

1. INTRODUCCIÓN

- Las β -lactamasas (BL) son enzimas que producen las bacterias para hacer frente a los fármacos β -lactámicos que se utilizan para combatir las infecciones. Se pueden agrupar en:

- β -lactamasas de serina (SBL): hay una **serina** en su centro catalítico.
- metalo- β -lactamasas (MBL): el centro activo contiene uno o dos cationes **zinc**.

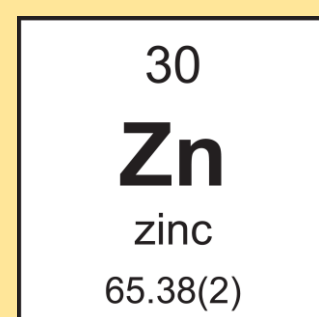


Fig. 1. El zinc está presente en el centro activo de las MBL.

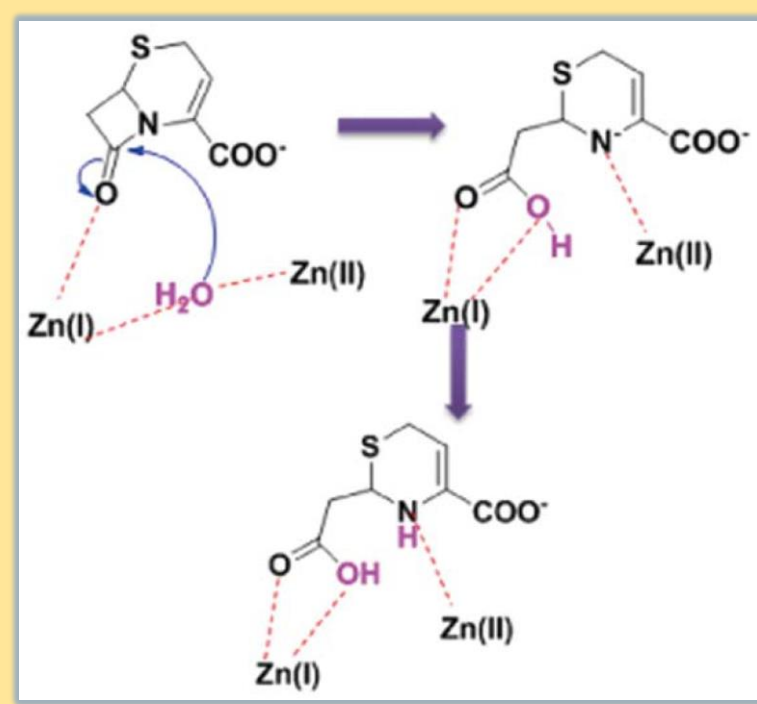


Fig. 2. Mecanismo de inhibición de una MBL.

- El **ácido clavulánico**, la sulbactama y la tazobactama inhiben algunas SBL. Contra las MBL casi no existen fármacos.

- Sin embargo, las bacterias continúan produciendo BL y cada vez es más difícil controlar las infecciones. Por ello, es necesario diseñar y fabricar nuevos inhibidores de BL.

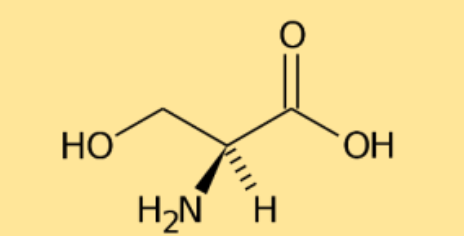


Fig. 3. Estructura química del aminoácido serina.

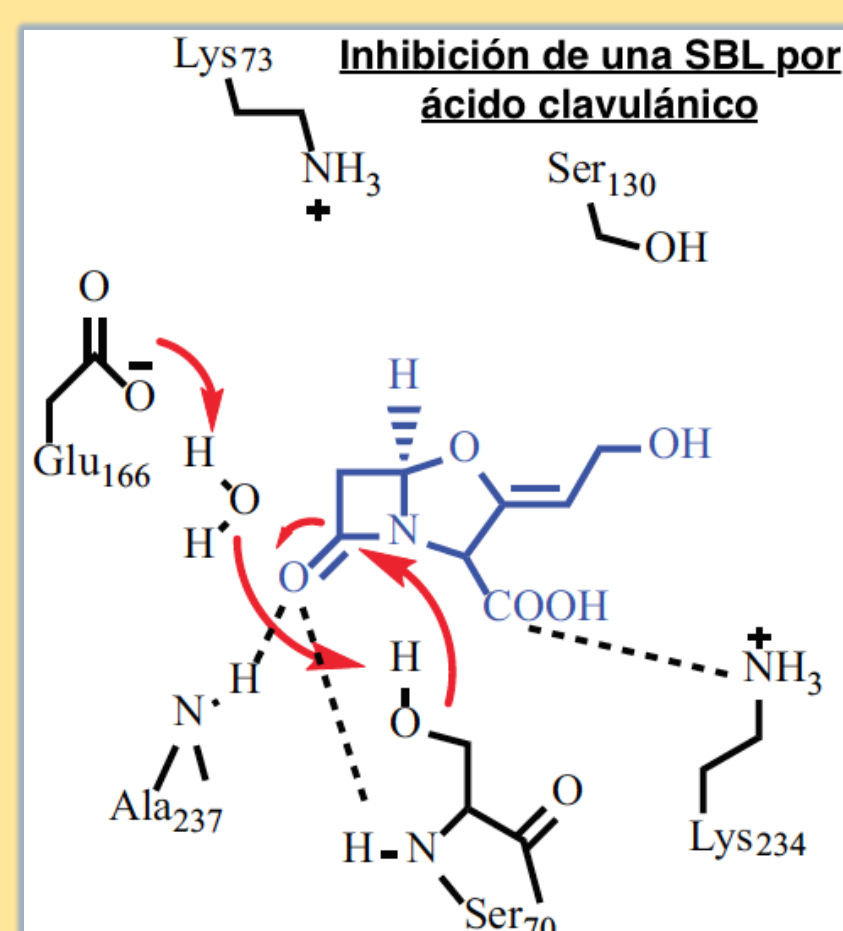


Fig. 4. Mecanismo de inhibición de una SBL por el ácido clavulánico.

2. OBJETIVOS

- Búsqueda de publicaciones sobre investigación y desarrollo de inhibidores de BL.

3. MÉTODOS

- Revisión bibliográfica en internet:
 - PubMed.
 - ScienceDirect.
 - Journal of Medicinal Chemistry.

Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

6. REFERENCIAS GRÁFICAS

- I. Bonomo et al. – Avibactam and Inhibitor-Resistant SHV β -Lactamases. 2015.
- II. Luo, Li, Jiang et al. – Molecular Basis of NDM-1, a New Antibiotic Resistance Determinant. 2011.
- III. Wright, Strynadka et al. – Molecular Mechanism of Avibactam-Mediated β -Lactamase Inhibition. 2015.
- IV. Bush – A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. 2015.
- V. Proschak et al. – Approved Drugs Containing Thiols as Inhibitors of Metallo- β -Lactamases: Strategy To Combat Multidrug-Resistant Bacteria. 2015.
- VI. Schofield et al. – Rhodanine hydrolysis leads to potent thioenolate mediated metallo- β -lactamase inhibition. 2014.
- VII. International Union of Pure and Applied Chemistry – Periodic Table of the Elements.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Avibactama

La serina catalítica se desprotona \rightarrow Activación.

Ataque de la serina activada al carbono 7 de la avibactama.

Liberación del nitrógeno 6 y formación de un **carbamato** estable.

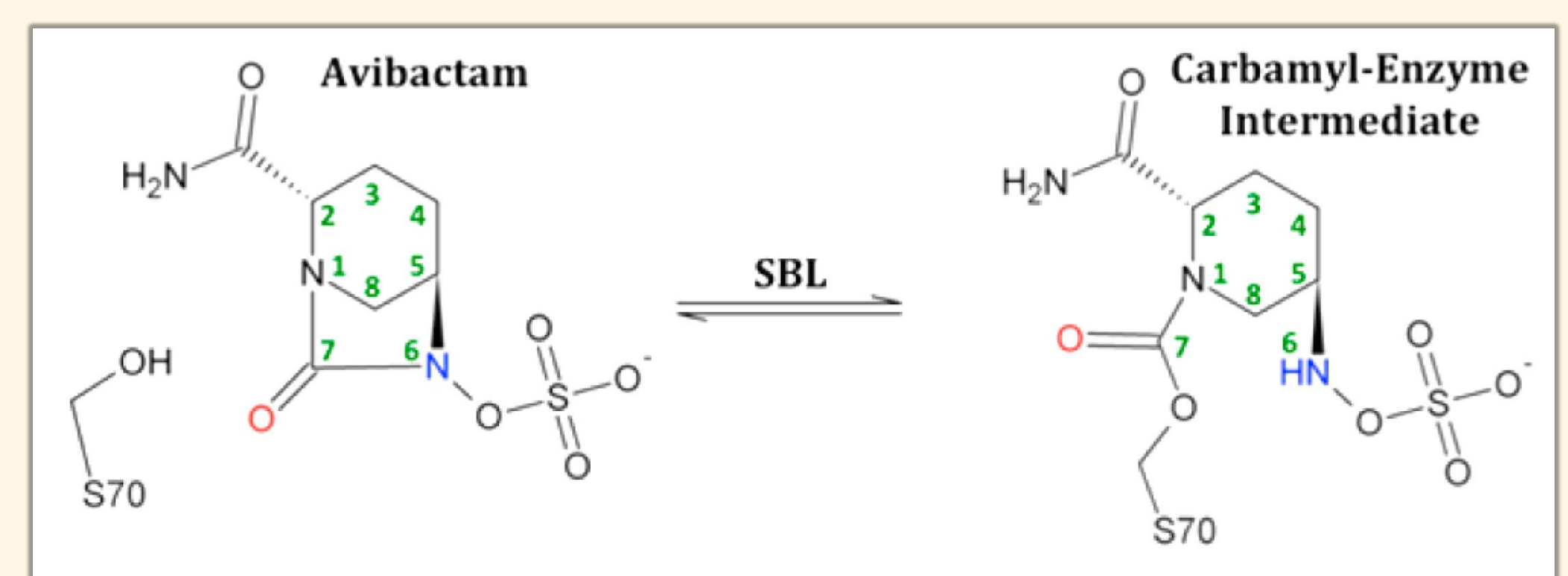
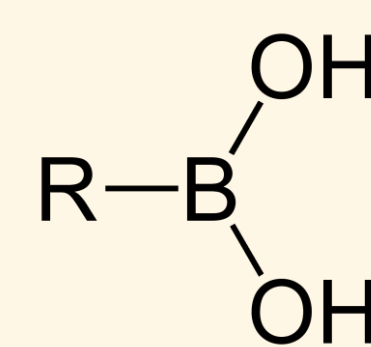


Fig. 5. Mecanismo de inhibición de la avibactama en una SBL.

B. Ácidos borónicos



- Enlaces covalentes **dativos**.
- Enlaces **reversibles**.
- Carácter **hidrofóbico**.

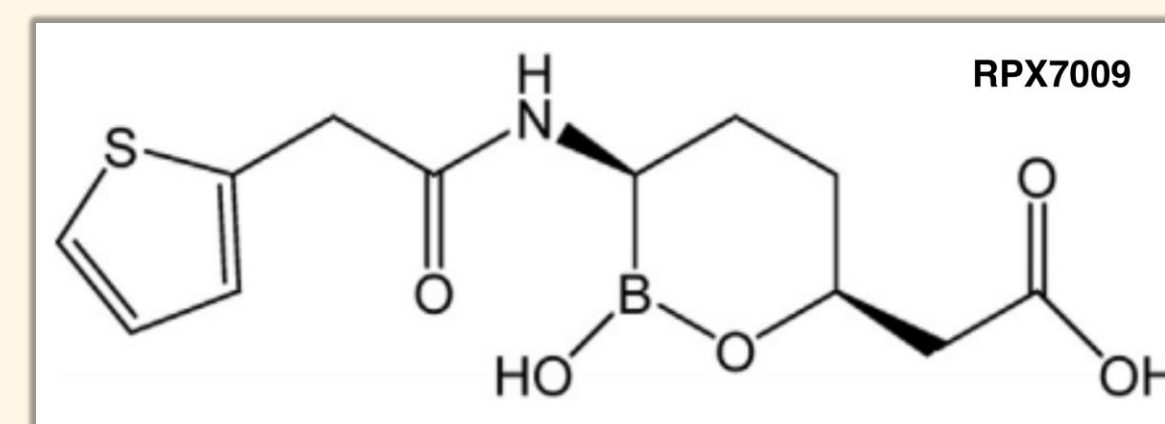


Fig. 6. Estructura química de RPX7009.

RPX7009 es uno de los inhibidores más prometedores de este grupo.

- Ácido borónico ciclado.
- Tiofenilo.
- Grupo carboxílico.

C. Compuestos con grupos sulfhidrilo

Se encontró actividad anti-MBL en fármacos con grupos sulfhidrilos que no fueron concebidos para inhibir β -lactamasas.

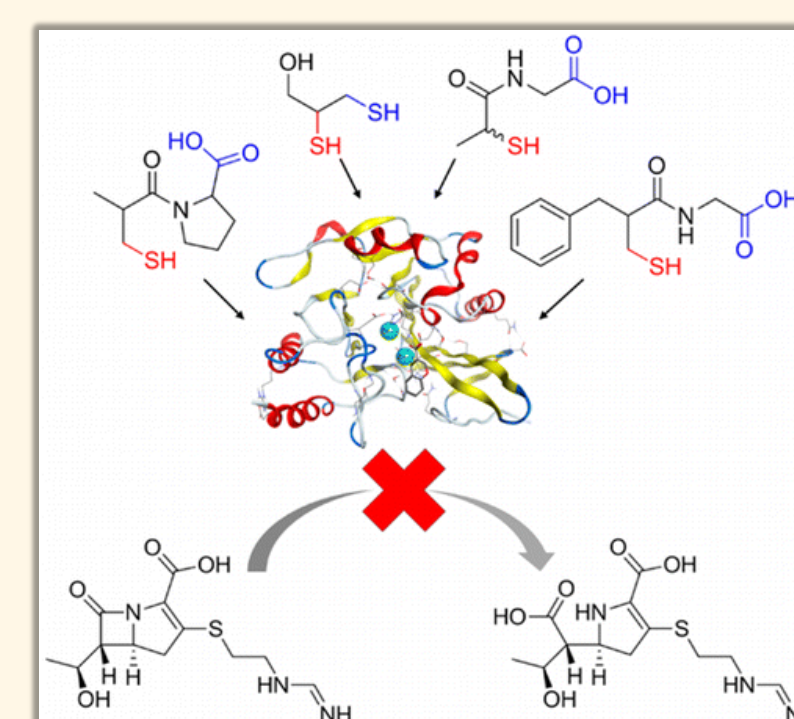


Fig. 7. Captopril, racecadotril, dimercaprol y tiopronina inhiben MBL.

D. Derivados de rodanina

ML302 tiene un mecanismo de inhibición de MBL peculiar porque **tanto ML302 como ML302F** (un compuesto derivado de la hidrólisis de la rodanina) **deben estar presentes** para alcanzar la máxima inhibición de la enzima.

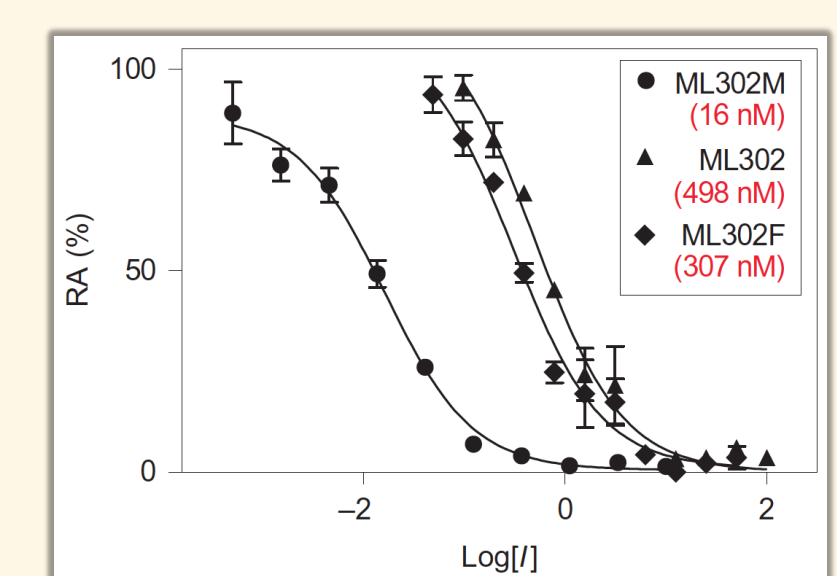


Fig. 9. Estructura química de ML302.

5. CONCLUSIONES

- Existen muchos enfoques diferentes para abordar la lucha contra las BL.
- Se están encontrando inhibidores potenciales de BL de los grupos C y A, fundamentalmente.
- Las BL del grupo D son más variables entre sí.
- Contra las MBL (grupo B) se están investigando inhibidores aunque en menor medida que en el caso de las BL de los otros grupos.
- Es necesario seguir investigando porque las resistencias bacterianas contra los antimicrobianos siguen en aumento.