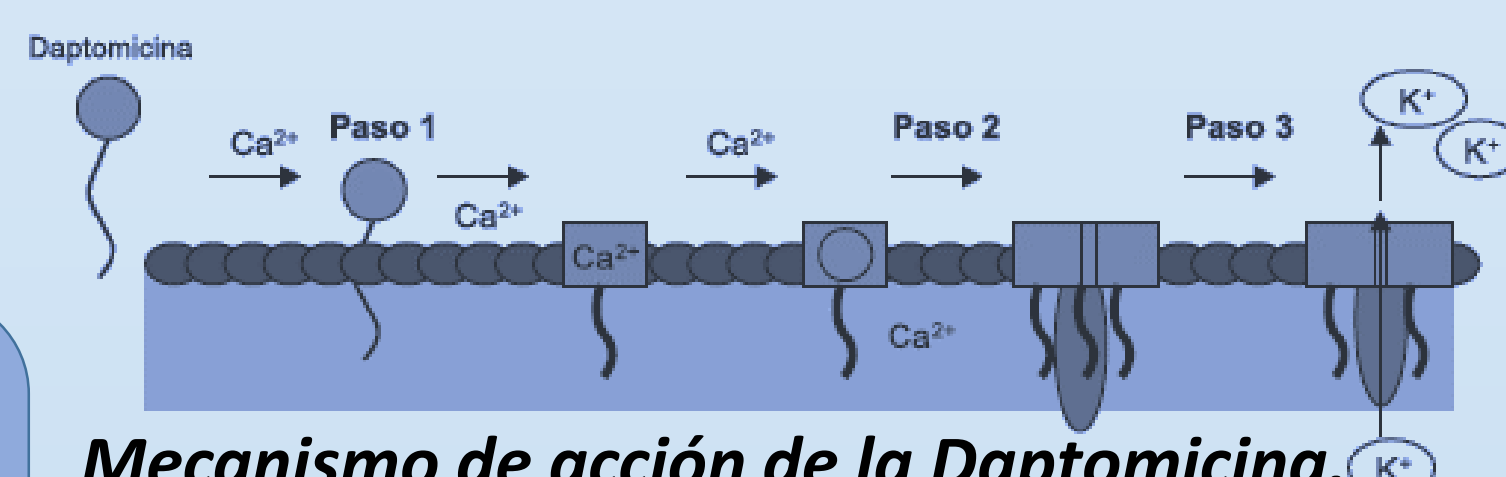
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 1. DAPTOMICINA



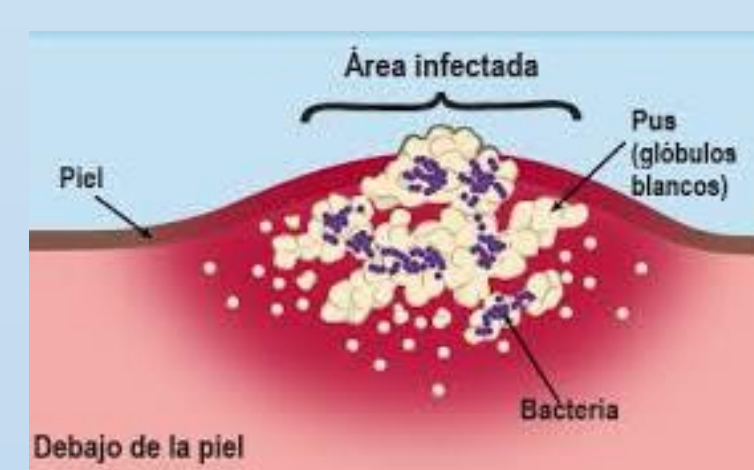
Estructura de solución de RMN tridimensional.

La **daptomicina** es un lipopéptido cíclico que se obtiene a partir de cultivos de *Streptomyces roseosporus* y presenta actividad frente a la mayoría de las bacterias gram-positivas.



Mecanismo de acción de la Daptomicina.

### INDICACIONES.

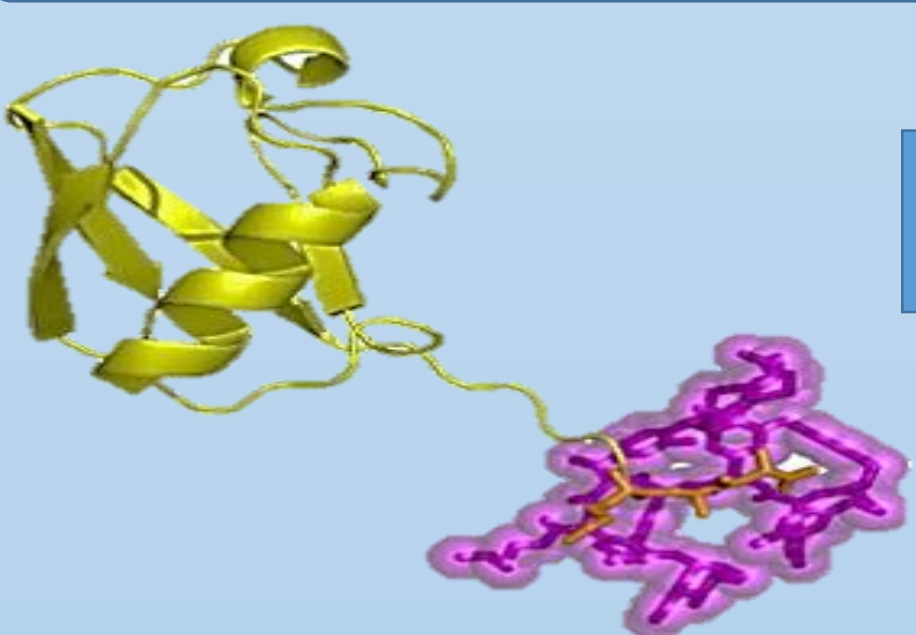


Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas.



Bacteriemias con o sin endocarditis.

### 2. DALVABANCINA



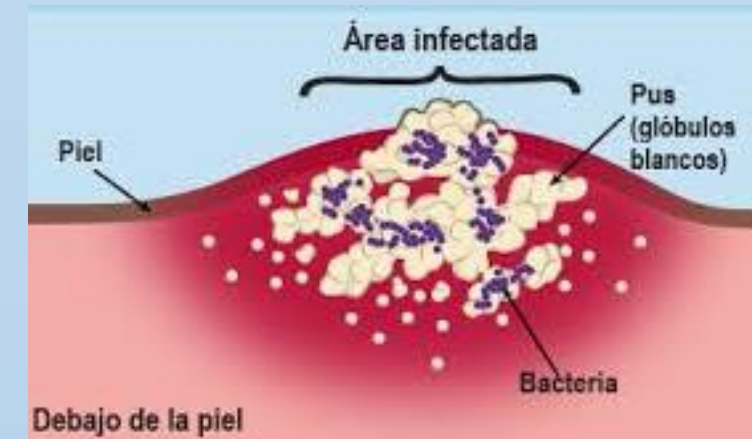
Dimerización y anclaje a la bacteria.

Unión del extremo C terminal a la cadena D-Ala-D-Ala.

Inhibición de la biosíntesis de la pared bacteriana.

Mecanismo de acción de la Dalvabancina.

### INDICACIONES.

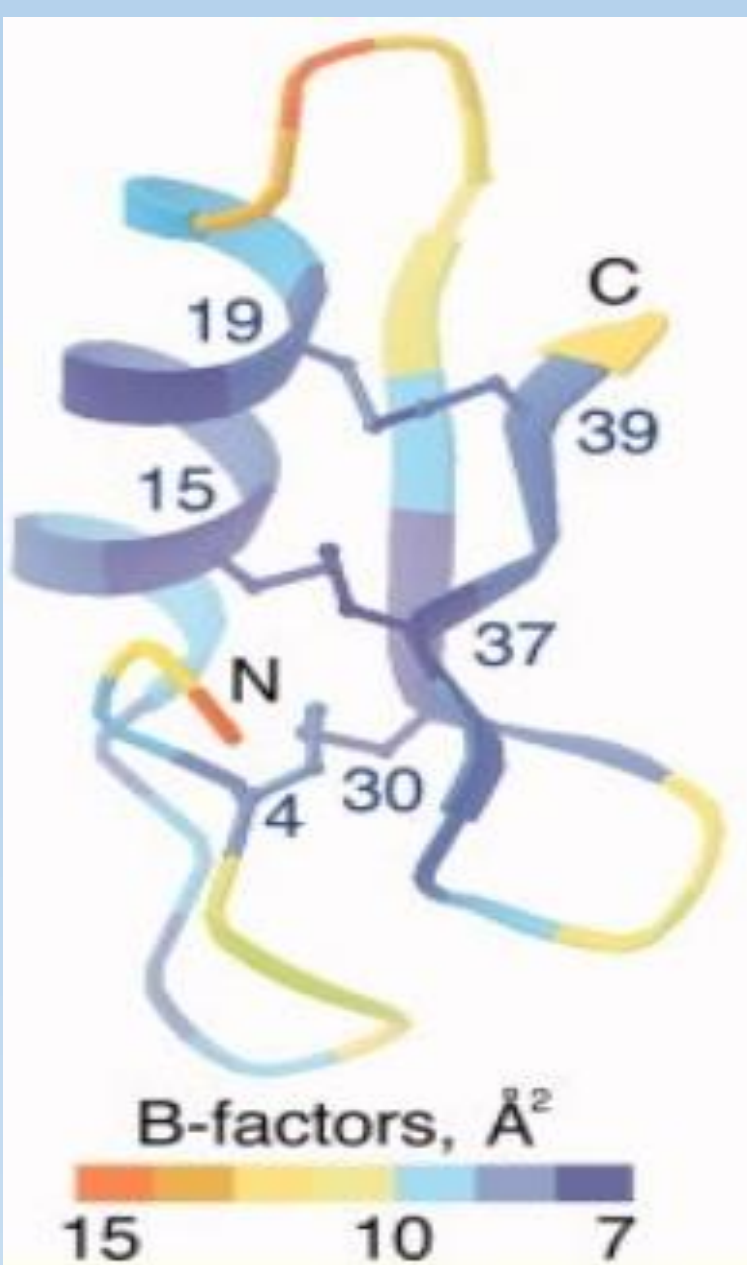


Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas.

La **dalbavancina** es un lipoglucopeptido producido por el *Nonomuria spp* y presenta actividad frente a gram positivos.

**Dalbavancina (magenta) unido a su ligando Lys- d -Ala- d -Ala (naranja), que se fusiona con una molécula de ubiquitina (amarillo). Obtenida por Cristalografía de Rayos X.**

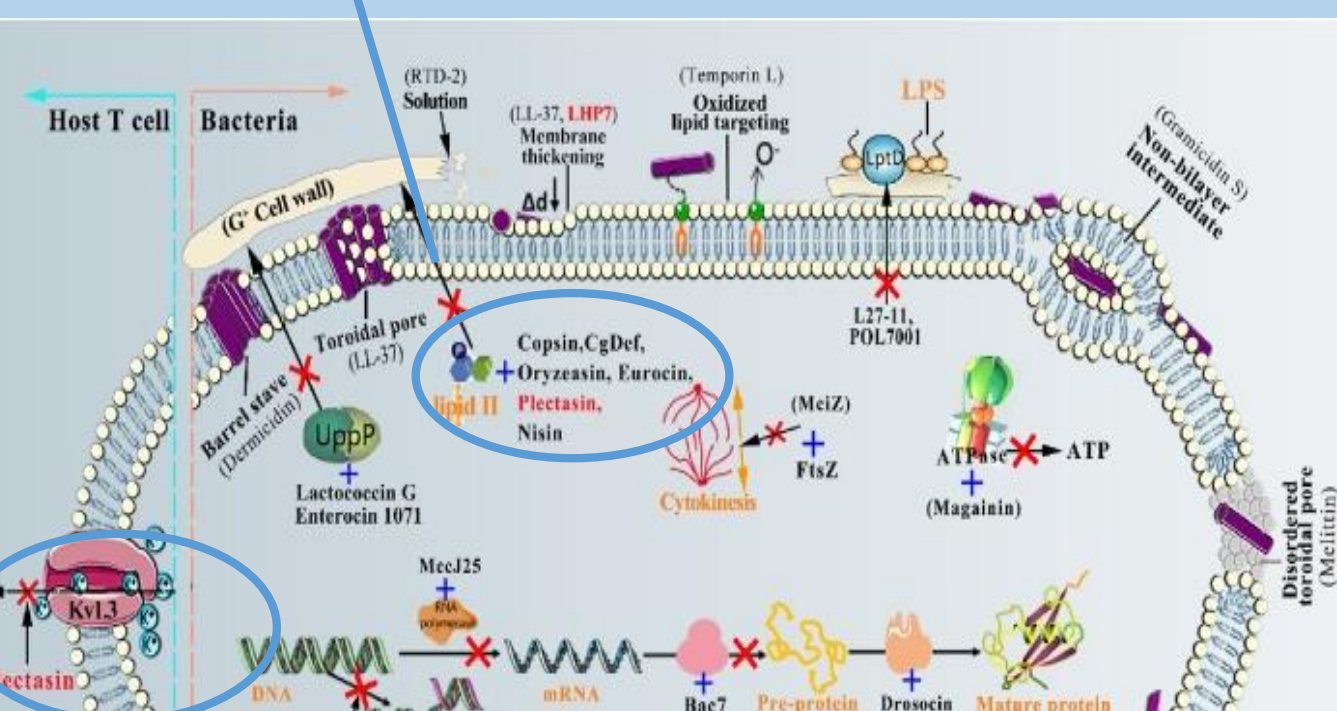
### 3. PLECTASINA



Estructura de rayos X de L-plectasina.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

ACTIVIDAD INMUNOMODULADORA



La **plectasina** tiene actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram-positivas. Fue sacada de la *Pseudoplectanina nigrella*.

Las **resistencias a los antibióticos** han ido aumentando en los últimos años. Esto ha llevado a buscar nuevas estrategias de tratamiento para las infecciones bacterianas.

La **Biología Estructural** utiliza la Criomicroscopía Electrónica, la Cristalografía de Rayos X y la Resonancia Magnética Nuclear para estudiar nuevos antibióticos como la **Daptomicina** y la **Dalbavancina**, que son antibióticos peptídicos, y la **Plectasina**, que es una defensina con posibles propiedades antimicrobianas.

## BIBLIOGRAFÍA.

- Oteo Iglesias J. Resistencia a antibióticos en España. Agencia Española del Medicamento. 2008.
- Albesa-Jove D O, Cifuentes J E, Guerin M, CIC Network - Biología Estructural: contribución al descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos. 2015.
- Trajtenberg F. Biología Estructural. Unidad de Cristalografía de Proteínas, Institut Pasteur de Montevideo. 2014.
- Martí VH, Romá Sánchez E, Salavert Lletí M, Ribelles VB, Andrés JLP. Daptomicina: revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias grampositivas multirresistentes. Vol. 20, Septiembre. 2007.
- Ball LJ, Goult CM, Donarski JA, Micklefield J, Ramesh V. NMR structure determination and calcium binding effects of lipopeptide antibiotic daptomycin. Organic and Biomolecular Chemistry. 2004 Jul 7;2(13):1872-8.
- FICHA TÉCNICA CUBICIN 350 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. 2010.
- Barberán J. Potenciales indicaciones de dalbavancina en la práctica clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2017 Jan 1;35:38-40.
- Economou NJ, Nahoum V, Weeks SD, Grasty KC, Zentner IJ, Townsend TM, et al. A carrier protein strategy yields the structure of dalbavancin. Journal of the American Chemical Society. 2012 Mar 14;134(10):4637-45.
- Chen AY, Zervos MJ, Vazquez JA. Dalbavancin: A novel antimicrobial. Vol. 61, International Journal of Clinical Practice. Wiley-Blackwell; 2007. p. 853-63.
- Yang Y, Teng D, Zhang J, Tian Z, Wang S, Wang J. Characterization of recombinant plectasin: Solubility, antimicrobial activity and factors that affect its activity. Process Biochemistry. 2011 May 1;46(5):1050-5.
- Mandal K, Pentelute BL, Tereshko V, Thammavongsa V, Schneewind O, Kossiakoff AA, et al. Racemic crystallography of synthetic protein enantiomers used to determine the X-ray structure of plectasin by direct methods. Protein Science. 2009 Jun;18(6):1146-54.
- Li Z, Wang X, Wang X, Teng D, Mao R, Hao Y, et al. Research advances on plectasin and its derivatives as new potential antimicrobial candidates. Vol. 56, Process Biochemistry. Elsevier Ltd; 2017. p. 62-70.
- Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021 | PRAN.