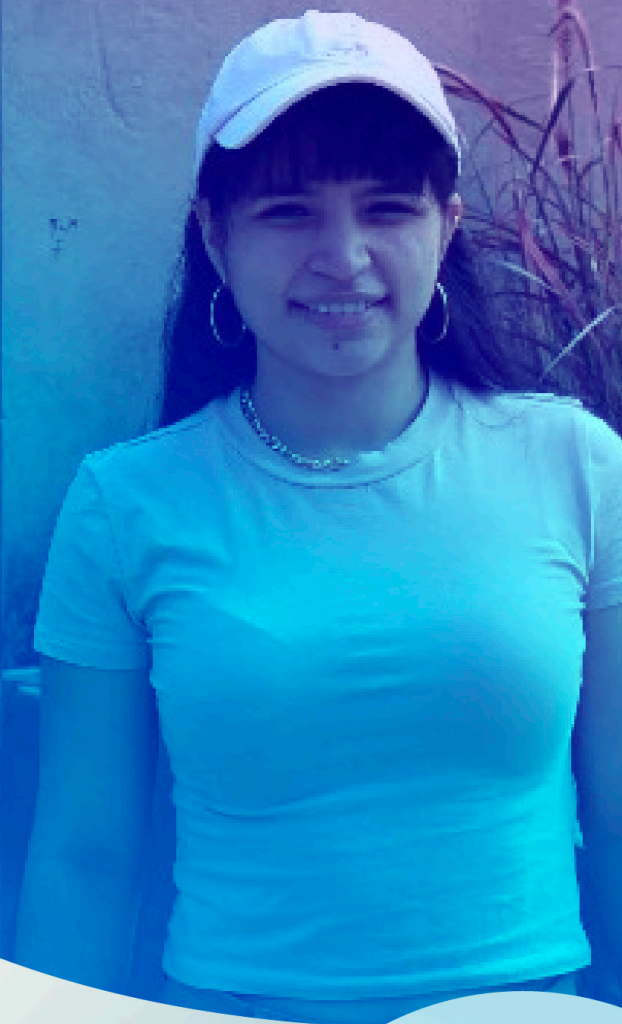




# INVESTIGACIÓN SOBRE EL DESARROLLO DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS PARA COMBATIR BACTERIAS, UN REFLEJO DE LA EXPERIENCIA EN NEXO GLOBAL VALLE DEL CAUCA 2021-2022



**Ingrid Noelia Zambrano**

Estudiante del programa de Química  
Universidad Santiago de Cali



El conocimiento  
es de todos

Minciencias



Enlazando el futuro de los jóvenes Vallecaucanos

## DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Tutoría a cargo del Dr. Alexander Wei  
*Universidad de Purdue*

## DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Grupo de Investigación Quibio  
Tutoría a cargo del Dr. Edwin Flórez  
*Universidad de Santiago de Cali (Colombia)*

## Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación

Gobernación del Valle del Cauca

Instituto Financiero para el Desarrollo del

Valle del Cauca INFIVALLE

Universidad Santiago de Cali

Pasantía Internacional "Nexo Global Valle del Cauca"

Santiago de Cali, Colombia

4 de abril de 2022

## COMITÉ EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

Carlos Andrés Pérez Galindo

*Rector*

Claudia Liliana Zúñiga Cañón

*Directora General de Investigaciones*

Edward Javier Ordóñez

*Editor*

## DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Juan Diego Tovar Cardenas

[librosusc@usc.edu.co](mailto:librosusc@usc.edu.co)




El conocimiento  
es de todos

Minciencias

# INVESTIGACIÓN SOBRE EL DESARROLLO DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS PARA COMBATIR BACTERIAS, UN REFLEJO DE LA EXPERIENCIA EN NEXO GLOBAL VALLE DEL CAUCA 2021-2022

*Development of alternative treatments against bacteria research.  
A Nexo Global Valle del Cauca experience reflection*

**Ingrid Noelia Zambrano**

Estudiante del programa de Química  
Universidad Santiago de Cali-Colombia  
 [ingridzambranoprada@gmail.com](mailto:ingridzambranoprada@gmail.com)

**Resumen.** Este artículo descriptivo, en donde se muestra la experiencia de una pasantía de investigación realizada por una estudiante de pregrado en Química de la ciudad de Santiago de Cali (Colombia) en una universidad internacional, la Universidad Purdue en Indiana Estados Unidos. En primer lugar, se realiza una breve descripción de la relevancia de los programas de pasantías en el extranjero para estudiantes colombianos en carreras universitarias de ciencias básicas y cómo pueden contribuir al desarrollo científico para la solución de problemáticas internas colombianas; en segundo lugar, se presenta un resumen del proyecto de investigación en el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Purdue; en tercer lugar, se da una explicación general del diseño de las moléculas desarrolladas en la Universidad de Purdue y su enfoque antibacteriano. Además, se describe la importancia de la formación investigativa de los estudiantes de Química. Por último, se resumen los conocimientos obtenidos durante la experiencia de prácticas y su importancia para la estudiante que realizó la pasantía.

**Palabras clave:** Pasantías internacionales, investigación química, agentes antibacterianos.

**Abstract.** This article, descriptive, outlines a specific experience of a research internship done by a chemist undergraduate student from Cali Colombia in an international University, specifically at Purdue University in the Indiana United States. Firstly, it gives a brief description of the relevance of abroad internship programs for Colombian students in science degrees and how it can contribute to the scientific development for the solutions of internal problems; secondly, it presents an outline of the research project in the organic chemistry department at Purdue University; thirdly, a general explanation of the design of the molecules and its antibacterial approach. Also, it describes the importance of the correct training of chemist students. Finally, it sums the obtained knowledge during the internship experience and its importance for the students.

**Keywords:** International internships, chemistry research, antibacterial agents.

## INTRODUCCIÓN

Según el informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, más de 2,8 millones de infecciones resistentes a los antibióticos ocurren en los Estados Unidos cada año,

y más de 35.000 personas mueren como resultado (Centers for Disease Control and Prevention, 2021) Así es como hoy en día, la frecuencia de brotes de bacterias patógenas ha aumentado a un ritmo alarmante debido a que las bacterias han desarro-

llado mecanismos para combatir la acción de los medicamentos. Teniendo esto en cuenta, los científicos han caracterizado y clasificado bajo el acrónimo ESKAPE (*Enterococcus Faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas Aruginosa* y *Enterobacter*) (Maltais et al., 2016), las bacterias que hacen parte de las infecciones intrahospitalarias más conocidas como nosocomiales. Debido a que este grupo de bacterias son mortales, ha sido necesaria la búsqueda de tratamientos alternativos que posean actividad antibacteriana para así inhibir su proliferación.

Desde el punto de vista de la química orgánica y de coordinación, las estrategias para combatir esta problemática de salud pública se han basado en la síntesis novedosa de moléculas o conjuntos de moléculas que puedan ser utilizadas como un arma eficaz contra las bacterias resistentes a los antibióticos (Laws et al., 2019; O'Neill, 2016). Una de estas estrategias utilizadas para tratar las bacterias resistentes es la terapia fotodinámica la cual ha sido estudiada como una alternativa antibacteriana desde su descubrimiento accidental a principios de 1900, cuando la bacteria *Paramecium spp* fue puesta bajo una luz para probar el efecto tóxico del colorante rojo acridina en ella. Los resultados mostraron una buena inactivación de este tipo de bacteria y desde entonces los esfuerzos en el desarrollo de moléculas que tengan propiedades electrónicas que demuestren resultados positivos en la actividad fotodinámica se han incrementado (Marengo, 2006).

Los resultados de estudios de la terapia fotodinámica indican que se requiere del diseño, la síntesis y la irradiación de un agente fotodinámico denominado fotosensibilizador, este una vez es irradiado, produce mecanismos que conllevan a la generación de especies Reactivas de Oxígeno (ROS) las cuales son capaces de causar daño celular en las bacterias y su posterior muerte (Rajesh et al., 2011).

Teniendo en cuenta que existe una amplia variedad de moléculas que exhiben propiedades electrónicas capaces de presentar activación ante la radiación y así ejercer el fotodinamismo; se han acotado las opciones de moléculas que sean capaces de llevar a cabo dicha actividad y al mismo tiempo no presente actividad tóxica para el cuerpo humano. Para lograr dicha selección de moléculas se considera el cumplimiento de la regla de Lipinski de cinco-ADME y la selectividad que presenten las bacterias por estas moléculas. La regla de Lipinski establece cinco requerimientos para implementar las moléculas desarrolladas para uso humano los cuales están basado en: la distribución de la molécula, su metabolización, la excreción del fármaco activo y la forma de la molécula. De igual forma, el reconocimiento molecular por

parte de los sistemas bacterianos juega un rol importante para la potencialización del tratamiento y puede examinarse gracias a la bioquímica de adquisición de compuestos a través de la pared celular (Cieplik et al., 2018; Turrens, 2003).

Así entonces, contemplado el cumplimiento de dichos requerimientos se presentan como propuesta las moléculas denominadas porfirinas las cuales son encontradas en la naturaleza y forman parte del grupo de compuestos de tetrapirrol con un núcleo porfirico plano rodeado por grupos sustituyentes. Estas moléculas son conocidas por presentar pigmentos de colores intensos y por su estructura macrocíclica estable con un sitio de anclaje que les permite acceder a centros metálicos. En términos fotoquímicos estas moléculas presentan ventajas inherentes a su estructura, estas se relacionan a la presencia de 18 electrones pi deslocalizados en su anillo macrocíclico que les permite tener una fuerte absorción bajo UV-vis con una longitud de onda cerca de los 420 nanómetros la cual da un lugar a la excitación de los electrones que accionan de esta manera la generación de ROS haciendo que estos derivados sean un excelente fotosensibilizadores y candidatos para la implementación de la terapia antibacteriana. Además, a nivel biológico presentan un "alto coeficiente de absorción y las capacidades superiores de transferencia de energía, hidrógeno y electrones" (Tian et al., 2020) lo cual repercute en beneficios para el consumo humano puesto que la absorción se da de forma rápida, a la vez que evita reacciones fotosensibles en la piel favoreciendo su propiedad no tóxica (Amos-Tautua et al., 2019).

De acuerdo con las ventajas estructurales y biológicas de las porfirinas, el grupo de investigación del Dr. Alexander Wei perteneciente a la universidad estadounidense Purdue; ha seleccionado una porfirina denominada hemoglobina para el desarrollo de compuestos que tengan actividad antibacteriana. La hemoglobina es conocida por su capacidad de formar complejos metálicos con iones de hierro los cuales biológicamente cumplen un rol fundamental en la adquisición de hierro como fuente principal en los sistemas bacterianos. Es por esto que el reconocimiento de la hemina a través de las células bacterianas se da gracias a una variedad de receptores que se encuentran ubicadas en la célula bacteriana (Morales-De-Echegaray et al., 2018, 2020)

De este modo, considerando las necesidades de desarrollo científico en el campo de aplicación biológica desde la química a nivel colombiano en donde se ha evidenciado la necesidad de capacitar y entrenar profesionales de la química en investigación, se logró la conexión con el grupo de investigación del Dr. Alexander Wei para realizar una pasantía de investigación gracias al programa Nexo



Global Valle. Esta estancia internacional planteó como objetivo general la obtención de conocimientos requeridos para llevar a cabo investigaciones desde la química orgánica y la química de coordinación a iones metálicos a través de la inmersión en el proyecto de investigación que ha planteado el profesor Dr. Wei. Además, se propuso como objetivos específicos el entrenamiento en las técnicas de análisis requeridos para el entendimiento de los resultados sintéticos obtenidos. En consecuencia, este artículo de reflexión tiene como finalidad presentar los resultados en la formación de capital humano desde la experiencia vivida por una estudiante colombiana de ciencias básicas en la pasantía internacional de carácter investigativo que tuvo lugar en Estados Unidos desde el mes agosto del año 2021 hasta el mes de febrero del año 2022.

En primer lugar, en este artículo se dará una breve descripción de la relevancia de los programas de pasantías en el extranjero para estudiantes colombianos que cursan pregrado en ciencias básicas, explicando cómo dichas oportunidades pueden contribuir al desarrollo científico que impliquen la búsqueda de soluciones a problemas que presenta el país y la región en términos de agricultura y salud específicamente; en segundo lugar, presenta un esbozo de un proyecto de investigación que se ha estado desarrollando en los últimos tres años en el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Purdue; en tercer lugar, se da una explicación general del diseño de las moléculas que poseen actividad fotoquímica y su enfoque antibacteriano. Adicionalmente, se describe la importancia de la formación investigativa de los estudiantes de química. Por último, se resume los conocimientos obtenidos durante la experiencia de la pasantía en investigación Nexo Global Valle del Cauca 2021-2022 y su importancia para los estudiantes del departamento del Valle del Cauca (Colombia).

## REFLEXIÓN

Colombia como país en desarrollo carece de recursos en tecnología e investigación. Debido a esta falencia, el gobierno colombiano ha implementado estrategias que implementan becas de pasantías en Instituciones de Educación (IES) extranjeras para los estudiantes de diferentes departamentos teniendo como objetivo la formación y desarrollo de habilidades en investigación del área de interés del estudiante. Uno de los objetivos de estos programas denominados Nexo Global es contribuir a la solución de necesidades internas a nivel regional desde la investigación en el campo de la salud (Hurtado, 2002).

Como estudiante de pregrado en química, formar parte de un grupo de investigación en una IES colombiana, donde la línea

de investigación en desarrollo de compuestos antibacterianos es uno de los principales enfoques; me ha permitido fortalecer la comprensión de las brechas de conocimiento en este campo tanto a nivel mundial como local en el departamento del Valle del Cauca. Estas brechas demuestran la urgencia de tratamientos alternativos debido al incremento significativo en la mortalidad de pacientes intrahospitalarios que adquieren infecciones nosocomiales. Además, estos espacios académicos han permitido que los estudiantes de química sean motivados a ser parte del desarrollo de proyectos investigativos en donde se propongan ideas novedosas que puedan aportar soluciones a la problemática de salud pública mundial presentada por la resistencia bacteriana.

Ser parte del grupo de investigación del profesor Dr. Alexander Wei en el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Purdue durante seis meses bajo su dirección y la del estudiante de cuarto año de doctorado Khomid khodzha Kholikov, me ayudó a entender cómo la rápida absorción de bacterias de moléculas fotosensibilizadoras mejora la inhibición fotodinámica de bacterias tanto Grampositivas como Gramnegativas mediante la participación activa en el desarrollo de un proyecto que tiene como objetivo la síntesis de un compuesto ditiocarbamato del conjugado Hemina-bishidrazida<sup>1</sup> para la potenciación de la actividad bactericida de la conjugación de la hemina

El proyecto de investigación implementó la combinación de dos metodologías. Primero se replicó la síntesis del conjugado bishidrazida-hemina a través de una síntesis de múltiples pasos; segundo, se realizaron los procedimientos de extracción y purificación en cada paso de las reacciones y tercero se caracterizaron los productos en función del reconocimiento de su estructura empleando técnicas de análisis espectroscópico como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Análisis de Espectrometría de Masas.

En el proceso de síntesis se mejoraron y adquirieron nuevas habilidades prácticas que involucraron el uso de suministros físicos de laboratorio como lo fueron equipos de separación líquida de solventes como rotaevaporadores, lámparas de ultravioleta, material cromatográfico tanto para separaciones en capa fina como en columna; y diversos materiales químicos de partida como lo fueron glicoles, bromo acetatos, hidrazinas, heminas y agentes acoplantes, entre otros. Así mismo, las extracciones y purificaciones necesitaron del conocimiento de diferentes técnicas tales como la técnica de extracción líquido-líquido, los procedimientos de purificación y separación se llevaron a cabo a través de cro-

<sup>1</sup> El conjugado de hemina es una unión entre un cloruro de hemina, una porfirina, y una molécula de bishidrazida sintetizada por el grupo de investigación de Wei.

matografía de columna. Finalmente, el análisis de los productos se realizó mediante la interpretación de los espectros de RMN y de espectrometría de masas, técnicas que proporcionaron información para elucidar la estructura del producto. El logro de la caracterización y/o elucidación de los productos fue gracias a las clases asistidas de Análisis Espectroscópico en la Universidad de Purdue impartidas por el profesor Dr. Alexander Wei. De igual forma, gracias al proyecto Nexo Global Valle y su inversión, como pasantes de investigación tuvimos la oportunidad de asistir a tres tipos de clases del idioma extranjero inglés las cuales consistieron en el aprendizaje de la comunicación profesional, la escritura y el habla.

De esta forma, la pasantía de investigación en Estados Unidos consistió en la adquisición de conocimientos de química orgánica para la implementación de síntesis de moléculas pequeñas como ésteres, amidas y porfirinas conjugadas que tienen como objetivo la aplicabilidad biológica. Este conocimiento adquirido puede contribuir en el desarrollo de nuevas estrategias que mejoren la investigación en la química orgánica y de coordinación en Colombia. Además, gracias a esta oportunidad, como estudiante de pregrado, vivir en el extranjero bajo un espacio académico conllevó a la ampliación de mi visión profesional en el área de la química investigativa.

## CONCLUSIÓN

Finalmente, considerando la experiencia vivida gracias al programa Nexo Global Valle del Cauca 2021-2022 en la Universidad Purdue, mejoré mis habilidades en investigación, segundo idioma y conocimientos técnicos. Teniendo en cuenta que Nexo Global es parte de un plan de progreso, su futura implementación para los estudiantes del Valle del Cauca puede proporcionar oportunidades no solo para el desarrollo de la región en investigación y tecnología, sino también en la vida de los jóvenes estudiantes.

## REFERENCIAS

- Amos-Tautua, B. M., Songca, S. P., & Oluwafemi, O. S. (2019). Application of porphyrins in antibacterial photodynamic therapy. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 13). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24132456>
- Centers for Disease Control and Prevention, N. C. for E. and Z. I. D. (NCEZID), D. of H. Q. P. (DHQP). (2021, March 2). *Biggest Threats and Data*.

- Cieplik, F., Deng, D., Crielgaard, W., Buchalla, W., Hellwig, E., Al-Ahmad, A., & Maisch, T. (2018). Antimicrobial photodynamic therapy—what we know and what we don't. In *Critical Reviews in Microbiology* (Vol. 44, Issue 5, pp. 571-589). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1467876>
- Hurtado, A. R. (2002). *La financiación de la investigación en Colombia: desafíos y posibilidades*. [www.javeriana.edu.co/congresodeinvestigaci](http://www.javeriana.edu.co/congresodeinvestigaci)
- Laws, M., Shaaban, A., & Rahman, K. M. (2019). Antibiotic resistance breakers: Current approaches and future directions. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(5), 490-516. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz014>
- Maltais, T. R., Adak, A. K., Younis, W., Seleem, M. N., & Wei, A. (2016). Label-Free Detection and Discrimination of Bacterial Pathogens Based on Hemin Recognition. *Bioconjugate Chemistry*, 27(7), 1713-1722. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00236>
- Marengo, A. (2006). Structure-function relations of human hemoglobins. *Bayl Univ Med Cent*, 19, 239-245.
- Morales-De-Echegaray, A. v., Lin, L., Sivasubramaniam, B., Yermembetova, A., Wang, Q., Abutaleb, N. S., Seleem, M. N., & Wei, A. (2020). Antimicrobial photodynamic activity of gallium-substituted haemoglobin on silver nanoparticles. *Nanoscale*, 12(42), 21734-21742. <https://doi.org/10.1039/c9nr09064a>
- Morales-De-Echegaray, A. v., Maltais, T. R., Lin, L., Younis, W., Kadasala, N. R., Seleem, M. N., & Wei, A. (2018). Rapid Uptake and Photodynamic Inactivation of Staphylococci by Ga(III)-Protoporphyrin IX [Research-article]. *ACS Infectious Diseases*, 4(11), 1564-1573. <https://doi.org/10.1021/acscinfed.8b00125>
- O'Neill, J. (2016). TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. In *The review on antimicrobial resistance*.
- Rajesh, S., Koshi, E., Philip, K., & Mohan, A. (2011). Antimicrobial photodynamic therapy: An overview. In *Journal of Indian Society of Periodontology* (Vol. 15, Issue 4, pp. 323-327). <https://doi.org/10.4103/0972-124X.92563>
- Tian, J., Huang, B., Nawaz, M. H., & Zhang, W. (2020). Recent advances of multi-dimensional porphyrin-based functional materials in photodynamic therapy. In *Coordination Chemistry Reviews* (Vol. 420). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213410>



Turrens, J. F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. In *Journal of Physiology* (Vol. 552, Issue 2, pp. 335-344). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>

#### **Cita recomendada**

Zambrano, I. N. (2022). Investigación sobre el desarrollo de tratamientos alternativos para combatir bacterias, un reflejo de la experiencia en Nexo Global Valle del Cauca 2021-2022. *Nexo Global. Artículos de reflexión*, pp. 1-7.