



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI Y SU
APLICACIÓN COMO ANTIMICROBIANOS”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN**

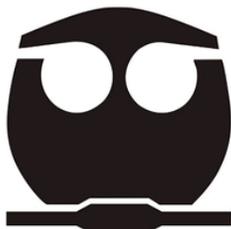
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

ÁLVAREZ RÍOS JUAN EDUARDO

**DIRECTOR DE TRABAJO MONOGRÁFICO:
Dr. Eduardo Hernández Vázquez**



CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI Y SU APLICACIÓN COMO
ANTIMICROBIANOS"
(TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN)

JUAN EDUARDO ÁLVAREZ RÍOS

QUÍMICO

2021

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE Dr. ARELLANO SALAZAR GUILLERMINA YAZMÍN

VOCAL Dr. MENDOZA PÉREZ JACINTO EDUARDO

SECRETARIO Dr. HERNÁNDEZ VÁZQUEZ EDUARDO

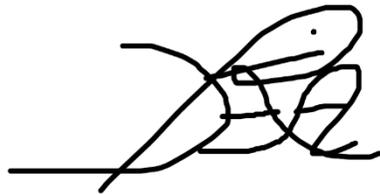
1ER. SUPLENTE Dr. CASTILLO RANGEL NORMA

2DO. SUPLENTE Dr. JIMÉNEZ CURIEL CRISTINA DEL CARMEN

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ CON EL APOYO DE BIBLIOTECA VIRTUAL DE LA
FACULTAD DE QUÍMICA.



ASESOR: Dr. Eduardo Hernández Vázquez



SUSTENTANTE: Álvarez Ríos J. Eduardo

AGRADECIMIENTOS

AL INSTITUTO DE QUÍMICA, ASÍ COMO A LA FACULTAD DE QUÍMICA “EN GENERAL” A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

POR EL APOYO Y ATINADA DIRECCIÓN AL DR. EDUARDO HERNÁNDEZ VÁZQUEZ.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES CON CARIÑO, ADMIRACIÓN Y GRATITUD: EDUARDO
ÁLVAREZ FIGUEROA Y AGUEDA RÍOS GONZÁLEZ

A MIS HERMANOS GONZALO Y EMILIANO

A MI QUERIDA FACULTAD, A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE TRABAJO Y
ESTUDIO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. ANTIMICROBIANOS.....	4
1.1 BREVE HISTORIA DE LOS ANTIMICROBIANOS.....	4
2. CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS (RAM)	9
2.1 USO IRRACIONAL	10
2.2 PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA.....	11
2.3 EXCESO DE USO EN AVES DE CORRAL, PESCA Y GANADERÍA.....	11
2.4 SOBREPOBLACIÓN	12
3. MECANISMOS DE LAS BACTERIAS PARA LOGRAR RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS.....	12
3.1 RESISTENCIA POR MAYOR FLUJO DE SALIDA DEL ANTIBIÓTICO	14
3.2 RESISTENCIA POR MODIFICACIÓN DE DIANA DE ENTRADA.....	15
3.3 RESISTENCIA POR MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA	15
4. LA VANCOMICINA COMO ANTIBIÓTICO.....	18
5. POLIMIXINAS COMO ANTIBIÓTICO.....	21
6. ANTIBIÓTICOS DIRIGIDOS HACIA EL RIBOSOMA.....	26
7. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS POR PÉRDIDA DE METILACIÓN	28
8. PROBLEMAS GENERADOS POR LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	32
9. ESCENARIO ECONÓMICO GLOBAL ANTE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA	34
11. NUEVA BÚSQUEDA DE ANTIMICROBIANOS	36
12. VÍA DE LA BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS EN BACTERIAS (VÍA FAS-II) COMO ESTRATEGIA EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS.....	38
13. INHIBICIÓN DE LA ENZIMA FABI	40
12. ENZIMAS FABI EN MICROORGANISMOS	42
12.1 ENZIMA FABI EN BACTERIA <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	42
13. INHIBIDORES DE ENZIMA FABI.....	44
14. INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI RELEVANTES EN LA LITERATURA	45
14.1 TRICLOSÁN.....	46
14.2 LA AFABICINA, UN FÁRMACO DE NUEVA GENERACIÓN	48

15.	SITIO DE UNIÓN ENTRE INHIBIDORES Y ENZIMA FABI	51
16.	SÍNTESIS ORGÁNICA DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI.	51
16.1	SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CUMARINAS	52
16.2	SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PROPANAMIDA	55
16.3	SÍNTESIS DE DERIVADOS DE AZOCOMPUESTOS.....	56
16.4	SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PIRIDONA	58
16.5	SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL TRICLOSAN	59
16.6	SÍNTESIS DE DISTINTOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI	60
16.7	REUTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI	61
17.	FUTURO DE LA ENZIMA FABI.....	63
18.	MÉXICO Y LA UNAM FRENTE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	69
19.	CONCLUSIONES.....	76
20.	PERSPECTIVAS.....	77

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos o antimicrobianos son sustancias químicas las cuales se aíslan de microorganismos o bien poseen un origen sintético. Estas sustancias poseen propiedades bacteriostáticas o bactericidas y tienen el potencial de inhibir el crecimiento o eliminar bacterias patógenas. El descubrimiento de los antibióticos creó una nueva revolución en las ciencias médicas, los cuales se han empleado para tratar cientos de enfermedades.

Recientemente, el costo de los antibióticos a nivel mundial ha disminuido drásticamente a un nivel que está al alcance de todas las personas en el mundo y no solo en países primermundistas.

Para la creación de un nuevo antibiótico sintético se necesita tener una alta eficacia contra bacterias patógenas y esta eficacia de las nuevas moléculas con potenciales antibióticos también llamadas "moléculas líder" depende del andamio químico de la molécula obtenida con nuevos objetivos y nuevos modos de acción. Sin embargo, estas "llamadas nuevas moléculas" rara vez han podido pasar por los ensayos clínicos (fases I, II y III).

En el contexto actual, la tasa de mortalidad debida a la resistencia antimicrobiana (RAM) es extremadamente alta y se espera que las muertes humanas causadas por las infecciones bacterianas aumenten de 700,000 muertes al año a más de 10 millones para el año 2050 y, por tanto, este problema ha puesto la vida humana en peligro.

La RAM provoca la propagación de diferentes enfermedades y se ha convertido en un grave problema de salud a nivel mundial, como lo mencione anteriormente. Sin embargo, el uso de la tecnología actual ha ayudado para realizar estudios in-silico, además de cribados de decenas de miles de cepas nuevas que probablemente codifiquen nuevos antibióticos novedosos, esto nos ha proporcionado un rayo de esperanza.

Esto también nos ha permitido generar rápidamente moléculas pequeñas con nuevos andamiajes químicos, como lo es en el caso de moléculas que inhiben a la enzima FABI en las bacterias. A pesar de los tremendos esfuerzos que se están realizando para descubrir nuevas "moléculas líderes" en las industrias farmacéuticas, se ha obtenido un éxito muy bajo en la obtención y catalogación de nuevas familias de compuestos que podrían servir como "balas mágicas" y ayudarnos a detener un aumento de bacterias patógenas resistentes a diversos antibióticos.

Por ello la necesidad de recapitular la mayor información posible al respecto de este tema, ya que al tratarse un problema de salud mundial es importante tratar de ayudar a la investigación de alguna u otra manera.

Por tanto, el objetivo de este trabajo monográfico de actualización es recapitular información sobre los antibióticos, es decir una parte de su historia y su actualidad; para después informar sobre la resistencia antimicrobiana también llamada RAM y sus efectos adversos hacia la humanidad. Por último se informará sobre un nuevo

método de ataque a las bacterias el cual consiste en la inhibición de la enzima FABI, la cual es crucial en la vida de las bacterias.

Esperando que la información recapitulada sea de utilidad para la síntesis de los compuestos mencionados como posibles antimicrobianos en un futuro no muy lejano.

1. ANTIMICROBIANOS

Los antibióticos o antimicrobianos son sustancias químicas capaces de inhibir o disminuir el crecimiento de los microorganismos.¹ En sus inicios, los antibióticos se obtenían a partir de la fermentación de cultivos de bacterias u hongos en condiciones adecuadas. Hoy en día, los antibióticos sintéticos y semisintéticos se preparan utilizando diferentes metodologías químicas. Estas sustancias se consideran una parte esencial de la medicación para preservar la salud humana y animal, además de utilizarse para mejorar la producción agrícola.¹

1.1 BREVE HISTORIA DE LOS ANTIMICROBIANOS

El desarrollo de fármacos antiinfecciosos fue iniciado por Paul Ehrlich, quien sintetizó a la arsfenamina comercializado con el nombre de salvarsán (Figura 1), en 1909. Pocos meses después de su descubrimiento, fue el primer fármaco a base de arsénico que se utilizó ampliamente para tratar la sífilis (aunque se utilizaban diversos remedios naturales para tratar infecciones desde tiempos ancestrales).²

¹ Lewis, K. (2007). Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature Reviews. Microbiology*, 5, 48–56.

² Gelpi, A.; Gilbertson, A.; Tucker, J.D. Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. *Sex. Transm. Infect.* 2015, 91, 68–75.

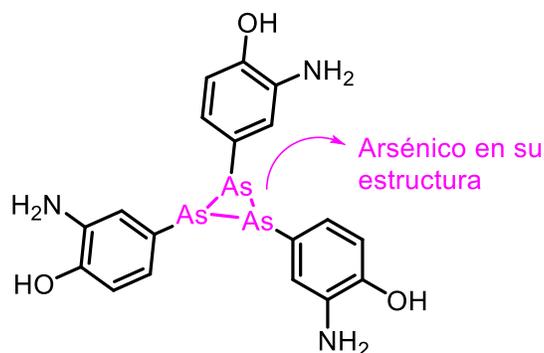


Figura 1. Estructura molecular del primer antibiótico a base de arsénico comercializado con el nombre: “Salvarsán”.

El salvarsán demostró ser efectivo para erradicar a la espiroqueta *Treponema pallidum*; sin embargo, sus efectos secundarios hicieron que se reemplazara por el profármaco de la sulfonamida Prontosil (Figura 2), descubierta por Gerhard Domagk. Domagk continuó el trabajo de P. Ehrlich sobre el estudio de las sulfonamidas, fármacos que fueron los primeros antimicrobianos efectivos de amplio espectro para uso clínico, pero que luego fueron reemplazados por la penicilina. ²



Figura 2. Estructura molecular del antibiótico prontosil.

Años más tarde, se suscitó un acontecimiento que marcó un parteaguas en el control de enfermedades bacterianas y por el cual Alexander Fleming es mundialmente conocido. Fleming descubrió fortuitamente a la penicilina en 1928, proveniente del hongo llamado *Penicillium notatum* (Figura 3) quien trabajaba en experimentos sobre el virus de la influenza. ³

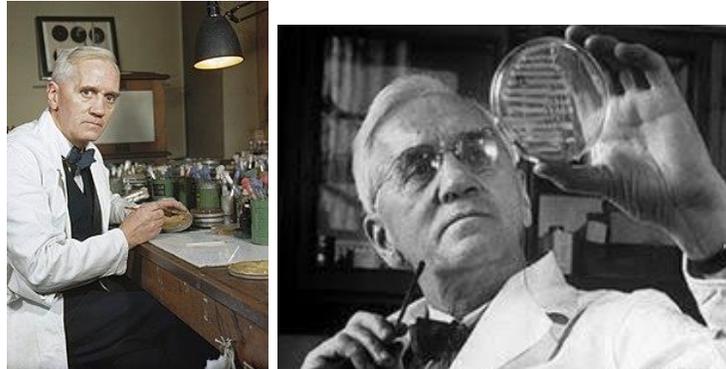


Figura 3. Alexander Fleming.

Este descubrimiento provocó una revolución en el área de la medicina. Por ejemplo, en la década de 1920, la población fue víctima de enfermedades potencialmente mortales causadas principalmente por distintas especies de estafilococos. Sin embargo, la penicilina demostró ser efectiva para suprimir la propagación de estos patógenos, y en general, ayudó a controlar las infecciones bacterianas durante décadas. ⁴

³ Alharbi, S. A., Wainwright, M., Alahmadi, T. A., Salleh, H. B., Faden, A. A., & Chinnathambi, A. (2014). What if Fleming had not discovered penicillin? *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21, 283–293.

⁴ Tan, S. Y., & Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Medical Journal*, 56, 366–367.

Aunque la penicilina fue descubierta en 1928, fue hasta una década después, en 1938, que los científicos Howard Walter Florey y Ernst Chain elucidaron su estructura química (Figura 4). Por este descubrimiento –tan relevante en la medicina como auxiliar en el control de enfermedades infecciosas– estos científicos fueron galardonados en 1945 con el premio Nobel de medicina (Figura 5).⁵

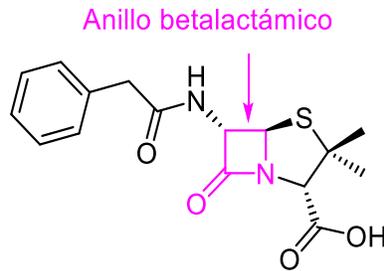


Figura 4. Estructura química de la penicilina G.



Figura 5. Howard Walter Florey (izquierda) y Ernst Chain (derecha).

Pocos años después del descubrimiento de la penicilina, en la década de 1930, se descubrieron otros antibióticos. Dicho suceso incitó a los médicos e investigadores a creer en la erradicación de la propagación de patógenos bacterianos e inauguró lo que se conoce como la *era dorada de los antibióticos*.⁶

⁵ Magic, Z. (2009). The Nobel prize in physiology or medicine 1945. *Vojnosanitetski Pregled*, 66, 861.

Un ejemplo de este auge fue el realizado por Selman Waksman, premio Nobel de medicina de 1952, (Figura 6), quién junto con su estudiante de doctorado Albert Schatz, descubrieron al antibiótico estreptomina. Este aminoglucósido resulta eficaz contra *Mycobacterium tuberculosis*, agente causal de la tuberculosis, en combinación con isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Durante sus investigaciones examinaron sistemáticamente diferentes microorganismos del suelo y descubrieron que los actinomicetos eran la mayor proporción. Esta plataforma de detección denominada "plataforma Waksman" implica la preparación de extractos de cultivo de actinomicetos colocados en un papel filtro sobre un organismo de prueba y la observación de su comportamiento inhibitorio. Desde ese período hasta ahora se han desarrollado muchos antibióticos, sin embargo, el descubrimiento de antibióticos nuevos ha disminuido considerablemente. ⁶

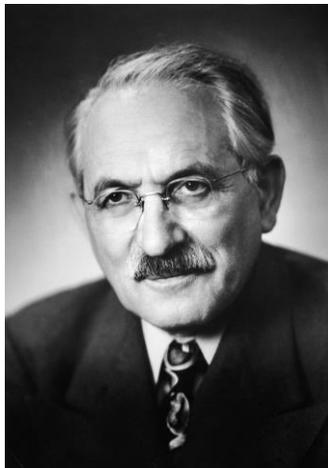


Figura 6. Selman Abraham Waksman.

⁶ Zhang, Y. (2005). The magic bullets and tuberculosis drug targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 529–564.

Sin embargo, debido a la exposición continua y no regulada de dosis subletales de penicilina y otros fármacos, las bacterias han evolucionado gradualmente, disminuyendo así el efecto de estos antibióticos.⁷ Este fenómeno se conoce como **resistencia a los antimicrobianos (RAM)** y su carencia de control pone un serio reto a los sistemas de salud a nivel mundial. ⁷

2. CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS (RAM)

Las mutaciones en los genes (cambios en el par de bases nitrogenadas o modificaciones en la estructura cromosómica) o la incorporación de genes de resistencia ajenos al genoma nativo a través de la transferencia horizontal (Figura 7), hicieron que los patógenos adquirieran resistencia. Esto generó que los antibióticos de esa época se volvieran obsoletos.⁸

La resistencia de las bacterias infecciosas contra uno o varios antibióticos se disparó a partir de las causas mencionadas y se considera como una crisis global de salud.⁹ Si bien la resistencia a los antimicrobianos es un proceso de selección natural, se ha exacerbado en las últimas décadas por diversos motivos antropológicos, las cuales se describen a continuación. ⁹

⁷ Ligon, B. L. (2004). Penicillin: Its discovery and early development. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 15, 52–57.

⁸ Ling, L. L., Schneider, T., Peoples, A. J., Spoering, A. L., Engels, I., Conlon, B. P., et al. (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 517, 455–459.

⁹ Bebbington, C., & Yarranton, G. (2008). Antibodies for the treatment of bacterial infections: Current experience and future prospects. *Current Opinion in Biotechnology*, 19, 613–619.

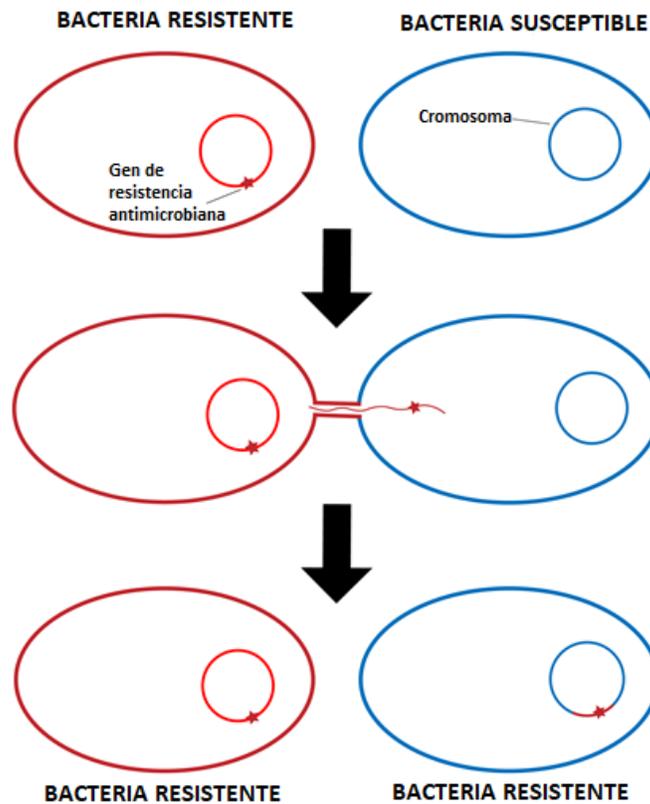


Figura 7. Representación de la transferencia horizontal de genes realizada por bacterias, por medio del proceso de transformación.

2.1 USO IRRACIONAL

En el año de 1945, Alexander Fleming advirtió sobre el uso excesivo de antibióticos cuando mencionó que “el público demandará el producto, entonces comenzará una era de abusos”. Está ampliamente documentado que el uso irracional de antibióticos provoca resistencia a los antibióticos.⁴

En países en vías de desarrollo, los antibióticos están disponibles sin receta médica (Se estima que un 40% de antibióticos vendidos), lo cual se ha exacerbado con las compras en línea sin la necesidad de mostrar receta.¹⁰

2.2 PRESCRIPCIÓN INAPROPIADA

La prescripción inadecuada es una de las principales razones de resistencia. Ocasionalmente, la elección del fármaco o la duración de la terapia no es adecuada en el 30% a 50% de los casos. Esto se suma al hecho de que la mayoría de los pacientes no finalizan el tratamiento con antibióticos.¹⁰

Como resultado, se generan alteraciones genéticas y mutagénesis. Aunado a esto, el uso indiscriminado de varios antibióticos, su combinación o rápido recambio aumenta la resistencia de los patógenos y aumenta la virulencia. De hecho, en la actualidad la primera y segunda generación de antibióticos han caído en desuso, mientras que para enfermedades críticas se utilizan los antibióticos de tercera y cuarta generación.¹¹

2.3 EXCESO DE USO EN AVES DE CORRAL, PESCA Y GANADERÍA

A partir del año de 1950, comenzó el uso de antibióticos como promotor del crecimiento en las granjas avícolas, mientras que en el caso de la piscicultura, se administran antibióticos en el agua, lo que ayuda a conducir a la transmisión de

¹⁰ Alanis, A. J. (2005). Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era? Archives of Medical Research, 36, 657–665.

resistencia entre microorganismos. Los veterinarios, mataderos y agricultores, quienes están en estrecho contacto con los animales, también son un medio transmisor de la resistencia a los antibióticos. ¹¹

2.4 SOBREPoblación

La sobrepoblación es una de las principales razones de la resistencia a los antibióticos. Un país como México, donde la población es de casi 130 millones de personas, cuenta con muchos problemas higiénicos, como la falta de disponibilidad de un sistema de salud adecuado, alimentos inocuos, agua purificada o un sistema de drenaje adecuado. Gran parte de la población es incapaz de contar o mantener estándares de salud de calidad, estas condiciones suman a la problemática de resistencia a los antibióticos. ¹²

3. MECANISMOS DE LAS BACTERIAS PARA LOGRAR RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Los antibióticos actúan específicamente sobre blancos biológicos para ejercer su efecto farmacológico, lo cual se denomina **mecanismo de acción**. Para contrarrestar este efecto, las bacterias emplean su propio arsenal de estrategias para evadir, eliminar o atenuar el efecto de los antimicrobianos (Figura 8). Por ejemplo, las bacterias Gram negativas resisten una gran cantidad de antibióticos

¹¹ Wright, G.D. (2010) Q&A: antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? BMC Biol. 8, 100-108

¹² Ventola, C. L. (2015a). The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. P&T, 40, 260–268.

debido a su pared celular adicional, la cual disminuye la permeabilidad del fármaco al interior de la célula. ¹²

Estos mecanismos se pueden dividir en:

- Inactivación metabólica de antibióticos (por ejemplo, en el caso de β -lactamasas).
- Modificación del blanco biológico (por ejemplo, la mutación en la proteína ribosómica 30S RpsL confiere resistencia a la estreptomicina).
- Secuestro del fármaco.
- Disminución de la permeabilidad del fármaco (ensanchamiento de la pared celular).
- Expulsión del antimicrobiano por bombas de eflujo (por ejemplo, linezólido expulsado por la bomba AcrAB-TolC).

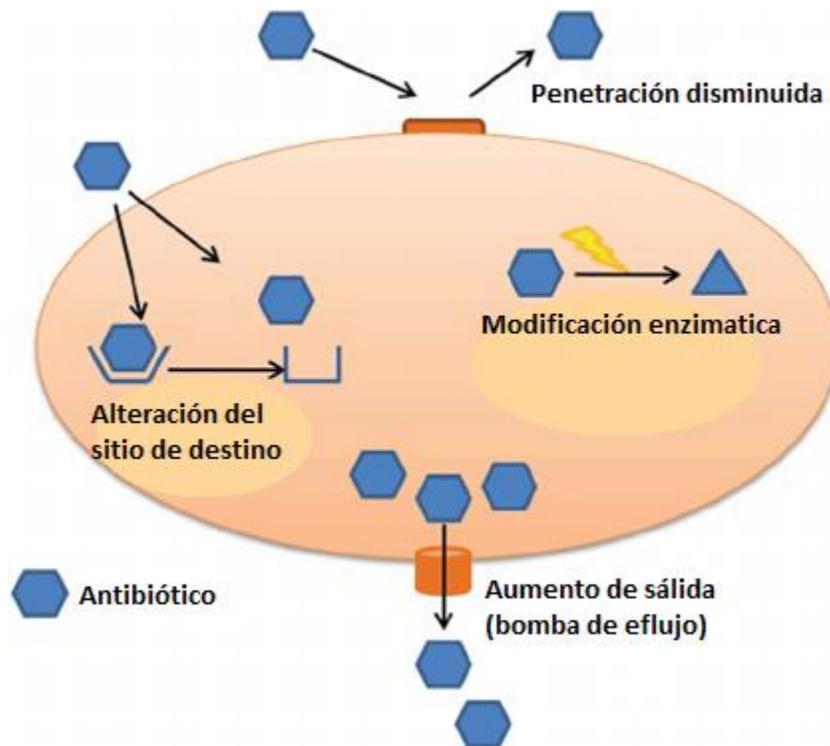


Figura 8. Diferentes tipos de mecanismos para obtener resistencia antimicrobiana.

3.1 RESISTENCIA POR MAYOR FLUJO DE SALIDA DEL ANTIBIÓTICO

Uno de los principales ejemplos en la resistencia microbiana es cuando, el acceso al objetivo puede verse disminuido por un mayor flujo de salida, esto sucede a través de una mayor actividad de la bomba de flujo de salida o una disminución del flujo de entrada, esto a través de la regulación a la baja o mutación de las porinas.¹³

¹³ Sun, J. et al. (2014) Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 453, 254–267

3.2 RESISTENCIA POR MODIFICACIÓN DE DIANA DE ENTRADA

La modificación de la diana mediante mutación o modificación postraducciona evita la unión de antibióticos. Finalmente, los propios antibióticos pueden destruirse o modificarse dentro de la célula.¹⁴

3.3 RESISTENCIA POR MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA

Las enzimas juegan un papel vital en muchos de estos procesos. Por ejemplo, uno de los grupos de enzimas de resistencia a antibióticos más relevantes y prevalentes clínicamente son las hidrolasas que inactivan los antibióticos β -lactámicos: cefalosporinas (Figura 9), penicilinas y carbapenémicos. Las modificaciones de fármacos catalizadas por quinasas, acetiltransferasas y nucleotidiltransferasas también son comunes y están particularmente asociadas con antibióticos aminoglucósidos. Estos elementos de resistencia surgieron poco después de la introducción de los antibióticos y actualmente circulan ampliamente en la clínica y el medio ambiente.¹⁵

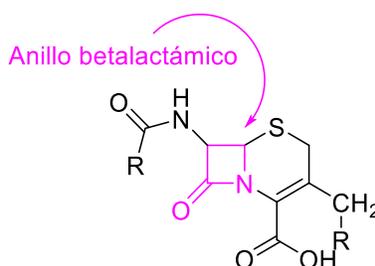


Figura 9. Estructura molecular general del antibiótico cefalosporina.

¹⁴ Okada, B. K., & Seyedsayamdost, M. R. (2017). Antibiotic dialogues: Induction of silent biosynthetic gene clusters by exogenous small molecules. *FEMS Microbiology Reviews*, 41, 19–33.

¹⁵ Wright, G.D. (2010) Q&A: antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol.* 8, 123

Una colección de enzimas que están aumentando en importancia clínica modifican las dianas moleculares de los antibióticos. ¹⁶

Existe una comprensión cada vez mayor de los mecanismos moleculares de las enzimas modificadoras de la diana, lo que ofrece orientación durante el desarrollo de fármacos de nueva generación que puedan superar estas estrategias de resistencia. Esta revisión destaca las enzimas implicadas en la modificación de la diana de algunos antibióticos y analiza las estrategias contemporáneas para superar los mecanismos de resistencia. ¹⁷

En particular, la resistencia a los antibióticos glucopéptidos y polimixinas se manifiesta a través de la actividad de enzimas que alteran químicamente los elementos de la pared celular necesarios para la unión del antibiótico. Otra clase emergente de enzimas modificadoras de la diana son las metiltransferasas que alteran los elementos del ARNr en el ribosoma, lo que confiere resistencia a los antibióticos aminoglucósidos, lincosamida (Figura 10), estreptogramina (Figura 11), macrólidos y oxazolidinonas (Figura 12). ¹⁸

¹⁶ De Pascale, G. and Wright, G.D. (2010) Antibiotic resistance by enzyme inactivation: from mechanisms to solutions. *ChemBioChem* 11, 1325–1334.

¹⁷ O'Neill, J., (2014). Review on antimicrobial resistance antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance.

¹⁸ Butler, M.S. et al. (2014) Glycopeptide antibiotics: back to the future. *J. Antibiot. (Tokyo)* 67, 631–644

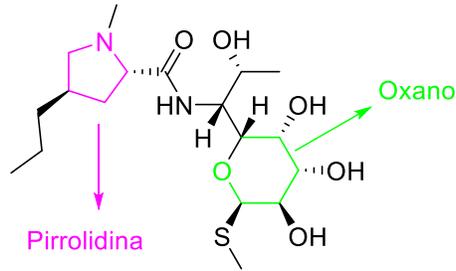


Figura 10. Estructura molecular del antibiótico lincosamida.

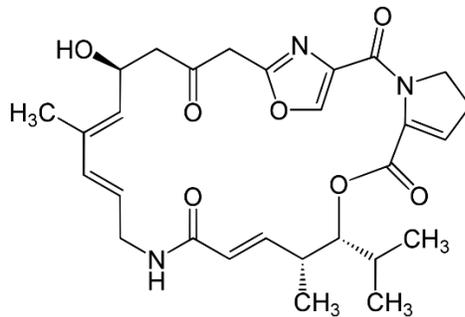


Figura 11. Estructura molecular del antibiótico estreptogramina.

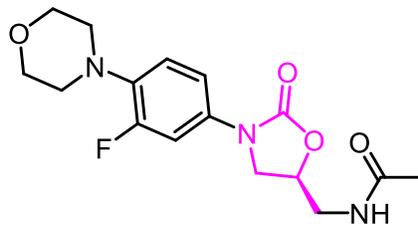


Figura 12. Estructura molecular general de los antibióticos oxazolidinonas.

Los glucopéptidos (Figura 13) son una familia de antibióticos naturales y semisintéticos que comprenden un andamio heptapéptidico tricíclico o tetracíclico, que está modificado con grupos glicosilo y, en el caso de los lipoglicopéptidos, una cola lipófila. Estos antibióticos actúan en la parte externa de la membrana celular,

uniéndose al terminal *D*-Ala-*D*-Ala del lípido II y finalmente bloquean la síntesis de peptidoglicano.¹⁹

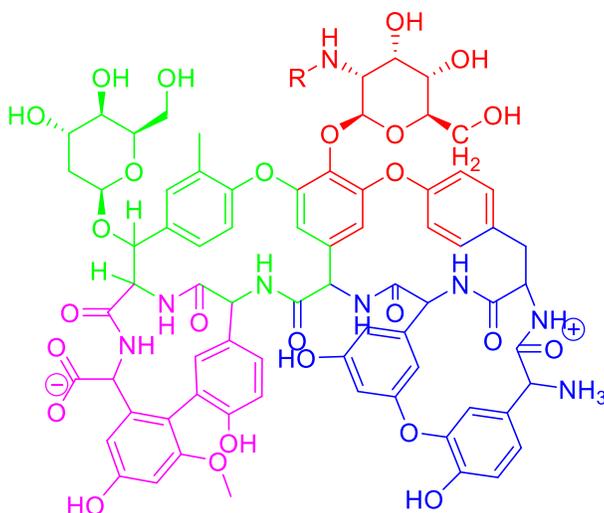


Figura 13. Estructura molecular general de los antibióticos glucopéptidos.

4. LA VANCOMICINA COMO ANTIBIÓTICO

El primer antibiótico glucopéptido introducido en la clínica fue la vancomicina (Figura 14) en 1958. La vancomicina se utilizó como terapia alternativa para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina. Sin embargo, la aprobación secuencial de una variedad de antibióticos β -lactámicos de nueva generación con perfiles farmacológicos y de toxicidad superiores llevó a la designación de la vancomicina como "fármaco de último recurso".²⁰

¹⁹ Davies, J., Spiegelman, G. B., & Yim, G. (2006). The world of subinhibitory antibiotic concentrations. *Current Opinion in Microbiology*, 9, 445–453.

²⁰ Sievert, D.M. et al. (2008) Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clin. Infect. Dis.* 46, 668–674.

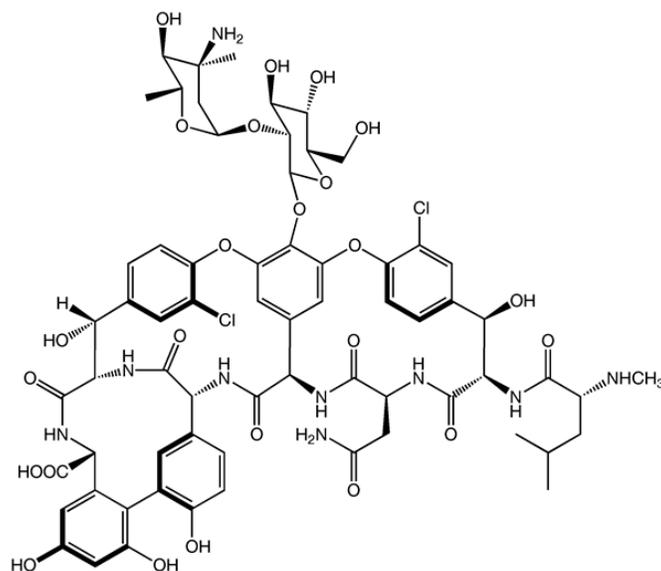


Figura 14. Estructura molecular del antibiótico vancomicina.

La vancomicina disfrutó de casi tres décadas de uso mínimo acompañado como resultado de poca resistencia. A fines de la década de 1980, comenzaron a surgir informes de enterococos resistentes al glicopéptido vancomicina y al lipoglicopéptido teicoplanina (Figura 15) en Europa occidental y, finalmente, en el este de Estados Unidos de América. ²¹

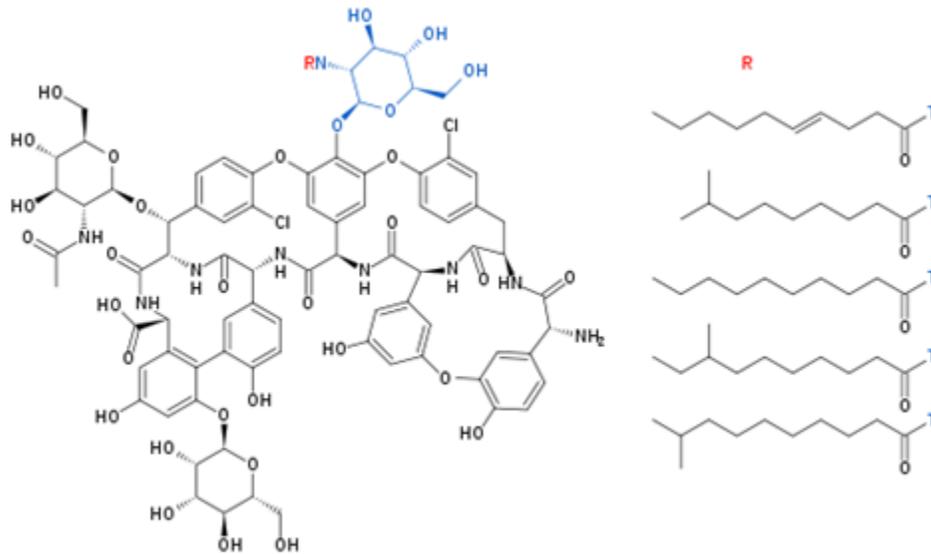


Figura 15. Estructura molecular del antibiótico teicoplanina.

Los enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) y *S. aureus* intermedio a vancomicina (VISA) son ahora un problema mundial en la atención médica, y los Centros de Control de Enfermedades en los Estados Unidos de América denominan estos patógenos como una seria preocupación.²¹

La resistencia a la vancomicina es el resultado de la modificación del tallo pentapéptido del lípido II. Específicamente, el residuo terminal de D-alanina se reemplaza con el D-lactato isostérico.²²

Esta modificación conduce a una pérdida concomitante de un donante de enlace de hidrógeno en el péptido y la introducción de repulsión electrostática entre el

²¹ Sieradzki, K. and Tomasz, A. (2003) Alterations of cell wall structure and metabolism accompany reduced susceptibility to vancomycin in an isogenic series of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.* 185, 7103–7110.

glicopéptido y el tallo del péptido, reduciendo la afinidad de la vancomicina por el péptido en 1000 veces.²²

A diferencia de los enterococos, la resistencia a la vancomicina en *S. aureus* sigue siendo relativamente poco común. En cambio, con frecuencia surgen reducciones modestas en la susceptibilidad a los medicamentos durante la terapia prolongada y conducen al fracaso repetido del tratamiento.²³

Los primeros aislamientos de *S. aureus* que mostraron fenotipos de resistencia a la vancomicina de alto nivel [clasificados como cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (VRSA)] se identificaron a principios de la década de 2000; desde entonces, se han aislado un total de 52 cepas de VRSA de todo el mundo.²³

5. POLIMIXINAS COMO ANTIBIÓTICO

Hasta la fecha, las polimixinas son los únicos antibióticos de uso clínico que se dirigen a los lipopolisacáridos (Figura 16), que son la principal estructura en la membrana bacteriana.²⁴

²² Ahmed, M.O. and Baptiste, K.E. (2018) Vancomycin-resistant enterococci: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. *Microb. Drug Resist.* 24, 590–606.

²³ Ahmed, M.O. and Baptiste, K.E. (2018) Vancomycin-resistant enterococci: a review of antimicrobial resistance mechanisms and perspectives of human and animal health. *Microb. Drug Resist.* 24, 607-609.

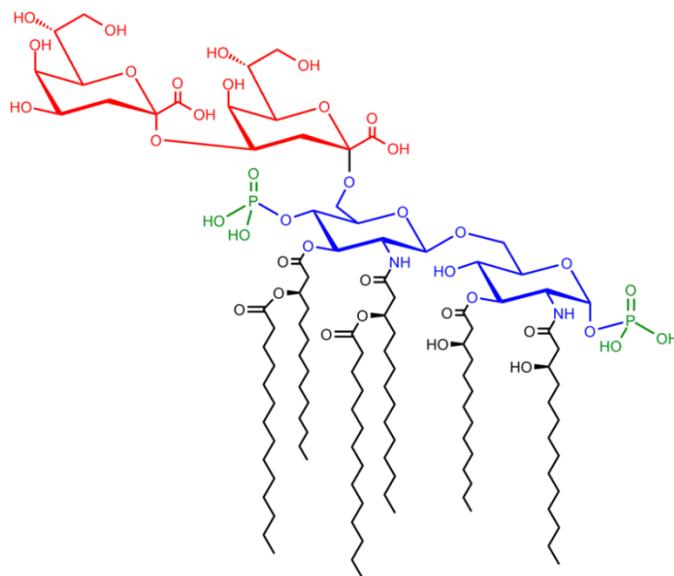


Figura 16. Ejemplo de estructura molecular del lipopolisacárido (KDO2).

Las polimixinas son una familia de heptapéptidos catiónicos cíclicos que poseen una cadena lateral de tripéptidos acilados. Estos polipéptidos se unen con alta afinidad al componente lípido A del lipopolisacárido, desplazando el calcio y el magnesio para desestabilizar la membrana externa. ²⁴

Al unirse al lipopolisacárido, la cadena de acilo se inserta en la membrana celular y la muerte celular se produce a través la lisis de la célula, la mezcla de las membranas interna y externa, además la generación de especies reactivas de oxígeno. ²⁴

La polimixina B (Figura 17) y la colistina o polimixina E (Figura 18) fueron aprobadas mundialmente para uso clínico a principios de la década de 1960. Sin embargo,

debido a su neuro y nefrotoxicidad, se archivaron en la década de 1970 a favor de opciones más seguras.²⁴

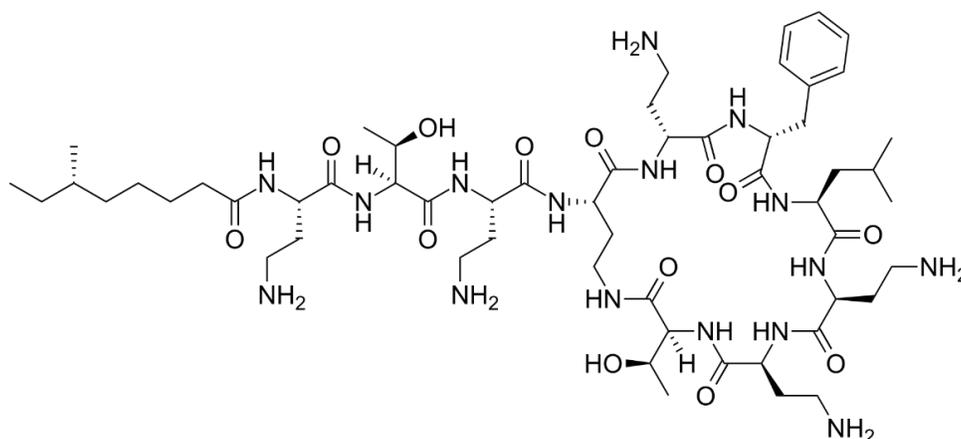


Figura 17. Estructura molecular del antibiótico polimixina B.

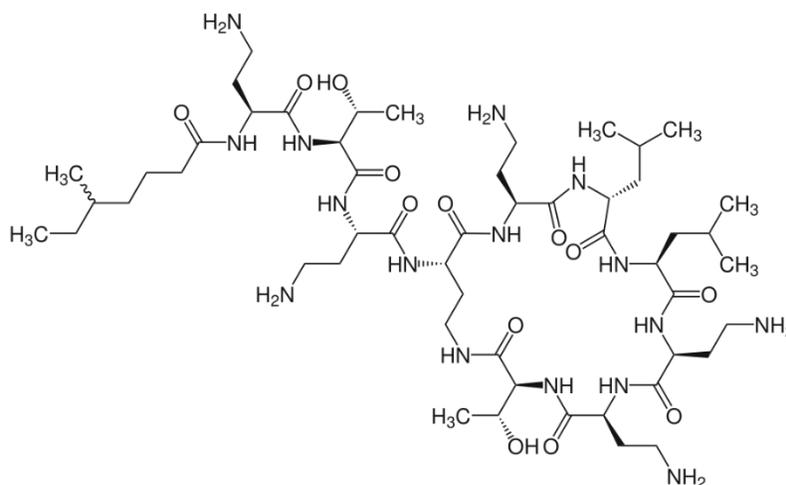


Figura 18. Estructura molecular del antibiótico colistina.

Paralelamente a la historia de la vancomicina, los casos de resistencia a la polimixina fueron raros hasta el aumento del uso de colistina en la década de 1990 para combatir infecciones resistentes a múltiples fármacos. A partir de 2015, la resistencia a la polimixina se ha identificado de forma heterogénea en todo el

mundo, (10% hasta el 94%). La resistencia a la polimixina puede surgir de la modificación de lipopolisacáridos, sobreexpresión de bombas de salida o sobreproducción de polisacárido en cápsula. La modificación de lipopolisacáridos mediada por enzimas es el más frecuente de los mecanismos de resistencia.²⁴

Debido a su fácil movilización entre patógenos resistentes a múltiples fármacos, MCR-1 siendo el primer mecanismo conocido de transmisión relacionada con la transferencia horizontal a través del plásmido (este gen confiere resistencia a colistina) por este motivo ha sido un punto focal para los esfuerzos para combatir la resistencia a la polimixina.²⁵

La reciente caracterización estructural del dominio periplásmico de MCR-1 ha llevado a esfuerzos para desarrollar inhibidores de moléculas pequeñas de la enzima. Zhou y colaboradores demostraron que los compuestos pterostilbeno (Figura 19) y osthol (Figura 20) aumentan la actividad de las polimixinas contra varias *Enterobacteriaceae* de una manera dependiente de MCR-1.²⁵

²⁴ Kahne, D. et al. (2005) Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem. Rev.* 105, 449–455

²⁵ Zhou, X., Luo, L., Dressel, W., Shadier, G., Krumbiegel, D., Schmidtke, P., et al. (2008). Cordycepin is an immunoregulatory active ingredient of *Cordyceps sinensis*. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36, 967–980.

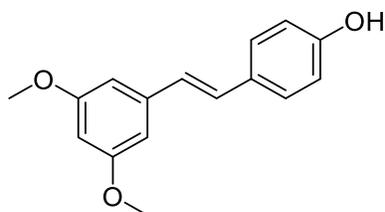


Figura 19. Estructura molecular del compuesto pterostilbeno.

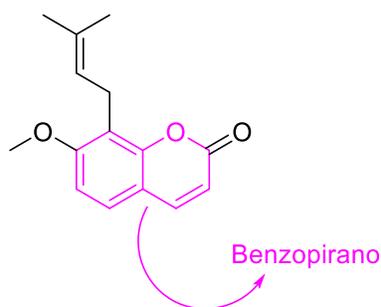


Figura 20. Estructura molecular del compuesto osthol.

Sin embargo, queda por determinar si estos compuestos inhiben directamente MCR-1. Lan y colaboradores posteriormente identificaron compuestos con el núcleo de 1-fenil-2-(fenilamino)-etanona (Figura 21) que potencian el efecto de la colistina contra *E. coli* positiva para MCR-1 mediante la unión directa de la enzima. ²⁵

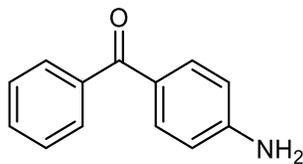


Figura 21. Estructura molecular del compuesto 1-fenil-2-(fenilamino)-etanona.

El compuesto se optimizó mediante la adición de un grupo carboxilo y un grupo *n*-octilo al grupo 2-fenilamino y al grupo 1-fenilo, respectivamente (Figura 22); El análisis *in silico* sugiere que el grupo *n*-octilo se une profundamente en la cavidad del sitio activo, mientras que el grupo carboxilo crea enlaces de hidrógeno con los aminoácidos glutamato/treonina esenciales para la catálisis (Glu 246 y Thr 285).²⁵

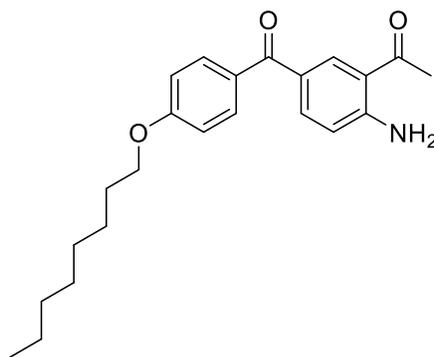


Figura 22. Estructura molecular del compuesto 1-fenil-2-(fenilamino)-etanona optimizado.

6. ANTIBIÓTICOS DIRIGIDOS HACIA EL RIBOSOMA

Los antibióticos dirigidos a los ribosomas se encuentran entre los más diversos, con ocho clases químicas distintas en uso clínico. Estos antibióticos se dirigen a regiones diferentes y, a veces, superpuestas del ribosoma, inhibiendo así varios pasos de la traducción de proteínas.²⁶

²⁶ Lopatniuk, M., Myronovskyi, M., Nottebrock, A., Busche, T., Kalinowski, J., Ostash, B., et al. (2019). Effect of “ribosome engineering” on the transcription level and production of *S. albus* indigenous secondary metabolites. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 7097–7110.

Las bacterias han desarrollado resistencia a muchos de estos antibióticos a través de la modificación del ribosoma, por ejemplo, a través de la metilación del ARNr. La metilación de nucleótidos estratégicos en el sitio de unión del antibiótico debilita su unión a través de choques estéricos con el nucleótido modificado. ²⁶

Dado que algunos antibióticos comparten sitios de unión parcialmente superpuestos, la metilación de un solo nucleótido (Figura 23) puede resultar en resistencia a múltiples clases de antibióticos. ²⁶

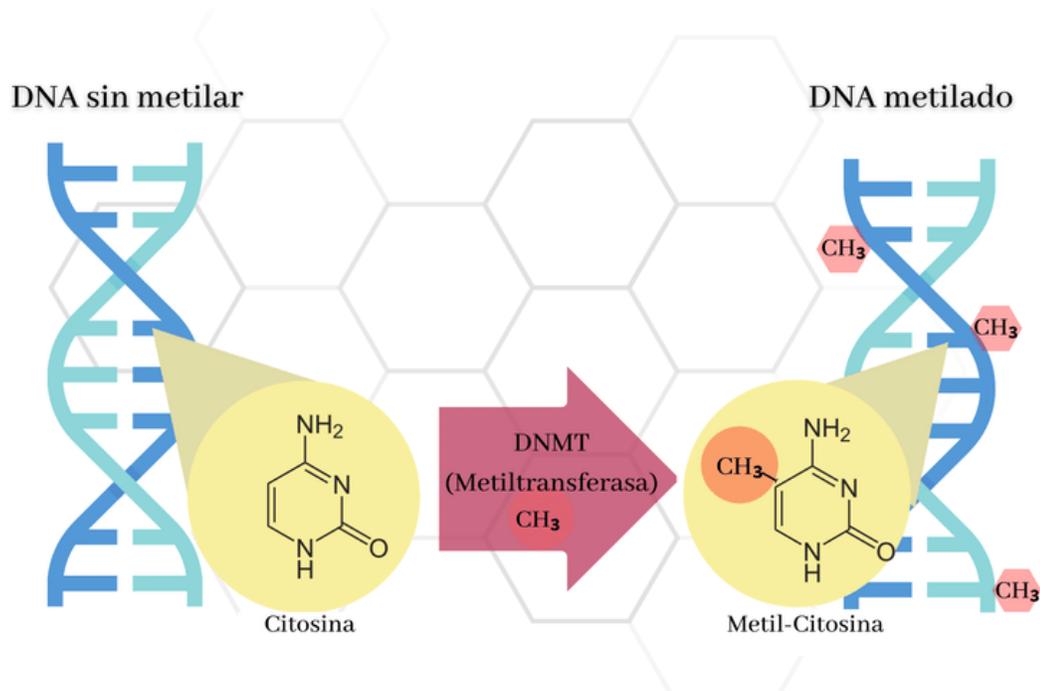


Figura 23. Representación gráfica del proceso de metilación.

Todas las metiltransferasas de ARNr conocidas utilizan el donante S-adenosil-L-metionina (SAM) para metilar la base nitrogenada. Sin embargo, estas enzimas utilizan diferentes mecanismos químicos para catalizar la reacción dependiendo de la naturaleza del átomo que se va a alquilar.²⁷

A diferencia de las *N*-metiltransferasas y las 2'-*O*-metiltransferasas, las SAM metiltransferasas requieren la generación de un radical libre para metilar carbonos relativamente inertes. Hasta la fecha, solo una metiltransferasa SAM de un solo radical (Cfr) está asociada con la resistencia a los antibióticos.²⁸

La metilación del ARNr 23S confiere resistencia contra diez clases de antibióticos diferentes según la ubicación y combinación de los sitios de metilación. En muchos casos, una sola metilación puede causar resistencia a múltiples clases de antibióticos debido a la superposición en sus sitios de unión.²⁸

7. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS POR PÉRDIDA DE METILACIÓN

En algunos casos, la resistencia puede ocurrir a través de la pérdida de metilación endógena. Los antibióticos de la familia de tuberactinomicinas como lo son:

²⁷ Bebbington, C., & Yarranton, G. (2008). Antibodies for the treatment of bacterial infections: Current experience and future prospects. *Current Opinion in Biotechnology*, 19, 613–619.

²⁸ Lopatniuk, M., Myronovskyi, M., Nottebrock, A., Busche, T., Kalinowski, J., Ostash, B., et al. (2019). Effect of “ribosome engineering” on the transcription level and production of *S. albus* indigenous secondary metabolites. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 7111–7118.

enviomicina (Figura 24), capreomicina (Figura 25) y viomicina (Figura 26) se unen en la interfaz de las subunidades 30S y 50S en el ribosoma intacto, y se requiere la metilación de ribosa de 16S rRNA C1409 y 23S rRNA C1920 para su actividad antibacteriana.²⁹

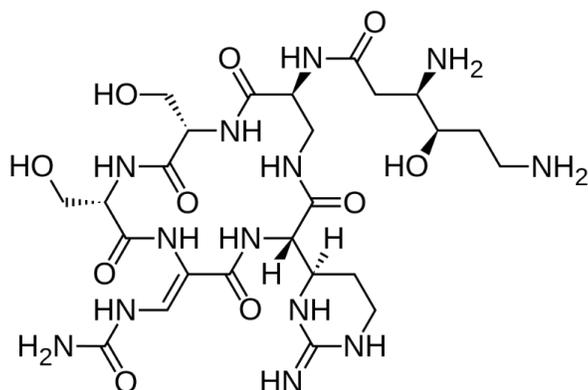


Figura 24. Estructura molecular del antibiótico enviomicina.

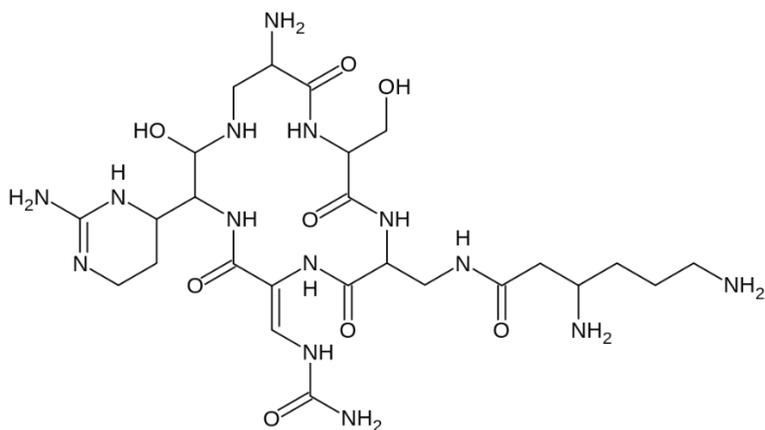


Figura 25. Estructura molecular del antibiótico capreomicina.

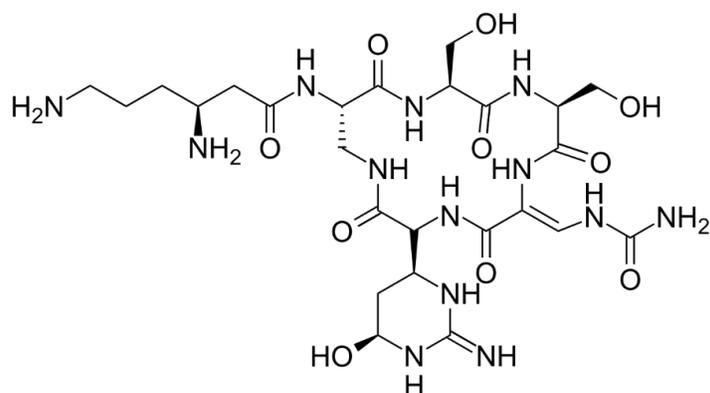


Figura 26. Estructura molecular del antibiótico viomicina.

Las mutaciones en el gen *tlyA* dan como resultado la pérdida de metilaciones y la generación de resistencia a la capreomicina (Figura 25) en *Mycobacterium tuberculosis*. En otro ejemplo, la inactivación del gen *KsgA* suprime la metilación de A1518 y A1519 en el ARNr 16S, lo que conduce a un nivel bajo de resistencia a la kasugamicina (Figura 27).²⁹

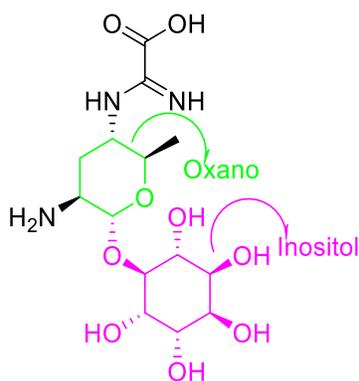


Figura 27. Estructura molecular del antibiótico kasugamicina.

²⁹ Kerns, R. et al. (2000) The role of hydrophobic substituents in the biological activity of glycopeptide antibiotics. J. Am. Chem. Soc. 122, 12608–12609.

Dado que la metilación generalmente causa resistencia por choques estéricos con el antibiótico, una estrategia para superar este mecanismo es diseñar antibióticos que eviten al nucleótido metilado. El tedizólid (Figura 28), recientemente aprobado, fue diseñado con un sustituyente C5 más corto en su anillo de oxazolidinona en relación con su predecesor linezólid (Figura 29).²⁹

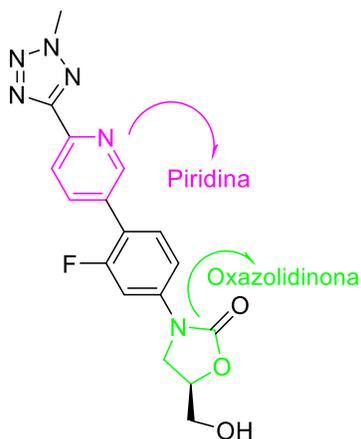


Figura 28. Estructura molecular del antibiótico tedizolid.

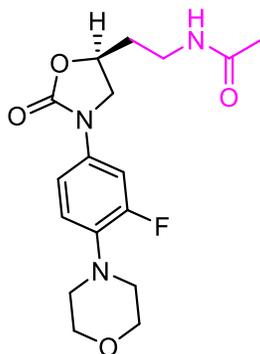


Figura 29. Estructura molecular del antibiótico linezolid predecesor del tedizolid (en color rosa se representa la cadena más larga con la que cuenta en la posición C5 en comparación a la cadena del tedizolid).

8. PROBLEMAS GENERADOS POR LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Uno de los mayores riesgos para la salud que se acrecentarán durante el siglo XXI es la resistencia a los antimicrobianos. El aumento de cepas de microorganismos patógenos resistentes a múltiples fármacos eleva la amenaza de la era posterior a los antibióticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) priorizó una lista de los patógenos resistentes a los antimicrobianos más alarmantes en la actualidad (Tabla 1).³⁰

La resistencia a los antibióticos es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. Básicamente, es un tipo específico de resistencia a los medicamentos causada por la mutación genética de microorganismos como resultado de diferentes factores como la exposición a los rayos UV, la exposición a agentes químicos y otros factores diferentes. Esta resistencia a los antibióticos representa una amenaza significativa para la humanidad, siendo la segunda causa principal de muerte en humanos en todo el mundo solo por debajo del cáncer.³¹

El descubrimiento de antibióticos se redujo drásticamente y, durante las últimas dos décadas, no se han lanzado nuevos antibióticos en el mercado mundial. En un momento en que nuestra necesidad de nuevos antibióticos se ha intensificado de gran manera, ya nos estamos quedando sin ellos y nuestros esfuerzos y enfoques de alto rendimiento invertidos para encontrar uno nuevo han demostrado ser nulos.

³⁰ World Health Organization, 2017. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis, Essential medicines and health products. World Health Organization.

³¹ Brown, D. (2015). Antibiotic resistance breakers: Can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? Nature Reviews. Drug Discovery, 14, 808–812.

Tabla 1. Patógenos de alta prioridad según lo informado por la OMS (2017).

PRIORIDAD	ORGANISMO	RESISTENCIA
Global	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MDX/XDR
Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos
Crítica	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos
Crítica	<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenémicos y cefalosporina
Alta	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
Alta	<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina y vancomicina
Alta	<i>Helicobacter pylori</i>	Claritromicina
Alta	<i>Campylobacter sp.</i>	Fluoroquinolonas
Alta	<i>Salmonella sp.</i>	Fluoroquinolonas
Alta	<i>Neisseria sp.</i>	Cefalosporinas y fluoroquinolonas
Media	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
Media	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
Media	<i>Shigella sp.</i>	Fluoroquinolonas

MDR: multirresistente (isoniazida, rifampicina); XDR: extremadamente resistente a fármacos (isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas y otros).

Esta lamentable situación ha provocado aún más el brote de enfermedades y ha permitido que los patógenos provoquen la muerte de una alta cantidad de vidas humanas y animales. Sin embargo, el uso de tecnologías avanzadas junto con robustas simulaciones computacionales ha ayudado mucho a identificar nuevas

clases de compuestos. De esta manera solo en el año 2019, Pew Charitable Trusts identificaron 42 antibióticos diferentes.³²

Recientemente, desde el año pasado, la propagación de la tuberculosis está creando una situación alarmante. Se ha descubierto que *Mycobacterium Tuberculosis*, el organismo causante de la tuberculosis, se ha vuelto resistente a la mayoría de los fármacos antituberculosos como la rifampicina (Figura 30), la isoniazida, etc. Este es un claro ejemplo de cómo enfermedades controladas previamente están retornando, volviendo más complicado su control y atención.³³

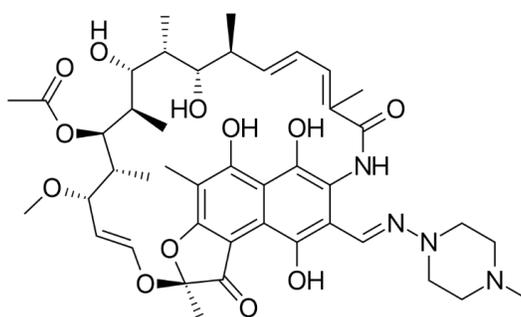


Figura 30. Estructura molecular del antibiótico rifampicina.

9. ESCENARIO ECONÓMICO GLOBAL ANTE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

En las industrias farmacéuticas, el desarrollo de nuevos antibióticos se ha ralentizado esencialmente debido a la crisis económica. Entre las 18 empresas más

³² Nielsen, T. B., Brass, E. P., Gilbert, D. N., Bartlett, J. G., & Spellberg, B. (2019). Sustainable discovery and development of antibiotics—Is a nonprofit approach the future? *The New England Journal of Medicine*, 381, 503–505.

³³ Dugassa J; Shukuri N. (2017). “Review on antibiotic resistance and its mechanism of development”; *Journal of Health, Medicine and Nursing*”; 3 (1): 1-17.

grandes, 15 abandonaron el campo de los antibióticos. La mayoría de las empresas farmacéuticas redujeron su financiación para fines de investigación de antibióticos. La Oficina de Economía de la Salud de Londres informó que el valor actual neto (VPN) de los antibióticos es de solo 50 mil millones de dólares, mientras que mil millones de dólares se utilizan para enfermedades neuromusculares. Según la empresa farmacéutica líder, están más interesados en la sección de enfermedades crónicas porque estas investigaciones son más rentables.³⁴

En el informe reciente del grupo de coordinación interinstitucional sobre resistencia a los antimicrobianos en abril de 2019, muestra que en aproximadamente 3 décadas la resistencia a los antimicrobianos resultará en un shock económico mundial como la crisis financiera de 2008-2009.³⁴

Las enfermedades de resistencia a los medicamentos ya causan al menos 700,000 muertes en todo el mundo en un año. Pero la cifra podría aumentar a 10 millones de muertes por año a nivel mundial en 2050; generando un escenario alarmante para la humanidad. Alrededor de 2,4 millones de personas podrían morir entre 2015-2050 debido a la resistencia a los antibióticos en los países de ingresos altos, también mencionan que el costo de la atención médica y el costo de producción de alimentos también aumentaron, por eso la desigualdad de ingresos también aumentó y el mundo perderá un PIB anual del 3.8%. para 2050, de modo que el crecimiento económico también se desacelerará en la perspectiva económica

³⁴ Morgan D J; Okeke I N; Laxminarayan R; Perencevich E N; Weisenberg S. (2011). "Over-the-counter antimicrobial use around the world: a systematic review", *The Lancet Infectious Diseases*; 11 (9): 692-701.

mundial y 24 millones de personas se verán empujadas al nivel de pobreza para 2030.³⁴

11. NUEVA BÚSQUEDA DE ANTIMICROBIANOS

Debido a la extrema resistividad de los patógenos frente a los fármacos convencionales, existe una necesidad imprescindible de desarrollar nuevos fármacos terapéuticos. Sin embargo, debido a varias dificultades asociadas con la síntesis y canalización de nuevos antibióticos al mercado global, se ha demostrado que encontrar un compuesto antimicrobiano novedoso es mucho más complicado. Además, la eficacia de los antibióticos se está reduciendo en un tiempo más corto, lo que ha provocado que las empresas farmacéuticas no se muestren muy interesadas en desarrollar nuevos antibióticos y desvíen su atención hacia algo más redituable.³⁵

Esto se ha visto como una de las principales razones del fracaso en el descubrimiento de antibióticos desde hace algunas décadas; sin embargo, una excepción a esto es el desarrollo de antibióticos para la tuberculosis, que necesita más tiempo para su tratamiento. Las instituciones académicas y las industrias farmacéuticas han realizado enormes inversiones en el descubrimiento de moléculas líder que podrían actuar como una bala mágica contra las bacterias resistentes.³⁴

³⁵ Silver, L. L. (2011). Challenges of antibacterial discovery. *Clinical Microbiology Reviews*, 24, 71–109.

La identificación de nuevos agentes antimicrobianos plantea un desafío importante. Muchos de los fármacos actuales que están en desarrollo se señalan como derivados de clases existentes que pueden no ser capaces de abordar la resistencia en la mayoría de los casos, aunque es posible desarrollar algunos derivados que no presenten resistencia cruzada. Históricamente, los diferentes enfoques utilizados para seleccionar colecciones de moléculas pequeñas o productos naturales en busca de múltiples patógenos habían mostrado una baja tasa de éxito en la búsqueda de series adecuadas para medicamentos.³⁶

En un caso posterior, los enfoques para buscar el desarrollo funcional del fármaco han cambiado mucho. Por ejemplo, un trabajo reciente ha desarrollado modelos computacionales para predecir las propiedades fisicoquímicas de los compuestos para estudiar la relación estructura-actividad y así desarrollar un nuevo fármaco candidato contra *Escherichia coli*.³⁷

Esto sugiere que los modelos predictivos para otras especies resistentes a los fármacos podrían acelerar el desarrollo de nuevos fármacos con un diseño racional.³⁶

³⁶ Payne, D. J., Gwynn, M. N., Holmes, D. J., & Pompliano, D. L. (2007). Drugs for bad bugs: Confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 6, 29–40.

³⁷ Richter, M. F., Drown, B. S., Riley, A. P., Garcia, A., Shirai, T., Svec, R. L., et al. (2017). Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic. *Nature*, 545, 299–304.

12. VÍA DE LA BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS EN BACTERIAS (VÍA FAS-II) COMO ESTRATEGIA EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS.

Los ácidos grasos son moléculas esenciales en todos los organismos y existen dos tipos de mecanismos biosintéticos para producir ácidos grasos en la naturaleza. La sintasa de ácidos grasos tipo 1 (FAS I) es un complejo enzimático multifuncional que se encuentra en animales y plantas, que contiene toda la maquinaria necesaria para producir ácidos grasos en un solo complejo multienzimático.³⁸

En contraste con este sistema unificado, las bacterias utilizan la vía de la sintasa de ácidos grasos de tipo 2 (FAS II) para sintetizar ácidos grasos que se componen de enzimas discretas que producen ácidos grasos en una serie de reacciones individuales y se considera que es un excelente blanco de acción para el descubrimiento de fármacos antimicrobianos.³⁷

La vía bacteriana FAS-II se lleva a cabo mediante una serie de enzimas Fab, las enzimas Fab son distintas de los componentes de la vía FAS-I que se encuentran en humanos y son catalizadas por un único polipéptido multifuncional.³⁷

Inicialmente, la acetil-CoA (I) es carboxilada por la acetil-CoA carboxilasa para formar malonil-CoA (II), que se transforma adicionalmente en Malonil-ACP (proteína portadora de acilo) (III) por la enzima FabD (Malonil-CoA: ACP transacilasa). La FabH (3-cetoacil-ACP sintasa III) inicia la síntesis de ácidos grasos por condensación de Acetil-CoA (I) con Malonil-ACP (III) dando lugar a acetoacil-ACP

³⁸ De Pascale, G. and Wright, G.D. (2010) Antibiotic resistance by enzyme inactivation: from mechanisms to solutions. *ChemBioChem* 11, 1320–1324

(IV) regenerando el sustrato (Malonil-ACP). La enzima FabG (3-cetoacil-ACP reductasa) es responsable de la reducción mediada por NADH de acetoacil-ACP (IV) a β -hidroxil-acil-ACP (V), que luego se convierte en *trans*-2-enoil-ACP (VI) con Deshidratasa mediada por FabA (3-hidroxidecanoil-ACP deshidratasa / isomerasa) / FabZ (3-hidroxiacil ACP deshidratasa). La enoil-ACP reductasa es una enzima vital, que cataliza el último paso en cada ciclo de elongación de ácidos grasos mediante la reducción de *trans*-2-enoil-ACP (VI) a Acil-ACP (VII) con ayuda del cofactor NADH seguido de hidrólisis de Acil-ACP (VIII) que conduce a ácidos grasos; Por otro lado, la adición iterativa de unidades de acetato a Acil-ACP es catalizada por FabF (3-cetoacil-ACP sintasa II) / FabB (3-cetoacil-ACP sintasa I) que conduce a β -Cetoacil-ACP (IX) y termina con la liberación de ácidos grasos con la longitud deseada de la cadena de carbono. ³⁹

Las proteínas transportadoras de acilo (ACP) desempeñan un papel central en el metabolismo al mover sustratos en una amplia variedad de vías, incluida la biosíntesis de ácidos grasos y policétidos. Sin embargo, a pesar de su importancia, existe una escasez de información estructural directa sobre la interacción de los ACP con las enzimas en estas vías. ⁴⁰

³⁹ Fage CD, Lathouwers T, Vanmeert M, Gao LG, Vrancken K, Lammens EM, Weir ANM, Degroote R, Cuppens H, Kosol S, Simpson TJ, Crump MP, Willis CL, Herdewijn P, Lescrinier E, Lavigne R, Ann J, Masschelein J. Kalimantacin. (2020). polyketide antibiotics inhibit fatty acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by targeting the FabI enoyl-acyl transporter protein binding site. *Angew Chem Int Ed*; 59: 2-10.

⁴⁰ Baldock C, Rafferty JB, Sedelnikova SE, Baker PJ, Stuitje AR, Slabas AR, Hawkes TR, Rice DW. (1996). A mechanism of drug action revealed by structural studies of enoyl reductase. *Science*; 274: 2107-2110.

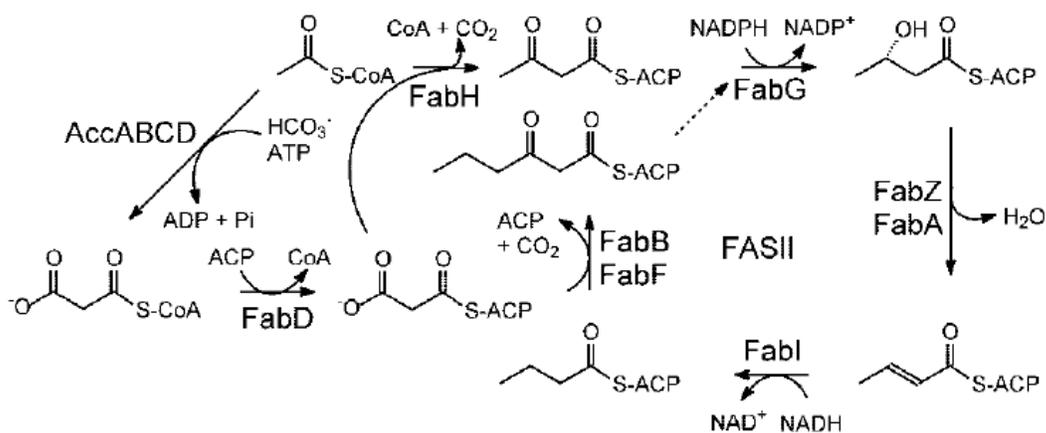


Figura 31. Vía de biosíntesis de ácidos grasos (vía FAS-II).

13. INHIBICIÓN DE LA ENZIMA FABI

Los estudios de bacterias patógenas han confirmado el valor terapéutico de los inhibidores de FAS-II. ⁴¹ Un ejemplo de ello es el triclosán, este es un microbicida ampliamente utilizado en productos de consumo que recientemente se comprobó que actúa vía la inhibición de la enzima FabI. ⁴²

Existe una demanda urgente de nuevos antibióticos debido al aumento de bacterias patógenas resistentes a los medicamentos. Un enfoque para combatir la resistencia a los antibióticos es apuntar a nuevos mecanismos de acción, y las enzimas del ciclo de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos (FAS II) se encuentran entre los objetivos más atractivos. ⁴¹

⁴¹ Zhang, Y. (2005). The magic bullets and tuberculosis drug targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 530.

⁴² Heath RJ, Rubin JR, Holland DR, Zhang E, Snow ME, Rock CO. (1999). Triclosan inhibition mechanism of bacterial fatty acid synthesis. *J Biol Chem* ; 274: 11110-11114.

En las bacterias, la biosíntesis de ácidos grasos se lleva a cabo mediante una serie de pasos enzimáticos secuenciales. En ciertas bacterias patógenas (por ejemplo, *Escherichia coli* y el género *Staphylococcus*), la proteína transportadora de enoil acil reductasa, FabI, es responsable del paso terminal en la síntesis.⁴³

Esto ha llevado a la búsqueda de inhibidores FabI específicos como nuevos agentes antibacterianos los cuales no interfieren con procesos bioquímicos humanos comparables. Estudios previos sobre las propiedades antibacterianas de metabolitos de ciertas plantas han demostrado que muchos compuestos polifenólicos y terpenoides inhiben las enzimas bacterianas FAS II.⁴⁴

Estos hallazgos apoyan firmemente la idea de que dirigirse a la biosíntesis de ácidos grasos en general, y la enzima FASII enoil reductasa (FabI en *Escherichia coli*) en particular, pueden ser estrategias prometedoras para el desarrollo de nuevos antibióticos.⁴³

La investigación post-genómica en los últimos años redujo significativamente el número de vías propuestas para ser adecuadas como dianas para el tratamiento

⁴³ Baker, S. J., Payne, D. J., Rappuoli, R., & De Gregorio, E. (2018). Technologies to address antimicrobial resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115, 12897–12905.

⁴⁴ Bergs, D., Merz, J., Delp, A., Joehnck, M., Martin, G., & Schembecker, G. (2013). A standard procedure for the selection of solvents for natural plant extraction in the early stages of process development. *Chemical Engineering and Technology*, 36, 1739–1748.

antimicrobiano, donde la vía de biosíntesis de ácidos grasos tipo II se muestra muy prometedora.⁴⁵

12. ENZIMAS FABI EN MICROORGANISMOS

FabI se distribuye ampliamente en varios microorganismos. En pocos casos, se asocia con las enzimas FabL y FabV. FabK, FabL y FabV que llevan a cabo la reducción de enoilo en bacterias. Mientras que ciertas bacterias, como *S. pneumoniae*, *E. faecalis* y especies de *Clostridium* expresan FabK como la única enzima enoil reductasa en su vía FAS II, FabV fue expresado únicamente por *V. cholerae* y se ha demostrado que los miembros del género *Bacillus* expresan ambos FabI y FabL.⁴⁶

12.1 ENZIMA FABI EN BACTERIA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA) ha sido reconocido durante mucho tiempo como un patógeno nosocomial importante en los centros de salud.. El éxito de *S. aureus* como patógeno se basa en parte en sus amplias características de virulencia, su capacidad para causar una amplia gama de infecciones y su creciente resistencia a muchos agentes antimicrobianos comúnmente utilizados.⁴⁶

⁴⁵ Kahrström, C. T. (2015). Antimicrobials: A new drug for resistant bugs. *Nature Reviews. Microbiology*, 13, 136–140.

⁴⁶ Yao J, Zhang Q, Min J, He J, Yu Z. (2010). New potential *Escherichia coli* monomer Enoyl-ACP reductase (FabI) inhibitors from Chinese medicine. *Bioorg Med Chem Lett*; 20; 56-59.

La enzima FabI de la proteína transportadora enoil-acil reductasa es esencial para la biosíntesis de ácidos grasos en *Staphylococcus aureus* (Figura 32) y representa un objetivo prometedor para el desarrollo de nuevos agentes anti-estafilocócicos que se necesitan con urgencia.⁴⁷

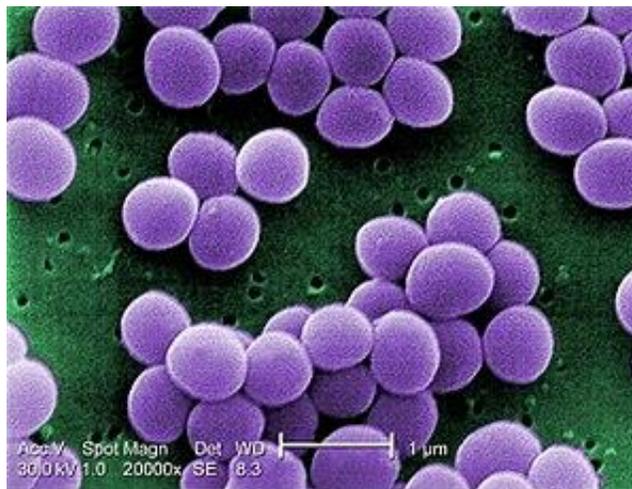


Figura 32. *Staphylococcus aureus* (micrografía electrónica por barrido, con color artificial).

Staphylococcus aureus es un patógeno humano responsable de una amplia gama de infecciones adquiridas en el hospital y la comunidad con complicaciones potencialmente mortales, como septicemia, neumonía, endocarditis y meningitis. La continua evolución global y la propagación de cepas de *S. aureus* resistentes a múltiples fármacos, como MRSA, sigue siendo una de las principales preocupaciones de las instituciones sanitarias en todo el mundo.⁴⁶

⁴⁷ Herdewijn P, Lescrinier E, Lavigne R, Ann J, Masschelein J. Kalimantacin. (2020). polyketide antibiotics inhibit fatty acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by targeting the FabI enoyl-acyl transporter protein binding site. *Angew Chem Int Ed*; 59: 2-10.

Un objetivo atractivo y relativamente poco explotado para el desarrollo de fármacos antibacterianos en *S. aureus* es la vía biosintética de ácidos grasos (FAS-II). Los ácidos grasos son componentes esenciales de las membranas celulares y no pueden eliminarse del huésped humano. Por lo tanto, se considera que los inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos son selectivos y seguros para su uso en humanos.⁴⁶

FabI es esencial para la viabilidad celular y es un fármaco diana validado en *S. aureus*. Se ha informado que varias especies bacterianas utilizan isoenzimas alternativas, como FabL en *Bacillus subtilis*, FabK en *Streptococcus pneumoniae* y FabV en *Vibrio cholerae*.⁴⁸

Debido a las diferencias en la estructura secundaria y la composición de aminoácidos, estas isoenzimas son generalmente menos sensibles a los inhibidores de FabI. Sin embargo, FabI es la única isoenzima ENR en *S. aureus* y, por lo tanto, se sitúa como un blanco novedoso para el desarrollo de antibióticos de espectro estrecho para tratar las infecciones por MRSA.⁴⁷

13. INHIBIDORES DE ENZIMA FABI

Dada la importancia de la enzima FabI en el diseño de nuevos antimicrobianos de bajo espectro, diversos grupos de investigación han estudiado y explorado la

⁴⁸ Frieri M; Kumar K; Boutin A. (2017). "Antibiotic resistance"; Journal of infection and public health; Elsevier; July-August; 10 (4): 387-398.

estructura y las funciones de FabI. Como resultado, han surgido diversos inhibidores potentes de la enoil-acil reductasa con diversos andamios en las últimas dos décadas. Los inhibidores de FabI se clasifican ampliamente en dos categorías según el modo de unión con su diana:

a) Inhibidores covalentes como Diazaborinas e isoniazida que forman un aducto covalente con el cofactor NADP⁺.

b) Inhibidores no covalentes que forman un complejo con FabI-NADP⁺ / NADPH en de manera reversible: Triclosán, CG400549, afabicina y otras clases químicas son ejemplos de inhibidores no covalentes.⁴⁹

14. INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI RELEVANTES EN LA LITERATURA

La enzima FabI es el objetivo del fármaco antituberculoso de primera línea isoniazida, diazaborinas y el biocida.⁵⁰

⁴⁹ De Pascale, G. and Wright, G.D. (2010) Antibiotic resistance by enzyme inactivation: from mechanisms to solutions. *ChemBioChem* 11, 1365–1374

⁵⁰ Heath RJ, Rubin JR, Holland DR, Zhang E, Snow ME, Rock CO. (1999). Triclosan inhibition mechanism of bacterial fatty acid synthesis. *J Biol Chem* ; 274: 11115-11121.

14.1 TRICLOSÁN

Este compuesto es un bisfenol clorado sintético, no iónico y está presente en muchos productos para el cuidado de la salud tanto para uso hospitalario como para el consumidor triclosán (Figura 33).⁴⁹

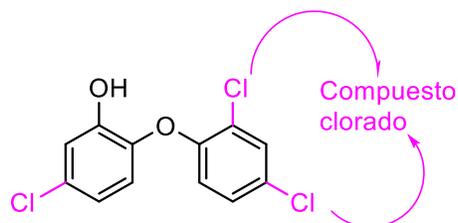


Figura 33. Estructura molecular del triclosán.

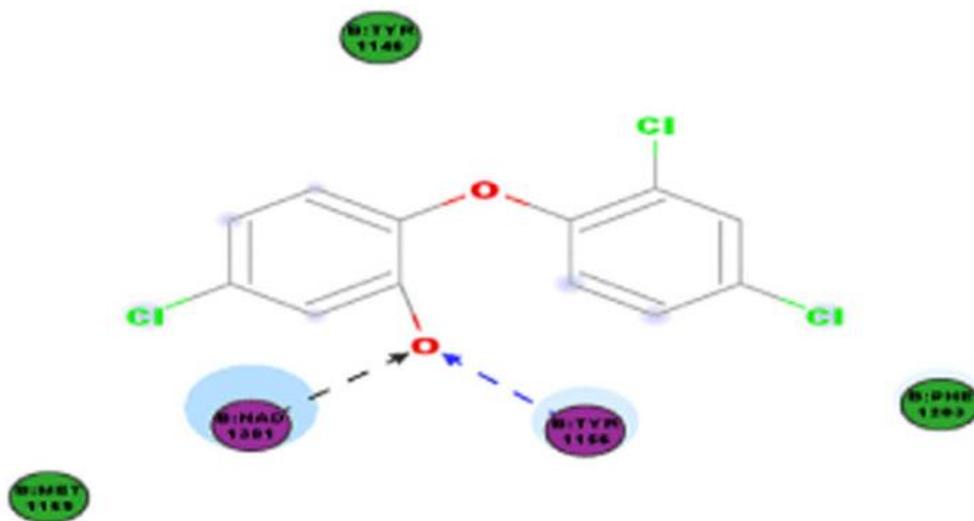


Figura 34. Principales interacciones entre el compuesto triclosán y la enzima FABI, donde se observa una fuerte interacción entre un oxígeno del triclosán con la tirosina y NAD de la enzima FABI.

El triclosán posee una actividad antimicrobiana (Figura 34) de amplio espectro contra muchas bacterias Gram positivas y Gram negativas, algunos hongos y protozoos, incluidos *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii*.⁵¹

El triclosán, a diferencia de otros biocidas, en concentraciones bajas tiene una única diana intracelular al unirse al sitio activo del FabI. Forma un complejo ternario estable con NAD⁺. El triclosán inhibe FabI bloqueando el sitio activo y, por lo tanto, evita que las bacterias sinteticen ácidos grasos, que son necesarios para la construcción de las membranas celulares y para la división.⁵⁰

Varios estudios han demostrado que las bacterias tienen mecanismos de resistencia al triclosán tanto naturales como adquiridos. La resistencia natural está presente en diversos grados en las especies bacterianas, que albergan alternativas a FabI (fabK, fabL o fabV). Además, se ha encontrado que la biodegradación ocurre en diferentes especies ambientales. El mecanismo principal de resistencia adquirida se debe a mutaciones dentro de la región codificante de FabI, que disminuyen la afinidad de la enzima por el triclosán.⁵¹

Alternativamente, la salida activa de triclosán se ha descrito en varias especies Gram negativas y está mediada por la familia de bombas de resistencia, modulación-división (RND). Se ha demostrado que el triclosán puede activar el regulador transcripcional SmeT de la bomba de eflujo SmeDEF en

⁵¹ Heath RJ, Rubin JR, Holland DR, Zhang E, Snow ME, Rock CO. (1999). Triclosan inhibition mechanism of bacterial fatty acid synthesis. J Biol Chem ; 274: 11180-11194.

Stenotrophomonas maltophilia. Hallazgos recientes han demostrado la presencia de una copia adicional de FabI, transferida horizontalmente de *S. haemolyticus*, en el genoma de muchos aislados de *S. aureus* con susceptibilidad reducida al triclosán.⁵¹

En analogía con la mutación que confiere resistencia a la isoniazida en *Mycobacterium tuberculosis*, se ha descrito una mayor cantidad de la enzima FabI en cepas de *S. aureus* resistentes al triclosán; sin embargo, no se dispone de datos de expresión génica que respalden este hallazgo. Además, se han observado niveles aumentados de expresión de FabI en derivados de *S. aureus* adaptados in vitro, con un posible papel de mutaciones promotoras en algunas de estas cepas.⁵¹

14.2 LA AFABICINA, UN FÁRMACO DE NUEVA GENERACIÓN

La afabicina (profármaco de AFN-1252) es un nuevo antimicrobiano con un mecanismo de acción nuevo y único basado en la inhibición de la síntesis de ácidos grasos bacterianos. Primeramente, se encontraba en desarrollo clínico por Affinium Pharmaceuticals (Toronto, ON, Canadá y Austin, TX, EE. UU.), como un agente oral e intravenoso dirigido a estafilococos resistentes y sensibles a fármacos.⁵²

En 2013, Affinium completó el estudio clínico de fase 2 oral de AFN-1252 en infecciones bacterianas agudas de la piel causadas por estafilococos y demostró con éxito su eficacia y seguridad en humanos.⁵²

⁵² Kaplan N, Albert M, Awrey D, Bardouniotis E, Berman J, Clarke T, et al. AFN-1252 – Mode of action, in vitro activity and in vivo efficacy of a selective anti-staphylococcal FabI inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5865–74.

Se informa que AFN-1252 (Figura 35) tiene una IC₅₀ de 14 µM para SaFabI y una MIC₅₀ en el rango de 0.002 a 0.12 mg / L para el crecimiento bacteriano de *S. aureus*. Además, es potente contra los estafilococos resistentes a fármacos, MRSA y los *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la metilicina (MRSE).⁵²

AFN-1252 inhibió selectivamente FabI y ha completado con éxito el ensayo clínico de fase 2 que se realizó para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del fármaco en el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel (ABSSI) debidas a estafilococos. Para aumentar la biodisponibilidad, solubilidad y administración oral, se está desarrollando un profármaco, es decir, Afabicina. La afabicina (Figura 36) es un antibiótico específico de *Staphylococcus* La afabicina presenta una baja propensión a la aparición de resistencias.⁵³

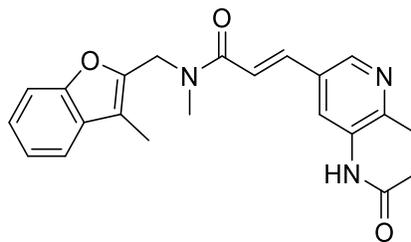


Figura 35. Estructura molecular del compuesto AFN-1252.

⁵³ Poutanen S, Pong-Porter S, Rzayev Y, Green K, Willey B, Low D. Susceptibility of clinical *S. aureus* to AFN-1252, a novel enoyl-ACP reductase (FabI) inhibitor [abstract F1-0755]. 46th ICAAC, San Francisco, CA, Sep 2006.

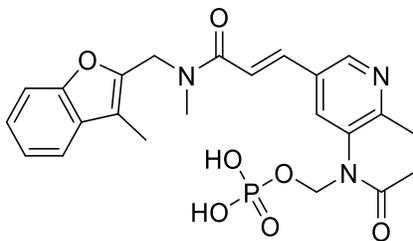


Figura 36. Estructura molecular del antibiótico afabicina (Debio-1450).

14.3 ISONIAZIDA

La isoniazida (Figura 37) es un fármaco antituberculoso activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Se trata de un fármaco de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis, siendo el más importante a nivel mundial para tratar todos los tipos de tuberculosis.⁵⁴



Figura 37. Estructura molecular del antibiótico isoniazida.

⁵⁴ Timmins GS, Deretic V (2006). "Mechanisms of action of isoniazid". Mol. Microbiol. 62 (5): 1220-7.

15. SITIO DE UNIÓN ENTRE INHIBIDORES Y ENZIMA FABI

La enzima FABI pertenece a la familia de las alcohol deshidrogenasas/reductasa de cadena corta. Esta familia se caracteriza por una tríada conservada de residuos del sitio activo. En FABI, la tríada consta de Tyr147, Tyr 157 y Ala 97.⁵⁵

16. SÍNTESIS ORGÁNICA DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI.

En esta sección lo que se trata principalmente es mostrar los diferentes métodos de síntesis que existen en la actualidad para la gran variedad de inhibidores de esta importante enzima, cabe recalcar que se mencionaran solo algunos ejemplos de inhibidores los cuales han sido de mayor interés clínico, pero existe una gran cantidad de inhibidores de esta enzima.

Todos de estos compuestos fueron reportados en artículos de revistas reconocidas mundialmente, por lo tanto, son compuestos que indudablemente inhiben la enzima FABI, y la gran mayoría de ellos están constituidos por un esqueleto muy similar al ejemplificado en la Figura 39, donde se mencionan las partes importantes en las moléculas para que puedan tener interacción con la enzima FABI en las bacterias.

⁵⁵ Karlowsky J, Kaplan N, Hafkin B, Hoban D, Zhanel G. APF- 1252, a FabI inhibitor, demonstrates a Staphylococcus-specific spectrum of activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:3544–8.

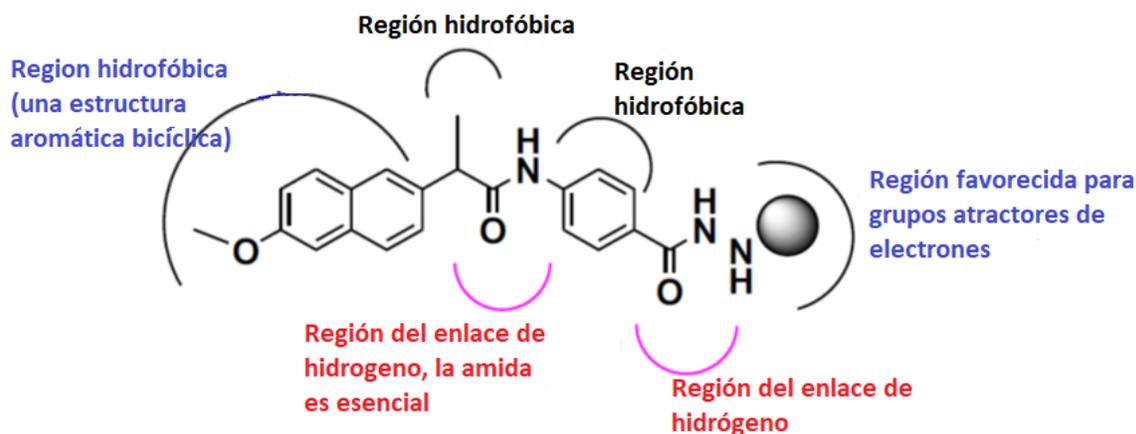


Figura 39. Estructura molecular de molécula ideal para la interacción con la enzima FABI.

16.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CUMARINAS

En el artículo redactado por el grupo del Dr. Wang ⁵⁶ se enfoca en la síntesis de derivados de cumarinas (Figura 40) (además de contar con imidazol (Figura 41) en el esqueleto de su estructura), la cuales tienen propiedades antibacterianas al ser inhibidoras de la enzima FABI.

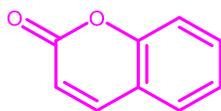


Figura 40. Estructura molecular de la familia denominada cumarina.

⁵⁶ Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents, Yang Hu, Yufeng Shen, Xiao Tu, Xiaohu Wu, Gao-Xue Wang

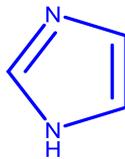


Figura 41. Estructura molecular de la familia denominada imidazol.

Al realizar la síntesis de la serie de derivados de cumarina los compuestos más activos, es decir, que tienen una mayor inhibición a la enzima FABI, fueron los compuestos 13 (con valores de 8 μM MIC evaluada en *E. Coli*) y 18 denominados así por el equipo del Dr. Wang (Figura 42 y 43 respectivamente).

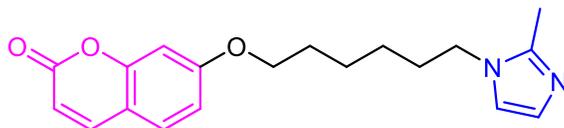


Figura 42. Compuesto 13 denominado así por Wang y colaboradores en su artículo.

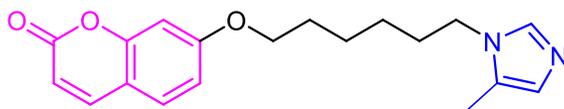


Figura 43. Compuesto 18 denominado así por Wang y colaboradores en su artículo.

Para lograr la síntesis de estos compuestos en específico, Wang y colaboradores proponen realizar una síntesis en dos etapas, primero la síntesis de los compuestos denominados por ellos del 1 al 5, para que a partir de ellos se logre la síntesis de

los derivados de cumarinas enumerados del 6 al 33, en los cuales se encuentran los más activos mencionados anteriormente con los números 13 y 18.

Los compuestos 1-5 fueron sintetizados al hacer reaccionar 7-hidroxi cumarina con los correspondientes α , ω -dibromoalcanos y trietilamina en acetona anhídrida con condiciones de reflujo.

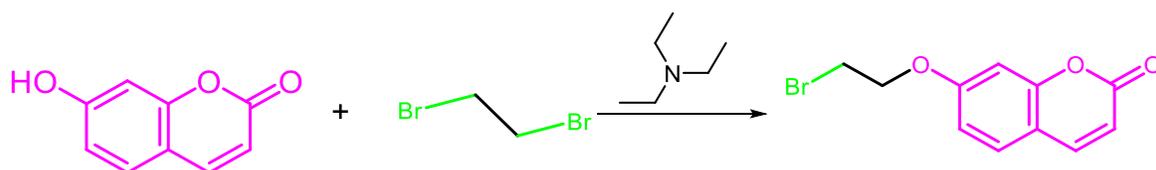


Figura 44. Primera reacción efectuada para lograr la síntesis del inhibidor de la enzima FABI derivado de cumarinas.

Para después lograr la síntesis de los compuestos 6-33 con un rendimiento de síntesis del 60-90%, al hacer reaccionar los correspondientes compuestos del 1-5 con la amina adecuada y carbonato de potasio anhidro en acetonitrilo a temperatura ambiente.

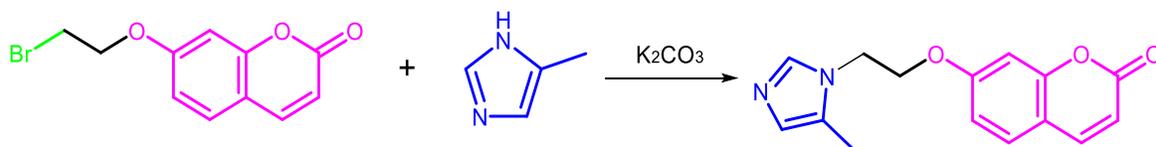


Figura 45. Segunda reacción efectuada para lograr la síntesis del inhibidor de la enzima FABI derivado de cumarinas.

16.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PROPANAMIDA

Otro equipo enfocado en la inhibición de la enzima FABI es el equipo del Dr. Ammar⁵⁷, el cual principalmente investiga y sintetiza una serie de derivados de propanamida (Figura 46), los cuales muestran efectos antimicrobianos al ser inhibidores de la importante enzima FABI en las bacterias.

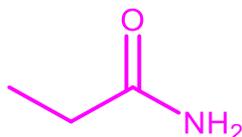


Figura 46. Estructura molecular del compuesto propanamida.

Para llevar a cabo la síntesis de estos antimicrobianos el equipo del Dr. Ammar⁵⁶, propone un procedimiento general; para la síntesis del compuesto nombrado por el equipo 2j (Figura 47), el cuales contiene como MIC 0.98 µg/mL y como referencia se usó el fármaco Ampicilina con un valor de 7.81 µg/ml. Todos estos valores fueron evaluados en la bacteria gram-nergativa *S. aureus*.

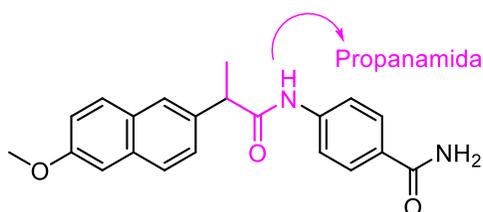


Figura 47. Estructura molecular del derivado de propanamida el cual actúa como inhibidor de la enzima FABI.

⁵⁷ Design, synthesis, 3D pharmacophore, QSAR, and docking studies of some new (6-methoxy-2-naphthyl) propanamide derivatives with expected anti-bacterial activity as FABI inhibitor, Sally I. Eissa¹, Amel M. Farrag¹, Taghreed Z. Shawar¹, Yossry A. Ammar.

Para lograr su síntesis el Dr. Ammar propone realizar una mezcla entre el derivado de hidrazina a utilizar, el aldehído apropiado y unas gotas de piperidona en etanol, la cual se mantendrá por 5 horas a agitación contante y temperatura ambiente, se enfría para posteriormente obtener el producto por cristalización de etanol.

16.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE AZOCOMPUESTOS

En la Universidad de Manipal en la India también se investiga el tema de la inhibición de la enzima FABI y un ejemplo de ello es el equipo del Dr. Rama ⁵⁸, los cuales trabajan en la investigación y síntesis de derivados de azocompuestos, las cuales muestran niveles prometedores de inhibición en la enzima FABI de las bacterias y prometen ser nuevos antimicrobianos.



Figura 48. Estructura molecular de los compuestos inhibidores de la enzima FABI

sintetizados por el Dr. Rama y colaboradores.

⁵⁸ SYNTHESIS OF QUINOLINYL-OXADIAZOLE AS A POTENT ANTIBACTERIAL AGENT AND SA-FABI INHIBITOR; DHANYA SUNIL, LAVEETA D'ALMEIDA, SUVARNA G KINI, RAMA M.

Para lograr la síntesis de estos derivados de azocompuestos el equipo del Dr. Rama propone principalmente la síntesis de tres diferentes compuestos uno de ellos y el más relevante es un oxadiazol.

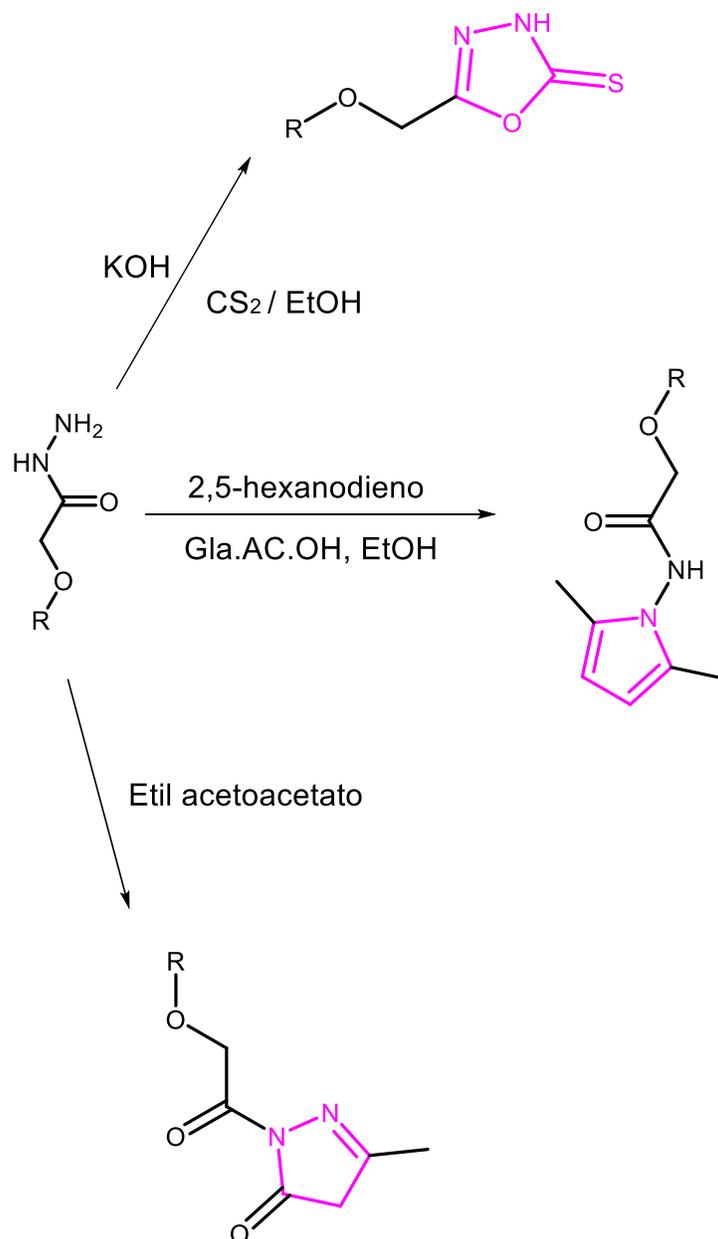


Figura 49. Reacciones realizadas para la síntesis de tres inhibidores de la enzima FABI.

16.4 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PIRIDONA

Para dimensionar la relevancia de esta enzima también se trabaja en su inhibición en Korea, más específicamente en la Universidad Global de Handong de la república de Korea, en esta importante universidad asiática el equipo del Dr. Jung Shin sintetiza principalmente compuestos derivados de fenoxi-4-pirona y fenoxi-4-piridona, los cuales tienen inhibición en la enzima FabI, lo que las hace moléculas prometedoras para el ataque a bacterias indeseables.

Para lograr su síntesis el equipo del Dr. Jung Shin propone el método señalado en la Figura 50, donde se muestra la ruta de síntesis para los derivados de la fenoxi-4-pirona, donde podemos observar que se trata de una reacción de sustitución aromática; mientras que en la segunda reacción observada en la Figura 51 se señala la síntesis de los derivados de la fenoxi-4-piridona.

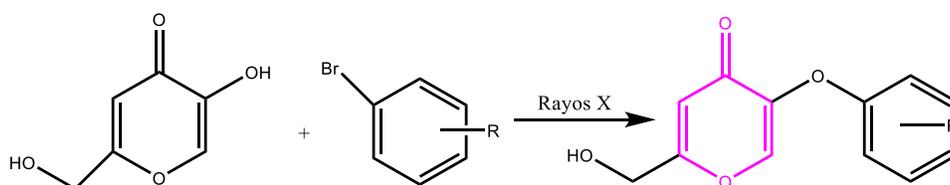


Figura 50. Reacciones realizadas para la síntesis de los derivados de pirona.

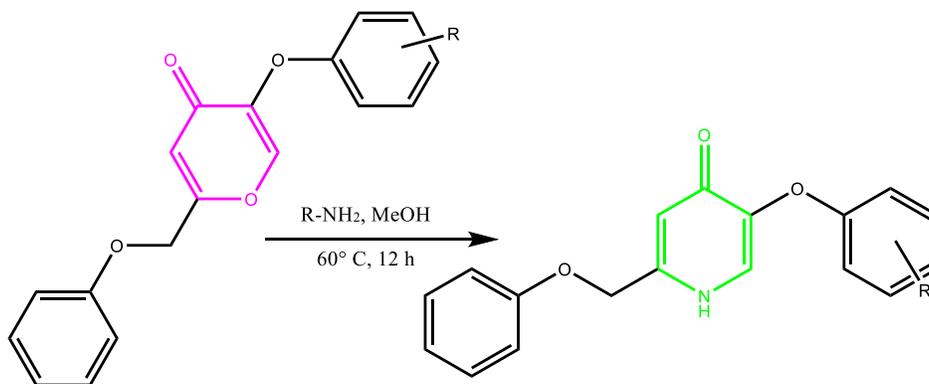


Figura 51. Reacciones realizadas para la síntesis de los derivados de piridona.

16.5 SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL TRICLOSAN

El equipo de la Dra. Soulama-Mouze reporto un artículo muy completo⁵⁹ sobre una gran variedad de derivados del triclosán, además de esto evaluo todos los derivados obtenidos contra la bacteria *S. aureus*, una de las bacterias patógenas más relevantes en la industria médica; en la Figura 52

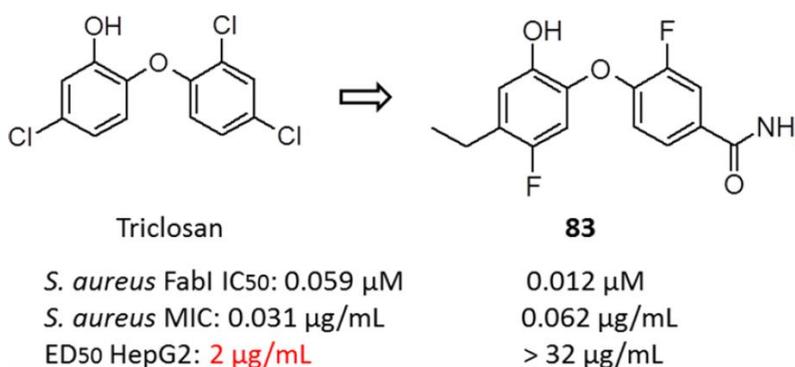


Figura 52. Derivado de triclosán con mejores valores obtenidos frente al triclosán.

⁵⁹ From Triclosan toward the Clinic: Discovery of Nonbiocidal, Potent FabI Inhibitors for the Treatment of Resistant Bacteria; Coralie Soulama-Mouze et al.

En este trabajo el equipo de la doctora propone para la síntesis de derivados de triclosán, partiendo del triclosán mismo y efectuando diferentes modificaciones a este, para así saber que derivado es mejor que el triclosán por sí solo.

16.6 SÍNTESIS DE DISTINTOS INBIDORES DE LA ENZIMA FABI

En el artículo titulado “El diseño del fármaco basado en la estructura y las pruebas in vitro revelan nuevos inhibidores de las reductasas de la proteína transportadora enoil-acil” el equipo del Dr. Noor Atatreh trabaja en la búsqueda de nuevas moléculas las cuales tengan propiedades antimicrobianas al inhibir una enzima importante en las bacterias y de la que tanto hemos hablado la enzima denominada FabI.

Para llevar a cabo tal objetivo el equipo del Dr. Noor Atatreh y colaboradores llevaron a cabo distintas síntesis de distintas moléculas, aquí se presentarán las moléculas que resultaron tener los mejores niveles de inhibición en la enzima FabI.

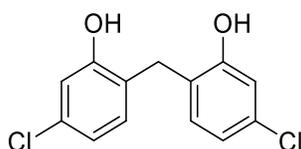


Figura 53. Compuesto más prometedor sintetizado por el equipo del Dr. Noor Atatreh para inhibir la enzima FABI.

Para lograr la síntesis del compuesto mencionado en la Figura 53, fue el que mostro una mejor capacidad de inhibición en la enzima FABI comparado con los demás

compuestos sintetizados por este equipo de trabajo; para lograr obtener este compuesto se propone el método de síntesis mostrado en la Figura 54, la cual consiste en una reacción de un carbonilo con dos equivalentes de 2-clorofenol.

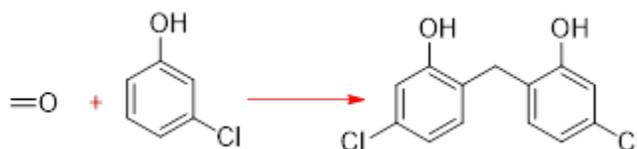


Figura 54. Reacción efectuada para sintetizar un prometededor inhibidor de la enzima FABI.

16.7 REUTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FABI

Una alternativa más que se plantea para el problema de la resistencia antimicrobiana, es la reutilización de fármacos, un ejemplo de ello es el bitionol (Figura 55).⁵¹

Este medicamento fue activo contra las infecciones parasitarias contra los caballos, sin embargo, una vez que se reutilizó, fue eficaz contra las bacterias resistentes a los antibióticos, incluidas las persistentes de MRSA. El bitionol traspasa la membrana celular bacteriana, entra en el citoplasma y revienta la célula.⁶⁰

⁶⁰ Alanis, A. J. (2005). Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era? Archives of Medical Research, 36, 709–715.

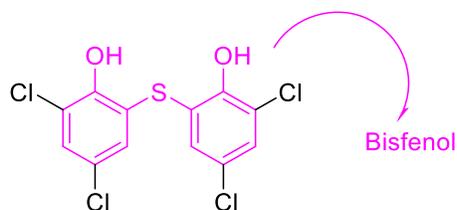


Figura 55. Estructura molecular del fármaco bitionol.

Sin embargo, no tiene ningún efecto en las células de los mamíferos, porque están compuestas por colesterol que proporciona una superficie rígida sin acceso a medicamentos. Estos resultados fueron abrumadores, lo que guio aún más a los científicos a tratar enfermedades desafiantes al observar nuevos usos de medicamentos antiguos y también usarlos en combinación con otros medicamentos.

De manera similar, se están realizando ensayos para reutilizar un antibiótico llamado biciclomicina (Figura 56) para su uso en terapia combinada. Además, la clase de actinorhodina fue socavada previamente. Un fármaco ampliamente conocido, la vancomicina, también se reutilizó al vincularlo químicamente a un péptido antimicrobiano dermaseptina. Este fármaco mejoró drásticamente la eficacia contra dos cepas de bacterias resistentes a los fármacos, como *E. faecalis* y *A. baumannii*. Esto indica que la reutilización de medicamentos antiguos ayuda a crear moléculas híbridas con un modo de acción novedoso y puede resultar un buen cambio de juego y puede ayudar a abordar los problemas de salud global. ⁷⁵

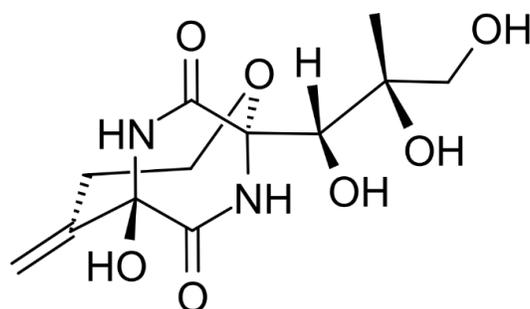


Figura 56. Estructura molecular del antibiótico biciclomicina.

17. FUTURO DE LA ENZIMA FABI

El objetivo bacteriano FabI, la proteína reductasa transportadora de enoil-acilo (ENR), ha estimulado un interés considerable en el campo de los antiinfecciosos como un nuevo objetivo totalmente validado en todas las cepas de *Staphylococcus* y el objetivo de varios agentes antimicrobianos potenciales que pueden proporcionar una terapia específica para un patógeno bacteriano muy común e importante, *Staphylococcus aureus*, incluido *MRSA*.

El uso generalizado de antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas durante los últimos 20 años, ha dado lugar a tasas significativas de resistencia a los antibióticos entre una amplia gama de patógenos bacterianos. De manera alarmante, muchos de estos patógenos han desarrollado resistencia a múltiples clases de antibióticos, como ejemplos particulares entre las *Enterobacteriaceae*: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus spp.* específicamente *MRSA*.

El tratamiento de estos patógenos se ha vuelto tan difícil que los médicos exigen nuevos agentes antibacterianos con nuevos modos de acción, evitando así los mecanismos de resistencia existentes. Idealmente, dichos agentes incorporarían otras características, como buenos perfiles de seguridad y flexibilidad en las formas y regímenes de dosificación. Recientemente, ha habido una creciente presión para la implementación efectiva y generalizada de programas de administración de antibióticos para retrasar o limitar la aparición de más resistencia bacteriana. Los expertos han abogado por el desarrollo de agentes de espectro reducido para atacar especies bacterianas específicas en un esfuerzo por reducir las presiones de selección fuera del objetivo en el microbioma humano.

Estos agentes serían más específicos que incluso la vancomicina o la linezolid, cuyo uso condujo al desarrollo de enterococos resistentes a la vancomicina y/o a la linezolid, así como a una menor susceptibilidad o resistencia en MRSA. Es probable que este enfoque específico tenga el beneficio adicional de causar menos perturbación de la flora comensal, lo que resultará en una disminución de afecciones como la colitis inducida por antibióticos, incluida la enterocolitis por *Clostridium difficile* o la candidiasis.

Desafortunadamente, muchas compañías farmacéuticas se han retirado del desarrollo de fármacos antibacterianos. Las razones incluyen los altos costos de desarrollo en relación con el bajo potencial de ventas de los medicamentos que normalmente se usan solo en regímenes de tratamiento a corto plazo, la reducción

de la vida útil del producto debido a la rápida aparición de resistencia y la baja probabilidad de identificar un nuevo objetivo químico que no se vea comprometido por los tratamientos existentes. mecanismos de resistencia.

El concepto de agentes de espectro reducido parece incluso menos atractivo debido al potencial de mercado reducido en relación con los agentes de espectro amplio, a pesar del potencial de una ventana de utilidad más prolongada debido a la menor aparición de resistencia. Los programas de descubrimiento basados en la genómica a principios de la década de 2000 identificaron la ruta biosintética de los ácidos grasos bacterianos (FASII) y las enzimas Fab componentes (FabA a FabX) como objetivos bacterianos relativamente inexplorados para los agentes antimicrobianos. La familia de enzimas Fab se encuentra en todas las bacterias, y cada enzima cataliza un paso en la ruta de biosíntesis de ácidos grasos esenciales. Dicho esto, el trabajo adicional en esta área ha revelado una complejidad significativa en el metabolismo de los ácidos grasos bacterianos, y aunque muchas bacterias tienen un tipo específico de enzima ENR llamada FabI, pueden tener estructuras primarias marcadamente diferentes. Otras bacterias utilizan enzimas ENR clasificadas no como FabI, sino como FabK, FabV o FabL; y otros pueden tener redundancia con FabI y FabK como *Enterococcus faecalis*. Como consecuencia de esta diversidad, se asegura que un inhibidor de FabI específico tiene un espectro de actividad relativamente estrecho.

Los mamíferos también poseen una vía biosintética de ácidos grasos (FASII); sin embargo, las diversas funciones enzimáticas son catalizadas por una sola enzima dimérica. Esta diferencia organizativa y estructural entre bacterias y mamíferos proporciona una razón a priori por la que los inhibidores de la biosíntesis de ácidos grasos bacterianos deberían ser selectivos y seguros para su uso en humanos.

FabI es la única forma de ENR presente en *S. aureus*, *S. epidermidis* y otros estafilococos, y cataliza el último paso en la ruta biosintética de los ácidos grasos bacterianos. Algunas publicaciones han puesto en duda la esencialidad de FabI, pero estas preocupaciones han resultado infundadas. Amplios estudios no han encontrado ninguna enzima alternativa o ruta de rescate para FabI en estafilococos. FabI es esencial para la viabilidad celular en *Staphylococcus spp.* y la inhibición de FabI es una terapia potencial potente y dirigida para todos los *Staphylococcal spp.* Una considerable investigación a lo largo de los años ha demostrado que la enzima FabI es un objetivo apropiado en una serie de patógenos. La isoniazida, los diazaboranos, el triclosán y otros inhibidores de moléculas pequeñas se han utilizado ampliamente en el tratamiento de enfermedades bacterianas.

AFN-1252, el principal candidato clínico de Affinium Pharmaceutical, es quizás el inhibidor FabI más avanzado. Este agente es la culminación de un programa de descubrimiento iterativo a gran escala con el objetivo específico de encontrar una "bala mágica" para *Staphylococcus spp.*, incluido MRSA. Las propiedades preclínicas han confirmado un modo de acción único, especificidad de objetivo, actividad exquisita contra estafilococos, incluido MRSA (MIC90 típico: 0,015 mg/l) y

bajo potencial de resistencia. La actividad de AFN-1252 no se reduce en estafilococos resistentes a otras clases de antibióticos. Los estudios clínicos de microdosificación y fase I indican una alta biodisponibilidad oral, una vida media de eliminación prolongada de 8 a 11 horas y una buena tolerabilidad.

Se completó un estudio de Fase II y se presentaron excelentes resultados en el Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas en Berlín, Alemania.

AFN-1252 ofrece un potencial considerable como nueva terapia para el tratamiento de infecciones estafilocócicas al dirigirse específicamente a FabI. La especificidad de especie intrínseca aporta beneficios considerables y responde a la demanda de un agente específico contra los estafilococos. Los beneficios incluyen eficacia antiestafilocócica asegurada, incluso contra MRSA, que puede reducir la duración del tratamiento, minimizar el desarrollo de resistencia, la seguridad y causar una alteración limitada del microbioma.

El resultado neto debería ser una mayor relación riesgo-beneficio. Además, AFN-1252 ofrece la opción potencial de formulaciones intravenosas y orales para que los pacientes puedan ser tratados en entornos hospitalarios y ambulatorios con relativa facilidad.

Hay muchas aplicaciones en las que AFN-1252 podría brindar beneficios y abordar una necesidad insatisfecha, que incluyen:

- Monoterapia, pendiente de confirmación microbiológica, en infecciones donde el estafilococo está presente como infección patógena única. Como la mayoría de las infecciones estafilocócicas no son polimicrobianas, la posibilidad de una monoterapia eficaz en enfermedades con etiología microbiana definida es atractiva;
- Terapia combinada para infecciones mixtas, particularmente cuando está involucrado MRSA (quizás el uso más alto). La vancomicina es el fármaco de elección actual, pero requiere vigilancia sérica y se ha vuelto progresivamente menos eficaz a medida que los aislamientos de estafilococos se vuelven menos susceptibles debido al aumento progresivo de la MIC y al desarrollo de hVISA, y la necesidad regular de aumentar la dosis ha dado lugar a un aumento de las tasas de nefrotoxicidad subsiguiente;
- Capacidad para desescalar la terapia a un fármaco dirigido específico una vez que se hayan confirmado los estafilococos resistentes. Esto puede resultar en una monoterapia con AFN-1252 o una combinación de antibióticos más simple, pero cumple con los criterios de seguridad y prevención de la resistencia de que "lo mejor es lo mínimo";
- Un agente oral efectivo para uso contra infecciones graves con MRSA o VISA, en preferencia a la terapia parenteral a largo plazo con los agentes actualmente disponibles;
- Permitir una terapia oral segura y a largo plazo para infecciones óseas y/o articulares, donde la seguridad a largo plazo es primordial.

El papel clínico de los inhibidores de FabI se aclarará con el tiempo. Definitivamente representan una plataforma antibacteriana novedosa e importante que tiene el potencial de abordar los problemas actuales de resistencia bacteriana.

18. MÉXICO Y LA UNAM FRENTE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia antimicrobiana (RAM) que presentan las bacterias a los antibióticos podría ser la próxima crisis de salud mundial, pues desde hace varios años es un problema creciente debido al uso inadecuado y desmedido que tenemos de estos medicamentos para tratar enfermedades que no siempre requieren de ellos, alertó un grupo de especialistas de la UNAM. Esa problemática, considerada una pandemia silenciosa, causa al menos 700 mil muertes al año en el mundo y, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2050 la cifra aumentará a 10 millones.

“Nuestra intención es llamar la atención sobre la resistencia a los antibióticos ante la presentación silenciosa que tiene el problema. No presenta la estruendosidad de una pandemia o un huracán, pero sus consecuencias pueden ser mucho más graves”, afirmó el titular del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), Samuel Ponce de León Rosales, entidad que para enfrentar este problema creó el Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA).

Que muchos medicamentos ya no sirvan es grave y puede limitar prácticas médicas como los trasplantes, intervenciones quirúrgicas y tratamientos que requieren prevenir infecciones, ejemplificó el experto.

En la conferencia de medios a distancia “La Pandemia Silenciosa. La Resistencia Antimicrobiana”, Ponce de León aclaró que se trata de un problema global, no sólo médico, en donde participamos todos como sociedad: los pacientes, al exigirlos en las consultas y automedicarse; los médicos, quienes los recetan aun para enfermedades que no los necesitan; las farmacéuticas, al promover su compra, y las farmacias al venderlos de forma desmedida en consultorios anexos.

El profesor de la Facultad de Medicina y vocero de la Comisión Universitaria para la Atención de la Emergencia del Coronavirus, Mauricio Rodríguez Álvarez, recordó que no sirven para tratar la Covid-19, infección viral, pero se usan en hospitales y en consultas ambulatorias para combatirla. Refirió que en el mundo esta enfermedad ha sido atendida con terapias de antibióticos en 87.7 por ciento de los casos.

No se tienen que usar de forma innecesaria, tampoco automedicarse, siempre se debe contar con la supervisión de un médico y, de preferencia, documentar la infección que se está tratando. Recomendó su empleo con base en las Guías de Práctica Clínica, disminuir su utilización en la agroindustria, regular su consumo en la salud humana, además de promover buenas prácticas y educación continua.

A su vez, Ana María Ocaña Castañeda, gerente médico de Reckitt, presentó el Proyecto de Educación sobre Resistencia Antimicrobiana en México, el cual impulsan de manera conjunta esa empresa y la UNAM, mediante el PUCRA. Une esfuerzos de diversas entidades y disciplinas para realizar acciones sobre educación, dirigidas a disminuir 50 por ciento del consumo de antibióticos en el mundo.

Es una iniciativa que busca ser una hoja de ruta centrada en personas con visión sostenible, usando el modelo establecido por la Organización de las Naciones Unidas para apoyar el “llamado a la acción”, acotó. La resistencia ocurre dentro de nuestra casa con nuestras decisiones, en la consulta médica y con los alimentos que consumimos. Por ejemplo, cuando amanecemos con dolor de garganta lo primero que hacemos es tomar una tableta o una cápsula que nos sobró del antibiótico de la vez pasada. En todos está la dificultad y la solución, señaló. Guadalupe Miranda Novales, coordinadora de actividades de la Red PUCRA y profesora del Posgrado de la UNAM, dio a conocer algunos puntos de la Declaración para el Control de la Resistencia Antimicrobiana Ciudad de México 2021, la cual destaca que se requiere elevar el nivel de prioridad y reconocer la necesidad de establecer prácticas transversales en los sectores de la administración pública y actores involucrados en el consumo de antimicrobianos, a fin de disminuirlo 30 por ciento durante el periodo 2022-2024, como parte de una primera fase.

Hoy en día, se estima que se registran en nuestro país, al año, unas 100 mil infecciones asociadas al cuidado de la salud y entre dos o tres por ciento de los pacientes que cursan una infección por una bacteria resistente fallecen. Además, hay proyecciones de que para 2050 estas infecciones serán la primera causa de muerte en el ámbito mundial, advirtió María Guadalupe Miranda Novales, coordinadora de Actividades de la Red del Plan Universitario para el Control de la Resistencia Antimicrobiana (Red PUCRA) del Programa Universitario de Investigación en Salud.

“Decimos que es una pandemia en silencio porque no se ve, no se anuncia, pero es triste que las personas mueran en los hospitales por infecciones debidas a bacterias resistentes”, señaló la especialista. En Estados Unidos –donde hay mayor seguimiento epidemiológico– en 2019 se registraron 2.8 millones de infecciones y más de 35 mil muertes por bacterias resistentes a los antimicrobianos, agregó.

En el contexto de la Semana Mundial de Concientización sobre el Uso de los Antimicrobianos, que se realiza del 18 al 24 de noviembre de cada año, la pediatra infectóloga expuso que esta conmemoración se estableció en mayo de 2020, cuando el Comité Ejecutivo de la alianza tripartita que incluye a la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de Sanidad Animal y la Organización Mundial de la Salud (OMS) crearon esta campaña. El objetivo es sensibilizar sobre el fenómeno mundial de la resistencia a estos fármacos y alentar al público en general, a los trabajadores de la salud y a las instancias normativas para prevenir y contener la propagación de la resistencia.

Esta lucha requiere de esa alianza y ser abordada desde la perspectiva integral de One Health o Una Salud ya que el uso de los antimicrobianos no se limita a la salud humana, pues también se utilizan inadecuadamente como promotores del crecimiento de animales y de algunos cultivos, añadió la investigadora adscrita a la Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Uno de los objetivos del Plan de Acción Mundial para hacer frente a la Resistencia Antimicrobiana, que se adoptó por la Asamblea Mundial de Salud en mayo de 2015, es mejorar la concientización y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos mediante comunicación, educación y formación eficaces, detalló Miranda Novales.

Bajo el lema “Antibióticos: úsalos con cuidado” se han realizado múltiples acciones y este 2021, en particular, se llevarán a cabo actividades bajo la premisa: “Corre la voz, frena la resistencia antimicrobiana”. En ese contexto, la Universidad Nacional ofrecerá de manera gratuita el curso Antibióticos: ¿Cómo, Cuándo y para Qué?, abierto a la población en general, mediante de la plataforma Coursera. En el diseño de esa actividad participaron expertos de la Coordinación de Universidad Abierta, Innovación Educativa y Educación a Distancia, la Dirección General de Divulgación de la Ciencia y el PUCRA, así como del Instituto Nacional de Salud Pública.

“Esperamos que mucha gente pueda enterarse cuál es el problema de la resistencia: por qué es importante no demande o consuma antibióticos en cualquier

momento, por qué no debemos de guardar lo que nos sobra, y después utilizarlo. Son muchas las situaciones que tienen que abordarse y es difícil que una sola persona o grupo logre todos los objetivos”, expresó. Vigilancia epidemiológica en México.

Otro objetivo propuesto por la OMS, añadió la profesora del Programa Maestría y Doctorado de Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud de la Facultad de Medicina de la UNAM es que los países reduzcan entre 20, 30 o hasta 50 por ciento el uso de antimicrobianos.

En 2017, agregó Miranda Novales, la Universidad Nacional creó el Plan Universitario para el Control de la Resistencia Antimicrobiana y en los últimos cuatro años se ha dedicado a revisar cuál es el panorama nacional al respecto. Para ello, cuenta con el apoyo de cerca de 30 instituciones y hospitales de toda la nación, los cuales le han dado información acerca de miles de bacterias aisladas de sangre y orina. De esta manera, se tiene un panorama global de la ocurrencia en el país y de los principales problemas de resistencia.

También se registra el consumo de antibióticos en hospitales de la red, aunque han observado una disminución del uso de los antimicrobianos, ésta todavía es mínima. Es necesario ampliar el trabajo con el personal médico de primer nivel de atención, que las autoridades supervisen la prescripción de estos medicamentos e incluso, concientizar a la comunidad en general, para que cuando una persona acuda a

consulta por una enfermedad respiratoria aguda no exija que se le prescriba un antibiótico.

“Este problema es de todos, no sólo de los médicos ni los fabricantes de los antibióticos, nos afecta a todos y una pequeña participación, puede significar mucho. Si todos colaboramos, sin duda podemos lograr algo en algunos años”, dijo.

La integrante del Sistema Nacional de Investigadores, la Dr. Miranda Novales explicó que como parte de su proceso evolutivo las bacterias se adaptan, modifican su material genético, mutan y se hacen resistentes a los antibióticos y a sustancias del medio ambiente.

Actualmente, agregó Miranda Novales hay muchos grupos de antibióticos, con mecanismos de acción diferentes y una sola bacteria puede mutar su mecanismo de defensa a diferentes antibióticos y terminar con cinco, seis o 10 armas que la defienden contra ese antibiótico.

“Además, las bacterias pueden intercambiar sus mecanismos de resistencias, logran transferir, unas a otras, material genético, incluso en aquellas que son de diferente género y especie. Esto las ha generado mecanismos sumamente adaptados a sobrevivir y nos están ganando la batalla contra los antibióticos y contra nuestros propios mecanismos de defensa, al impedir que las eliminemos”, concluyó la científica universitaria

En el contexto de la capacitación en estos momentos, Karen Flores Moreno, técnica laboratorista de la Red PUCRA y profesora de la Facultad de Química, anunció la

realización del curso gratuito y a distancia, La Resistencia antimicrobiana y el Abordaje de las Infecciones de Vías Respiratorias, dirigido a estudiantes de la carrera de Medicina y médicos de atención primaria; también busca reconocer la amenaza que representa y mejorar la conciencia del consumo de antibióticos.

19. CONCLUSIONES

Con este trabajo se puede determinar que la inhibición de la enzima FABI en bacterias es un método novedoso y efectivo para combatirlas; En la actualidad el tema de “la resistencia antimicrobiana (RAM)” es algo en el que tenemos que poner mucha importancia, por ello, el presente trabajo aportó la información necesaria para la idealización de nuevos compuestos los cuales se dirijan principalmente a la enzima FABI en las bacterias patógenas; una vez llegando a esta enzima los nuevos compuestos tienen como objetivo inhibirla. Al inhibir esta enzima tan importante para las bacterias llamada FABI, se provocará que la síntesis de ácidos grasos de cadena larga en las bacterias se detenga, con ello la bacteria verá afectada su membrana (ya que esta principalmente conformada por los ácidos grasos, los cuales ya no se estarán sintetizado). Al paso del tiempo la membrana es tan gravemente afectada que esta colapsa y con ello la bacteria es eliminada.

Se mencionan distintas moléculas, así como sus porciones farmacóforas importantes para la interacción con la enzima FABI con ello; próximos químicos podrán centrarse en este tema para realizar trabajos de síntesis de nuevas moléculas con propiedades antimicrobianas.

20. PERSPECTIVAS

Se da una visión general del contexto de la resistencia antimicrobiana (RAM), es decir, se menciona desde el inicio de los antimicrobianos hasta la consecuente resistencia por parte de las bacterias (ellas lo que quieren es sobrevivir como todos), al paso de los años las bacterias comprendieron la manera de la que estaban siendo atacadas con lo cual generaron métodos para evadir dichos ataques; esto generó una guerra entre el ser humano y las bacterias, en donde el ser humano tiene que ingeniar nuevos métodos de ataques para poder matar a las bacterias, en cambio las bacterias cada día mejoran sus defensas para dichos ataques.

Al tratarse de una guerra que aún no tiene fin y es más muy probablemente nunca tenga fin, distintos institutos de investigación se dedican a idear nuevos métodos de ataques en contra de bacterias, este es el caso del equipo de trabajo de mi tutor en este trabajo monográfico de actualización, el cual trabaja en el Instituto de química de la Universidad Nacional Autónoma de México, ideando y sintetizando nuevos compuestos los cuales tienen como propósito inhibir la enzima FABI en las bacterias con ello provocar su apoptosis, este es un nuevo método de ataque en contra de las bacterias, algo muy necesario en esta guerra contra las bacterias que cada día mejoran sus habilidades de resistencia.