CANIFARMA

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

PREMIO CANIFARMA 2023

TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO

RESÚMENES

PREMIO CANIFARMA
DOS MIL VEINTITRÉS

INTRODUCCIÓN

La Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), establecida en 1946 bajo la Ley de Cámaras y Organismos Empresariales, es quien ejerce la representación institucional de esta Industria en México ante las autoridades.

Una de las actividades de la Industria Farmacéutica que ha sido siempre de gran relevancia, es la Investigación y el Desarrollo Tecnológico, y con el propósito de fomentar la actividad innovadora de los investigadores mexicanos, establecer y reforzar los vínculos entre la Comunidad Científica y la Industria Farmacéutica; CANIFARMA a través de su Comisión de Investigación y Desarrollo Tecnológico ha entregado desde 1974 el Premio CANIFARMA, de apoyo a la Investigación Básica, Clínica y Tecnológica en el área de Medicamentos, dispositivos médicos y desarrollos biotecnológicos para uso humano.

Actualmente, el Premio CANIFARMA es una presea buscada por la Comunidad Científica mexicana, se la considera como un galardón valioso. Para la edición 2023 y con el apoyo de sus afiliados, CANIFARMA otorga este premio a los mejores trabajos sometidos a concurso en las categorías de **Investigación Básica**, **Desarrollo Tecnológico** e **Investigación Clínica**, en temáticas relacionadas con los medicamentos, dispositivos médicos y desarrollos biotecnológicos para uso humano en áreas de interés para la industria farmacéutica y que contribuyan al mejoramiento de la salud de la población mexicana.

El Premio CANIFARMA 2023 se otorgará a los 3 mejores trabajos de cada categoría, de la siguiente forma:

1 primer lugar con un premio de $100,000.00

1 segundo lugar con un premio de $ 75,000.00

1 tercer lugar con un premio de $ 35,000.00

y un reconocimiento para cada caso.

La fecha límite para el registro es el 31 de agosto de 2023 a las 14:00 horas, tiempo de la Ciudad de México.

Es claro que para CANIFARMA el desarrollo y la investigación científica son punto de partida y tarea indispensable para el crecimiento de la industria en general y en particular del sector industrial farmacéutico, quien consciente de su relevante papel social, busca permanentemente ofrecer al público las mejores y más avanzadas opciones terapéuticas.

Desde su inicio en la década de los 70, el premio CANIFARMA ha buscado convertirse en el resultado palpable del reconocimiento que la industria farmacéutica establecida en México hace al talento y esfuerzo de la comunidad científica mexicana.

CONVOCATORIA

La convocatoria se estará difundiendo de forma electrónica en:

- Universidades e institutos de investigación a nivel nacional en donde que se hace investigación básica/tecnológica y clínica; en materia de Ciencias Farmacéuticas, Químicas o Biomédicas.
- Centros Hospitalarios e Institutos de Salud en los que se realiza investigación clínica.
- Se envía en forma de correo electrónico a cerca de 3000 investigadores en diferentes estados de la República, pertenecientes la mayoría de ellos al Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

JURADO

Para la edición 2023 se conformará un jurado convocando la participación de los titulares o representantes de las siguientes instituciones:

- Universidad Nacional Autónoma de México
- Instituto Politécnico Nacional
- Secretaría de Salud Federal
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
- Academia Nacional de Medicina
- Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas
- Asociación Mexicana de Farmacovigilancia
- Asociación Mexicana de Profesionales de Regulación Sanitaria
- Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica

El fallo del Jurado será inapelable. En la reunión correspondiente, se tomará veredicto con los jurados presentes. El Jurado podrá declarar desierto el concurso en caso de que los trabajos presentados no alcancen el nivel científico o tecnológico esperado.

CRONOGRAMA

Evento protocolario de lanzamiento	18 de mayo
Apertura del sistema electrónico de registro:	18 de mayo
Cierre del sistema electrónico de registro:	31 de agosto
Envío de los trabajos registrados para evaluación:	8 de septiembre
Reunión de veredicto del jurado	9 de noviembre
Ceremonia de entrega del Premio CANIFARMA 2023	30 de noviembre

BASES DEL PREMIO

DE LOS PARTICIPANTES:

Podrán participar los profesionales nacionales o extranjeros residentes en México que realicen investigación clínica, investigación básica, desarrollo tecnológico o desarrollos biotecnológicos originales, en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos, adscritos ya sea a una institución pública o privada.

El autor o los autores del trabajo definirán expresamente el área en que se desea participar; sólo en caso excepcional, el jurado podrá reclasificar el trabajo.

IMPORTANTE. En todos los casos, el o los autores de los trabajos conservarán todos los derechos sobre su trabajo sometido a concurso, la publicación original, industrialización y comercialización de sus investigaciones.

En el caso de existir derechos de propiedad industrial, son los propios autores quienes deben realizar ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial los trámites correspondientes.
Los investigadores titulares podrán presentar sólo un trabajo a concurso (como autores o coautores). En caso de presentar más de un trabajo a concurso, podrán aparecer dentro del equipo de colaboradores, En caso de trabajos múltiples registrados con el mismo autor o coautor serán desechados de inmediato.

DE LOS TRABAJOS:

Categorías de Investigación Básica y Desarrollo Tecnológico

El trabajo de investigación deberá ser innovador, con objetivos definidos y resultados parciales o finales concluyentes.

Se dará especial atención a los trabajos relacionados con las principales causas de mortalidad general en la población mexicana, de conformidad con lo publicado por el INEGI.

Sin Excepción, los trabajos deberán ser presentados en idioma español.

Los requisitos y forma de presentación de los trabajos de acuerdo con cada categoría podrán consultarse en el PROCEDIMIENTO DE REGISTRO así como en el REGLAMENTO PARA EL OTORGAMIENTO DEL "PREMIO CANIFARMA" EN RECONOCIMIENTO A LA INVESTIGACIÓN BÁSICA, A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y AL DESARROLLO TECNOLÓGICO, QUE OTORGA LA CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ambos documentos pueden encontrarse en la página electrónica de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica www.canifarma.org.mx o solicitándolos en la Dirección de Asuntos Regulatorios e Innovación al correo electrónico fdiaz@canifarma.org.mx o en Facebook Premio CANIFARMA.

En el caso de trabajos previamente publicados en revistas científicas, éstos podrán someterse a concurso si y solo si, son presentados en pleno cumplimiento con los requisitos de formato y presentación.

Categoría de Investigación Clínica

Además de cumplir con las previsiones de las categorías de Investigación Básica y Desarrollo Tecnológico, los trabajos en investigación clínica deberán cumplir con las previsiones dispuestas en la regulación vigente y contar con un protocolo aprobado por COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) específicamente para el propósito del estudio. En términos de lo descrito por la Autoridad Sanitaria en su portal electrónico. En la sección de Ensayos clínicos "Protocolos de Investigación en Seres Humanos" trámite HOMOCLAVE COFEPRIS 04-010 en sus diferentes modalidades.

Por acuerdo del Jurado y para fines de concurso podrá presentarse el oficio de aprobación de COFEPRIS o bien el comprobante de inicio de trámite que se otorga en la ventanilla de esta dependencia.

Siendo la aprobación del protocolo clínico un requerimiento reglamentario y normativo, aquellos trabajos en esta categoría que no presenten el oficio correspondiente podrán ser desechados de inmediato.

DE LA PREMIACIÓN:

La entrega de los premios se llevará a cabo en una ceremonia pública que será anunciada con anticipación en la página web de CANIFARMA.
En todos los casos, el monto total de cada premio se otorgará al titular del trabajo ganador, en términos del registro de inscripción. En el caso de que el trabajo se realice en grupo, se entregará una constancia a cada uno de los integrantes registrados del grupo.

Durante la Ceremonia, los ganadores del Primer Lugar en cada Categoría presentarán un resumen del trabajo sometido a concurso.

Durante la ceremonia se dará vista de los reconocimientos, solamente al titular (según el registro de cada trabajo) de cada uno de los trabajos ganadores, en el caso de coautores y colaboradores, sus documentos se entregarán en forma posterior.

Los titulares de los trabajos ganadores podrán ser invitados como asesores de la Comisión de Investigación, Innovación y Desarrollo Tecnológico de CANIFARMA durante un año contando a partir de la entrega del Premio. La Cámara compilará los resúmenes de los trabajos recibidos, mismos que estarán disponibles para consulta en la página electrónica de CANIFARMA. La integración de los resúmenes no será obstáculo para la publicación de un artículo original.

En caso de ser posible un formato semipresencial o presencial, el evento de la ceremonia de entrega se realizará en instalaciones que no contemplan las medidas requeridas por protección civil para público menor de edad, por lo que en ninguna circunstancia se permitirá el acceso con acompañantes menores de 18 años al momento de la ceremonia.

CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2023

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

ÍNDICE

1 LUGAR TECNOLÓGICA — DESARROLLO DE UN SISTEMA DE MICROARREGLOS PORTÁTIL ACOPLADO A TELEFONÍA DIAGNÓSTICO MOLECULAR. 01

DESCUBRIMIENTO DE UN NUEVO MOTIVO DE ARN CRUCIAL PARA LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ONCOGÉNICA E6 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV) 18 Y SU IMPORTANCIA EN LA CARCINOGÉNESIS. 02

EFECTO CLÍNICO BIOLÓGICO DE LAS SOLUCIONES ANTISÉPTICAS ELECTROLIZADAS DE SUPEROXIDACIÓN Y SU ESTABILIDAD EN EL TIEMPO. 03

EFECTO CLÍNICO BIOLÓGICO DE LAS SOLUCIONES ANTISÉPTICAS ELECTROLIZADAS DE SUPEROXIDACIÓN Y SU ESTABILIDAD EN EL TIEMPO. 04

REGULACION POSTRANSCRIPCIONAL DE LA REPARACIÓN DEL ADN POR EL MICRORNA 27B-3P. ¿POSIBLE BLANCO TERAPEUTICO? 05

MODULACIÓN DEL CANAL TRPV4 COMO MECANISMO PROTECTOR DEL DAÑO INDUCIDO POR ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. 06

PRODUCCIÓN DE UN COMPLEJO ANTIGÉNICO DE NUEVA GENERACIÓN CON POTENCIAL DIAGNÓSTICO E INMUNOPROFILÁCTICO PARA EL CONTROL DE LA TB. 07

LA INHIBICIÓN TRANSITORIA DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 DESPUÉS DE LA LESIÓN RENAL AGUDA PREVIENE LA ENFERMEDA RENAL CRÓNICA EN RATAS. 08

EVALUACIÓN DE PARTÍCULAS TIPO PARVOVIRUS B19 EN TERAPIA FOTODINÁMICA AUTO ILUMINADA POR BIOLUMINISCENCIA. 09

CARACTERIZACIÓN DE LOS EFECTOS ANTICANCERÍGENOS DEL ÁCIDO NORDIHIDROGUAIARÉTICO (NDGA) EN CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA HUMANO PARA SU USO POTENCIAL COMO TERAPIA COADYUVANTE: PAPEL DE P21WAF1/CIP1 10

IDENTIFICACIÓN DE LA RUTA DE LOS POLIOLES EN LINFOCITOS JURKAT. 11

INICIATIVA GENÉTICA DE DESÓRDENES ALIMENTARIOS. 12

CTLA4-IG (ABATACEPT) INHIBE LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T CD4 EN MÉDULA ÓSEA MEJORANDO EL METABOLISMO ENERGÉTICO Y LA SALUD ÓSEA EN RATONES CON DIABETES TIPO 2. 13

CICLODIPÉPTIDOS DE ORIGEN BACTERIANO CON POTENCIAL TERAPÉUTICO ANTINEOPLÁSICO: INVESTIGACIÓN BÁSICA Y PRE-CLÍNICA. 14

POTENCIAL ANALGÉSICO DE LA COMBINACIÓN DE GABAPENTINA Y SULFORAFANO EN FIBROMIALGIA. 15

LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A Y EL ONCOGÉN E7 DEL HPV INDUCEN TUMORES MALIGNOS EN EL CÉRVIX. 16

METFORMINA SENSIBILIZA A LA TERAPIA CON SOTORASIB EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS CON MUTACIONES EN KRAS, A TRAVÉS DE LA SUPRESIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN DE MAPK Y P70S6K. 17

2 LUGAR BÁSICA — **FarmacoEcoCuidado:** EVALUANDO EL IMPACTO AMBIENTAL DE MEDICAMENTOS PARA UN MÉXICO SOSTENIBLE. 18

2 LUGAR CLÍNICA — PIRIDOSTIGMINA REDUCE LA MORTALIDAD EN ADULTOS CON INFECCIÓN GRAVE POR SARS-COV-2. 19

EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA INDUCCIÓN DE LA PARKINA MEDIADA POR EL RECEPTOR PARA HIDROCARBUROS ARILO EN UN MODELO PARKINSONIANO. 20

ALERGIA: LA REACTIVIDAD CRUZADA A TRAVÉS DE LA ESTRUCTURA DEL COMPLEJO IGE-ALÉRGENO. 21

CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA DE UN CANNABINOIDE SINTÉTICO Y SU POTENCIAL EN EL DOLOR. EFECTO ANTIALODÍNICO DEL 12-FAR. 22

TERAPIA GÉNICA CON CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS EN UN MODELO MURINO DE TUBERCULOSIS PULMONAR MULTI-DROGO RESISTENTE. 23

MENCIÓN DE HONOR CLÍNICA — EL COLÁGENO I POLIMERIZADO REGULA NEGATIVAMENTE LA FOSFORILACIÓN DE STAT-1 EVITANDO EL COVID PROLONGADO. 24

MENCIÓN DE HONOR BÁSICA — DESARROLLO DE UN TRATAMIENTO INTRATUMORAL CON UN ANÁLOGO DE DHEA QUE INHIBE EL CRECIMIENTO TUMORAL. 25

EL USO DE MICROBURBUJAS CARGADAS CON DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO Y LIBERADAS LOCALMENTE CON ULTRASONIDO COMO UNA ALTERNATIVA TROMBOLÍTICA. 26

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA "UNIPREC". 27

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR CONTAMINANTES EMERGENTES Y SU RELACIÓN CON CÁNCER DE MAMA: LOS PLASTIFICANTES BISFENOL "A" Y BISFENOL "S" INDUCEN ALTERACIONES EN EL PROTEOMA Y EL INTERACTOMA DE DIVERSOS TIPOS CELULARES DE CÉLULAS CANCEROSAS DE MAMA. 28

EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR (TGF)-β3 MANTIENE LA HOMEOSTASIS INMUNOLÓGICA INTESTINAL. 29

LA INHIBICIÓN DE YY1 A TRAVÉS DE UNA MOLÉCULA PEQUEÑA INDUCE SENSIBILIZACIÓN A LOS QUIMIOFÁRMACOS EN LÍNEAS CELULARES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. 30

REPOSICIONAMIENTO DE ETRAVIRINA COMO POTENCIAL INHIBIDOR DE CK1ε MEDIANTE CRIBADO VIRTUAL. 31

EVALUACIÓN DE UN TRIAZASPIRANO COMO INHIBIDOR DE LA INVASIÓN EN CÉLULAS TUMORALES PC3. 32

DISEÑO Y FABRICACIÓN DE UN SENSOR DE CO2 PARA MEDICIÓN DE CALIDAD DE AIRE EN ESPACIOS CERRADOS. 33

DISEÑO, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN IN VIVO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CARGADAS CON FACTORES DE COAGULACIÓN COMO NOVEDOSA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE COAGULOPATÍAS ASOCIADA A LA PÉRDIDA DE SANGRE. 34

SÍNTESIS DE BIOMATERIALES ZWITTERIÓNICOS CON PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS. 35

LAHERRADURINA, ACETOGENINA AISLADA DE LA PLANTA *Annona macroprophyllata*, INHIBE EL CRECIMIENTO TUMOR. 36

COMBINACIÓN Y REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS COMO ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER HEPÁTICO. 37

DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN ANTICANCERÍGENA DE NUEVAS MOLÉCULAS DERIVADAS DEL ÁCIDO GÁLICO CON ACTIVIDAD ANTIMITÓTICA CONTRA CELULAS DE CÁNCER CERVICOUTERINO RESISTENTES A PACLITAXEL. 38

ÍNDICE

BIOMEDICINA AMBIENTAL TRASLACIONAL Y SALUD: EL PLASTIFICANTE CONTAMINANTE AMBIENTAL EMERGENTE BISFENOL A (BPA) INDUCE OBESIDAD CRÓNICA Y SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADOS AL SEXO. 39

MENCIÓN DE HONOR BÁSICA — LA AUTOFAGIA PREVIENE LA NEURODEGENERACIÓN Y LA ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA EP. 40

EVALUACIÓN DE UNA TERAPIA ANTIENVEJECIMIENTO EN CÉLULAS DE PACIENTES Y EL MODELO MURINO DE PROGERIA. 41

1 LUGAR CLÍNICA — ANTAGONISMO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA COMO ESTRATEGIA POTENCIAL EN EL TRATAMIENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRADO. 42

IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA FAMILIA DE GLUCÓSIDOS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL CONTRA *Acinetobacter baumannii* Y OTRAS BACTERIAS MULTIRRESISTENTES. 43

ESTUDIO *IN SILICO*, EMPLEANDO PROPIEDADES ADMET, CRIBADO VIRTUAL Y APRENDIZAJE AUTOMÁTICO, DE INHIBID. 44

PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA DE FORMULACIONES PARENTERALES CONTENIENDO ALBENDAZOL. 45

GEL-TRANSETOSOMAL TERMORRESPONSIVO *IN-SITU* PARA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL DE QUETIAPINA; ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN. 46

SMEDDS SÓLIDOS PARA OPTIMIZAR LA SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS PARA LA HIPERTENSIÓN Y DIABETES, UN ENFOQUE INDUSTRIAL. 47

HALLAZGOS Y DESAFÍOS AL REEMPLAZAR EL DIAGNÓSTICO TRADICIONAL DEL CÁNCER CERVICAL UTERINO CON HERRAMIENTAS MOLECULARES EN LA PRÁCTICA GINECOLÓGICA PRIVADA EN MÉXICO. 48

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTINOCICEPTIVO Y ANTIOSTEOPORÓTICO DEL LITIO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES TIPO 1. 49

LA EXPOSICIÓN CRONICA A ARSÉNICO Y FLÚOR A TRAVÉS DEL AGUA DE BEBIDA CAUSA FIBROSIS HEPÁTICA. RESULTADOS EN UN MODELO EXPERIMENTAL. 50

COADYUVANTES Y PLACEBO COMO COMPLEMENTO EN ANASTOMOSIS DE EXTREMO A EXTREMO DEL INTESTINO DELGADO. 51

3 LUGAR TECNOLÓGICA — DESARROLLO DE NANOPARTÍCULAS BIOPOLIMÉRICAS MODIFICADAS EN LA SUPERFICIE COMO ALTERNATIVA PARA COMBATIR MICROORGANISMOS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS FORMADORES DE BIOPELÍCULA. 52

DESARROLLO ACELERADO PRE-CLÍNICO DE NUEVAS MOLÉCULAS CON POTENCIAL USO ANTI CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO COMO MODULADORES EOIGENÉTICOS. 53

3 LUGAR CLÍNICA — ESTUDIO FASE II, ETIQUETA ABIERTA, DE BRAZO ÚNICO QUE EVALÚA LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE ALECTINIB MÁS BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, NO ESCAMOSO CON ETAPA AVANZADA O METASTÁSICA CON TRASLOCACIÓN DE ALK POSITIVA. 54

DILUCIDANDO LOS MECANISMOS MOLECULARES RESPONSABLES DE LA ESTABILIDAD DE LINFOCITOS T REGULADORES. 55

EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA EN LA MEMORIA Y EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN PROCESOS COGNITIVOS. 56

3 LUGAR BÁSICA — PROPIEDADES ANTITUMORALES Y ANTIMETASTÁSICAS DE LA MOLÉCULA XXX EN UN MODELO MURINO DE CÁNCER DE MAMA. 57

ZSPEC: SENSOR ELECTROQUÍMICO INTELIGENTE PARA DETECCIÓN DEL GENOMA DE SARS-COV-2 EN AGUAS RESIDUALES. 58

SUSTITUTO DE DURAMADRE - DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE INJERTO DE COLÁGENO ALOGÉNICO CON APLICACIÓN EN NEUROCIRUGÍA. 59

FÁRMACOS QUE REDUCEN EL COLESTEROL PARA COMBATIR INFECCIONES CAUSADAS POR FLAVIVIRUS. 60

ECOSALUD Y SU IMPACTO EN EL ESTUDIO DE CÁNCER DE MAMA: INTERACCIÓN ENTRE EL CONTAMINANTE AMBIENTAL DEHP (DI-(2 ETILHEXIL)-FTALATO) Y LAS CÉLULAS CEBADAS EN LA METÁSTASIS EN UN MODELO MURINO. 61

MENCIÓN DE HONOR CLÍNICA — ÁCIDO GLICIRRICÍNICO/ENOXOLONA SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR MODULA IL-17 EN PACIENTES CON COVID-19. 62

2 LUGAR TECNOLÓGICA — AVANCES EN TERAPIA ANTIBACTERIANA: EFECTOS SINÉRGICOS DE ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIBIÓTICOS EN BACTERIAS MULTIRRESISTENTES. 63

PROTEÓMICA ESPACIAL CON RESOLUCIÓN UNICELULAR EN TUMORES: PRUEBA DE CONCEPTO EN LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS. 64

BIOTECNOLOGÍA DE PROCESOS FISIOLÓGICOS - UN ENFOQUE INMUNOLÓGICO -EVALUACIÓN DE INMUNÓGENOS DIRIGIDOS A INTERVENIR EL CRECIMIENTO MUSCULAR Y LA FERTILIDAD. INMUNOBIOTEC. 65

REPOSICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO DE TEOFILINA PARA TRATAMIENTO DE GLIOBLASTOMA. 66

DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS PARA LA DETERMINACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL METRONIDAZOL. 67

DISEÑO DE ANTIOXIDANTES MULTIFUNCIONALES PARA LAS ENFERMEDADES DE PARKINSON Y ALZHEIMER. 68

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS CONTROLADA POR CAMPOS MAGNÉTICOS. 69

PREVENTIX® TAMIZAJE DE BIOMARCADORES SÉRICOS DE CÁNCER CERVICOUTERINO. 70

DOBLE REÚSO POTENCIAL DE LA LAMIVUDINA O 3TC: CONTRA EL SARS-COV-2 ASOCIADO A LA COVID-19 Y CONTRA EL CÁNCER. 71

FORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN IMPLANTE FLUIDO INYECTABLE PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE ESTRADIOL. 72

LA QUIMIORRESISTENCIA DEBIDA A LOS METABOLITOS ACTIVOS DEL TAMOXIFENO INDUCE LA TRANSICIÓN DE CÁNCER RE+ HACIA UN FENOTIPO TRIPLE NEGATIVO, UN PROCESO MEDIADO POR EL FACTOR NRF2. 73

MENCIÓN DE HONOR TECNOLÓGICA — DE ACTOR SECUNDARIO A PROTAGONISTA. MATRICES DE LAPONITA PARA RUTAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS. 74

EL USO DE LA IMIPRAMINA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LA BRUCELOSIS. 75

1 LUGAR BÁSICA — APLICACIÓN DE CRISPR/DCas9 COMO TERAPIA EXPERIMENTAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. 76

01

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DESARROLLO DE UN SISTEMA DE MICROARREGLOS PORTÁTIL ACOPLADO A TELEFONÍA DIAGNÓSTICO MOLECULAR.

Instituto de Fisiología Celular UNAM

Dr. Luis Alfonso Vaca Domínguez
Dra. Alicia Sampieri García

PREMIO CANIFARMA 2023 · PRIMER LUGAR

Los avances de los últimos años han permitido incorporar muchas metodologías moleculares al arsenal de la medicina moderna [1][2]. Uno de los casos más sobresalientes ha sido la incorporación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en ingles) para la identificación de polimorfismos, mutaciones, deleciones en el genoma y (sobre todo) la identificación de patógenos [1]. Con la reciente pandemia por SARS-Cov-2 dicha técnica se expandió a niveles nunca antes vistos, permitiendo la identificación de casos positivos en miles de pacientes en México y el mundo entero [3].

A pesar del uso masivo de PCR durante la pandemia por coronavirus, y debido al costo y complejidad de la medicina molecular moderna, solo un grupo limitado de individuos (de mayor capacidad económica) tienen acceso a esta [4]. Generalmente el acceso a esta medicina de vanguardia existe solo en las grandes ciudades, los poblados de difícil acceso o marginados no tienen acceso a ella. Lo anterior no tendría que ser así [4]. En nuestro grupo de trabajo tenemos la firme convicción de que es factible desarrollar tecnología nueva que permita el acceso universal a la medicina molecular. A lo largo de los últimos 30 años hemos estado trabajando en el desarrollo de tecnología de vanguardia que permita llevar a todo el país la medicina y el diagnóstico molecular más avanzados, a un costo completamente accesible para cualquiera. La tarea no ha sido fácil, sobre todo por la falta de financiamiento y el nivel de complejidad de desarrollar metodologías moleculares portátiles.

En este trabajo vamos a presentar el primer sistema de microarreglos portátil funcional, el cual opera con baterías y permite llevar al diagnóstico molecular a las regiones más aisladas del país, a un costo muy reducido. Este sistema portátil de microarreglos está constituido por 5 tecnologías desarrolladas por nuestro grupo de trabajo e integradas en un sistema portátil de diagnóstico molecular avanzado. Hemos invertido buena parte de los últimos 30 años en el desarrollo individual de cada una de las 5 tecnologías que hemos integrado en el sistema portátil de diagnóstico cuyo prototipo funcional demostraremos en el presente trabajo.

Los componentes de nuestro sistema portátil de diagnóstico molecular son: 1) Un sistema universal de sondas inteligentes (patente 344352) optimizadas para diagnóstico molecular aplicable a cualquier tipo de padecimiento, 2) un lector de microarreglos portátil de alta sensibilidad operado por baterías, 3) un sistema de óptica desarrollado para permitir el uso de la cámara del teléfono inteligente como lector de microarreglos de alta sensibilidad, 4) un sistema de iluminación de alta eficiencia (patente 338865) generador de una onda evanescente y 5) software compatible con teléfonos inteligentes para el análisis del microarreglo y conexión de telefonía celular con una red nacional de diagnóstico molecular de enfermedades (útil para el monitoreo y control en tiempo real en el caso de pandemias y para el diagnóstico a distancia).

04

CATEGORÍA BÁSICA

DESCUBRIMIENTO DE UN NUEVO MOTIVO DE ARN CRUCIAL PARA LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ONCOGÉNICA E6 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV) 18 Y SU IMPORTANCIA EN LA CARCINOGÉNESIS.

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Greco Hernández Ramírez

El cáncer cérvico-uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo, particularmente en los países en desarrollo. Las infecciones persistentes con Virus de Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) constituyen el principal riesgo para desarrollar este tipo de cáncer y un porcentaje de tumores de ano, vulva, vagina y cavidad oral. Entre los VPH-AR, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 son considerados los principales. Las proteínas virales E6 y E7 juegan un papel central en el proceso de carcinogénesis, como consecuencia de su interacción con proteínas maestras como p53 y pRb, así como otras que incluyen mTOR y c-Myc. La traducción de estas proteínas ocurre a partir de un mRNA bicistrónico, que ha sido estudiado en células en cultivo. Otros mecanismos que regulan la expresión genética de los VPH, como la traducción de sus ARNm, son aún en gran medida desconocidos. Nosotros encontramos que, en tumores del cuello uterino, en claro contraste con la inmensa mayoría de los ARNm de organismos eucariontes, las proteínas E6/E7 se sintetizan a partir de mensajeros bicistrónicos con regiones no traducidas 5´ (UTR's) extremadamente cortas, que incluso carecen de ellas i.e. 0 - 5 nucleóitidos de largo. Utilizando un sistema de traducción in vitro libre de células, mostramos que la traducción del mRNAs para E6 de HPV-18 está controlada por un nuevo elemento de RNA , localizado básicamente rio-abajo del codón de inicio AUG y que compensa la falta de elementos 5'-UTR convencionales. A este motivo lo denominamos TILM, por Translation Initiation of Leaderless mRNAs. Observamos que TILM está bien conservado en todos los HPV de la especie 7 del género alfa. Estos hallazgos revelan una estructura de ARNm única y novedosa entre los virus. Además, se demuestra que la traducción del marco de lectura de HPV-18 E6 se basa en gran medida en la estructura del cap y la cola poli(A) de los mRNAs, así como los factores de iniciación de la traducción (eIF) 4E y 4A, dos factores clave que vinculan la traducción y el desarrollo del cáncer. Nuestros resultados revelan que E6 y su traducción vía el elemento de RNA TILM se encuentran en el centro de tres bucles (loops) de retroalimentación positiva oncogénicos que involucra los factores eIF4E, la cascada de mTOR y el eje p53/cMyc, y sugiere la idea de que el uso de fármacos que tengan como blanco estas moléculas podrían ser de enorme utilidad como compuesto anti-neoplásico en tumores provocados por HPV-AR.

05

CATEGORÍA BÁSICA

EFECTO CLÍNICO BIOLÓGICO DE LAS SOLUCIONES ANTISÉPTICAS ELECTROLIZADAS DE SUPEROXIDACIÓN Y SU ESTABILIDAD EN EL TIEMPO.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Angélica Jeanette Luévanos Aguilera
Dr. Alejandro Ernesto Macias Hernández

INTRODUCCIÓN: Las soluciones electrolizadas de superoxidación son antisépticos producidos mediante electrólisis controlada y ejercen potencial biocida debido a la desnaturalización de proteínas de la pared bacteriana debido a su composición de cloro y oxígeno, sin embargo, su eficacia se ve reducida en el tiempo. No se han descrito los factores que contribuyen a la perdida de la estabilidad.

JUSTIFICACIÓN: La soluciones de superoxidación pierden su eficacia con el tiempo, debido a que resulta inviable la evaluación de un producto en estantería con el paso de los años, nuestro estudio propone su análisis mediante envejecimiento acelerado.

OBJETIVOS: Evaluar el potencial antimicrobiano de soluciones electrolizadas en el tiempo y su relación con su compuesto activo.

MÉTODOS: Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México. Se incluirán soluciones electrolizadas: a) Ácido hipocloroso 0.0032% + Hipoclorito de sodio 0.0008%, b) cloro activo 0.002%, c) hipoclorito de sodio 0.057%, d) cloro activo y O2 al 0.002%, d) cloro activo 11 g/l + cloruro de sodio 180 g/l + ácido hipocloroso 40 mg/l. Se evaluará la cantidad de cloro, potencial óxido reducción, pH y concentración mínima inhibitoria.

IMPLICACIONES ÉTICAS: El protocolo cumple con las reglas de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título cuarto de la bioseguridad de las intervenciones, capítulo I de la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS: Los recursos utilizados en este protocolo son proporcionados libremente por los investigadores, no se cuenta con patrocinio de ninguna farmacéutica.

06

CATEGORÍA BÁSICA

EFECTO CLÍNICO BIOLÓGICO DE LAS SOLUCIONES ANTISÉPTICAS ELECTROLIZADAS DE SUPEROXIDACIÓN Y SU ESTABILIDAD EN EL TIEMPO.

Universidad de Guanajuato

Dr. Alejandro Ernesto Macías Hernández
Especialista en Medicina Interna. Angélica Jeanette Luevanos Aguilera
Maestro en Investigación Clínica. Marco Sebastián Pérez Ayala

INTRODUCCIÓN: Las soluciones electrolizadas de superoxidación son antisépticos producidos mediante electrólisis controlada y ejercen potencial biocida debido a la desnaturalización de proteínas de la pared bacteriana debido a su composición de cloro y oxígeno, sin embargo, su eficacia se ve reducida en el tiempo. No se han descrito los factores que contribuyen a la perdida de la estabilidad.

JUSTIFICACIÓN: La soluciones de superoxidación pierden su eficacia con el tiempo, debido a que resulta inviable la evaluación de un producto en estantería con el paso de los años, nuestro estudio propone su análisis mediante envejecimiento acelerado.

OBJETIVOS: Evaluar el potencial antimicrobiano de soluciones electrolizadas en el tiempo y su relación con su compuesto activo.

MÉTODOS: Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad de Guanajuato, León, Guanajuato, México. Se incluirán soluciones electrolizadas: a) Ácido hipocloroso 0.0032% + Hipoclorito de sodio 0.0008%, b) cloro activo 0.002%, c) hipoclorito de sodio 0.057%, d) cloro activo y O2 al 0.002%, d) cloro activo 11 g/l + cloruro de sodio 180 g/l + ácido hipocloroso 40 mg/l. Se evaluó la cantidad de cloro, potencial óxido reducción (ORP), pH y concentración bactericida mínima (CBM) durante la inducción de envejecimiento acelerado a temperatura de 40°C. Se evaluó la cinética de reacción según la formula de Arrhenius y se estandarizó un método de envejecimiento guiado por el efecto clínico, el potencial biocida.

RESULTADOS: Se determinó la CBM para cada antiséptico, encontrando una diferencia inicial el efecto biocida y la concentración del antiséptico, que fue mucho menor en aquellas soluciones de pH neutro en comparación con las básicas. Todos los antisépticos tuvieron un cambio significativo en el CBM al someterse a cambio de temperatura constante a 40°C $p < 0.01$. Se evalúo la asociación del efecto biocida con la concentración de pH, cloro libre y ORP, encontrando una disminución paulatina de cloro libre en todos los antisépticos, la ausencia de este ion se relaciono directamente a la perdida del efecto biocida. Un menor valor de pH se asoció al incremento porcentual de ORP. Se evalúo la cinética de reacción para cada antiséptico con la finalidad de obtener el coeficiente Q10 para nuestra estandarización de envejecimiento acelerado. Teorizamos que, mientras las especias reactivas de oxígeno se encargan del efecto bactericida explicado por su capacidad para atacar la reproducción bacteriana, los iones hipoclorito y cloruro ejercen un efecto bacteriostático secundario a la perdida de la integridad de la membrana celular que condiciona cambios morfológicos bacterianos debido a la producción de radicales libres que pueden oxidar los lípidos, glicolípidos y proteínas de la membrana citoplasmática. Este es el primer estudio que genera un modelo estandarizado de envejecimiento acelerado de soluciones antisépticas de superoxidación para divulgación científica con el cual se obtuvo el coeficiente de temperatura Q10.

IMPLICACIONES ÉTICAS: El protocolo cumple con las reglas de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título cuarto de la bioseguridad de las intervenciones, capítulo I de la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS: Los recursos utilizados en este protocolo son proporcionados libremente por los investigadores, no se cuenta con patrocinio de ninguna farmacéutica.

08

CATEGORÍA BÁSICA

REGULACION POSTRANSCRIPCIONAL DE LA REPARACIÓN DEL ADN POR EL MICRORNA 27B-3P. ¿POSIBLE BLANCO TERAPEUTICO?

Instituto de Investigaciones Biomédicas

Dr. Emilio Rojas Del Castillo
Dra. Mahara Valverde Ramírez
Dr. Ricardo Ivan Peraza Vega

En este trabajo se estudió el papel de los microRNAs (miRNAs) miR-27b-3p y miR-155- 5p en la reparación del daño al ADN. La expresión de ambos miRNAs se ha observado desregulada en diversos tipos de cáncer y algunos estudios sugieren que pueden desempeñar un papel en la reparación del ADN, sin embargo, su función en este contexto es mayormente desconocida.

Para estudiar esta posibilidad, se indujo la sobreexpresión de miR-27b-3p y miR-155-5p en fibroblastos murinos embrionarios pertenecientes a la línea celular BALB/c-3T3 A31-1-1 y se expusieron a diferentes agentes de daño al ADN con distintos mecanismos de acción. Se evaluó la capacidad de reparación del ADN de las células que sobre-expresaban miR-27b-3p y miR-155-5p y se comparó con la de células con expresión basal.

Observamos que las células que sobre-expresaban miR-27b-3p redujeron su capacidad para reparar las lesiones generadas por cloruro férrico (FeCl3), radiación ionizante (RI) y doxorrubicina (DOX) principalmente. Las células que sobre-expresaban miR-155-5p no presentaron cambios en su capacidad de reparación. La inhibición de la expresión de miR-27b-3p no tuvo efectos sobre la capacidad de reparación del ADN. De acuerdo con un análisis in sillico para la búsqueda de blancos predichos para ambos miRNAs, miR-27b-3p podría modular la expresión de un número de genes mayor que miR-155-5p. Se analizó la expresión de 84 genes involucrados en la reparación del ADN en células que sobre-expresaban miR-27b-3p y se observaron 27 genes con una expresión desregulada. De acuerdo con un análisis de enriquecimiento de vías, dichos genes desregulados participan principalmente en la reparación de DSBs por recombinación de homólogos (HRR) y de lesiones oxidativas por escisión de bases (BER), así como en la señalización de rupturas de doble cadena (DSBs), además en un análisis de enriquecimiento funcional de redes de interacción proteína- proteína (String) se observó que la vía candidata regulada por miR 27b-3p es la de Anemia de Fanconi. Los resultados de la primera fase de este trabajo demuestran que miR-27b-3p funciona como un regulador negativo de la reparación del ADN y que el aumento en su expresión reduce la capacidad de reparación al alterar la expresión de genes involucrados en HRR, BER, así como en la señalización de DSBs. Estos resultados nos permiten proponer tres diferentes caminos que puede tomar el proyecto como son:

1.- La búsqueda del gen o los genes responsables de esta inhibición demostrando su regulación mediada por el microRNA (analizando los genes involucrados en la vía de Anemia de Fanconi).
2.- Se analizarán los niveles de este microRNA en muestras de tumores humanos refringentes a la quimioterapia.
3.- Se analizará in vivo (en ratones desnudos) si la sobreexpresión de miR-27b-3p es capaz de atenuar la capacidad carcinogénica de líneas celulares transformantes y/o en su respuesta la quimioterapia.

Con el desarrollo de estos tres caminos consideramos que podríamos tener datos muy robustos para de ser el caso proponer a la sobreexpresión del miR-27b-3p como un posible coadyuvante en la quimioterapia utilizada contra el cáncer.

09

CATEGORÍA BÁSICA

MODULACIÓN DEL CANAL TRPV4 COMO MECANISMO PROTECTOR DEL DAÑO INDUCIDO POR ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Tamara Luti Rosenbaum Emir
Biólogo. Miguel Benítez Angeles
Maestro en Ciencias. Emmanuel Juárez González
Bióloga. Itzel Alejandra Llorente Gil
Dr. León David Islas Suárez

En enero del año 2023, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que dentro de las 10 principales causas de muerte entre la población mexicana se encuentran las enfermedades respiratorias agudas y crónicas. En particular, como consecuencia de las infecciones por el virus del síndrome respiratorio agudo severo o SARS-CoV-2 (COVID-19), durante la reciente pandemia, en varios pacientes afectados por este virus se tuvo que recurrir al uso de ventiladores mecánicos como soporte para la respiración. Se sabe que el uso de los ventiladores mecánicos produce daño a la barrera alvéolo-capilar de los pulmones (BACP) y que un porcentaje alto de los pacientes que son sometidos a dicho procedimiento sufren daños severos a sus pulmones o simplemente no pueden sobrevivir después del retiro de la ventilación mecánica. Es importante mencionar que cuando la infección es por SARS-CoV-2 o por cualquier otro agente infeccioso incluyendo SARS-CoV-1 y SARS-MERS (síndrome respiratorio de oriente medio) y avanza hacia una pulmonía, las fallas en la función de la BACP pueden promover el desarrollo de edema pulmonar por cambios en la permeabilidad de la barrera. Después de la reciente pandemia, comprendimos la urgencia de definir diversas estrategias para tratar a los pacientes con cualquier afección respiratoria que requiera la ventilación mecánica. Una de estas estrategias incluye la de reducir el daño a la BACP por medio del uso de fármacos que puedan inhibir a algunos de los efectores moleculares que participan en la pérdida de la selectividad a gases y función de los pulmones. En este sentido, estudios previos han demostrado que uno de los efectores moleculares que se activa durante la ventilación mecánica es el receptor del potencial transitorio vaniloide 4 (TRPV4, por sus siglas en inglés). El TRPV4 es un canal iónico que se encuentra presente en diversos tejidos y que juega funciones importantes en la fisiología/patofisiología humana, que incluyen funciones renales, vasculares, musculoesqueléticas y respiratorias, respondiendo a cambios osmóticos, mecánicos (como las fuerzas que ejercen los ventiladores mecánicos) y a la presencia de ligandos. En cuanto a enfermedades respiratorias crónicas, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la actividad del canal TRPV4 ha sido asociada a la inflamación por activación agravada de macrófagos y remodelación de las vías áreas por la presencia de secreciones bronquiales e hipertrofia del músculo liso y de la contracción que resulta en la broncoconstricción. También se ha demostrado que el disminuir la expresión y/o actividad del TRPV4 podría tener efectos benéficos sobre estas patologías asociadas al asma. Con base en estos antecedentes, investigamos los efectos de sustancias que se usan para modular la actividad de receptores beta-adrenérgicos (ßAR), entre las cuales se encuentran algunas aprobadas para su uso en enfermedades respiratorias en humanos, sobre la actividad del canal TRPV4. El presente estudio identificó que algunos broncodilatadores inhiben al canal TRPV4, por ende, los hallazgos son importantes ya que se conocen pocos inhibidores para este canal iónico importante para diversos procesos patofisiológicos, que no solo se limitan a enfermedades respiratorias sino a otras enfermedades que producen problemas en el sistema músculo-esquéletico por “mutaciones de ganancia de función”.

En resumen, este estudio demuestra que un canal iónico relevante para la función de las vías aéreas, el TRPV4, es inhibido por diversas moléculas que se utilizan como broncodilatadores en humanos y cuyas funciones habían sido asociadas clásicamente a su interacción con ß-ARs. El mecanismo de inhibición es por medio de la unión directa de estas moléculas al canal y aquí identificamos dicho sitio. El presente estudio contribuye al conocimiento de los procesos que regulan la actividad del canal TRPV4 a la baja. Los medicamentos que interaccionan con receptores ≤-adrenérgicos, como lo es el salbutamol, han sido contemplados y estudiados para el tratamiento de la atrofia muscular espinal y se han obtenido resultados alentadores. Sin embargo, hasta antes de nuestro estudio, las acciones del salbutamol en algunas enfermedades asociadas a la función del canal TRPV4 permanecían no esclarecidos. Los compuestos aquí estudiados podrían ser de utilidad en enfermedades relacionadas a la actividad del TRPV4 como aquellas en las que hay mutaciones de ganancia de función como varias displasias músculo-esqueléticas y neuropatías. Por medio de la caracterización de los efectos de fármacos ya aprobados para uso clínico en humanos sobre la función del canal iónico TRPV4, se podrían también implementar estrategias terapéuticas para mejorar el pronóstico de pacientes con algunas enfermedades pulmonares de origen infeccioso o inflamatorias crónicas que requieren de procesos invasivos para prolongar la vida, como lo es la intubación y uso de ventiladores mecánicos.

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

10 PRODUCCIÓN DE UN COMPLEJO ANTIGÉNICO DE NUEVA GENERACIÓN CON POTENCIAL DIAGNÓSTICO E INMUNOPROFILÁCTICO PARA EL CONTROL DE LA TB.

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco

Dr. Ángel Hilario Álvarez Herrera

A pesar de la reciente epidemia del SARS-COV-2, la tuberculosis (TB) aún sigue superando las muertes por causas infecciosas en todo el mundo, superando inclusive a la del VIH/SIDA. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculan una tasa de infección global de 10.4 millones de casos y 1.7 millones de muertes al año por la TB, con un 25% de la población total infectada. En nuestro país, la TB se considera un problema de salud pública de notificación prioritaria y de vigilancia epidemiológica mediante el Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) y según datos de la OMS del 2019, hubo entre 23 y 37 mil casos nuevos de TB, con una tasa de 23 casos por cada 100 mil habitantes. México está suscrito al compromiso de los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS) de la OMS que invita a terminar con la TB. La Estrategia Fin de la TB de la OMS establecida en la ONU para el 2035, ha propuesto cumplir el desarrollo de mejores métodos de diagnóstico y nuevas vacunas anti-TB más eficaces. A pesar de los avances para detectar la TB esta se sigue extendiendo debido a la alta tasa de individuos con una infección asintomática o latente y que no son diagnosticados de forma oportuna. La biología sintética y la bioingeniería han permitido acelerar la velocidad para generar biotecnológicamente la obtención de nuevas moléculas diseñadas con mejores características bioactivas para redirigir el sistema inmunitario hacia el combate de las enfermedades infecciosas.

Mediante el diseño y la síntesis de un gen sintético por optimización de codones, se obtuvo un plásmido de expresión para la producción biológica de una proteína híbrida de los principales antígenos de virulencia de M. tuberculosis. La proteína ESAT6:CFP10 se expresó adecuadamente en E. coli sin la formación de cuerpos de inclusión de forma muy soluble. La proteína totalmente pura demostró características estructurales y fisicoquímicas óptimas para ser utilizada como un reactivo biológico activador de la respuesta inmune específica anti-TB. El rendimiento de la proteína a nivel matraz fue muy bueno siendo mayor de 50 mg/L de cultivo. Se confirmó la capacidad antigénica de forma individual en cultivos de sangre periférica completa de bovino, como modelo confiable de la infección tuberculosa natural, mediante un inmunoensayo de ELISA para detectar la activación de la inmunidad celular de memoria por la inducción de la producción de interferón-gamma por las células T, demostrando su gran capacidad como molécula activadora de la respuesta inmune anti-TB, y además, como reactivo de nueva generación para complementar el diagnóstico de la TB. La generación del gen sintético de ESAT6:CFP10 para E. coli demuestra que la plataforma de diseño molecular utilizada para generar una molécula híbrida inmunizante resulta ser una estrategia muy rentable para la producción de biomoléculas complejas (multi-epítopo) con propiedades antigénicas aumentadas y sostenidas con fines inmunoprofilácticos y diagnósticos para el control y seguimiento de la TB.

11

CATEGORÍA BÁSICA

LA INHIBICIÓN TRANSITORIA DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 DESPUÉS DE LA LESIÓN RENAL AGUDA PREVIENE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN RATAS.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Instituto Nacional de Ciencias Médicas SZ

Dra. Norma Araceli Bobadilla Sandoval
Dra. Laura Veázquez Villegas
Dr. Miguel Ángel Martínez Rojas
Dr. Hiram Balcázar Hernández
QFB. Rosalba Pérez Villalba

Introducción: La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome muy frecuente que se presenta en el 21% de los pacientes hospitalizados y que se caracteriza por la caída abrupta de la función renal. La mayoría de los sobrevivientes de LRA recuperan su función renal, sin embargo, sufrir un episodio de LRA aumenta el riesgo de desenlaces adversos, incluyendo rehospitalización, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica (ERC) (2,3). El inhibidor de cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2), dapagliflozina, ha mostrado efectos nefroprotectores en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), pero se desconocen los mecanismos de nefroprotección. Existe evidencia convincente de que las flozinas modulan la retroalimentación túbulo glomerular de la macula densa y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), además de inducir flexibilidad metabólica que en conjunto reducen las alteraciones glomerulares y preservan la homeostasis epitelial tubular, tanto en pacientes con ERC diabética, como no diabética. Interesantemente, estos mecanismos también participan en la LRA y median parte de la respuesta maladaptativa que conduce a la transición a ERC.

Objetivo: En este estudio, evaluamos los efectos de un tratamiento de diez días con dapagliflozina (Dapa) después de un episodio de LRA e hipotetizamos que este tratamiento de corta duración sería suficiente para reducir la progresión a la ERC mediante un impacto positivo en la hemodinámica renal, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) intrarrenal y el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial.

Material y Métodos: Se asignaron al azar ratas Wistar macho a tres grupos: cirugía simulada (grupo Sham), isquemia bilateral durante 30 minutos (IR), e IR + dapagliflozina (IR+Dapa). El tratamiento diario con Dapa se inició 24 h después de la IR y se mantuvo solo por 10 días. Después de este período, la mitad de cada grupo fue sacrificada para estudiar la reparación renal temprana. La otra mitad fue seguida durante 5 meses para evaluar la progresión de la ERC. A pesar de tener la misma gravedad de AKI, el grupo IR+Dapa mostró una restauración temprana de la función renal (CrCl) y el flujo sanguíneo renal (RBF) con una notable reducción en la resistencia vascular renal en comparación con el grupo IR. El grupo IR mostró niveles elevados de aldosterona, cambios perjudiciales en la integridad mitocondrial y el recambio que se asociaron con una reducción en el complejo I de OXPHOS y los niveles de NAD/NADH. Interesantemente, todas estas alteraciones fueron eficientemente prevenidas con el tratamiento de dapagliflozina.

Conclusiones: Nuestro estudio contribuye al entendimiento actual de los efectos benéficos de los iSGLT2, y específicamente demuestra que esta terapia reduce la reparación maladaptativa que ocurre durante la LRA y por lo tanto, evita el desarrollo de ERC, incluso cuando se administra durante un corto período después de la LRA, resaltando la importancia de las etapas tempranas en la determinación de la recuperación renal a largo plazo y la importancia de trasladar nuestros hallazgos al ámbito clínico. De hecho, nuestros hallazgos nos han pemitido iniciar un estudio clínico por lo que, actualmente estamos reclutando pacientes para recibir Dapa poco después de una LRA grave para evaluar el efecto en el desarrollo de la ERC y otros desenlaces renales importantes (NCT05713851).

12

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

EVALUACIÓN DE PARTÍCULAS TIPO PARVOVIRUS B19 EN TERAPIA FOTODINÁMICA AUTO ILUMINADA POR BIOLUMINISCENCIA.

Facultad de Medicina, UNAM

Dr. Ángel de Jesús Jiménez Chávez
Dr. Ismael Bustos Jaimes

La terapia fotodinámica (PDT por sus siglas en inglés) es un tratamiento aprobado desde hace años para varios tipos de tumores malignos. Este tratamiento se basa en la aplicación de moléculas fotosensibles (fotosensibilizadores) en los tumores y su posterior irradiación con un láser, lo que provoca que los fotosensibilizadores conviertan la energía de la luz en especies reactivas de oxígeno, induciendo la muerte del tumor. Esta terapia es muy efectiva en tumores superficiales de la piel, sin embargo, su uso para el tratamiento de tumores más profundos está muy limitado, principalmente por la poca penetración de la luz en los tejidos y la falta de especificidad de los fotosensibilizadores hacia los tumores.

Diversas estrategias han sido evaluadas para permitir el uso de la PDT para el tratamiento de tumores profundos; uso de láseres que emiten en el infrarrojo, los cuales tienen una mayor penetración en la piel, pero no tampoco han sido exitosos con tumores profundos. El uso de rayos X para activar a los fotosensibilizadores, sin embargo, esto conllevo grandes problemas de toxicidad. Una alternativa era el cambio de láseres por una fuente que pudiera producir luz dentro del cuerpo, para ello se emplearon proteínas bioluminiscentes, las cuales son enzimas que, al transformar su sustrato, liberan fotones (luz) como parte de la reacción para obtener su producto. El análisis de las proteínas bioluminiscentes como una fuente de luz capaz de excitar a los fotosensibilizadores mostró que es posible, siempre que los componentes (fuente de luz y fotosensibilizadores) se encuentren a la distancia adecuada uno del otro. Esto llevo al establecimiento de la terapia fotodinámica por transferencia de energía de resonancia de bioluminiscencia (PDT-BRET por sus siglas en inglés)

El uso de nanomateriales fue clave para el desarrollo de la PDT-BRET, sin embargo, el uso de nanopartículas inorgánicas también presenta problemas de toxicidad relacionada, por lo que es importante la búsqueda de nuevos bionanomateriales que puedan funcionar como plataforma para la PDT-BRET.

En este trabajo, caracterizamos partículas tipo parvovirus B19 como un sistema de entrega de los componentes PDT-BRET. Estas partículas están compuestas por 60 copias de la proteína VP2, que se obtiene en forma de cuerpos de inclusión en *E. coli*, con altos rendimientos de producción, y posteriormente puede auto ensamblarse *in vitro*, en un ambiente libre de células, en partículas similares a virus (VLPs) de ~ 20 nm de diámetro. Aquí usamos VLPs-VP2 como plataforma de entrega para la luciferasa de luciérnaga (LUC) y el fotosensibilizador Rosa de Bengala, además, agregamos el péptido RK-10 (RK), para dirigir las VLPs a las células tumorales. Para producir las nanopartículas con los tres componentes (VLPs-RB-LUC-RK), se utilizaron sistemas de bioconjugación y conjugación química.

Los resultados del proyecto nos han permitido establecer que las VLPs-B19 son un buen sistema para portar el fotosensibilizador RB, el cual puede ser añadido a la proteína desnaturalizada, lo que facilita la producción y no afecta el autoensamblaje de la proteína VP2-RB en VLPs-RB. Estas VLPs-RB pueden ser decoradas simultáneamente con LUC-DC y RK-10, a través de los sistemas DogTag/DogCatcher y SpyTag/SpyCatcher, respectivamente. Para la producción de las VLPs-RB-LUC-RK, los componentes pueden ser almacenamos individualmente (VP2-RB, LUC-DC y RK-10) y pueden ensamblarse y decorarse las partículas en menos de 2 horas. Después de la inyección de las VLPs-RB-LUC-RK, éstas pueden entrar al tumor. Después de la inyección del sustrato, se da la reacción fotodinámica en los tumores (producción de oxígeno singlete) causando la muerte de células tumorales lo que lleva al retraso del crecimiento tumoral y la disminución de la metástasis a distancia.

13

CATEGORÍA BÁSICA

CARACTERIZACIÓN DE LOS EFECTOS ANTICANCERÍGENOS DEL ÁCIDO NORDIHIDROGUAIARÉTICO (NDGA) EN CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA HUMANO PARA SU USO POTENCIAL COMO TERAPIA COADYUVANTE: PAPEL DE P21WAF1/CIP1

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM

Dra. Ana Brígida Clorinda Arias Álvarez
QFB. Patricia Suyapa Ferrera Boza
Dr. César Espino de la Fuente Muñoz

El neuroblastoma es uno de los tumores de células de origen neural más agresivos, correspondiendo al 6-8% de todos los cánceres de la infancia. Un número considerable de estos tumores son refractarios a los tratamientos convencionales y se diseminan rápidamente. Por lo tanto, la búsqueda de compuestos farmacológicos que ayuden y/o potencien las terapias convencionales representan una avenida terapéutica importante para contender con este tipo de cáncer. En muchos casos, el neuroblastoma se asocia con niveles elevados de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX) que produce lípidos biológicamente activos promotores de proliferación celular, por lo que el uso de inhibidores de 5-LOX ha sido explorado. Entre estos inhibidores el compuesto natural, ácido nordihidroguaiarético (NDGA), ha demostrado cierta eficacia para tratar una diversidad de tumores cancerosos, a dosis altas se ha reportado que produce hepatotoxicidad.

Por lo tanto, el estudio de su potencial benéfico sigue siendo importante para dilucidar a qué dosis puede tener un efecto antiproliferativo y neurotóxico sobre células malignas que no afecte a las células sanas, así como profundizar en su mecanismo de acción. El objetivo de este trabajo fue expandir el conocimiento sobre el uso del NDGA como droga anti-cáncer en una línea de neuroblastoma humano (MSN), comparado con los efectos sobre neuronas diferenciadas a un fenotipo maduro y no-proliferativo, del mismo neuroblastoma. Además, analizamos si parte del mecanismo de acción antitumoral del NDGA es a través de regular la expresión de una proteína maestra para el control del ciclo celular, la proteína p21 (p21WAF1/CIP1).

Encontramos que las células cancerosas de neuroblastoma humano son muy sensibles a dosis de NDGA que no resultan tóxicas para las mismas células cuando éstas se han diferenciado a un fenotipo de neurona madura.

Las células de neuroblastoma expuestas a NDGA presentaron muerte apoptótica, cambios en el citoesqueleto de actina, disminución de la movilidad e incremento en p21. En conjunto estos resultados sugieren que el NDGA presenta efectos antitumorales pleiotrópicos, destacando su potencial para inducir al inhibidor del ciclo celular p21, disminuir el contenido de 5- LOX e inducir muerte neuronal en células de neuroblastoma.

La diferenciación del neuroblastoma hacia neuronas con fenotipo maduro reduce considerablemente los efectos tóxicos del NDGA. La regulación al alta de p21 en las células cancerosas y los altos niveles encontrados en las células diferenciadas puede sugerir que entre los efectos del NDGA se encuentra el promover la diferenciación de células tumorales por lo que será importante analizar diferentes dosis capaces de inducir arresto del ciclo celular y adquisición de un fenotipo maduro en el neuroblastoma. Lo anterior abre una ruta para el desarrollo de análogos del NDGA dirigidos a promover este mecanismo molecular antitumoral.

14

CATEGORÍA BÁSICA

IDENTIFICACIÓN DE LA RUTA DE LOS POLIOLES EN LINFOCITOS JURKAT.

Universidad de Colima

Dr. Joel Cerna Cortés
M en C. Héctor Romero Romero Ramírez
Dra. Shantal Lizbeth Baltierra Uribe

La ruta de los polioles está formada por dos enzimas: la aldosa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa. La aldosa reductasa convierte la glucosa en sorbitol, posteriormente esta molécula es transformada en fructosa por la sorbitol deshidrogenasa (SDH). En condiciones de hiperglucemia el 30% de la glucosa es metabolizada a través de la ruta de los polioles en células de retina, riñón y neuronas. En pacientes que padecen diabetes se atribuye a los productos de la ruta de los polioles el daño a riñones, retina, vasos sanguíneos y neuronas debido a que el sotbitol y la fructosa generan estrés osmótico y oxidativo y a su propiedad de glicosilar las proteínas citoplasmáticas las cuales podrían dejar de funcionar. Los pacientes diabéticos son más propensos a desarrollar infecciones virales, bacterianas y micóticas. Una posible etiología de la propensión de infecciones asociada a la diabetes se atribuye a que la sangre con altas concentraciones de glucosa es un medio rico para el crecimiento de microorganismos.

Sin embargo, es posible que los linfocitos expresen la ruta de los polioles y que los pacientes con hiperglucemia desarrollen inmunosupresión por muerte de linfocitos debida a los productos generados de esta ruta (sorbitol y fructosa). A diferencia de las células musculares y las células adiposas, los linfocitos no necesitan de insulina para que la glucosa entre a su citoplasma ya que expresan el transportador Glut 1 al igual que las células de retina y las células nerviosas y de riñón (las más afectadas en los pacientes que padecen diabetes). El presente proyecto analizó la expresión de las enzimas de la ruta de los polioles a nivel de proteína en linfocitos Jurkat.

Los resultados mostraron la presencia de la enzima aldosa reductasa en células Jurkat. Sin embargo, no fue posible detectar en estas células a la enzima sorbitol deshidrogenasa. La presencia de aldosa reductasa en linfocitos podría explicar porque se incrementan las enfermedades infecciosas en los pacientes que padecen diabetes.

Palabras clave: Ruta de los polioles, linfocitos, diabetes.

15

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

INICIATIVA GENÉTICA DE DESÓRDENES ALIMENTARIOS.

Comenzar de Nuevo A.C.

Dra. Eva maría Trujillo Chi Vacuán
Dr. Emilio J. Compte
Dra. Shantal Anid Cortés Morale

ANTECEDENTES: Los trastornos de la conducta alimentaria son enfermedades graves que afectan a todas las personas sin importar género, raza, etnia, estrato socioeconómico, peso o figura corporal. Se reporta que cada 52 minutos fallece una persona por una complicación directa de los trastornos de la conducta alimentaria y cerca del 26% de quienes padecen un trastorno alimentario intenta el suicidio. El costo económico de los trastornos alimentarios, de acuerdo a un estudio de la Universidad de Harvard, asciende a $64.7 billones de dólares anuales en los Estados Unidos, y aunque no tenemos estadísticas al respecto en México, sabemos que el costo es sumamente alto al predominar en las etapas más productivas de la vida de una persona.

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son enfermedades difíciles de tratar por su gran complejidad médica y la elevada tasa de complicaciones médicas y psicológicas, lo que impacta directamente la efectividad y los costos de los tratamientos. Sin embargo, es casi inexistente la financiación para su investigación en relación a la gran discapacidad que causan.

Debido al incompleto conocimiento de la biología subyacente de la enfermedad, son muy escasos por no decir, inexistentes, los medicamentos aprobados por la FDA disponibles para los tratamientos.

Es por lo anterior, que proponemos la: Iniciativa Genética de Desórdenes Alimentarios.

El proceso consiste en:
- Recolección
- Análisis de datos
- Publicación de los resultados
- La consecuencia de esto es que se puedan ofrecer tratamientos más adecuados a las necesidades de l@s pacientes y sus familias.

Los recursos humanos de México:
• Asistente de Investigación en Monterrey en CDN
• Director de Investigación
• Director Ejecutivo y Co Fundador en CDN

Los recursos humanos de Estados Unidos:
• Coordinadora General del Estudio, Directora Fundadora del Centro de Excelencia de Universidad Extranjera.
• Directora del Centro de los TA.
• Encargada de recopilar datos, análisis y preparación de manuscritos.
• Genetista psiquiátrico de renombre internacional. También es profesor en el Departamento de dicha Institución. Fundador y Presidente del Comité Coordinador.
• Directora Adjunta, Gerente de proyectos altamente experimentada Profesora de Investigación de Psiquiatría en Universidad de prestigio
• Director Adjunto que supervisa las operaciones. CoDirección y gestión de proyectos de colaboraciones multi-sitio y multinacionales.
• Analista jefe. Psicólogo - estadístico
• Asistente de Investigación en EUA

Recursos financieros para cubrir los gastos del estudio orientados a: adquirir las muestras, aplicarlas, obtener el resultado y posteriormente la certificación de los mismos y la serie de necesidades para lograr el objetivo de mejorar un tratamiento de un trastorno de la conducta alimentaria.

16

CATEGORÍA BÁSICA

CTLA4-IG (ABATACEPT) INHIBE LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T CD4 EN MÉDULA ÓSEA MEJORANDO EL METABOLISMO ENERGÉTICO Y LA SALUD ÓSEA EN RATONES CON DIABETES TIPO 2.

FES Iztacala UNAM

Dra. Ana Lilia García Hernández
Dr.Saúl Ernesto Cifuentes Mendiola
Dr. Arnulfo Martínez Dávalos
Dra. Marycarmen Godínez Victoria
M en C. Diana Laura Sólis Suárez

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) incrementa el riesgo de fracturas óseas; sin embargo, aún no se comprende por completo la fisiopatología de la fragilidad ósea diabética. El desarrollo de un microambiente inflamatorio en el hueso se ha propuesto como un mecanismo importante debido a que induce una reabsorción ósea descontrolada, una formación ósea inadecuada y, en consecuencia, huesos más porosos. Proponemos que el incremento en la activación de los linfocitos en la médula ósea provoca un microambiente proinflamatorio en el hueso y fragilidad ósea en la DMT2. Utilizamos ratones macho C57BL/6 a los que les indujimos DMT2 mediante la combinación de una dieta hipercalórica rica en carbohidratos y bajas dosis de estreptozotocina. En los ratones con DMT2 inhibimos la activación sistémica de los linfocitos a través de la administración de una proteína que fusiona el dominio extracelular del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos y el dominio Fc de la inmunoglobulina G humana (CTLA4-Ig, Aabatacept, Ohrencia, Bristol Meyers). Analizamos los efectos de la DMT2 o del CTLA4-Ig en las poblaciones de linfocitos y células presentadoras de antígeno en sangre periférica y médula ósea femoral; su efecto sobre el metabolismo glucolítico, la concentración de citocinas en sangre y hueso, la microarquitectura, las propiedades biomecánicas del fémur, y el número de osteoblastos y osteoclastos en el endostio del fémur. Para comprender los mecanismos relacionados con la activación de los linfocitos realizamos un análisis de correlación múltiple de Pearson entre todas las variables. Los resultados demostraron que el CTLA4-Ig disminuyó la activación de los linfocitos T CD4+ en la médula ósea femoral, lo cual a su vez disminuyó la concentración de TNF-α y RANK-L en el hueso, mejoró notablemente la microarquitectura y las propiedades biomecánicas del fémur, aumentó la cantidad de osteoblastos y redujo la actividad osteoclástica en comparación con los ratones con DMT2 que no recibieron el inhibidor. De forma interesante, observamos que el incremento en la concentración de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina están relacionados con el aumento de la activación de los linfocitos T CD4+ en la médula ósea. Concluimos que el incremento en la activación de los linfocitos T CD4+ en la médula ósea provocan una mala calidad ósea y resistencia a la insulina en la DMT2.

17

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

CICLODIPÉPTIDOS DE ORIGEN BACTERIANO CON POTENCIAL TERAPÉUTICO ANTINEOPLÁSICO: INVESTIGACIÓN BÁSICA Y PRE-CLÍNICA.

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Dr. Jesús Campos García
Dra. Laura Hernández Padilla
M en C. Mayra Xóchitl Durán Maldonado
Dr. Pedro Lázaro Mixteco

El cáncer es un término genérico que se refiere a decenas de enfermedades que afectan a tejidos y tipos celulares, caracterizadas por una proliferación celular descontrolada. En los últimos años se registran aprox. 8.2 millones de muertes por cáncer en el mundo, siendo un problema de salud pública. En México es la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiacas y la diabetes. A pesar de que en la actualidad existe una amplia gama de tratamientos contra el cáncer, existe el interés por encontrar terapias específicas, más eficientes y que disminuyan los efectos secundarios y la quimio-resistencia de las neoplásias. Los ciclodipéptidos bacterianos (CDPs) son un tipo de moléculas producidas por microorganismos descritos por poseer diversas actividades biológicas que van desde efecto antimicrobiano hasta promotor de crecimiento en plantas. En nuestro grupo de investigación se ha demostrado que los ciclodipéptidos producidos por la bacteria de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 (CDPs-PA), ciclo(L-Pro-L-Tyr), ciclo(L-Pro-L-Val), ciclo(L-Pro-L-Phe) y ciclo(L-Pro-L-Leu) inducen muerte celular por apoptosis en las líneas cancerosas humanas de cáncer cérvico-uterino (HeLa) y colon-rectal (CaCo-2), a través de la inhibición de la fosforilación de proteínas-cinasas de la vía PI3K/Akt/mTOR, de manera dependiente de los complejos mTORC1/mTORC2 y la participación del complejo TSC1/TSC2. Análisis de secuenciación masiva del transcriptoma usando la línea cancerosa HeLa mostró que los CDPs-PA bacterianos impactan múltiples vías de señalización, así como oncogenes y supresores de tumores que se ven desregulados en diversos tipos de cáncer. Análisis proteómico confirmó los hallazgos genómicos, mostrando que la malignidad de la línea celular HeLa se basa en la múltiple participación de vías de señalización. Resultados pre-clínicos utilizando un modelo murino de implantación de tumores (inducción de tumores con la línea celular B6F/0 de melanoma en ratones C57BL/6), tratados con los CDPs-PA, mostraron una disminución significativa de marcadores tumorales sanguíneos y del volumen/peso de los tumores xeno-implantados. La histología de los órganos mostró que los CDPs-PA actúan selectivamente sobre los tumores sin ocasionar daño celular o funcional en otros tejidos. Análisis proteómico en los tumores xeno-injertados de ratones sin tratamiento mostraron incremento en la expresión de proteínas oncogénicas tales como PCNA, p27kip1, Survivina, N-cadherina y HIF1α; las cuales fueron disminuidas significativamente en los grupos de animales tratados con los CDPs-PA. Nuestra aportación científica indica que el mecanismo molecular por el que los CDPs-PA son citotóxicos en células HeLa y xeno-injerto de melanoma murino es mediante el bloqueo de múltiples vías de señalización involucradas en sobrevivencia, proliferación, invasividad, apoptosis, autofagia y metabolismo energético; tales como PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK1/2, PI3K/JNK/PKA, p27Kip1/CDK1/survivin, MAPK, HIF-1, Wnt/β-catenina, HSP27, EMT y CSCs, así como los receptores EGF/ErbB2/HGF/Met. Por lo que, el efecto anti-proliferativo y citotóxico de los CDPs-PA hace posible considerarlos como una potencial droga anti-neoplásica en la terapéutica de diversos tipos de cáncer, tales como el cérvico-uterino, colon-rectal, mama o leucemias. Este potencial terapéutico se sustenta en el otorgamiento del título de una patente por el IMPI y en el proceso de evaluación de una propuesta de Protocolo de Investigación en el Hospital Infantil de Morelia, Michoacán, México; donde se evaluar su potencial como droga anti-neoplásica en voluntarios con melanoma de piel.

18

CATEGORÍA BÁSICA

POTENCIAL ANALGÉSICO DE LA COMBINACIÓN DE GABAPENTINA Y SULFORAFANO EN FIBROMIALGIA.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Dra. María Eva González Trujano
Dr.Francisco Javier López Muñoz
M en C. José Javier Ik Yahalkab Zamora Díaz

La presente investigación pertenece al campo de la farmacología para la búsqueda de una alternativa de tratamiento para el dolor disfuncional, referido actualmente como nociplástico, tal como el dolor neuropático y de fibromialgia (FM). Éste último definido como síndrome doloroso, generalizado y crónico caracterizado por hiperalgesia (exacerbación de la sensación dolorosa) y alodinia (percepción de un estímulo como doloroso cuando no lo es), sólo o asociado frecuentemente con comorbilidad con depresión y alteraciones del sueño. En el caso de la FM se sabe que afecta al menos a un 2% de la población mundial y a pesar de ser una enfermedad que tiene prevalencia en ambos géneros se manifiesta más en las mujeres. Si bien se puede declarar en cualquier etapa de la vida, incluyendo la niñez y adolescencia, la edad de inicio promedio de mayor incidencia varía entre los 45 a 55 años. Las mujeres con FM aumentan la probabilidad durante la pre- o menopausia a edades más tempranas que las mujeres sanas, ya que la falta de hormonas se asocia frecuentemente con un mayor deterioro físico y emocional cuando la enfermedad ya está presente, donde la disminución de estrógenos tiene influencia en la hipersensibilidad al dolor en estas pacientes. No obstante, actualmente la enfermedad se ha asociado de una relación 9:1 mujeres: hombres a una equivalencia 1:1, ello con su estrecha asociación comórbida con la depresión y alteraciones del sueño que se exacerbaron durante y después de la pandemia con la infección por SARS-CoV-2 al producir estrés psicológico, lesión tisular a estructuras neuromusculares e inflamación. El objetivo de la presente investigación fue obtener evidencia farmacológica de una posible alternativa de terapéutica para el dolor nociplástico al generar diferentes grados de interacción y eficacia con la combinación de un fármaco antidepresivo (gabapentina) y un producto natural (sulforafano). Lo anterior, en parte se debe a que estas dos sustancias pueden producir analgesia de manera individual y por mecanismos de acción diferentes. El primero es un fármaco que reduce la liberación de los monoamino neurotransmisores y aumenta el recambio de GABA en varias áreas cerebrales por su acción como interacción con sub-unidades de los canales de calcio α-2d, es utilizado en la clínica por sus efectos anticonvulsivos pero además entre las alternativas para el dolor de tipo neuropático por su acción a nivel central. Desafortunadamente, la manifestación de efectos no deseados en dosis terapéuticas es responsable de una alta tasa de abandono del tratamiento. El segundo es un producto natural identificado en diversas plantas (principalmente del género *Brassica*) con potencial antioxidante y antiinflamatorio vía el factor de transcripción Nfr2, quien regula la expresión inducible de numerosos genes de enzimas destoxificantes y antioxidantes, entre otras vías analgésicas que no son necesariamente mediadas por los opioides endógenos, de tal manera que no se produce tolerancia analgésica.

En la investigación se utilizó un modelo experimental de mialgia inducida por reserpina en ratas. Los resultados de las curvas de curso temporal obtenidas durante un periodo de observación de 4 h después de la administración de gabapentina (10, 17.78, 31.62, 56.23 y 100 mg/kg) y sulforafano (3.16, 10, 31.62, 56.23 y 100 mg/kg) muestran las propiedades de tipo analgésico de ambas sustancias en forma individual al reducir significativamente la hiperalgesia muscular y la alodinia táctil, así como en la alodinia térmica en forma dependiente de la dosis, pero sobre todo al producir sinergismo con diferentes combinaciones de dosis subterapéuticas (10, 17.8 y 31.6 mg/kg fármaco vs 10 y 31.6 mg/kg producto natural). Estos resultados dan pauta al diseño y uso de una composición farmacéutica que permita tratar de manera eficaz y con menor posibilidad de efectos adversos los síntomas de FM.

19

CATEGORÍA BÁSICA

LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A Y EL ONCOGÉN E7 DEL HPV INDUCEN TUMORES MALIGNOS EN EL CÉRVIX.

CINVESTAV

Dr. Patricio Gariglio Pagawi Jubape
Dr. Rodolfo Benjamín Ocádiz Delgado
Biol. Elizabeth Álvarez Ríos
Dr. Nicolás Addiel Serafín Higuera
Dr. Adolfo Sierra Santoyo

La infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) es la principal causa del cáncer cervicouterino (CaCu); sin embargo, la infección viral por sí sola no garantiza el desarrollo de esta malignidad. De hecho, las carencias de micronutrientes en la dieta podrían favorecer el desarrollo de CaCu en mujeres positivas al HR-HPV. El estado de los niveles de retinoides (derivados de la vitamina A) es importante para mantener la homeostasis del epitelio cervical. Además, diversos estudios muestran una relación directa entre la ingesta deficiente de retinoides o la alteración de los receptores de retinoides y el desarrollo de CaCu. Sin embargo, los estudios epidemiológicos en humanos son de difícil interpretación y no son concluyentes. En forma adicional, el efecto de la deficiencia de vitamina A (DVA) en presencia de oncoproteínas del HR-HPV y su papel en la carcinogénesis en el cuello uterino no se ha estudiado in vivo. En este estudio se utilizaron ratones transgénicos que expresan a las oncoproteínas E6 o E7 (K14E6 o K14E7, respectivamente) para evaluar el posible papel de DVA en el desarrollo de lesiones cervicales malignas. Se estudió la supervivencia de los ratones en condición DVA y se realizaron análisis histopatológicos e inmunohistoquímicos detectando marcadores moleculares de cáncer como el supresor de tumores RARb (receptor beta del ácido retinoico), el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), la Caspasa 3 activada como marcador de apoptosis y la proteína supresora de tumores p16INK4A (inhibidor de CDK4). Nuestros resultados muestran que los ratones K14E6/DVA mostraron displasia cervical moderada; interesantemente, los ratones K14E7/DVA desarrollaron displasia cervical severa y carcinoma cervical in situ a una edad temprana. En conclusión, demostramos que la deficiencia de Vitamina A sinergiza con la oncoproteína E7 del HPV16 favoreciendo la carcinogénesis cervical in vivo. Consideramos que estos experimentos proporcionan bases sólidas sobre la importancia de la Vitamina A y que esto contribuirá, después de ensayos clínicos, a revertir lesiones cervicales mediante el uso de esta vitamina y se podrá impactar en beneficio de la salud de la mujer mexicana.

20

CATEGORÍA BÁSICA

METFORMINA SENSIBILIZA A LA TERAPIA CON SOTORASIB EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS CON MUTACIONES EN KRAS, A TRAVÉS DE LA SUPRESIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN DE MAPK Y P70S6K.

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Pedro Alonso Barrios Bernal
Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez
Dra.Norma Yanet Hernández Pedro
Dra.Maritza Ramos Ramírez
Dr. José María Lucio Lozada

Los nuevos inhibidores de KRAS con mutación G12C (sotorasib) han demostrado respuestas de corta duración debido a la resistencia mediada por la vía AKT-mTOR-P70S6K. En este contexto, la metformina es un candidato prometedor para romper esta resistencia al inhibir mTOR y P70S6K. Por lo tanto, este proyecto tuvo como objetivo explorar los efectos de la combinación de sotorasib y metformina en la citotoxicidad, apoptosis y la actividad de las vías MAPK y mTOR. Creamos curvas de dosis-efecto para determinar la concentración IC50 de sotorasib y la concentración IC10 de metformina en tres líneas celulares de cáncer de pulmón: A549 (KRAS G12S), H522 (KRAS tipo salvaje) y H23 (KRAS G12C). La citotoxicidad celular se evaluó mediante un ensayo MTT, la inducción de apoptosis a través de citometría de flujo y las vías MAPK y mTOR se evaluaron mediante Western blot. Nuestros resultados mostraron sensibilización por metformina al efecto de sotorasib en células con mutaciones en KRAS y un ligero efecto sensibilizador en células sin mutaciones en K-RAS. Además, observamos un efecto sinérgico en citotoxicidad y la inducción de apoptosis, así como una notable inhibición de las vías MAPK y AKT-mTOR después del tratamiento con la combinación, predominantemente en células con mutaciones en KRAS (H23 y A549). La combinación de metformina con sotorasib potenció sinérgicamente la citotoxicidad y la inducción de apoptosis en las células de cáncer de pulmón, independientemente del estado mutacional de KRAS.

Palabras clave: sotorasib; metformina; KRAS; AKT; P70S6K; MAPK; cáncer de pulmón.

21

CATEGORÍA BÁSICA

FarmacoEcoCuidado: EVALUANDO EL IMPACTO AMBIENTAL DE MEDICAMENTOS PARA UN MÉXICO SOSTENIBLE.

Universidad Autónoma del Estado de México

Dr. Leobardo Manuel Gómez Oliván

PREMIO CANIFARMA 2023 · SEGUNDO LUGAR

El proyecto **"FarmacoEcoCuidado: Evaluando el Impacto Ambiental de Medicamentos para un México Sostenible"** ha representado un hito importante en la comprensión y abordaje del impacto ambiental de los medicamentos en el contexto mexicano. A través de una metodología exhaustiva y multidisciplinaria, el proyecto se propuso identificar, evaluar y mitigar los riesgos ambientales asociados con los medicamentos, promoviendo prácticas más sostenibles en la industria farmacéutica y la sociedad en general. Los alcances del proyecto fueron ambiciosos y abarcaron múltiples aspectos. Se llevó a cabo una investigación preliminar exhaustiva para comprender la problemática y se seleccionó una muestra representativa de medicamentos comunes para su análisis químico y evaluación de su impacto ambiental. Se establecieron redes de monitoreo ambiental en diferentes regiones de México, lo que permitió cuantificar la presencia de residuos farmacéuticos en ecosistemas acuáticos y terrestres. Además de evaluar el potencial de riesgo de estos efluentes a través de diversos análisis toxicológicos.

Los resultados obtenidos fueron esclarecedores. Se identificaron sustancias farmacéuticas de mayor riesgo ambiental, lo que permitió focalizar esfuerzos en regulación y mitigación. Se cuantificó el impacto ambiental de diferentes medicamentos a través de indicadores específicos, proporcionando información clave para la toma de decisiones. Además, se desarrollaron estrategias concretas para reducir el impacto, promoviendo prácticas más responsables en la producción, uso y eliminación de medicamentos. Desde el punto de vista cuantitativo el proyecto generó 53 arículos indizados al JCR, 23 capítuos de libro y 4 libros. Respecto a la formación de recursos humanos se formaron 2 licenciados, 11 maestros y 14 doctores. Los artículos fueron publicados en revistas indezadas al JCR, dentro del cuartil 1, como: *Science of the Total Environment; Chemosphere; Aquatic Toxicology; Environmental Toxicology and Pharmacology; Comparative Biochemistry and Physiology, Part C Toxicology & Pharmacology; Environmental Pollution; Environmental Research; Water, Air & Soil Pollution; and Water Emerging Contaminant and Nanoplastics*. Respecto a los libros y capitulos internacionales fueron publicados en las editoriales Springer Nature y los nacionales con una editorial de una universidad mexicana. La formación de recursos humanos de licenciatura fue en programas acreditados por el COMAEF y los de maestría y doctorado en programas reconocidos por el Sistema Nacional de Posgrados del CONAHCYT. Las conclusiones del proyecto subrayan la estrecha relación entre la salud humana y el medio ambiente, destacando la necesidad de adoptar un enfoque integral en el cuidado de ambos. Se resaltó la importancia de la educación y la concientización en profesionales de la salud y la sociedad en general para fomentar prácticas más sostenibles. Asimismo, se subrayó la relevancia de la colaboración interdisciplinaria y la cooperación entre diferentes actores, incluyendo autoridades, industria y científicos, en la búsqueda de soluciones efectivas.

En conjunto, el proyecto **"FarmacoEcoCuidado"** ha proporcionado una base sólida de conocimiento y recomendaciones para abordar el impacto ambiental de los medicamentos en México. Su enfoque científico, sus resultados cuantitativos y sus estrategias de mitigación concretas son pasos significativos hacia un México más sostenible y consciente de su entorno ambiental, estableciendo un precedente en la gestión responsable de medicamentos para las generaciones venideras.

22

CATEGORÍA CLÍNICA

PIRIDOSTIGMINA REDUCE LA MORTALIDAD EN ADULTOS CON INFECCIÓN GRAVE POR SARS-COV-2.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer
Dr. Sergio Fragoso Saavedra
Dr. Isaac Núñez Null
Dr. Daniel Manzur Sandoval
Dr. José Carlos Crispín Null

PREMIO CANIFARMA 2023 SEGUNDO LUGAR

ANTECEDENTES: el COVID-19 grave puede provocar una respuesta inflamatoria grave e incluso la muerte. La acetilcolina modula la respuesta inflamatoria a través de un mecanismo mediado por actividad del nervio vago, un fenómeno conocido como reflejo inflamatorio. La piridostigmina, al inhibir a la acetilcolinesterasa, aumenta la vida media de la acetilcolina endógena, reduciendo potencialmente la inflamación sistémica.

OBJETIVO: Determinar si la piridostigmina disminuye una combinación de ventilación mecánica invasiva (VMI) y muerte en pacientes adultos con COVID-19 grave.

MÉTODOS: Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Lugar: Dos hospitales públicos designados como centros de referencia COVID-19 en la Ciudad de México. Participantes: Pacientes ingresados debido a infección confirmada por SARS-CoV-2 e hipoxemia, pero sin necesidad de VMI al ingreso. Intervenciones: piridostigmina o placebo durante un máximo de 14 días, hasta el alta hospitalaria o alguno de los desenlaces primario. Mediciones: El resultado primario fue VMI a los 28 días o muerte. Los resultados secundarios incluyeron niveles de citocinas y marcadores inflamatorios y mortalidad a los 90 días. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento del estudio se documentaron y analizaron de forma descriptiva.

RESULTADOS: Reclutamos a 188 pacientes, 94 por grupo. El resultado primario ocurrió en 22 (23,4%) participantes en el grupo de placebo frente a 11 (11,7%) en el grupo de piridostigmina (índice de riesgo, 0,47, intervalo de confianza del 95%: 0,24-0,9). Este efecto fue mediado por una reducción de la mortalidad (19 frente a 8 muertes, respectivamente). No observamos diferencias entre grupos en valores absolutos o cambios en la concentración de cualquiera de las citocinas o marcadores inflamatorios medidos. No observamos eventos adversos graves relacionados con la piridostigmina.

CONCLUSIONES: Nuestros datos indican que agregar piridostigmina a la atención estándar reduce significativamente la mortalidad entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave.

24

CATEGORÍA BÁSICA

EFECTO NEUROPROTECTOR DE LA INDUCCIÓN DE LA PARKINA MEDIADA POR EL RECEPTOR PARA HIDROCARBUROS ARILO EN UN MODELO PARKINSONIANO.

CINVESTAV

Dr. Guillermo Elizondo Azuela
Dra. Norma Serrano García
Dra. Marisol Orozco Ibarra
Dra. María Asunción Cabañas Cortes
M en C. Fátima Elizabeth Murillo González

En el mundo, el número de casos de la Enfermedad de Parkinson (EP) se ha duplicado en los últimos 25 años. Actualmente, hay más de 8 millones de personas afectadas por esta enfermedad y para el 2040 se estima que habrá alrededor de 12 a 13 millones de personas que habrán desarrollado esta neuropatología. La discapacidad y defunciones asociadas a la EP están aumentando más rápidamente que el resto de los trastornos neuronales por lo que es importante atajar esta tendencia. En México, la incidencia en el 2018 fue de 11 casos por cada 100,000 habitantes. Esta se incrementa a 66 por cada 100,000 en mayores de 65 años lo que predice que al aumentar la esperanza de vida la prevalencia de la EP aumentará substancialmente. Actualmente, se estimada una prevalencia entre 40 y 50 casos por cada 100,000 habitantes.

Clínicamente, esta patología se caracteriza por síntomas como la bradicinesia y rigidez, temblor en reposo, inestabilidad de la postura, alteraciones del comportamiento, disminución cognitiva, depresión, trastornos del sueño y de dolor, así como alteraciones sensoriales. Además de las afectaciones a los pacientes, las familias que atienden a las personas con la EP están sometidas a un estrés y a una presión económica considerable. No existe un tratamiento efectivo que detenga o revierta la progresión de la EP. El tratamiento más eficaz es la L-dopa; sin embargo, con forme progresa la enfermedad, este tratamiento pierde eficacia. Debido a lo anterior, es imprescindible generar conocimientos que permita el desarrollo de nuevas terapias enfocadas a la prevención.

A nivel patológico, la EP se distingue por una pérdida de las neuronas dopaminérgicas (ND), y en consecuencia una disminución en los niveles de dopamina, en la *substancia nigra pars compacta* (SNpc), así como la presencia de inclusiones proteínicas conocidas como cuerpos de Lewy. Dentro de las diversas causas que originan esta enfermedad, de manera importante, encontramos alteraciones en la funcionalidad de la Parkina, una ubiquitina ligasa que participa en la ubiquitinación y degradación proteosomal de varias proteínas, cuya acumulación lleva a la muerte de las ND.

La pérdida de funcionalidad de la Parkina se puede dar debido a mutaciones en el gen que la codifica, PRKN, las cuales están asociadas al Parkinson juvenil autosómico recesivo (AR-JP). También el estrés oxidativo y nitrosativo inactivan a la Parkina lo que se ha asociado al Parkinson idiopático. Por otro lado, la sobre-expresión de la Parkina (mediante el uso de vectores de expresión en modelos de roedores) protege de la muerte a las ND inducida por estrés oxidativo, señalando la importancia de encontrar estrategias, *in vivo*, que permitan aumentar la expresión de esta ubiquitina ligasa.

En el presente trabajo demostramos que el Receptor para Hidrocarburos Arilo (AhR) induce la expresión de la Parkina humana a nivel transcripcional. Dado que el AhR es un factor de transcripción dependiente de ligando, este puede ser activado farmacológicamente. Considerando lo anterior, también evaluamos si su activación resultaba en un aumento en los niveles de la Parkina en la SNpc y el estriado de ratón, y si esto prevenía los efectos parkinsonianos provocados por el MPTP, un agente parkinsoniano. Los resultados muestran que la activación del AhR mediante el uso del 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD) disminuye la pérdida de las ND en la SNpc y en el estriado provocados por el tratamiento con MPTP (un inductor de Parkinson). Además, la activación del AhR también protege contra el déficit motor provocado por el MPTP. En conjunto, estos estudios indican que el incremento de la Parkina, a través de la activación del AhR, tiene un efecto neuroprotector contra agentes parkinsonianos como el MPTP y abren la puerta para explorar el uso de ligandos del AhR no tóxicos como el FICZ, kinurenina o fármacos como potenciales terapias preventivas.

25

CATEGORÍA BÁSICA

ALERGIA: LA REACTIVIDAD CRUZADA A TRAVÉS DE LA ESTRUCTURA DEL COMPLEJO IGE-ALÉRGENO.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Adela Rodíguez Romero
Dr. Benjamín García Ramirez
Dr. Enrique Ortega Soto

Las alergias son reacciones de hipersensibilidad del sistema inmunitario a sustancias normalmente inocuas, conocidas como alérgenos. Estas reacciones alérgicas pueden variar desde molestias leves hasta situaciones graves que ponen en peligro la vida, como la anafilaxia. Un grupo de alérgenos, llamados profilinas, ha ganado especial atención debido a su importante papel en la sensibilización alérgica. Las profilinas son proteínas pequeñas y ubicuas que se encuentran en varias plantas, incluidas frutas, verduras y pólenes. Actúan como elementos estructurales en las células y son esenciales para el movimiento y la división celular. En las personas alérgicas, las profilinas se han identificado como sensibilizadores comunes que desencadenan reacciones alérgicas tras la exposición y están relacionadas con el síndrome de alergia al polen-alimentos. Por otra parte, la inmunoglobulina E (IgE) es un tipo de anticuerpo que desempeña un papel fundamental en la mediación de las respuestas alérgicas. Comprender la interacción entre los alérgenos y la IgE es crucial para comprender los mecanismos subyacentes a las alergias y desarrollar tratamientos efectivos. El estudio de la interacción entre las profilinas y la IgE ofrece información valiosa sobre el desarrollo y la progresión de las alergias. En este trabajo presentamos las primeras estructuras cristalográficas de un Fab/IgE murino, con sus cadenas pesada (H) y Ligera (L) apareadas de forma natural, solo y en complejo con la profilina del hule (*Hevea brasiliensis*) Hev b 8, con la cual presenta una alta afinidad medida mediante interferometría de biocapa. Los modelos cristalográficos revelaron que las seis regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) de la IgE establecen una extensa red de interacciones importantes con el alérgeno, comprendiendo una superficie entre el parátopo y el epítopo de 926 $Å^2$. También observamos flexibilidad no reportada en el ángulo del codo del Fab/IgE, que no influye en la estructura del parátopo. Mediante dos mutantes de la profilina de maíz (Zea m 12), alérgeno que está cobrando importancia en la población mexicana, se identificaron residuos relevantes para la reactividad cruzada entre distintas profilinas. Al identificar los mecanismos específicos por los cuales las profilinas inducen respuestas alérgicas, se pueden diseñar terapias dirigidas para mitigar o prevenir las reacciones alérgicas, por lo que este anticuerpo IgE 2F5 podría ser una herramienta prometedora para aplicaciones de diagnóstico e investigación.

Conclusión: Las alergias son una preocupación creciente en todo el mundo y afectan a millones de vidas. Las profilinas, como un subconjunto de alérgenos, resaltan la compleja relación entre los alérgenos y el sistema inmunitario, en particular los anticuerpos IgE. La investigación desarrollada en este trabajo, sobre la interacción entre las profilinas y la IgE, es prometedora para avanzar en nuestra comprensión de la sensibilización alérgica y facilitar el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para controlar y tratar las alergias de manera efectiva.

26

CATEGORÍA BÁSICA

CARACTERIZACIÓN FARMACOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA DE UN CANNABINOIDE SINTÉTICO Y SU POTENCIAL EN EL DOLOR.

EFECTO ANTIALODÍNICO DEL 12-FAR.

Universidad Autónoma de Sinaloa

Doctora en Ciencias Geovanna Nallely Quiñones Bastidas,
Dr. Andrés Navarrete Castro
Dr. Jose Ignacio Regla Contreras
Dr. Manuel López Ortíz
M en C. Gloria Meliza González Anduaga

Antecedentes: Se calcula que, más del 10% de la población mundial sufre de dolor crónico con características neuropáticas, provocando un impacto importante en la calidad de vida de quien lo padece. Los cannabinoides, han demostrado eficacia para el tratamiento del dolor neuropático, así como una mejoría sobre la calidad de vida de los pacientes. Previamente, nuestro grupo de investigación sintetizó el 12-FAR, un nuevo compuesto cannabinoide, el cual demostró actividad analgésica en el dolor inflamatorio experimental.

Objetivo: evaluar el efecto antialodínico de 12-FAR y el mecanismo de acción que subyace a este efecto, así como el tipo de interacción entre 12-FAR y el tramadol, en los modelos experimentales de neuropatía inducida por cisplatino y la ligadura de nervios espinales (SNL) L5 y L6. Adicionalmente, evaluar el perfil de toxicidad aguda para el compuesto solo y en combinación.

Métodos: Las ratas Wistar hembras fueron sometidas a SNL o neuropatía por cisplatino. Además, se determinó la alodinia táctil para evaluar dosis incrementadas de 12-FAR (3.2-100 mg kg^{-1}, i.p.) y tramadol (1, 3.2, 10, 32 o 56 mg kg^{-1}, i.p.), posteriormente, la dosis efectiva 35% (DE_{35}) de cada fármaco, fue calculada mediante la ecuación de Hill, y luego se evaluaron cuatro combinaciones diferentes de 12-FAR/tramadol, en una proporción fija 1:1. A partir de las combinaciones, se realizó el análisis isolográfico de Tallarida para determinar el tipo de interacción entre 12-FAR/tramadol. El mecanismo de acción del PhAR-DBH-Se me evaluó a través de un modelo *In Silico* basado en el docking molecular de estructuras cristalizadas del receptor CB1, CB2 y TRPV1, seguido de ensayos *In vivo* a través de los antagonistas de CB1 (AM-251), CB2 (AM-630) y el bloqueador de TRPV1 (capsazepina). Adicionalmente, se empleó el modelo de nervio vago gastroesofágico para evaluar la desensibilización del receptor TRPV1 producida por el 12-FAR, a través de herramientas farmacológicas como la capsazepina y la capsaicina (agonista del TRPV1). Finalmente, se evaluó la toxicidad aguda en biomarcadores séricos e histopatológicos (hematoxilina y eosina, o tricrómico de Masson) de hígado, riñones y corazón, tras la exposición de una sola dosis de cada uno de los fármacos solos o en combinación.

Resultados: El 12-FAR, tramadol y su combinación tienen un efecto antialodínico en ratas SNL y cisplatino. El análisis isobolográfico sugiere que el 12-FAR y tramadol tienen un efecto sinérgico de tipo antialodínico en ratas SNL, mientras que, hay una interacción aditiva en la neuropatía inducida por cisplatino. Los estudios de acoplamiento *In silico* sugieren que el 12-FAR actúa como un agonista de los receptores CB1, CB2 y TRPV1, con una afinidad similar al ligando endógeno anandamida. Paralelamente, los resultados *In vivo*, sugieren que el efecto antialodínico del PhAR-DBH-es prevenido, parcialmente, con la administración del antagonista de los receptores CB1 y CB2, mientras que, es abolido por completo con el bloqueador del receptor TRPV1. La administración de 12-FAR disminuyó la respuesta eléctrica evocada por la activación del receptor TRPV1 en el esófago de la rata, lo que sugiere un efecto de desensibilización. Por último, no se asociaron cambios en los biomarcadores séricos, así como la histoarquitectura del hígado, los riñones o el corazón, tras la administración aguda de la DE_{35} de 12-FAR, la DE_{35} de tramadol o la combinación C1 para SNL (49.79, 24.85 y 24.88: 12.42 mg kg^{-1}, respectivamente) o cisplatino (18.57, 37.13 y 18.57:/2.27 mg kg^{-1}, respectivamente) modelo.

Conclusiones: En conjunto, los datos sugirieron que 12-FAR tiene un efecto antialodínico y una interacción sinérgica cuando se combina con tramadol en ratas SNL, lo que probablemente esta mediado por la activación de los receptores opioides CB1, CB2, TRPV1; el análisis de toxicología aguda sugiere que 12-FAR y su combinación podrían considerarse seguros para los modelos y las dosis aplicadas en este estudio. Por lo tanto, este compuesto podría ser evaluado a futuro en para ser considerado un cannabinoide sintético de uso medicinal para el dolor neuropático.

30

CATEGORÍA BÁSICA

TERAPIA GÉNICA CON CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS EN UN MODELO MURINO DE TUBERCULOSIS PULMONAR MULTI-DROGO RESISTENTE.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

cDra. Viridiana Sujhey Hernández Bazán
Dr. Rogelio Enrique Hernández Pando
Dr. Dulce Adriana Mata Espinosa
Dr. Fernando López Casillas
Dr. Jorge Barrios Payán

La tuberculosis (TB) ha sido durante muchos años un problema importante de salud pública ya que el tratamiento es prolongado y en ocasiones ineficaz favoreciendo el aumento de micobacterias multirresistentes (MDR), así como la incidencia de efectos secundarios y tóxicos en los pacientes.

En este estudio se evaluó el efecto terapéutico de dos distintos vectores adenovirales que codifican para osteopontina (AdOPN) y para el factor de necrosis tumoral alfa (AdTNF), moléculas conocidas por sus funciones pro-inflamatorias para favorecer la expresión de citocinas de tipo Th1 y Th17 por parte de osteopontina, así como la formación y el mantenimiento de granulomas por parte de TNF, estas funciones son cruciales en la contención de la micobacteria.

La administración de una dosis única de AdOPN o AdTNF en ratones BALB/c que padecían TB-MDR pulmonar progresiva en una etapa tardía, produjo una menor carga bacteriana así como un menor daño en pulmón (neumonía), debido a una mayor expresión de citocinas pro-inflamatorias como INF-γ, IL-12 e IL-17 cuando se administró AdOPN, en cambio al administrar AdTNF se observó una mayor cantidad de células positivas a INF-γ , TNF e iNOS, en ambos tratamientos hubo un aumento de granulomas en número y tamaño, resultando en una supervivencia total, en contraste con los ratones tratados con el adenovirus control que codifica únicamente para la proteína verde fluorescente (AdGFP). Lo cual es un reflejo de la activación de células inmunes como macrófagos y linfocitos hacía una respuesta capaz de contener y eliminar de manera eficiente a la micobacteria, favoreciendo la recuperación de los ratones.

Posteriormente, se realizaron ensayos de terapia combinada con un esquema de antibióticos de segunda línea tanto en ratones tratados con AdOPN como AdTNF. En estos se encontró un mejor control de la carga bacteriana en el pulmón durante los primeros días de tratamiento, lo que sugiere que la terapia con AdOPN puede acortar los tiempos de tratamiento o bien considerarse una disminución de la dosis de antibióticos para evitar la presencia de efectos secundarios y el rechazo que puede contribuir a la reincidencia de la enfermedad.

En conjunto, esta terapia génica conduce a respuestas inmunitarias más altas contra la infección de TB, lo que da como resultado un nuevo tratamiento potencial contra la tuberculosis pulmonar que puede ser coadyuvante con los esquemas de antibióticos que se encuentran disponibles en la actualidad.

31

CATEGORÍA CLÍNICA

EL COLÁGENO POLIMERIZADO I REGULA NEGATIVAMENTE LA FOSFORILACIÓN DE STAT-1 EVITANDO EL COVID PROLONGADO.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Janette Furuzawa Carballeda
Dra. Elizabeth Olivares Martínez
Dr. Diego Francisco Hernández Ramírez
Dr. Carlos Alberto Núñez Álvarez
Dr. Gonzalo Torres Villalobos

PREMIO CANIFARMA 2023 MENCIÓN DE HONOR

Antecedentes: El colágeno polimerizado tipo I (PTIC) es la mezcla de colágeno porcino pepsinizado tipo I y la polivinilpirrolidona (PVP) irradiada con rayos γ. Tiene propiedades inmunomoduladoras. Sin embargo, aún no se ha(n) identificado el(los) receptor(es) y la(s) vía(s) de señalización a través del (los) que ejerce(n) su(s) efecto(s) terapéutico(s).

Objetivo: Evaluar LAIR-1 como un receptor potencial para la PTIC así como la(s) vía(s) de señalización que se desencadena(n) por la unión ligando-receptor y el efecto de la PTIC sobre el COVID agudo y de larga evolución.

Métodos: Para identificar si LAIR-1 reconocía al colágeno tipo I, se llevó a cabo un ensayo de unión con diversas concentraciones de LAIR-1 humano recombinante y colágeno tipo I nativo o del PTIC. Por otra parte, para identificar la expresión del receptor *in vitro*, a partir de células THP-1 se obtuvieron células semejantes a macrófagos (MLC) y macrófagos M1 y se determinó la expresión del receptor mediante citometría de flujo. Para evaluar la función se cultivaron las células THP-1, MLC y M1 con 2-10% de PTIC durante 24 h. Para identificar la(s) vía(s) de señalización modificadas y el(los) factor(es) de transcripción involucrado(s) por la unión de LAIR-1 a la colágena del PTIC, los lisados celulares de THP-1, MLC, M1, M1+IFN-γ, M1+LPS y M1 sin o con 2-10% de PTIC se analizaron mediante western blot (NF-κB (p65), p38, STAT-1 y pSTAT-1 en la tirosina 701). Finalmente 40 muestras de células y sueros de adultos sintomáticos con COVID-19 leve a moderado, no hospitalizados y tratados con PTIC (n=20) o placebo (n=20) fueron analizadas en la basal y a los días 1, 8 y 90 postratamiento para determinar la proporción de células M1/M2 y Th1 así como los niveles de citocinas y quimiocinas biomarcadoras de gravedad de la enfermedad mediante citometría de flujo y luminometría respectivamente. Asimismo, los niveles de citocinas y la proporción de los M1/M2 se correlacionaron con la saturación de oxígeno, la duración e intensidad de los síntomas y el cuestionario de Chalder de fatiga crónica.

Resultados: Se demostró que el PTIC se une a LAIR-1 con una afinidad similar al colágeno nativo. Esta unión disminuyó la señalización de STAT-1 inducida por IFN-γ y la expresión de IL-1β en macrófagos M1 al regular negativamente la fosforilación de STAT-1 en la tirosina 701. Además, el tratamiento intramuscular con PTIC de pacientes con COVID-19 disminuyó el porcentaje de macrófagos M1 y de algunas quimiocinas y factores estimuladores de colonias (IP-10, MIF, eotaxina, IL-8, IL-1RA y M-CSF) asociados con STAT-1 a niveles estadísticamente significativos con respecto al valor basal y al placebo. La regulación negativa de los mediadores inflamatorios se relacionó con una mejor saturación de oxígeno y una disminución de la disnea, el dolor torácico, la tos y el síndrome de fatiga crónica en la fase aguda de la infección y a largo plazo.

Conclusión: El PTIC es un agonista de LAIR-1 y regula negativamente la fosforilación de STAT-1. Debido a lo anterior, la PTIC podría ser relevante para el tratamiento de enfermedades asociadas al síndrome de liberación de citocinas inflamatorias mediadas por STAT-1, incluido el COVID-19 y el COVID prolongado.

33

CATEGORÍA BÁSICA

DESARROLLO DE UN TRATAMIENTO INTRATUMORAL CON UN ANÁLOGO DE DHEA QUE INHIBE EL CRECIMIENTO TUMORAL..

Instituto de Ciencias de la Atmósfera y Cambio Climático

Dra. Karen Elizabeth Nava Castro
Dr. Jorge Morales Montor
Dra. Mariana Segovia Mendoza
Dra. Carmen T. Gómez De León
Dra. Rocío Alejandra Ruiz Manzano

El cáncer de mama es un problema de salud pública y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, principalmente en mujeres. En México es la primera causa de cáncer y muerte por cáncer en mujeres. A nivel mundial el cáncer de mama es el más importante en términos de incidencia, prevalencia y mortalidad en mujeres.

El fracaso del tratamiento de esta enfermedad, se encuentra estrechamente relacionado con una mala calidad de vida y toxicidades a largo plazo. Por ello, es necesario encontrar tratamientos menos tóxicos y eficaces.

El epimero androsteno-3beta, 17alfa-diol (α-AED) ha demostrado inhibir la proliferación de las células mamarias, siendo un candidato ideal para tratar los tumores mamarios.

Nuestro objetivo fue identificar los efectos *in vitro* e *in vivo* del α-AED en un modelo de tumor mamario. El α-AED administrado intratumoralmente redujo el tamaño y el peso promedio de los tumores. En los tumores de los ratones tratados moduló los porcentajes de células asesinas naturales (NK), células plasmáticas y plasmablastos. Los niveles de VEGF en todos los tumores tratados con α-AED fueron inferiores a los de los grupos de control y vehículo. La respuesta tumoral se reflejó sistémicamente por el aumento sérico de IgG anti-4T1 de los ratones tratados con α-AED. No se detectaron otros cambios sistémicos asociados. Se observó una importante reducción del tamaño del tumor tras el tratamiento con α-AED.

Lo anterior indica que el α-AED puede ser probado en estudios clínicos como una alternativa novedosa para el tratamiento del cáncer de mama.

34

CATEGORÍA BÁSICA

EL USO DE MICROBURBUJAS CARGADAS CON DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO Y LIBERADAS LOCALMENTE CON ULTRASONIDO COMO UNA ALTERNATIVA TROMBOLÍTICA.

CINVESTAV

Dr. Bruno Alfonso Escalante Acosta
QFB. Amelia Patricia Ríos Rodríguez
M en C. Jesús López Castillo
Dr. Ricardo Corro Hernández

En la búsqueda de la solución de un padecimiento, La administración de un fármaco que produzca un efecto biológico especifico que mimetice o antagonice los efectos intra o extracelulares de compuestos endógenos, representa un reto muy grande. El uso de acarreadores de fármacos que protejan de su destrucción en la circulación y faciliten su llegada al sitio blanco o la posibilidad de facilitar la entrada del fármaco a las células de un órgano en especifico ha generado gran interés como estrategia terapéutica. En los últimos 15 años se ha generado una gran cantidad de evidencia que señala que el uso de microburbujas lipídicas, puede acarrear una gran variedad de fármacos en la circulación disminuyendo su degradación. Las propiedades físicas de dichas burbujas las hacen susceptibles de responder a ondas de ultrasonido con movimientos mecánicos que pueden terminar en la destrucción de la microburbuja con la consecuente liberación del fármaco en un sitio especifico. La ruptura abrupta de las microburbujas genera fuerzas de presión locales, que pueden provocar cambios en la membrana plasmática de las células aledañas facilitando la internalización del fármaco en la célula. En el presente estudio nos planteamos la siguiente hipótesis: La estimulación con ultrasonido en el área vascular donde se encuentra localizado un trombo, se asocia con liberación de un donador de oxido nítrico de un acarreador hibrido de liposomas/microburbujas, lo que facilitaría la disolucion del trombo con dosis menores del anticoagulante. Para lo cual nos planteamos como objetivo: Demostrar que la liberación controlada del donador de óxido nítrico del sistema Liposomas/microburbujas es mas eficiente que el uso del donador de óxido nítrico intravenoso como una terapia trombolítica.

En el presente trabajo se caracterizó el uso de un complejo liposomas/microburbujas como acarreadores de un anticoagulante y el efecto de su liberación con ultrasonido en el desarrollo de un trombo intraarterial. En el proceso de caracterización demostramos; a.- la preparación de liposomas/microburbujas utilizadas era adecuada para su administración intravenosa b.- Los liposomas/microburbujas circulan libremente en el torrente sanguíneo, c.- La vida media de los liposomas/microburbujas es relativamente corta y d.- La destrucción de las microburbujas con ultrasonido en un área especifica de la arteria femoral deposita un marcador fluorescente en las paredes de la arteria. Esta caracterización nos permitió establecer con claridad parámetros experimentales adecuados para demostrar que la disolución de un trombo intraarterial mediante el tratamiento con liposomas/microburbujas cargadas con el anticoagulante NONOato de Espermina y liberada con ultrasonido aplicada externamente en el área de localización del trombo es mas efectiva que el uso de NONOato de Espermina administrado intravenosamente.

En conclusión, la liberación del donador de óxido nítrico, NONOato de Espermina de liposomas/microburbujas mediante ultrasonido es efectiva como tratamiento trombolitico. El hecho de que el fármaco es liberado localmente en el área del trombo representa la posibilidad de menores efectos secundarios y menor dosis requerida para generar el efecto trombolítico. Este estudio plantea una opción para el uso de donadores de oxido para aplicaciones terapéuticas en padecimientos cardiovasculares. Sin embargo, surge la necesidad de estudios clínicos que demuestren la ventaja de este enfoque terapéutico con respecto a métodos convencionales.

35

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA "UNIPREC"

Facultad de Química, UNAM

M en C. María Isabel Gracia Mora

En cuanto a la investigación se refiere, a pesar de la excelencia en la generación del conocimiento en nuestro país, su aplicación y apropiabilidad por la sociedad han sido insuficientes. Consciente de ello, mi proyecto de vida ha sido siempre, generar alianzas estratégicas inherentemente transdisciplinarias si lo que se pretende es detonar la innovación con menor costo y tiempo de desarrollo, con el fin último de que la innovación tenga un impacto directo en la población y así lograr que la ciencia sirva a la sociedad que, dicho sea de paso, es su fin último.
En el campo de la medicina, lo anterior sólo es posible si logramos trasladar las ideas desde las bancas de nuestros laboratorios hasta la cama de los pacientes, y esta es quizá, una de las definiciones más sencillas de lo que es la "Medicina Traslacional". Mi análisis del por qué nuestro país no ha logrado esta apropiabilidad del conocimiento en beneficio de su sociedad, me llevó a concluir que la maduración tecnológica señalada, era imposible si no se construía el puente necesario para ello. Brincar de la investigación básica a la clínica sin hacer la investigación preclínica necesaria para demostrar que los productos para la salud son seguros y eficaces en modelos celulares de 2 y tres dimensiones o en modelos animales resulta ingenuo y ciertamente imposible sin arriesgar vidas humanas de forma innecesaria.

Para lograr esta traslación de la investigación, hace falta que 1) una ciencia más colaborativa, con enfoque transdisciplinario, a través del diseño de un proyecto de trabajo en red, que si bien es relativamente sencillo, lo que resulta más complicado es definir y consensuar los principios que lo orientan; en este sentido el aspecto fundamental resulta el que la investigación se lleve acabo bajo los más altos estándares de calidad y trazabilidad por lo que se requiere; 2) el desarrollo e implementación de sistemas integrales de calidad y mejora continua de clase mundial basados en ISO 9001 y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) que aseguren resultados confiables, reproducibles y auditables de tal forma que, se garantice la aceptación de éstos por entidades regulatorias a nivel nacional e internacional y por último pero no menos importante, 3) el cuidado de aspectos éticos tanto de integridad científica como de bienestar animal, respeto y resguardo absoluto del medio ambiente.
Así, creamos la Unidad de Investigación Preclínica (UNIPREC) en el año 2009, gracias al apoyo del entonces CONACyT y de la UNAM. Hoy a los casi 14 años de su inicio, la Unidad sigue innovando mediante nuevos procesos y servicios, siendo el único laboratorio miembro de la Red Global de Laboratorios de Referencia del CEPI.

La Unidad de Investigación Preclínica (UNIPREC), se ha consolidado como una organización de investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés), a fin de facilitar la innovación, apoyando tanto a la industria como a los investigadores/desarrolladores. Los servicios proporcionados por la UNIPREC van desde el desarrollo de ensayos biológicos, investigación preclínica, hasta la innovación mediante la medicina traslacional con las alianzas establecidas con socios estratégicos en investigación clínica, administración de ensayos clínicos, fármaco y tecno vigilancia. En alianzas para el codesarrollo tecnológico o meramente como asesoría, también apoyamos fundaciones, instituciones de investigación, y universidades, además de organizaciones gubernamentales (como los institutos de salud, centros de investigación, etc.).
La UNIPREC cuenta con la autorización como tercero para pruebas preclínicas de biocomparabilidad de medicamentos biotecnológicos (TA-31-20) y desde el 2015 recibió el reconocimiento en Buenas Prácticas de Laboratorio en conformidad a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) (BPL-002/15), este último permite que los estudios conducidos por la UNIPREC, sean aceptados por las entidades reguladoras de los países miembros y adherentes de OCDE y con ello, que nuestros desarrollos tecnológicos adquieran competitividad global.

36

CATEGORÍA BÁSICA

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR CONTAMINANTES EMERGENTES Y SU RELACIÓN CON CÁNCER DE MAMA: LOS PLASTIFICANTES BISFENOL "A" Y BISFENOL "S" INDUCEN ALTERACIONES EN EL PROTEOMA Y EL INTERACTOMA DE DIVERSOS TIPOS CELULARES DE CÉLULAS CANCEROSAS DE MAMA.

Universidad Nacional Autónoma de México. UNAM.

Dra. Mariana Segovia Mendoza
Dr. Jorge Morales Montor
Dra. Carmen T. Gómez de León
Dra. Karen E. Nava Castro

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más comunes y la segunda causa principal de muerte en mujeres, por lo cual representa un problema de salud pública a nivel mundial. Debido a que su incidencia continua en aumento, la búsqueda de diversos factores involucrados en su etiología, así como diversos blancos moleculares que puedan contrarrestar su progresión es de vital importancia en la clínica. Particularmente, factores ubicuos y abundantes, como la contaminación por microplásticos, es de vital importancia.

Este trabajo explora si factores ambientales, a los que nos encontramos continuamente expuestos como los bisfenoles, componentes de los microplásticos y además compuestos conocidos como disruptores endócrinos, empleados en la fabricación de plásticos, repercuten en la funcionalidad de diversas proteínas claves en la progresión tumoral de este tipo de neoplasia.

De manera importante, este estudio se enfocó en la modulación de blancos moleculares regulados posterior a la exposición por bisfenoles, como el BPA y el BPS, en líneas celulares positivas y negativas al receptor de estrógenos (ER), brindando diferentes escenarios clínicos. Para ello empleamos técnicas de vanguardia, como la citometría de flujo, la proteómica y la bioinformática, que permiten identificar distintos blancos moleculares a la vez.

Derivado de los análisis bioinformáticos empleados podríamos sugerir que BPA y BPS podrían tener mecanismos de acción similares en células dependientes de hormonas. Sin embargo, las acciones biológicas entre ambos compuestos pueden variar en los diferentes subtipos de cáncer de mama, lo que sugiere considerar diferentes dianas biológicas posterior a su exposición. Nuestros hallazgos muestran, por primera vez, nueva evidencia científica de que la exposición al BPA y al BPS puede contribuir al desarrollo y la progresión del cáncer de mama.

Nuestros resultados sugieren que las acciones biológicas del BPA y del BPS pueden variar en los diferentes subtipos de cáncer de mama. Además, los resultados encontrados en este trabajo sientan las bases para realizar estudios traslacionales para evaluar los niveles de bisfenoles u otros disruptores endócrinos en el suero de pacientes con cáncer de mama y correlacionar esta información con el avance y grado tumoral.

38

CATEGORÍA BÁSICA

EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR (TGF)-β3 MANTIENE LA HOMEOSTASIS INMUNOLÓGICA INTESTINAL.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. José Carlos Crispín Acuña
Dra. Florencia Rosetti Sciutto
Dra. Iris Karina Madera Salcedo
Dr. Diego Cortez Quezada
Dr. Marco Aurelio Tapia Maltos

En mamíferos, existen 3 isoformas del factor de crecimiento transformador (TGF)-β. Aunque las 3 isoformas comparten un receptor heterodimérico, el fenotipo causado por su deleción individual es diferente. El TGF-β1 juega un papel inmunosupresor esencial y amplio, y su ausencia provoca inflamación sistémica letal. Actualmente se desconoce si el TGF-β3 juega un papel relevante en la modulación de la respuesta inmune. Usando anticuerpos neutralizantes específicos y deleción genética, aquí proporcionamos evidencia que demuestra un papel fundamental para TGF-β3 en el establecimiento de tolerancia oral y en el mantenimiento de la homeostasis inmune intestinal. Demostramos que este efecto se logra a través de la generación de células T reguladoras periféricas que exhiben características transcripcionales, metabólicas y de migración que les permiten prevenir de manera eficaz la inflamación intestinal. Nuestros hallazgos representan un avance importante en la comprensión de la regulación inmunitaria en el intestino y pueden tener consecuencias inmediatas en términos de nuestra conceptualización de la regulación inmunitaria local, la enfermedad intestinal inmunomediada y el desarrollo de estrategias terapéuticas para mejorar las respuestas inmunitarias patológicas intestinales y sistémicas.

39

CATEGORÍA BÁSICA

LA INHIBICIÓN DE YY1 A TRAVÉS DE UNA MOLÉCULA PEQUEÑA INDUCE SENSIBILIZACIÓN A LOS QUIMIOFÁRMACOS EN LÍNEAS CELULARES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Sara Huerta Yepez
Dra.Tania Valentina López Pérez

El factor de transcripción Yin Yang 1 (YY1) se sobreexpresa en muchos cánceres humanos y participa en el crecimiento de las células tumorales, la invasión, la metástasis y la resistencia a los fármacos quimioterapéuticos e inmunoterapéuticos. La inhibición de YY1 mediante siRNA o varios agentes dirigidos contra su expresión o actividades ha dado lugar a la inhibición del crecimiento tumoral y la sensibilización de las células tumorales resistentes a los fármacos a la apoptosis inducida por fármacos. Debido a la falta de informes sobre inhibidores específicos de YY1 dirigidos contra YY1, hemos generado una pequeña molécula sintética inhibidora específica de YY1 (Inh-YY1) concretamente, de la estructura [5-nitro-2-fetil-1-3-dioxan-5-il (metanol)]. El Inh-YY1 inhibió la actividad de unión de YY1 al ADN y su actividad represora sobre el gen Fas y activadora sobre el gen MDR1. Se utilizaron tres líneas celulares representativas de leucemia linfoblástica aguda (LLA) RS4;11 (derivada de médula ósea), CCRF-CEM (linfoblasto T) y CCRF-SB (linfoblasto B) que expresaban diferentes niveles de YY1. El efecto citotóxico de Inh-YY1 sobre las líneas celulares de LLA dependió de la concentración utilizada. Las concentraciones < 2 μg/ml no fueron citotóxicas.

Así mismo, probamos el efecto de Inh-YY1 en la sensibilización de las tres líneas de LLA resistentes al etopósido, la vincristina y el metotrexato (fármacos utilizados clínicamente). El tratamiento de las células de LLA con el Inh-YY1 en combinación con los fármacos quimioterapéuticos produjo una sensibilización significativa a la muerte celular por apoptosis.

40

CATEGORÍA BÁSICA

REPOSICIONAMIENTO DE ETRAVIRINA COMO POTENCIAL INHIBIDOR DE CK1ε MEDIANTE CRIBADO VIRTUAL.

Facultad de Medicina UNAM

Dr. Luis Jesús Córdova Bahena
QFB. Axel Adrián Sánchez Álvarez
Dr. Ángel Jonathan Ruiz Moreno
Dr. Marco Antonio Velasco Velázquez

La proteína CK1ε juega un papel clave como regulador en las vías de señalización canónica, y no canónica de WNT/β-catenina, así como en otras vías asociadas a la progresión tumoral. Se ha demostrado que la inhibición de CK1ε suprime la proliferación celular en células de leucemia linfocítica crónica, reduce el crecimiento tumoral en modelos de ratón in vivo de cáncer pancreático, e incrementa la susceptibilidad a la quimioterapia en cáncer de ovario. Por lo anteriormente descrito, CK1ε es considerada como un blanco terapéutico para el desarrollo de terapias antineoplásicas. En este estudio, llevamos a cabo un proceso de cribado virtual para identificar potenciales inhibidores de CK1ε. Primero, caracterizamos mediante simulaciones de dinámica molecular las interacciones intermoleculares responsables de la unión entre un grupo de inhibidores reportados y el sitio catalítico de CK1ε para generar un modelo de farmacóforo. A continuación, usamos este modelo para identificar fármacos aprobados por la FDA con las características idóneas para formar interacciones intermoleculares con CK1ε. A continuación, identificamos el sitio y modo de unión de estos fármacos en CK1ε mediante acoplamientos moleculares in silico. Posteriormente, caracterizamos su estabilidad mediante simulaciones de dinámica molecular. Finalmente, calculamos su afinidad usando el método MM/PBSA. Encontramos que etravirina, y abacavir, dos fármacos aprobados para el tratamiento de infecciones por VIH, podrían funcionar como inhibidores de CK1ε. Etravirina, y abacavir forman complejos estables con CK1ε, emulando el comportamiento de otros inhibidores conocidos. Sin embargo, sólo etravirina mostró una alta afinidad teórica hacia CK1ε. Nuestros hallazgos proveen un nuevo modelo de farmacóforo para identificar potenciales inhibidores de CK1ε, así como implican que etravirina puede ser un inhibidor de CK1ε y por lo tanto un agente antineoplásico.

Este trabajo ha sido publicado en una revista científica. Se omite la referencia para no infringir el reglamento que indica que no se debe aclarar el nombre los autores

41

CATEGORÍA BÁSICA

EVALUACIÓN DE UN TRIAZASPIRANO COMO INHIBIDOR DE LA INVASIÓN EN CÉLULAS TUMORALES PC3.

Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California

Dr. Octavio Galindo Hernández
M en C. - Javier de Jesús Vasconcelos Ulloa
Dr. Raúl Díaz Molina
Dr. Ignacio Rivero Espejel

Introducción: En la actualidad el cáncer es una problemática de suma importancia, debido a lo complejo de establecer un tratamiento efectivo. En el año 2020, acorde al reporte de Globocan, se registraron 19,292,789 casos nuevos y 9,958,133 defunciones a causa de esta enfermedad. El cáncer es considerado en la actualidad como una enfermedad heterogénea, sumamente variable debido al cambio constante de sus componentes moleculares. Es importante dilucidar los principios sobre los cuales se desarrolla la progresión tumoral/carcinogénesis, caracterizada por un incremento en la proliferación, inducción de angiogénesis, así como la generación de la invasión y metástasis.

Objetivo: El presente trabajo tiene la finalidad de evaluar la actividad de un triazaspirano como inhibidor de los procesos de migración e invasión en células epiteliales tumorales prostáticas PC3, a través de una posible regulación negativa de la vía de transducción de señales FAK/Src, y una disminución en la secreción de metaloproteinasa 9 (MMP-9).

Metodología: Se realizó un análisis de docking molecular por medio del programa Moe 2008.10. Usando el triazaspirano 8-Bencil-1,3,8 triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (TRI-BE) contra las proteínas FAK y Src. Se llevaron a cabo ensayos de viabilidad celular (MTT), migración celular (ensayo de cierre de herida o “scratch”) e invasión celular (ensayo en cámara de Boyden) en células epiteliales tumorales prostáticas PC3 estimuladas con el triazaspirano (TRI-BE). Además, se empleó la técnica de Western Blot para la cuantificación de la expresión proteica en las proteínas p-Fak, p-Src, E-Cadherina y N-Cadherina además de la técnica de zimografía para observar la secreción de la MMP-9. Resultados: El docking molecular mostró interacciones en regiones de interés de las proteínas FAK y Src, en los ensayos de actividad biológica se demostró un efecto inhibitorio en la migración e invasión celular, además de una importante supresión de la secreción de metaloproteinasas, por otra parte, se vio una disminución en la expresión de las proteínas p-FAK y p-Src en las células PC3 tratadas con el compuesto evaluado.

Conclusiones: La molécula TRI-BE tiene efectos inhibitorios importantes sobre los mecanismos asociados a la metástasis en células tumorales prostáticas PC3.

42

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DISEÑO Y FABRICACIÓN DE UN SENSOR DE CO_2 PARA MEDICIÓN DE CALIDAD DE AIRE EN ESPACIOS CERRADOS.

Instituto de Ingeniería, UNAM

Ing. Enrique Ramón Gómez Rosas
Mtro. en Ingeniería. Miguel Ángel Mendoza García
Ing. Luis Alejandro de la Cruz Velázquez
Ing. David Abraham Santoyo García
Dr. Arturo Palacio Peréz

La necesidad de retomar actividades presenciales, de forma segura, implica tener un ambiente lo más sano posible. Dado que una persona contagiada, con el virus del COVID-19, exhala el virus y CO_2 durante el proceso de respiración. Hace que la medición de concentración de CO_2, en espacios cerrados, sea un indicador indirecto de la posible concentración del virus del COVID-19. Por lo que se puede inferir, que un ambiente con una baja concentración implica una carga viral baja; por lo cual se vuelve más seguro. Si la concentración de CO_2 es considera alta, se puede tomar medidas para la ventilación del lugar y así hacerlo más seguro.

Con este objetivo; se desarrolló un equipo de monitoreo de CO_2, que utiliza un sensor con principio de absorción de luz infrarroja no dispersivo específico para este gas. El dispositivo, permite monitorear la concentración de CO_2 en un intervalo de 400 ppm a 2000 ppm; lo que lo hace ideal para la aplicación en espacios cerrados. Difícilmente se obtendrán concentraciones menores a 400 ppm y las superiores a 2000 ppm se consideran espacios no adecuados para realizar actividades. El equipo cuenta con una alarma, que cuando la concentración sobrepasa el umbral programado se emite una alarma; indicando a los presentes la necesidad de ventilar el área. Además, dependiendo de la versión del firmware, se puede almacenar la historia para su estudio. Contiene una batería recargable de litio de 2200 mA/h, lo que le da una autonomía de 48 horas de operación y un puerto USB para su mantenimiento y descarga de datos de acuerdo al firmware instalado.

El desarrollo de la electrónica, del firmware y el chasis, se realizaron en la coordinación de Electrónica utilizando tecnologías de alta escala de integración con lo cual se obtuvo un producto compacto, muy eficiente en el uso de componentes y de energía.

El proyecto abarcó el desarrollo de la cadena industrial, que incluyo el desarrollo de los proveedores de componentes, el desarrollo del proveedor del ensamble de componentes electrónicos (Mapartel); así como el desarrollo del proveedor de molde del chasis y por ende el proveedor de la inyección del chasis.

Se fabricaron 1400 piezas, las cuales se están utilizando en las instalaciones de la Universidad Nacional Autónoma de México, desde el regreso a actividades presenciales. La retroalimentación de los usuarios es que les ayudo a sentirse mas seguros de saber cómo están las condiciones en sus lugares de trabajo o estudió y en algunos casos también les permitió verificar que las condiciones de sus aulas, oficinas no era de los mas saludable después de un periodo de tiempo; ya que no contaban con una ventilación suficiente para mantener la concentración de CO_2 baja.

43

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DISEÑO, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN *IN VIVO* DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CARGADAS CON FACTORES DE COAGULACIÓN COMO NOVEDOSA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE COAGULOPATÍAS ASOCIADA A LA PÉRDIDA DE SANGRE.

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

Dr. José Juan Escobar Chávez
Lic. en Farmacia. Gabriela Rosas Chopin
Lic. en Farmacia. Ricardo Pareja López
Dr. Omar Rodrigo Guadarrama Escobar
Lic. en Farmacia. Ángel Javier Hernández Morales

La hemorragia es la causa de muerte en 80% de los decesos en el quirófano y 50% de las muertes durante las primeras 24 horas después del trauma, de la misma importancia, la hemorragia postparto (HPP) puede conducir a la muerte en un corto lapso, como señala Kane el 88% de las muertes por HPP ocurren dentro de las primeras 4 horas. No existe una definición universal para hemorragia obstétrica, porque no se ha establecido claramente, lo que constituye una pérdida sanguínea excesiva. Se considera una hemorragia cuando existe una pérdida de volumen sanguíneo a una velocidad superior a 150 ml/min. Hoy en día, la hemorragia sigue siendo la principal causa de muerte en el paciente traumatizado, así como en mortalidad materna. Después del primer día, pocas muertes de deben directamente a la hemorragia; sin embrago, el choque temprano es un factor de riesgo para complicaciones tardías. Se ha demostrado que el uso de nanopartículas proporciona ciertas ventajas en la administración de fármacos o sustancias activas al mejorar la solubilidad, aumentar la absorción y cambiar los perfiles farmacocinéticos de las formas farmacéuticas convencionales, aunado a eso, el bajo costo de los materiales usados y un procedimiento sencillo permitirán su fácil escalamiento en la industria farmacéutica reduciendo los costos de producción haciendo más accesible el medicamento al público. Cuando las nanopartículas entran a circulación sistémica, inmediatamente entran en contacto con las células sanguíneas, proteínas y células endoteliales así como componentes clave del sistema de coagulación como lo son las plaquetas y factores de coagulación plasmáticos, por lo anterior, los sistemas elaborados pueden ser una buena opción para ser incluidos en sistemas de liberación transdérmica como los parches, microagujas y geles termorreversibles, presentaciones en las cuales nuestro equipo de trabajo se encuentra trabajando actualmente. Lo anterior permitirá a los profesionales de la salud sobre todo aquellos orientados a las emergencias médicas (urgenciólogos y paramédicos) contar con una herramienta útil y eficaz que les permita controlar la pérdida de sangre del paciente traumatizado *in situ*, o bien cuando se presente una emergencia en el quirófano, ya sea por su administración sistémica o bien localizada con una forma transdérmica dependiendo de las necesidades aumentando la esperanza de vida de las personas. Se elaboraron NPs poliméricas cargadas con factores de coagulación utilizando el método descrito por Guadarrama-Escobar et. al. Se diseñó un experimento de tipo compuesto central estrellado 2^2 con el Software Statgraphics Centurion XVIII (Statghrapic Technologies Inc., VA, USA.). Los factores seleccionados fueron: µL de factores de coagulación, mg de Kollicoat IR y mg de Kollicoat MAE 100 P. Por su parte, las respuestas elegidas fueron: potencial Z, tamaño de partícula, índice de polidispersión (PDI) y eficiencia de encapsulamiento (EE). Además, se realizaron pruebas *in vivo* en ratones Balbc 57b previamente inducidos con trombocitopenia a través de la administración de heparina (130UI/Kg x cinco días). Determinada la enfermedad mediante el alargamiento de los tiempos de coagulación (TC) a los ratones, se les administró una suspensión de nanopartículas cargadas con factores de coagulación (0.136µg de fibrinógeno y 0.0234 µg de factor de von Willebrand). Los tiempos de coagulación se midieron por punción en la vena de cola y con un cronómetro digital. La formulación optima de nanopartículas obtuvo un tamaño 24.012 +/- 9.14nm con un PDI de 0.6234 +/- 0.014 y una potencial zeta de -17.061 +/- 1.82mV, la eficiencia de encapsulamiento fue de 100.033%. El modelo *in vivo* demostró un efecto significativo ($p < 0.05$) al disminuir los tiempos de sangrado entre el grupo administrado con nanopartículas cargadas con factores de coagulación y el grupo administrado con nanopartículas placebo y el grupo no tratado. Se demostró que la formulación óptima de las nanopartículas posee las características fisicoquímicas apropiadas para servir como vehículo alternativo para la administración de factores de coagulación, además, la prueba in vivo expuso la eficacia de las nanopartículas para reducir los tiempos de sangrado. La nanotecnología ha mostrado ser el puente entre las ciencias biológicas y físicas mediante la aplicación de las nanoestructuras en diferentes áreas de la ciencia, especialmente en la medicina y la farmacéutica al desarrollarse novedosos sistemas de liberación de fármacos de tamaño nanométrico.

44

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

SÍNTESIS DE BIOMATERIALES ZWITTERIÓNICOS CON PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS.

Instituto de Ciencias Nucleares - UNAM

Dr. Emilio Bucio Carrillo
Dra. Lorena Duarte Peña

La contaminación de las superficies poliméricas es un problema que afecta en gran medida a la industria médica, ya que al trabajar en un ambiente biológico los materiales tienden a sufrir biocontaminación, desencadenando en el desarrollo de infecciones por microorganismos, especialmente bacterias. La contaminación biológica de dispositivos médicos conduce a la formación de infecciones propias de la asistencia médica o nosocomiales, las cuales afectan a una gran cantidad de pacientes a nivel mundial, siendo una de las principales causas de aumento en el tiempo de hospitalización; elevando la mortalidad y el gasto de recursos. Por lo anterior el desarrollo de biomateriales se ha enfocado en la búsqueda de superficies resistentes a la contaminación, como una alternativa para la prevención de enfermedades nosocomiales. Una de las posibilidades para alcanzar este objetivo es la modificación superficial de los polímeros convencionales para mejorar sus capacidades antimicrobianas.

En este proyecto se buscó el desarrollo de catéteres con capacidad antimicrobiana dual, es decir, una combinación de propiedades antimicrobianas y antiincrustantes para reforzar el potencial profiláctico e incluso ayudar al tratamiento de infecciones; a partir de la modificación con radiación gamma de catéteres de poli(cloruro de vinilo) (PVC) con 4-vinilpiridina (4VP) y polímeros zwitteriónicos, para dotarlos de pH-sensibilidad y capacidad antiincrustante. La pH-sensibilidad permitió crear un sistema estímulo responsivo que se empleó para la carga y liberación de ciprofloxacino, un antibiótico de amplio espectro, y los polímeros zwitteriónicos dieron características antiincrustantes al sistema.

El trabajo se dividió en tres etapas. La primera consistió en la modificación de los catéteres de PVC con injertos de 4VP utilizando el método de irradiación directa, este injerto dotó al sistema con pH sensibilidad a la vez que le dio carácter hidrofílico a la superficie lo que permitió la interacción con los monómeros zwitteriónicos. La segunda fue el injerto del metacrilato de sulfobetaina (SBMA), un polímero zwitteriónico, sobre los catéteres injertados con 4VP utilizando el método de preirradiación oxidativa y estudiante las diferentes variables de reacción. Finalmente, la tercera etapa consistió en la funcionalización de los catéteres injertados con 4VP con 1,3 propano sultona (PS) para formar la 4-vinilpropil sulfobetaina (4VPPS), un polímero zwitteriónico aromático. Los materiales sintetizados fueron caracterizados por diferentes técnicas como espectroscopia infrarroja, análisis termogravimétrico, hinchamientos, ángulos de contacto, pH sensibilidad, capacidad de carga de fármaco, adhesión de proteínas y bacterias, inhibición bacteriana y viabilidad celular.

Los materiales [PVC-*g*-4VP(4%)]-*g*-SBMA(23%) y (PVC-*g*-4VP$_{10\%}$)F(4VPPS$_{13\%}$) fueron los que presentaron el mejor conjunto de propiedades, mostraron alta hidrofilicidad y pH sensibilidad, además de la mayor capacidad para la carga y liberación de ciprofloxacino. Finalmente, presentaron propiedades antimicrobianas duales al ser cargados con ciprofloxacino, mostrando inhibición del crecimiento bacteriano mayor al 80% y una disminución en la adhesión bacteriana de 92 y 55% respectivamente en comparación con el PVC sin modificar. Estos materiales tienen potencial aplicación para la fabricación de dispositivos médicos con propiedades antimicrobianas duales, que se presentan como una potencial alternativa para disminuir la incidencia de infecciones nosocomiales.

46

CATEGORÍA BÁSICA

LAHERRADURINA, ACETOGENINA AISLADA DE LA PLANTA *Annona macroprophyllata*, INHIBE EL CRECIMIENTO TUMOR.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Nadia Judith Jacobo Herrera
Dr. Carlos Guadalupe Pérez Plasencia
M en C. Michael Josué Rendón Barrón
M en C. Eduardo Pérez Arteaga
Lic. en Biología. Frida Citlali Rodríguez Izquierdo

El cáncer en nuestro país es considerado la tercera causa de muerte. El diagnóstico oportuno será el factor esencial para la supervivencia del paciente con cáncer, ya que entre más temprano sea detectado, mayor posibilidad de erradicarlo.

El cáncer colorrectar (CCR) afecta tanto a hombres como a mujeres por igual. Para ambos sexos es la tercera causa de muerte por cáncer, detrás del cáncer de mama, de pulmón y de próstata. El desarrollo del CCR tiene un período de evolución de alrededor de 20 años y desafortundamente el diagnóstico se realiza por lo general en estadios avanzados. El tratamiento consiste en cirugía, seguida por quimioterapia y/o radioterapia. Los fármacos más utilizados son el 5-FU, el cisplatino, oxaliplatino, y combinaciones de éstos últimos. Sin embargo, el éxito de los tratamientos dependerá de varios factores como son la respuesta al tratamiento, el estadio de cáncer, la edad y la presencia de otras comorbilidades. Por otra parte, el efecto de las quimioterapias actuales producen mucositis, citopenias, neurotoxicidad y cardiomiopatía aguda, complicando el estado general de salud de los pacientes.

Nuestro equipo de trabajo tiene como línea de investigación la búsqueda de moléculas de origen natural con propiedades antitumorales. Una de las fuentes más importantes como proveedor de agentes quimioterapéuticos son las plantas. Ejemplos de ellos son el paclitaxel o taxanos, los alcaloides de la vinca, la podofilotoxina y la doxorrubicina, quimioagentes usandos actualmente como primera línea para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

En este trabajo, evaluamos la actividad antitumoral de la acetogenina laherradurina (LH) en un modelo in vivo de cáncer colorrectal, inducido por azoximetano (AOM) y dextrán sulfato de sodio (DSS) AOM/DSS. El primero es un carcinógeno y el segundo un agente proinflamatorio. Este modelo es de relevancia en estudios preclínicos, ya que se asemeja al proceso de carcinogénesis en el humano. Las acetogeninas son moléculas especializadas de la familia Annonaceae, comúnmente conocidas como guanábanas o annonas. Para este estudio, aislamos a la LH del árbol Annona macroprophyllata, utilizada en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento del cáncer gástrico y de piel. En nuestro modelo de estudio, la LH en dosis de 1.5 mg/Kg y 3 mg/Kg administrada una vez por semana y de tres veces por semana, respectivamente, redujo el número de tumores en comparación al fármaco de referencia, el cisplatino (2 mg/Kg). Además, observamos una disminución en la toxicidad evaluada por estudios de biometría hemática, el índice de DAI y el cambio en el peso de los animales en comparación al cisplatino y el tamaño del colon. Por otra parte, por ensayo de TUNEL se detectó la inducción de apoptosis como muerte celular causada por la LH y por ensayo de cierre de herida se observó cómo las células tratadas con LH no permiten la migración.

Este trabajo mutidisciplinario, aporta nuevo conocimiento sobre la actividad antitumoral de la LH para el tratamiento del cáncer de colon, abarcando hallmarks del cáncer como son la apoptosis e inhibición migración de la celular, además de evidencia sobre toxicidad en un modelo murino.

47

CATEGORÍA BÁSICA

COMBINACIÓN Y REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS COMO ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER HEPÁTICO.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV, IPN)

Dr. Francisco Javier Camacho Arroyo
M.C. Diana Fernanda Villarruel Melquiades
Dra. María Eugenia Mendoza Garrido
M.C. Elisabeth Hernández Gallegos
Biol. Carmen Solano Amaga

El cáncer de hígado es una de las malignidades con peor pronóstico en México y el mundo. Estadísticas publicadas en el año 2021 reportan que la relación mortalidad/incidencia en México es 95.2%, lo que hace extremadamente urgente ofrecer nuevas terapias en la clínica. Las opciones terapéuticas farmacológicas disponibles para el tratamiento del cáncer hepático en etapas intermedias y avanzadas incluyen a los inhibidores de receptores multicinasas como el sorafenib y el regorafenib, pero resultan ineficaces.

En diversas enfermedades incluyendo el cáncer, la estrategia de terapia combinada ha resultado en la obtención de mejores tratamientos farmacológicos gracias al efecto terapéutico sinérgico, así como a la reducción tanto de los efectos tóxicos como de la probabilidad de generar resistencia al tratamiento. Por otra parte, indicaciones novedosas (reposicionamiento) para fármacos ya autorizados y ampliamente utilizados en otras condiciones, permite obtener opciones terapéuticas de forma agilizada y menos costosa en comparación con el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos. En este aspecto, se ha demostrado que algunos antihistamínicos como el astemizol y la loratadina así como algunos moduladores del receptor de estrógeno como el raloxifeno, poseen actividad antineoplásica en ensayos preclínicos en diversos modelos de estudio del cáncer.

El objetivo del presente trabajo fue implementar estas dos estrategias (combinación y reposicionamiento de fármacos) para evaluar el efecto antineoplásico de la combinación loratadina/raloxifeno-sorafenib en cultivos de líneas celulares de cáncer hepático de seres humanos.

La actividad antineoplásica de los fármacos individuales y sus combinaciones se evaluó mediante su efecto sobre la actividad metabólica (ensayo del MTT), la supervivencia celular (ensayo de formación de colonias) e inducción de apoptosis (ensayo de Anexina V-FITC y yoduro de propidio) en las líneas celulares de cáncer hepático humano HepG2 y HuH7. Algunas de las combinaciones de dos y tres fármacos resultaron en la potente inhibición sinérgica de la actividad metabólica y de formación de colonias, así como en la inducción de la apoptosis. Interesantemente, encontramos que la loratadina y el raloxifeno poseen actividad antineoplásica contra células de cáncer hepático humano por sí solos, en su combinación y en combinación con el sorafenib.

Este trabajo proporciona bases científicas para posicionar la combinación loratadina-raloxifeno y a sus combinaciones con sorafenib como posibles tratamientos innovadores, eficaces, económicos y seguros para pacientes con cáncer hepático del cual fallece el 95% de las y los pacientes diagnosticados. Se recomienda proceder con protocolos clínicos. A través de la institución se está preparando una solicitud de patente.

48

CATEGORÍA BÁSICA

DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN ANTICANCERÍGENA DE NUEVAS MOLÉCULAS DERIVADAS DEL ÁCIDO GÁLICO CON ACTIVIDAD ANTIMITÓTICA CONTRA CÉLULAS DE CÁNCER CERVICOUTERINO RESISTENTES A PACLITAXEL.

Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Dra. Laura Patricia Álvarez Berber
Dra.Ninfa Yaret Nolasco Quintana
Dra.Leticia González Maya
Dr. Rodrigo Said Razo Hernández

Durante los últimos años y conforme a los informes generados tanto en México y a nivel mundial, el cáncer se ha posicionado como una de las enfermedades con mayor número de muertes. De acuerdo con datos del INEGI, durante el 2022, el cáncer cervicouterino fue una de las principales causas de muerte asociada a la población femenina. En cuanto a esta patología, la tasa de recuperación es baja, por ello resulta relevante el estudio asociado a su tratamiento. En la actualidad existen más de 300 fármacos oncológicos de los cuales cinco se emplean de manera individual en el tratamiento del cáncer cervicouterino, mientras que cuatro se usan de manera combinada. A través de diversas investigaciones, se ha observado que una amplia variedad de compuestos fenólicos de origen vegetal ha presentado efectos citotóxicos *in vitro* en diferentes líneas celulares de cáncer, por lo que muchos productos naturales (PNs) forman parte de las nuevas propuestas terapéuticas contra esta enfermedad. Dentro de los PNs destaca el ácido gálico o ácido 3,4,5-trihidroxi benzoico (AG) por las actividades biológicas que presenta y baja toxicidad.

Para la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas, una herramienta de gran importancia es el diseño de fármacos asistido por computadora. El diseño de nuestros derivados de AG surgió de la premisa de que un amplio grupo de moléculas con actividad citotóxica contienen en su estructura motivos galoilo. Es así como las importantes propiedades biológicas del AG y sus congéneres, nos animaron a combinar el motivo galoilo con otros sustituyentes fenólicos relacionados, en una única molécula, como una nueva clase de análogos sintéticos del galato de arilo.

En este proyecto se propone el uso de herramientas computacionales, químicas, de biología celular y molecular para diseñar nuevas moléculas con actividad citotóxica contra células de cáncer cervicouterino (HeLa) resistentes a paclitaxel que actúen sobre los microtúbulos y que tengan menores efectos secundarios. Hasta el momento, se han cubierto cinco de los ocho objetivos propuestos para alcanzar la meta propuesta con los siguientes resultados.

En este trabajo se generó un modelo QSAR empleando 134 compuestos fenólicos descritos en la literatura con actividad citotóxica sobre la línea celular HeLa para generar un modelo QSAR descriptivo ($R2$=0.76) y predictivo ($Q2$=0.69 y $Qext2$=0.62). A partir de este modelo, se diseñaron, sintetizaron, purificaron y elucidaron por RMN, nueve derivados de ácido gálico (**N1-N9**). Una vez puros, se evaluó su actividad citotóxica en las líneas celulares HeLa (cáncer cervicouterino) y HaCaT (no cancerígenas). Se pudo observar que los derivados **N1** (IC_{50Pred}= 6.41, $IC_{50ExpHeLa}$= 11.29±1.70 μM), **N5** (IC_{50Pred}= 10.19, $IC_{50ExpHeLa}$= 9.45 ± 2.46 μM), **N6** (IC_{50Pred}= 12.13, $IC_{50ExpHeLa}$=7.26 ± 0.68 μM) y **N9** (IC_{50Pred}=28.99, $IC_{50ExpHeLa}$=11.95±3.22 μM) fueron los más activos en la línea celular HeLa, así como también se estableció que nuestros compuestos no afectan la viabilidad de las células no cancerígenas (HaCaT), por lo que son selectivos. Cabe destacar que el compuesto **N6** fue el más activo y estructuralmente parecido a la combretastatina, un PN que junto a sus derivados han mostrado actividad anticancerígena.

Finalmente, se evaluó un posible mecanismo de acción *in silico* mediante alineamiento estructural y acoplamiento molecular, analizando el modo de unión de estos compuestos en el sitio de unión a la colchicina en la tubulina. Los resultados del alineamiento estructural mostraron una sobreposición de **N1** (3,4,5-Trimetoxibenzoato de cinamilo), **N5** (3,4,5-Trimetoxibenzoato de 3,4,5-trimetoxibencilo) y **N6** (3,4-dimetoxibenzoato de 3,4,5-trimetoxibencilo) respecto a dos moléculas que reportan su unión a la tubulina en el sitio de la colchicina. Mientras que los resultados del docking muestran que los derivados **N1**, **N5**, **N6** y **N9** tienen mejor interacción en el sitio de unión de la colchicina en la tubulina de los cristales 5XIW y 6BRF1. Concluyendo que los derivados **N1**, **N5**, **N6** y **N9** cuentan con actividad citotóxica en la línea celular HeLa y que el posible mecanismo de acción es la unión a tubulina, así como también estos derivados pueden dar pie a nuevas moléculas con mejor actividad citotóxica, además que los nueve derivados son el resultado de una semi-síntesis económica y poco compleja.

Actualmente se están implementando los bioensayos de biología celular y biología molecular para demostrar experimentalmente el mecanismo de acción de estos compuestos. Así mismo, los estudios sobre el efecto de estos compuestos sobre células resistentes, así como la determinación de su toxicidad, permitirán en un futuro cercano proponer a estas moléculas como agentes anticancerígenos para el tratamiento del cáncer cervicouterino, el cual es uno de los principales problemas de salud en las mujeres mexicanas.

49

CATEGORÍA BÁSICA

BIOMEDICINA AMBIENTAL TRASLACIONAL Y SALUD: EL PLASTIFICANTE CONTAMINANTE AMBIENTAL EMERGENTE BISFENOL A (BPA) INDUCE OBESIDAD CRÓNICA Y SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADOS AL SEXO.

Universidad Nacional Autònoma de Mèxico (Instituto de Investigaciones Biomédicas)

Dr. Jorge Morales Montor
Dra. Karen Elizabeth Nava Castro
Dr. Mariana Segovia Mendoza
Dr. Gustavo Pacheco López
Dr. Galileo Eustacio Escobedo González

La creciente actividad industrial y su asociación al aumento de enfermedades como son la obesidad y el cáncer, entre otras; exige que se desarrollen modelos de estudio en los que se puedan explicar los mecanismos celulares y moleculares en esta relación. Los modelos actuales de estudio son en términos generales costosos ya que requieren de cepas de roedores genéticamente alteradas o de la administración de dietas especiales. En particular, los modelos de obesidad inducidos por dieta tienen una gran variabilidad debido a factores del alimento, la manipulación de los animales y el tiempo de mantenimiento. En el caso de los modelos genéticos, existen aspectos de la enfermedad que no pueden ser evaluados por las propias alteraciones de los modelos. En este sentido, el desarrollo de un modelo que asemeje al desarrollo de la obesidad en humanos es necesario. Aunado a lo anterior, con la implementación de nuevos modelos, será posible evaluar los efectos obesogénicos y mecanismos de acción de contaminantes ubicuos como el BPA y su relación con la obesidad.

El objetivo del presente proyecto es identificar el efecto obesogénico producido por la exposición de una dosis única del compuesto disruptor endócrino bisfenol A (BPA)en un modelo murino. Para lo anterior, se administró BPA de manera neonatal con una única dosis en ratones macho y hembra y se realizaron determinaciones acerca del metabolismo de la glucosa y de lípitos, así mismo se cuantificaron los niveles séricos de insulina y finalmente se estudió la formación de tejido adiposo mediante pruebas de Imagenología así como la constitución citológica del tejido adiposo.

Además, el proyecto pretende generar nuevo conocimiento científico con utilidad en la investigación en el desarrollo de modelos murinos obesogénicos, y también que fortalezcan el área de la salud a manera de propiciar la identificación de nuevos factores pronóstico para la obesidad, así como la identificación de los mecanismos de acción de distintos disruptores endocrinos.

Como hallazgos, encontramos que la exposición neonatal de BPA induce obesidad crónica y síndrome metabólico en un modelo de roedor. Esto puede servir para el establecimiento de un modelo murino obesogénico en ratones macho de la cepa BALBc/AnN.

50

CATEGORÍA BÁSICA

LA AUTOFAGIA PREVIENE LA NEURODEGENERACIÓN Y LA ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA EP.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

Dra. Aracely García García
Est. Diego Armando Morales Carrizales
Dr. José Juan Pérez Trujillo
Dr. Humberto Rodríguez Rocha
M.C.Yareth Gopar Cuevas

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas debido al daño mitocondrial, estrés oxidativo y la alteración de las vías de degradación de proteínas mediadas por el proteosoma y la autofagia. La autofagia es esencial para el sistema nervioso, ya que su deficiencia causa neurodegeneración. La EP se caracteriza por la presencia de síntomas motores y no motores. Estos últimos, pueden presentarse hasta una década antes que los síntomas motores, debido a que existe una conexión bidireccional entre el sistema digestivo y el sistema nervioso central, denominada eje microbiota-intestino-cerebro. Recientemente, se ha demostrado que la microbiota intestinal tiene un papel relevante en el desarrollo y la progresión de la EP, ya que su perfil se ha encontrado alterado en pacientes con la enfermedad. Por lo tanto, evaluamos el efecto de la inducción de autofagia con metformina y trehalosa en un modelo animal de la EP. La metformina y trehalosa previnieron: la disfunción cognitiva y motora, la muerte de las neuronas dopaminérgicas y de los oligodendrocitos, la astrocitosis, microgliosis y agregación de la _-Syn, en un modelo de la EP. Además, encontramos alteraciones morfológicas en el yeyuno e íleon en el modelo de la EP, las cuales se asociaron con alteraciones en el perfil de la microbiota intestinal, y fueron prevenidas mediante el tratamiento con metformina y trehalosa. Por lo tanto, ambos inductores de autofagia tienen un potencial prometedor para prevenir las alteraciones que conducen al desarrollo de la EP.

53

CATEGORÍA BÁSICA

EVALUACIÓN DE UNA TERAPIA ANTIENVEJECIMIENTO EN CÉLULAS DE PACIENTES Y EL MODELO MURINO DE PROGERIA.

Tecnológico de Monterrey

Dr. Ian Alain García Aguirre
Dr. Bulmaro Cisneros Vega
Dr. Marlon De Ita Ley
Dr. Solangy Marcela Lizcano Meneses
Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre

El estudio del síndrome de progeria Hutchinson-Gilford (HGPS) ha facilitado la identificación de los procesos celulares que modulan el envejecimiento. La causa del HGPS es una mutación puntual que origina la síntesis progerina, variante mutante de la lámina A. Uno de los procesos relacionados con el envejecimiento es la autofagia, mecanismo encargado de la degradación de moléculas y organelos dañados para el reciclamiento de nutrientes, manteniendo así la homeostasis celular y tisular. En el presente estudio analizamos la autofagia en el HGPS, con la finalidad de proveer información nueva para el diseño de terapias contra el envejecimiento. Demostramos que la autofagia está hiper-activada en el HGPS y de manera relevante observamos que el bloqueo de esta vía mediante cloroquina (CQ; inhibidor de la fusión de los autofagosomas con los lisosomas) provocó la degradación de progerina a través del proteasoma, y previno la senescencia celular en los fibroblastos de pacientes con HGPS y de un individuo geriátrico sano. El efecto benéfico de la CQ se extendió a nivel de un organismo, ya que su administración en un modelo murino del HGPS indujo la degradación de progerina en el corazón y el musculo. Así mismo, evitó el deterioro fisiológico del ratón progeroide, aumentando su talla y el volumen de diferentes órganos.

En resumen, nuestros hallazgos aportan información novedosa sobre la fisiopatología del HGPS y posicionan a la CQ como un agente anti-senescente con potencial terapéutico para el tratamiento del envejecimiento patológico y normal.

54

CATEGORÍA CLÍNICA

ANTAGONISMO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA COMO ESTRATEGIA POTENCIAL EN EL TRATAMIENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRADO.

Instituto de Investigaciones Biomédicas

Dra. Aliesha Araceli González Arenas
Dra. Patricia García López
Dr. Joaquín Manjarrez Marmolejo
M en C. Denisse Itzel Arcos Montoya
Dr. Bernardo Cacho Díaz

PREMIO CANIFARMA 2023 · PRIMER LUGAR

Los gliomas de alto grado (HGG), entre ellos los glioblastomas (GB) y los astrocitomas anaplásicos (AA), constituyen la mayoría de los tumores malignos del sistema nervioso central. Su agresividad y la carencia de terapias efectivas los convierten en una amenaza letal. Aunque el tratamiento estándar abarca cirugía de resección, radioterapia y quimioterapia, sus resultados son limitados. La problemática del acceso asequible a la quimioterapia es particularmente notable en México.

Entre los diversos factores relacionados con el desarrollo y avance de los HGG, destaca la activación del receptor de progesterona (PR). Este proyecto investiga el potencial de la Mifepristona (MF), un antagonista del PR, como terapia complementaria en el tratamiento de HGG. Mediante experimentos in vitro utilizando líneas celulares derivadas de glioblastomas (U251, U87) y una línea de glioma murino (C6), se analizó la expresión del PR y se determinaron las concentraciones inhibitorias 50 y 20 (IC_{50} y IC_{20}) de MF necesarias para reducir la viabilidad celular. Además, se evaluó el efecto de MF in vivo mediante xenoinjertos en ratas, observándose una disminución en el volumen tumoral proporcional a la concentración del fármaco administrado.

Finalmente, en una cohorte de pacientes recién diagnosticados con HGG, se evidenció que la adición de MF como terapia adyuvante al tratamiento estándar resultó en mejoras significativas en la calidad de vida y función neurológica. Este proyecto subraya cómo la incorporación de MF en el arsenal terapéutico podría brindar alternativas viables para enfrentar esta devastadora enfermedad.

55

CATEGORÍA BÁSICA

IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA FAMILIA DE GLUCÓSIDOS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL CONTRA *Acinetobacter baumannii* Y OTRAS BACTERIAS MULTIRRESISTENTES.

Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Doctor en Ciencias Químicas. Rodrígo Said Razo Hernández
MC. Francisco José Palacios Can
Dr. Jesús Silva Sánchez
Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero
Dra. Carmen Nina Pastor Colón

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes a fármacos representan uno de los mayores retos a nivel mundial. Se estima que para el 2050 se producirán 10 millones de muertes anuales a causa de esta problemática, superando incluso a las ocasionadas por el cáncer. La bacteria *Acinetobacter baumannii* ha desarrollado múltiples mecanismos de resistencia contra fármacos comerciales, generando que este patógeno sea considerado de prioridad crítica 1 por la Organización Mundial de la Salud.

La búsqueda de nuevos compuestos contra esta bacteria, y contra otras bacterias multirresistentes, ha sido un proceso que ha disminuido su crecimiento, lo que ha propiciado la búsqueda de nuevas alternativas en el proceso de descubrimiento de nuevos compuestos líderes. Por tal razón, en este trabajo se desarrolló un modelo matemático del tipo Relación Cuantitativa de Estructura-Propiedad (QSPR, por sus siglas en inglés) para la identificación y desarrollo de nuevos compuestos con actividad antibacterial contra *A. baumannii*.

Como primer punto, se realizó una búsqueda de las moléculas bioactivas contra *A. baumannii* con un valor experimental determinado de concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés). Después de una depuración de los datos, se conservaron 592 compuestos para la determinación de sus descriptores moleculares y posterior generación del modelo matemático por medio de la técnica de Algoritmos Genéticos. Este modelo multilineal de 15 variables obtuvo valores estadísticos adecuados en cuanto a su poder predictivo y su dominio de aplicabilidad. Esto permitió su uso para identificar compuestos, por medio de cribado molecular en bases de datos de compuestos aislados de plantas mexicanas, con potencial acción antibacterial los cuales fueron probados en cepas de *A. baumannii*, y de otras bacterias multirresistentes procedentes de aislados clínicos.

Hasta la fecha, con este modelo se han identificado seis compuestos antibacteriales, derivados de glucósidos, contra *A. baumannii*, y otras cepas multirresistentes. Dentro de este grupo de compuestos se ha identificado uno con amplio espectro contra todos los aislados clínicos probados y con características estructurales idóneas para considerarlo como un compuesto líder.

56

CATEGORÍA BÁSICA

ESTUDIO *IN SILICO*, EMPLEANDO PROPIEDADES ADMET, CRIBADO VIRTUAL Y APRENDIZAJE AUTOMÁTICO, DE INHIBID.

Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa

Dr. Ricardo Romero Ochoa

Se realizó un análisis de expresión diferencial génica en dos estudios de diabetes tipo 2 en muestras pancreáticas (células de Langerhans), con el objetivo de identificar los genes sobre regulados. En ambos casos, el gen con más alta conectividad (hub), en las redes de interacción proteína-proteína de los genes sobre regulados, fue el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés).

El análisis de enriquecimiento funcional reveló que el EGFR también está involucrado en las vías de señalización del cáncer de páncreas. Con base en estos resultados se obtuvieron ligandos inhibidores de la proteína codificada por el EGFR de la base de datos ZINC20 y se realizó un cribado virtual. Los resultados fueron filtrados de acuerdo con la energía de enlace de los complejos acoplados y de acuerdo con sus propiedades ADMET: absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad.

Se implementaron dos modelos de aprendizaje automático, uno de regresión y otro de clasificación, ambos basados en la arquitectura de árboles aleatorios (random forest). Para entrenar los modelos se emplearon ligandos del EGFR obtenidos de la base de datos ChEMBL. Las variables independientes empleadas fueron las huellas de Morgan, como descriptores moleculares de los compuestos en ambos modelos. Para el modelo de regresión, la variable objetivo fue el valor pIC50, mientras que para el modelo de clasificación se utilizó la clasificación binaria: 1 para compuestos activos y 0 para compuestos no activos, con éstos últimos incluyendo a inactivos e intermedios, como la variable objetivo.

Los modelos de aprendizaje automático permitieron filtrar aún más los resultados del cribado virtual, de acuerdo con las predicciones numéricas del valor de pIC50 y de la clasificación binaria, obteniéndose finalmente seis compuestos con características viables, tanto de bioactividad como de similitud con fármacos (druglikeness), para ser desarrollados como fármacos inhibidores del EGFR, los cuales eventualmente puedan ser empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y el cáncer de páncreas. Como controles se utilizaron los fármacos aprobados afatanib, erlotinib, y almonertinib, encontrándose que en todos los casos los compuestos finalistas obtuvieron mejores puntajes que los fármacos de control.

57

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA DE FORMULACIONES PARENTERALES CONTENIENDO ALBENDAZOL.

UNAM. Facultad de Química

Dra. Helgi Helene Jung Cook
Dra.Iliana González Hernández
M en C. María de Lourdes Mayet Cruz
M en C. José Guadalupe Becerril Vega

El albendazol (ABZ) es un fármaco antihelmíntico de amplio espectro utilizado desde 1985 para el tratamiento de la neurocisticercosis. En los últimos años se ha demostrado su potencial uso para el tratamiento de algunos tipos de cáncer entre los que se encuentran el de estómago, colon y páncreas. Una limitante para su uso en enfermedades sistémicas es su baja solubilidad, lo cual da lugar a una baja biodisponibilidad al ser administrado por vía oral, siendo la vía parenteral una opción para alcanzar mayores concentraciones plasmáticas y disminuir la variabilidad interindividual.

En el presente trabajo de investigación se desarrollaron dos formulaciones parenterales utilizando dos enfoques diferentes. En el primero, se sintetizó un profármaco de albendazol, añadiendo un grupo fosfato a la estructura química. El profármaco obtenido presentó una solubilidad 20000 veces mayor que el fármaco puro. El estudio de hidrólisis utilizando fosfatasa alcalina a pH 7.4 mostró que el ABZ se libera rápidamente del profármaco, con una vida media de 8.72 ± 0.23 min, lo que indica que el principio activo estará rápidamente disponible en la circulación.
El segundo enfoque consistió en el desarrollo de una forma farmacéutica líquida a través de un sistema de cosolventes, cuyas proporciones fueron seleccionadas a través de un diseño de experimentos. El sistema ternario seleccionado consistió en una mezcla de etanol-dimetilacetamida-propilenglicol, en el cual, la cantidad solubilizada del ABZ fue 5000 veces mayor que en agua. Los estudios mostraron que el producto no presentó hemólisis y fue estable cuando menos durante 1 año a temperatura ambiente.

Para determinar el comportamiento *in vivo* de las nuevas formulaciones, se llevó a cabo un estudio de farmacocinética en conejos Nueva Zelanda. Las 2 formulaciones se administraron por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/kg de ABZ. El profármaco se administró también por vía intramuscular a la misma dosis. Como producto de referencia se utilizó una suspensión de ABZ por vía oral a dosis de 10 mg/kg. Se encontró que las concentraciones plasmáticas de ABZ fueron mucho más altas y el tiempo medio de residencia fue mayor por la vía parenteral. El perfil farmacocinético del profármaco por vía intravenosa fue semejante al obtenido con la formulación de cosolventes. En el caso de la administración intramuscular, la biodisponibilidad absoluta de ABZ a partir del profármaco fue de 102.6% mientras la biodisponibilidad absoluta de la vía oral fue del 15.5%, lo cual comprueba la baja absorción por esta vía.

Tomando en cuenta la facilidad de preparación y los excelentes resultados farmacocinéticos obtenidos, la formulación de cosolventes podría ser una opción promisoria para continuar con la investigación para su uso en la práctica clínica.

58

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

GEL-TRANSETOSOMAL TERMORRESPONSIVO *IN-SITU* PARA ADMINISTRACIÓN INTRANASAL DE QUETIAPINA; ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN.

Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Dr. Sergio Alcalá Alcalá
M en F. Leonardo Romo Patiño
LF. Braulio Emmanuel Coroy Ríos

Debido al crecimiento de la incidencia de la depresión se prevé que se convierta en la principal causa de discapacidad para el año 2030. Los tratamientos farmacológicos actuales, de administración oral, muestran que menos del 60% de los pacientes logran la recuperación después de dos años. La necesidad de los pacientes por mejores tratamientos farmacológicos ha llevado a los científicos a explorar diferentes alternativas. En 2013, la FDA aprobó el uso de quetiapina, un antipsicótico atípico, para el tratamiento concomitante de la depresión. El tratamiento ha demostrado potencial para reducir los síntomas depresivos y las conductas suicidas. Sin embargo, la baja biodisponibilidad oral del fármaco (9%), aunada a un extenso metabolismo de primer paso, además de la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE), limitan su efecto terapéutico y aumentan la dosis requerida. Los liposomas son nanovesículas que pueden funcionar como transportadores de fármacos, permitiendo su paso a través de la barrera hematoencefálica. Un subtipo de liposomas son los “transetosomas”, vesículas ultraflexibles con núcleo etanólico; características tecnológicas de interés, ya que por un lado la solubilidad de la quetiapina es tres veces mayor etanol, y por otro, que son capaces de reducir su diámetro hasta diez veces, haciendo posible su cruce a través de membranas biológicas mediante un gradiente osmótico y de concentración. Además, la vía de administración intranasal permite el paso de fármacos al cerebro sin entrar en la circulación sistémica, evitando el metabolismo de primer paso, pero el rápido aclaramiento nasal hace necesario que los sistemas ahí administrados deban de ser adaptados; por ejemplo, los hidrogeles elaborados con poloxámeros son utilizados debido a su alta biocompatibilidad y capacidad de formar geles *in situ* por un mecanismo termosensible que mejoran la retención del sistema en el sitio de aplicación, mientras que la funcionalización de partículas con polímeros mucoadhesivos (como el quitosano) ejercen el mismo efecto en presencia de mucosas. Por lo tanto, un gel-transetosomal termosensible intranasal, de liberación prolongada, tiene potencial para resolver los factores que limitan la eficacia terapéutica de la quetiapina, favorecerá la eficacia del tratamiento de la depresión y permitirá un mejor apego del paciente a este, debido a que se pueden verse reducidos los efectos adversos y la frecuencia de administración. El objetivo de este proyecto fue obtener, escalar, caracterizar y evaluar *in-vitro* un hidrogel termosensible, formulado con transetosomas ultraflexibles funcionalizados con quitosano y cargados con quetiapina. Se realizaron ensayos de preformulación para establecer las materias primas ideales para la formulación liposomal y el hidrogel. Los transetosomas se obtuvieron mediante el método de hidratación de película, mientras que la formulación del gel termosensible se optimizó mediante un diseño experimental Placket-Burman. La formulación obtenida se refinó aplicando un recubrimiento de quitosano, siendo caracterizada por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), espectrometría infrarroja (FTIR), Microscopía electrónica de Barrido (SEM), microscopía óptica, Dispersión Dinámica de Luz (DDL), mucoadhesividad con mucinas y eficiencia de encapsulación por espectrofotometría UV. La temperatura de gelificación se determinó y ajustó a la temperatura nasal. Los perfiles de liberación *in-vitro* de las formulaciones transetosomales y de hidrogel se determinaron con el método de diálisis. Se realizaron pruebas de estabilidad para las formulaciones a 25 y 4 °C. Las pruebas de permeabilidad se evaluaron en epitelio nasal de cerdo, en celdas tipo Franz, cuantificando quetiapina permeada con cromatografía de líquidos (HPLC). Los resultados mostraron una eficiencia de encapsulación del 83 %, con hasta 0,56 moles de quetiapina por mol de lípido, con transetosomas con propiedades adecuadas para la administración intranasal (tamaño ≈ 300 nm, potencial zeta ≈ -40 mV, e índice de flexibilidad de 8.2); con estabilidad mayor a 9 meses a 4°C. La caracterización por DSC y FTIR confirmó la presencia de quetiapina dentro del núcleo de los liposomas. El recubrimiento con quitosano proporcionó propiedades mucoadhesivas a los transetosomas, destacando su compatibilidad con la vía intranasal. El hidrogel obtenido mostró una temperatura de gelificación (26°C) y propiedades físicoquímicas (viscosidad y pH) adecuadas para instilar o atomizar la formulación en la nariz. Los perfiles de liberación del fármaco *in-vitro* demostraron que los transetosomas funcionalizados liberan el fármaco en dos etapas, un efecto abrupto o “burst” (10 - 50 % en 60 minutos) y una liberación secundaria sostenida de hasta el 80 % en 8 horas. Al incorporar poloxámeros se reduce el efecto “burst” y se extiende la fase de liberación secundaria, con 45% de fármaco liberado en 26 horas, sin afectar la integridad de las vesículas. Los estudios de permeabilidad mostraron la promoción de los sistemas para acarrear la quetiapina a través del epitelio nasal de forma constante durante 8 horas en comparación con quetiapina sin formular. De esta forma, el gel-transetosomal termosensible intranasal obtenido posee propiedades físicas adecuadas para la administración de quetiapina empleando una ruta inhalatoria, proporcionando una cinética de liberación sostenida que puede potenciar el uso terapéutico del fármaco y ofrecer una alternativa alcanzable, viable, escalable industrialmente y de bajo costo para el tratamiento de la depresión

59

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

SMEDDS SÓLIDOS PARA OPTIMIZAR LA SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS PARA LA HIPERTENSIÓN Y DIABETES, UN ENFOQUE INDUSTRIAL.

Facultad de Química UNAM

Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas
Dr. Josué Arturo Velázquez Moyado
pQFB. Eduardo Martínez Hernández
pQFB. Arely Velázquez Benitez

La solubilidad es un parámetro esencial para que un fármaco sea capaz de ejercer su efecto terapéutico pues constituye el paso limitante para la absorción. Es tan importante que muchas moléculas que exhiben un alto potencial *in silico* como candidatos a fármacos, son descartadas al resultar insolubles tras su síntesis.
Varias alternativas se han analizado con la finalidad de solventar este problema, por ejemplo, el uso de otras sales, la modificación molecular y la elección del polimorfo más soluble. Sin embargo, estas estrategias incrementan el costo de la investigación y prolongan los tiempos de desarrollo.
Los sistemas automicroemulsificables (SMEDDS) son combinaciones de aceite, tensoactivo y contensoactivo, que al ser adicionadas en agua con agitación ligera (similar al peristaltismo), dan lugar a la formación de microemulsiones in situ. Existe mucha evidencia acerca de la capacidad de estos sistemas de mejorar la solubilidad e incluso la biodisponibilidad de diversos tipos de fármacos. Por su naturaleza oleosa, los SMEDDS son administrados en cápsulas de gelatina blanda. Algunos ejemplos de esta tecnología son los productos Sandimmun Neoral®, Norvir®, Fortovase®, Convulex®, y Rocaltrol® que se encuentran ya disponibles comercialmente. Lamentablemente muchos otros desarrollos no han podido salir al mercado debido a problemas de compatibilidad, estabilidad y fugas relacionados al uso de cápsulas.
Una alternativa poco explorada es la solidificación del SMEDDS a través de su adsorción a un excipiente farmacéutico "acarreador", utilizando equipos de granulación líquida. A pesar de que existe evidencia de que las propiedades de microemulsificación se conservan en estos SMEDDS sólidos (s-SMEDDS), hay muy poca o nula información acerca de cómo la adsorción del SMEDDS modifica las propiedades reológicas y de compactibilidad del acarreador original, información indispensable para desarrollar una fórmula y un proceso de fabricación adecuados para este tipo de materiales.
Con la finalidad de obtener información para aprovechar el potencial de los SMEDDS sólidos en la industria farmacéutica, en el presente trabajo se plantea diseñar SMEDDS sólidos de 3 fármacos de primera elección para el tratamiento de enfermedades de alta mortalidad en México: diabetes (glibenclamida) e hipertensión (felodipino y furosemida). De esta forma se mejorarán sus propiedades de solubilidad y absorción, incrementando su eficacia terapéutica, utilizando materiales, equipos comunes en la industria farmacéutica y diseñando procesos que pueden escalarse y validarse.
El estudio está planteado en cinco etapas. En la primera etapa se diseñan y caracterizan los SMEDDS líquidos. En la segunda se lleva a cabo el proceso de obtención del s-SMEDDS, por adsorción manual y alto corte (HS). La tercera etapa contempla la caracterización reológica y la evaluación de la capacidad de automicoemulsificación. Durante la etapa cuatro se llevan a cabo las pruebas biológicas. En la etapa cinco se desarrolla el método analítico y se realiza la prueba de disolución. Actualmente se cuenta con resultados parciales de todo el estudio, el fármaco con un mayor avance es la glibenclamida, del cual sólo restan validar el método analítico y realizar la prueba de disolución, el segundo con mayor avance es el felodipino, del que solo falta la evaluación biológica y el de menor avance la furosemida.
Durante este estudio han participado un total de 23 estudiantes de licenciatura, entre servicios sociales, tesistas y estancias de duración variable. Los resultados hasta ahora obtenidos nos han permitido demostrar la viabilidad de obtener s-SMEDDS utilizando un granulador HS, con propiedades de flujo que pueden ser mejoradas con la ayuda de excipientes comúnmente empleados en la formulación de tabletas, propiedades de compactación excelentes, que permiten sugerir la aplicación de un proceso de compresión directa,mostrando una disminución de una importante mejora de la solubilidad del felodipino en pruebas de disolución que comparan al fármaco "puro" con la fórmula s-SMEDDS.

Los resultados de la evaluación biológica demuestra el mantenimiento de las propiedades farmacológicas de los principios activos, mejorando el tiempo de respuesta; se evaluó la actividad hipoglucemiante de glibenclamida en ratas normoglicémicas mostrando una disminución de la concentración total de la glucosa en sangre de los SMEDDS (20809 ± 397.9 mg ^{x} min dL^{-1}) comparado con una solución de glibenclamida (10 mg/kg) (24581 ± 776.1 mg ^{x} min dL^{-1}). En la evaluación de furosemida se observó un incremento en la fracción excretada de sodio (FE_{Na}) de 2.246 ± 0.671 por la formulación de SMEDDS comparado con los niveles basales en animales sanos 0.581 ± 0.23.

Los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores, porque demuestran la eficacia biológica de las formulaciones obtenidas y permiten establecer las bases para su producción industrial. A futuro se contemplan además establecer los análisis de riesgos asociados a los proceso de adsorción por HS y estudios biológicos que permitan definir si las formulaciones desarrolladas son capaces de conducir a la reducción de la dosis empleada de fármaco, a fin de disminuir la posibilidad de causar efectos adversos y disminuir los costos de producción. También esperamos extrapolar esta información a otros fármacos e incluso a moléculas en etapas tempranas de desarrollo, para abrir la posibilidad de probar candidatos a fármacos prácticamente insolubles y evaluar su potencial más allá de las pruebas *in silico*.

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

60 HALLAZGOS Y DESAFÍOS AL REEMPLAZAR EL DIAGNÓSTICO TRADICIONAL DEL CÁNCER CERVICAL UTERINO CON HERRAMIENTAS MOLECULARES EN LA PRÁCTICA GINECOLÓGICA PRIVADA EN MÉXICO.

Laboratorios Columbia SA de CV

Dr. Hugo Alberto Barrera Saldaña
Dr. Jose Luis Castrillo Diez
M en C. Carolina Rivera Santiago
Dra. Silvia Margarita Ávila Flores
Dr. Isaac Maximiliano De Santiago Villarreal

Introducción: A finales de 2019, nuestros esfuerzos para combatir el cáncer cervical uterino (CCU) a través de diagnósticos de laboratorio estaban en una etapa de transición por dos razones: 1) La pandemia causada por el SARS-CoV-2 nos obligó a reorientar nuestros laboratorios para la detección de este virus, y 2) Nosotros y otros laboratorios que habían adquirido plataformas semiautomatizadas para el diagnóstico molecular del CCU estábamos alentando a los ginecólogos en ejercicio a adoptar las pruebas de diagnóstico molecular como una alternativa habilitada por estas plataformas a las pruebas tradicionales de Papanicolaou y colposcopia. Ahora que el impacto del SARS-CoV-2 en el trabajo de diagnóstico ha disminuido, creemos que es hora de impulsar nuevamente la adopción de la técnica de PCR del virus del papiloma humano (VPH) más tinción dual (p16-Ki67) como estándares de oro para la detección del VPH y la detección temprana del CCU, respectivamente.

Material y métodos: Se tomaron muestras cervicales del cuello uterino con un cepillo endocervical y se resuspendieron en 20 ml de una solución de transporte (ThinPrep o Roche Cell Collection Medium). Para la prueba de Papanicolaou tradicional, se utilizó una alícuota de citología líquida para preparar láminas y se analizaron con la tinción de Papanicolaou modificada. Para las pruebas moleculares de PCR, se utilizó una segunda alícuota de las células resuspendidas en la plataforma COBAS 4800 (Roche) para la detección de los catorce tipos más comunes de alto riesgo (AR) del virus del papiloma humano (VPH) [VPH 16 y VPH 18 individualmente, mientras que los otros doce tipos virales de VPH (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) se agruparon (AR12)]. Finalmente, se utilizó una tercera alícuota de citología líquida para la tinción dual de los biomarcadores del cáncer p16 y Ki-67 (CINtec® PLUS, Roche) en el equipo de inmunohistoquímica Benchmark® (Roche).

Resultados: Hemos realizado más de 4,500 citologías líquidas, igual número de detecciones de VPH por PCR y más de 500 tinciones duales para biomarcadores del cáncer.

Hallazgos: En el conjunto de muestras informadas como positivas después de la prueba de Papanicolaou, el 25.1% de las muestras de bajo grado y el 47.9% de las muestras de alto grado tenían un resultado negativo en la PCR de VPH, lo que representa un subconjunto de posibles falsos positivos de citología convencional. Esta falta de correlación se observa principalmente en pacientes mayores de 35 años.

En el conjunto de muestras informadas como negativas después de la prueba de Papanicolaou, el 22.1% obtuvo un resultado positivo en la PCR de VPH para los genotipos virales de alto o muy alto riesgo de CCU. En este subgrupo de falsos negativos de citología convencional, el 85.9% correspondió a los 12 subtipos de alto riesgo (AR12) y el 14.1% al VPH16 o VPH-18, genotipos de muy alto riesgo.

Los resultados de la tinción dual con los biomarcadores p16+Ki67 en muestras positivas para PCR de VPH AR12 muestran que el 31.7% también fue positivo para estos biomarcadores, confirmando el diagnóstico de cáncer cervical (CCU). Más importante aún, estos resultados también muestran que el 68.3% de los resultados de PCR positivos para cualquiera de los subtipos de VPH de alto riesgo (AR12) no presentan células cancerosas, destacando la importancia de realizar la tinción dual con p16+Ki67 después de la PCR, para evitar colposcopias innecesarias durante el tamizaje de posibles pacientes con CCU.

Desafíos: Los resultados más relevantes de nuestras interacciones con los ginecólogos en ejercicio se pueden resumir de la siguiente manera:

Todavía existe una profunda reticencia social en México para abandonar los tradicionales frotis de Papanicolaou, en parte debido a la larga historia de campañas de relaciones públicas enfocadas en convencer a las mujeres y a sus ginecólogos de su valor como herramienta de prevención del CCU.

En opinión de muchos especialistas, la colposcopia sigue siendo un procedimiento preferido sobre los protocolos de tinción dual, a pesar de ser una práctica clínica invasiva y frecuentemente innecesaria.

Conclusión: Erradicar el CCU sigue siendo un desafío en México debido a la deficiente educación sexual preventiva y la falta de efectividad del tamizaje actual mediante el Papanicolaou. Nuestro objetivo es continuar informando a los médicos y a sus pacientes sobre los grandes beneficios de las nuevas tecnologías de detección molecular para la prevención del CCU.

62

CATEGORÍA BÁSICA

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTINOCICEPTIVO Y ANTIOSTEOPORÓTICO DEL LITIO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES TIPO 1.

Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas

Doctor en Farmacología. Juan Miguel Jiménez Andrade
Dra. Enriqueta Muñoz Islas
Dra. Rosa Issel Acosta González
Dr. Héctor Fabián Torres Rodríguez
Dra. Gabriela Castañeda Corral

La diabetes tipo 1 (DT1) es una afección crónica caracterizada por hiperglucemia a largo plazo que provoca varias complicaciones, como neuropatía periférica dolorosa, deterioro óseo y mayor riesgo de fracturas óseas.

El litio, una terapia de primera línea para el trastorno bipolar, se ha convertido en un agente atractivo para atenuar la neuropatía periférica y la osteoporosis inducida por la menopausia. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto del tratamiento crónico con litio sobre la hipersensibilidad mecánica y la pérdida de hueso trabecular inducida por la DT1 en ratones. Para ello, ratones C57BL/6J macho fueron inducidos mediante la administración intraperitoneal (i.p.) de estreptozotocina (STZ) a una dosis de 50 mg/kg/día, durante cinco días consecutivos. Doce semanas después de la inducción de DT1, los ratones recibieron una inyección i.p. diaria de vehículo (agua destilada), 30 o 60 mg/kg/día de litio (en forma de LiCl) durante seis semanas. Durante todo el período de tratamiento, los niveles de glucosa en sangre y la sensibilidad mecánica se evaluaron cada dos semanas. El desarrollo de hipersensibilidad mecánica en la piel glabra de las extremidades traseras se determinó utilizando filamentos de von Frey. Después del tratamiento con litio, se sacrificaron a los animales por perfusión intracardiaca y se recolectaron los fémures y la vértebra L5 para el análisis de microtomografía computacional (microCT). Los resultados mostraron una disminución significativa del peso corporal y el desarrollo de hiperglucemia severa (>300 mg/dL) durante todo el periodo experimental en el grupo con DT1 inducido con STZ. Asimismo, los ratones con DT1 presentaron hipersensibilidad mecánica y pérdida ósea trabecular significativa a comparación de su grupo control. El tratamiento crónico con litio no revirtió la hipersensibilidad mecánica ni la hiperglucemia en los ratones con DT1. Por otro lado, el análisis de microCT reveló que el litio revirtió, de manera dosis dependiente, la pérdida de hueso trabecular asociada a la DT1, tanto en el fémur distal como en la vértebra L5. El tratamiento con litio por sí solo no afectó ningún parámetro de hueso trabecular en ratones no diabéticos. Los resultados sugieren que el tratamiento con litio podría representar una alternativa terapéutica para la pérdida ósea en pacientes con DT1.

64

CATEGORÍA BÁSICA

LA EXPOSICIÓN CRONICA A ARSÉNICO Y FLÚOR A TRAVÉS DEL AGUA DE BEBIDA CAUSA FIBROSIS HEPÁTICA. RESULTADOS EN UN MODELO EXPERIMENTAL.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. María Eugenia Gonsebatt Bonaparte
M en C. Wendy Leslie González Alfonso
Dra. Luz María De Razo Jiménez
QFB. Luz del Carmen Sáchez Peña
Dr. Rolando Hernández Muñoz

La mortalidad por enfermedades hepáticas está entre las 10 primeras causas de muerte en nuestro país, tanto en hombres como en mujeres. El estilo vida y la exposición a fármacos y tóxicos ambientales contribuyen al daño hepático. Sin embargo, en nuestro país no existen estudios epidemiológicos que hayan identificado a factores riesgo ambiental. En nuestro país existen numerosas poblaciones, especialmente en los estados localizados entre las Sierras Madre Occidental y Oriental que ingieren agua de pozos con elevados niveles de arsénico y flúor, y donde la fluorosis dental es un rasgo frecuente. Un estudio realizado en por nuestro grupo de trabajo, para estimar el riesgo a la salud infantil, reveló que entre 500,000 y 6,000,000 niños de hasta 14 años, están expuestos a niveles superiores a los 10 ppb de As y/o 1.5ppm de F respectivamente que son los valores recomendados por la OMS, en el agua de beber. Aproximadamente el 40% de las localidades presentaban niveles superiores a los recomendados tanto para As como para F. Sin embargo, la vigilancia para el cumplimiento de la normatividad no ocurre ni a nivel federal, ni a nivel municipal responsable de la provisión de agua potable.

El daño hepático inducido por As y F ha sido asociado a la inducción de estrés oxidante a través de la depleción de glutatión (GSH) y la inhibición de las enzimas dependientes de GSH. Recientemente, la depleción de GSH, la inhibición de la enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4) y el aumento de la peroxidación lipídica, de Fe^{2+} y de la proteína p53 han caracterizados como indicadores de ferroptosis, un tipo de muerte celular inducido por desbalance redox y pérdida de GSH (Stockwel y cols. 2020). Por otro lado, en el tejido hepático, las células estelares (HSCs), son altamente susceptibles al daño oxidante y promueven una respuesta de defensa-regeneración mediante la síntesis de colágeno y la expresión de la proteína GFAP.

Desarrollamos un modelo experimental de exposición crónica a arsénico y flúor desde la gestación (similar a lo que ocurre en poblaciones mexicanas), en ratones macho CD1, para investigar a distintas etapas durante el desarrollo (días posnatales 30 y 90), la aparición de indicadores de daño al tejido hepático y conocer los mecanismos involucrados en este proceso.

La actividad de alanina aminotransaminasa sérica se elevó de manera significativa a los 30 y 90 días posnatales. El daño hepático inducido por exposición crónica a As y F induce estrés oxidante e indicadores de ferroptosis de manera inicial. A los 90 días posnatales, se observó la activación de HSCs y la síntesis de colágeno, indicadores de fibrosis hepática.

Nuestro trabajo contribuye a mostrar la necesidad de realizar estudios de intervención en las poblaciones con casos de fluorosis para investigar la presencia de biomarcadores de daño hepático.

Numerosos efectos tóxicos han sido asociados a la exposición tanto aguda como crónica a As y F. Siendo mucho más preocupantes las exposiciones crónicas, ya que muchos de los síntomas que presentan los individuos expuestos se manifiestan (dependiendo de la dosis) después de muchos años de exposición y se relacionan con sintomatologías de enfermedades comunes, lo cual retrasa o dificulta el diagnóstico de exposición.

65

CATEGORÍA BÁSICA

COADYUVANTES Y PLACEBO COMO COMPLEMENTO EN ANASTOMOSIS DE EXTREMO A EXTREMO DEL INTESTINO DELGADO.

Universidad Autónoma de Chihuahua

Dr. Luis Bernardo Enríquez Sánchez, Médico especialista en Cirugía General
Pediatra Neumólogo. Luis Carlos Hinojos Gallardo
MPSS. Bryan Alejandro Duarte Contreras
MPSS. Manuel Sebastián Mendoza Prieto

Antecedentes: En la actualidad se han realizado diferentes avances con las anastomosis intestinales, sin embargo, siguen presentando un reto debido a las diferentes complicaciones que se presentan, entre ellas, las fugas, estenosis y hemorragias.

Métodos: En este diseño experimental con animales, se seleccionaron 15 cerdos al azar en tres grupos, asignando cinco cerdos al grupo de prp, cinco cerdos al tratamiento con membranas placentarias y cinco cerdos al tratamiento con placebo en la anastomosis intestinal.

Resultados: En el grupo control se produjeron adherencias en el 80% (n: 4) de los participantes, en el grupo am 60% (n: 3) y en el grupo prp en el 50% (n: 2), sin significación al comparar los tres grupos (p = 0,627) o por grupos; am/prp (p = 0,627), am/Control (p= 0,900), Control/PRP (p= 0,600).

Conclusiones: El prp en las anastomosis intestinales de extremo a extremo del intestino delgado en cerdos promueve el proceso de cicatrización de la herida mostrando mejores resultados clínicos e histopatológicos.

67

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DESARROLLO DE NANOPARTÍCULAS BIOPOLIMÉRICAS MODIFICADAS EN LA SUPERFICIE COMO ALTERNATIVA PARA COMBATIR MICROORGANISMOS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS FORMADORES DE BIOPELÍCULA.

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Dra. María Luisa Del Prado Audelo
Dra. Alejandra Romero Montero
Dr.Gerardo Leyva Gómez
QFB. Luis Javier Melgoza Ramírez
cDr. Israel Núñez Tapia
Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre

PREMIO CANIFARMA 2023 TERCER LUGAR

En 2019, la Organización de las Naciones Unidas publicó un reporte alarmante solicitando acciones inmediatas, coordinadas y ambiciosas para prevenir una cercana crisis de salud como consecuencia de la resistencia a los antimicrobianos. De acuerdo con el reporte, esta preocupante problemática es la causa de al menos 700,000 muertes al año a nivel mundial, siendo una de las 10 principales amenazas de salud pública a la que se enfrenta la humanidad. Se estima que los decesos incrementarían a 10 millones de muertes anuales en 2050 de no tomarse acciones globales urgentes debido a estas infecciones y resistencia. Hasta ahora, en México las infecciones más frecuentes por bacterias multirresistentes son las gastrointestinales causadas entre otras por *E. Coli*, así como las infecciones en vías respiratorias iniciadas por *S. Aureus* y las complicaciones causadas en heridas de la piel en pacientes diabéticos (*P. Aureauginosa*). Sin embargo, se han encontrado problemas de multi-resistencia en todas las bacterias del grupo ESKAPE (grupo de seis bacterias responsables de la mayoría de las infecciones intrahospitalarias que son capaces de resistir los efectos de los antimicrobianos, incluso antibióticos de última línea, lo que las hace difícil o imposible de controlar).

La generación de antibióticos se ha enfocado en la selección de principios activos más eficientes y en el diseño de acarreadores que permitan una liberación controlada y localizada sin desencadenar efectos secundarios adversos. Sin embargo, a pesar de la importancia y necesidad de combatir y erradicar este tipo de infecciones y la resistencia a antibióticos, no existe en la actualidad un tratamiento eficaz e innovador que ayude a contrarrestar dichas problemáticas. Recientemente, el uso de alternativas naturales que no generen resistencia ha atraído la atención de investigadores, teniendo como mayor reto, superar las limitantes de estos bioactivos (volatilidad, termo y foto sensibilidad, etc.). En esta propuesta, desarrollamos novedosos nanosistemas basados en poli(ácido láctico-co-glicólico), entrampando aceites esenciales de romero y orégano y sus principales fitoquímicos (*p*-cimeno y carvacrol) con el fin de aprovechar sus propiedades antimicrobianas y antibiopelícula. Las nanopartículas, de aproximadamente 200 nm, muestraron una morfología esférica y homogénea, lo cual resulta ideal para interactuar con membranas bacterianas. La capacidad antibacteriana de estas nanopartículas se evaluó tanto frente a bacterias planctónicas (MICs < 5 mg/mL) como a biopelícula de *S. Aureus* (reducción de alrededor de 25% en 24 h y 40% a las 48 h), siendo resultados notables tomando en cuenta la capacidad de mutación y de resistencia de la cepa evaluada.

Este trabajo en desarrollo y de carácter multidisciplinario, tiene un gran impacto en el campo del conocimiento sobre agentes antibacterianos “no tradicionales” y el diseño de nuevos materiales acarreadores nanoestructurados. Por tanto, contribuye en la búsqueda de alternativas frente a la creciente necesidad médica insatisfecha impartida por la aparición y propagación de microbios resistentes a los medicamentos, impactando en el sector salud, económico y social. Esta tecnología propone un concepto científico original desarrollando una estrategia escalable que brinda la oportunidad de combinar la ventaja de las propiedades bioactivas y antibacterianas de los aceites y la nanotecnología para obtener materiales que permitan su aplicación biomédica en la medicina moderna siendo aplicable como protección en dispositivos médicos, en casos de heridas crónicas infectadas, que presentan una alta incidencia en el país como úlceras de pie diabético, así como en procedimientos quirúrgicos.

68

CATEGORÍA BÁSICA

DESARROLLO ACELERADO PRE-CLÍNICO DE NUEVAS MOLÉCULAS CON POTENCIAL USO ANTI CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO COMO MODULADORES EOIGENÉTICOS.

Escuela Superior de Medicina del IPN

Dr. José Correa Basurto
Dra. Yudibeth Sixto López

En este proyecto hemos realizado estudios *in silico* para diseñar e identificar moléculas promisorias a sintetizar y evaluar como antiproliferativos en células de cáncer de mama. La molécula *N*-(2-hidroxifenil)-2-propilpentanamida (HO-AAVPA) fue resultado del diseño de un familia de moleculas derivadas del ácido valproico (VPA) para actuar sobre las HDACs (patente: MX 363005 B). El HO-AAVPA se sometió a un método de validación para la cuantificación de HO-AAVPA por HPLC. Además también se hicieron estudios de farmacocinética encontrando que el HO-AAVPA tiene mejores parámetros farmacocinéticos que el VPA. Adicionalmente se observó que el HO-AAVPA es mejor anti-proliferativo que el VPA en células de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231 con una IC_{50} = 283 µM). El análisis de apoptosis por citometría de flujo mostró que las células MDA-MB-231 sufrieron mueren por apoptosis en un 43.1% mientras que MCF-7 fue de 54.9% usando la concentración (CI_{50}) durante 48 h, mientras que para VPA no se mostró tal efecto a las mismas concentraciones que HO-AAVPA. Además mostramos que el HO-AAVPA afecta la translocación de proteínas asociadas a apoptosis como HMBG1. El compuesto HO-AAVPA mostró tener efecto antiproliferativo en diferentes líneas celulares de cáncer (HeLa y A204) (Patente: MX 363005 B), siendo su efecto 10 veces más potente en comparación con el del VPA, además HO-AAVPA es un inhibidor de las HDACs (Sixto-López Y et al 2021). Por otro lado, se encontró que en microsomas de rata el HO-AAVPA es biotransformado por el CYP, generando al menos un metabolito dihidroxilado (catecol) el cual resultó ser más potente que el HO-AAVPA como antiproliferativo, por lo que que está en proceso de solicitud de patente. La toxicidad aguda (DL_{50}) en ratones hembra de la cepa CD-1 fue 936.80 mg/kg y no mostró teratogénesis en modelo en rata. El HO-AAVPA fue sometido a estrés forzado encontrando inestabilidad química, por lo que el compuesto fue encapsulado en nanopartículas mejorando su hidrosolubilidad y actividad antiproliferativa.

De forma paralela se han realizado otros estudios *in silico* (acoplamiento molecular y simulación por dinámica molecular) en las HDAC1, HDAC6 y HDAC8, lo que nos permitió identificar de una gran familia, otro compuesto promisorio YSL-109, el cual mostró actividad antiproliferativa en diversas líneas de cáncer y efecto inhibitorio sobre las HDACs. La actividad anti proliferativa en la línea celular de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231 con IC_{50} = 48.68 ± 4.4 µM y con menos potencia sobre la línea celular 3T3-NIH (fibroblastos sanos con IC_{50} = 56.5 ± 2.236 µM). El YSL-109 al ser evaluado en enzima aislada inhibió a la HDAC6 con IC50 = 0.537 nM, a la HDAC1 con IC_{50} = 258.81 y no se mostró efecto sobre la HDAC8. La toxicidad aguda (DL_{50}) en ratones hembra de la cepa CD-1 fue mayor a 2000 mg/kg de peso entrando en grupo de moléculas de baja toxicidad, sin cambios macroscópicos en órganos como bazo, hígado, riñones, corazón o cerebro y tampoco afectó el crecimiento de los animales durante el periodo de estudio. Sobre la actividad genotóxica mediante la prueba de micronúcleos en ratones hembra CD-1 no mostraron daños micronúcleos y tampoco fue mutagénico mediante la prueba de Ames en la cepa TA100. Por lo que el compuesto parece ser un compuesto promisorio para el tratamiento de cáncer de mamá debido que *in vitro* mostro tener actividad antiproliferativa que podría ser debido a su actividad sobre la HDAC6, con un perfil de seguridad *in vitro* e *in vivo* relativamente bueno, por lo cual se tiene solicitud de patente: MX/a/2020/001949. Aunado a estos compuestos, también hemos encontrado otra molécula interesante como antiproliferativo e inhibidor de HDACs (patente: MX 392393 B). Con estos antecedentes podemos mencionar que el trabajo por computadora es una estrategía novedosa que permite el diseño de moléculas promisorias para ser sintetizadas y evaluadas *in vitro*.

69

CATEGORÍA CLÍNICA

ESTUDIO FASE II, ETIQUETA ABIERTA, DE BRAZO ÚNICO QUE EVALÚA LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE ALECTINIB MÁS BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, NO ESCAMOSO CON ETAPA AVANZADA O METASTÁSICA CON TRASLOCACIÓN DE ALK POSITIVA.

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Oscar Arrieta Rodríguez
Dr. Luis Antonio Lara Mejía
Dr. Luis Antonio Cabrera Miranda
Dr. Enrique Caballé Pérez
Dr. Eduardo Rios García

PREMIO CANIFARMA 2023 · TERCER LUGAR

Introducción

Hasta el 25% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con reordenamiento de ALK experimentan resistencia primaria a la terapia dirigida. Estudios han sugerido que la interrupción de la angiogénesis podría superar esta resistencia. El objetivo fue evaluar los beneficios clínicos y la seguridad de alectinib más bevacizumab en pacientes con CPNM avanzado con reordenamiento de ALK.

Metodología

Este ensayo clínico de fase 2 no aleatorizado, de un solo brazo y etiqueta abierta, se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología y reclutó a 41 pacientes entre abril de 2020 y agosto de 2022. Los pacientes elegibles tenían un diagnóstico de CPNM avanzado con reordenamiento de ALK, confirmado por métodos aprobados por la FDA, la presencia de lesiones diana medibles según RECIST v1.1 y un estado funcional de 0-2. Los participantes recibieron alectinib (600 mg dos veces al día) más bevacizumab (15 mg/kg) cada tres semanas hasta que se documentara progresión de la enfermedad, efectos tóxicos inaceptables, retiro del paciente, decisión del investigador o muerte.

El desenclace primario fue la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. Los desenlaces secundarios incluyeron duración de la respuesta, respuesta intracraneal, duración de la respuesta intracraneal y supervivencia global.

Resultados

Entre abril de 2020 y agosto de 2022, se inscribieron 41 pacientes, representando el 17,1% de aquellos con metástasis cerebrales iniciales. El seguimiento promedio en el corte de datos fue de 25,2 meses (IC del 95%: 15,7-28,4). La SLP a los 24 meses fue del 80,7%. De los 41 pacientes evaluados, 36 (87,8%) tuvieron una respuesta parcial y 5 (12,2%) tuvieron una respuesta completa. La tasa de respuesta intracraneal fue del 85,7%, con tres (33%) logrando una respuesta completa. Un paciente murió debido a la progresión de la enfermedad. Se presentaron eventos adversos relacionados al tratamiento de grado ≥3 en el 51,2% de los pacientes, siendo la proteinuria (24,3%), el aumento de ALT (17,1%) y el aumento de AST (9,8%) los más comunes.

Conclusiones

En este ensayo clínico no aleatorizado, el tratamiento con alectinib más bevacizumab fue seguro y altamente efectivo. Estos resultados sugieren que la terapia antiangiogénica puede retrasar el inicio de la resistencia en pacientes con CPNM avanzado con reordenamiento de ALK y tiene el potencial de convertirse en una nueva opción de tratamiento estándar en este entorno.

71

CATEGORÍA BÁSICA

DILUCIDANDO LOS MECANISMOS MOLECULARES RESPONSABLES DE LA ESTABILIDAD DE LINFOCITOS T REGULADORES.

Instituto de Fisiología Celular, UNAM

Doctora en Ciencias Biomédicas. Paula Licona Limón
Biol. José Luis Ramos Balderas
Maestro en Ciencias Bioquímicas. Eugenio Contreras Castillo
Maestro en Farmacobiología y Terapéutica Experimen. Jesús Daniel Zambrano Romero

Los linfocitos T reguladores (Treg) son una población de linfocitos T necesarios para la sobrevida del organismo cuya principal función es controlar y reducir la inflamación causada por otros tipos celulares de la respuesta inmune, tanto en contextos patológicos como en homeostasis. Clásicamente, estas células se caracterizan por la expresión del factor transcripcional maestro Foxp3 y del marcador de superficie CD25. Una de las señales clave para el mantenimiento, generación y diferenciación de linfocitos Treg es la del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) por lo que estudiar a nivel molecular, cómo es que el TGF-β modula a esta población es de vital importancia. La señal del TGF-β se transduce canónicamente a través de proteínas Smads y receptores tipo I y II con actividad de cinasas de serina y treonina; sin embargo, recientemente se describió una vía alternativa en la que Trim33 puede usar parte de esta señal dependiente de Smads, para llevar a distintas respuestas funcionales. Trim33 es una proteína perteneciente a la familia de proteínas conocidas como Tripartitas o Trim que comparten 3 dominios conservados en su extremo amino terminal: un dominio RING con actividad de E3 ubiquitin ligasa, un dominio tipo caja B y un dominio de superenrollamiento, Trim33 posee además un dominio PH y un bromodominio en el extremo carboxilo que le confieren la capacidad de actuar como un lector de cromatina y permiten que Trim33 funcione en la regulación transcripcional de genes río abajo de la señal del TGF-β. Hasta el momento, la contribución de los distintos componentes de la vía de TGF-β en linfocitos T no se han dilucidado por completo; en particular, se desconoce el papel de Trim33 en la generación, función y mantenimiento de células Treg. Datos preliminares en nuestro laboratorio sugieren que Trim33 es importante para la diferenciación de Tregs *in vitro* y regula el estado de activación, el metabolismo, la expresión de marcadores funcionales como CD25, la estabilidad y la función de células Treg in vivo de manera contexto dependiente. Utilizando un modelo murino de eliminación condicional de Trim33 específicamente en linfocitos Treg, y evaluando en distintos contextos homeostáticos y patológicos, encontramos que en ausencia de Trim33 los linfocitos Treg pierden la identidad celular y expresión de Foxp3 y se convierten en linfocitos Th1, una población proinflamatoria con fenotipo opuesto al de un linfocito Treg que se define como población anti-inflamatoria. De manera importante, esta pérdida de identidad se observa únicamente en contextos patólogicos por lo que creemos que este mecanismo de estabilidad de linfocitos Treg es de suma importancia, especialmente considerando que opera en condiciones de inflamación, situación donde es extremadamente relevante mantener un fenotipo estable en linfocitos Treg. Nosotros postulamos que Trim33 tiene un papel importante en la función y mantenimiento de linfocitos Treg mediante dos mecanismos distintos: el primero dependiente del dominio E3 de ubiquitin ligasa, mismo que ubiquitina a beta-catenina promoviendo su degradación en proteosoma y disminuyendo la capacidad proliferativa de los linfocitos Treg, así como manteniendo la expresión estable de Foxp3. El segundo mecanismo es a través de sus dominios PHD y Bromo, que permiten la unión al promotor de Foxp3 llevando a una expresión estable del mismo e impidiendo el cambio a otros linajes de linfocitos T. Los datos obtenidos a partir de este trabajo definirán si los mecanismos de control de poblaciones Treg por el TGF-β en distintos ámbitos (homeostasis vs inflamación), son molecularmente distintos y dependen diferencialmente de distintos componentes de la señal del TGF-β, específicamente definiremos aquellos que dependen de Trim33. Con la información derivada de nuestros hallazgos, aportaremos vías de modulación que permitirán la manipulación de una población de linfocitos central en el control de tolerancia e inflamación; misma que será relevante para el diseño de nuevas y mejores estrategias terapéuticas para el control de diversas enfermedades y el mantenimiento de la homeostasis.

72

CATEGORÍA BÁSICA

EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA EN LA MEMORIA Y EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN PROCESOS COGNITIVOS.

Universidad de Guanajuato

Dr. Gustavo Basurto Islas
Dr. Teodoro Córdova Fraga
Dra. Diana Ivette Aparicio Bautista
Dr. Huetzin Aarón Pérez Olivas
M en C. Ángel David Ramírez Galindo

Se estima que en México alrededor de un millón 300 mil personas padecen la enfermedad de Alzheimer (EA), esta cifra representa entre el 60 y 70 por ciento de los diagnósticos de demencia y afecta con mayor frecuencia a las personas mayores de 65 años. Este padecimiento representa uno de los principales problemas de salud en el país, por lo cual, la búsqueda de tratamientos efectivos para el tratamiento de la enfermedad es un trabajo constante de la industria farmacéutica. Sin embargo, en la actualidad no existe un tratamiento farmacológico efectivo. La EA afecta directamente a las estructuras cerebrales debido a la muerte neuronal y, por ende, disminución de la masa cerebral en algunas regiones importantes para procesos cognitivos como el hipocampo y la corteza. Esta muerte neuronal se debe a algunos factores que se presentan en el padecimiento, principalmente la desregulación de dos proteínas, el péptido β amiloide y la proteína Tau. En ambos casos, las proteínas se agregan en estructuras que resultan tóxicas para las células y provocan su muerte; por otro lado, la desregulación que provocan los agregados proteicos también afecta la función principal de las proteínas involucradas. Uno de los eventos tempranos que definen esta patología es la modificación postraduccional de las proteínas, en el cual la proteína Tau se hiperfosforila, lo que induce un proceso patológico de autoagregación, formando filamentos helicoidales apareados que posteriormente forman marañas neurofibrilares y muerte neuronal. La agregación anormal de proteínas es un constante en muchas otras enfermedades, por lo que evitar este proceso permitirá generar una propuesta terapéutica viable.

El presente proyecto se basa en una técnica alternativa de tratamiento, la estimulación magnética transcraneal; de esta manera se propone como una técnica novedosa utilizando vórtices de campo magnético. Por lo que se desarrolló la instrumentación, caracterización y validación del sistema mediante el uso de sensores para garantizar que las variables físicas se encuentran en rangos de operación que no representa daño para los sistemas biológicos. El sistema de estimulación propuesto se evaluó en un modelo animal de ratones adultos. Los resultados obtenidos apuntan a una mejora en la memoria y el aprendizaje en el grupo de ratones estimulados en comparación con el grupo control. Además, la evaluación bioquímica de la expresión de proteínas en el tejido extraído de los ratones mostró que no hay afectación de proteínas estructurales ni metabólicas, sin embargo, como dato relevante, se identificó la disminución de la fosforilación de la proteína Tau.

La disminución de la fosforilación de Tau mediante vórtices de campos magnéticos es presentada por primera vez como una explicación de la mejora en la memoria y aprendizaje; sin embargo, el mecanismo molecular sigue estando bajo estudio para la segunda etapa de este proyecto, el cual consiste en la evaluación bioquímica de la expresión de la proteína Tau en un cultivo celular y los protocolos de estimulación que presentan mayor grado de eficiencia en la disminución de la fosforilación. Este trabajo generará las bases para proponer una alternativa terapéutica para el tratamiento de la EA.

73

CATEGORÍA BÁSICA

PROPIEDADES ANTITUMORALES Y ANTIMETASTÁSICAS DE LA MOLÉCULA XXX EN UN MODELO MURINO DE CÁNCER DE MAMA.

Instituto de Investigaciones Biomédicas

Dra. Edda Sciutto Conde
Dra. Gladis Fragoso González
Dra. Jacquelynne Cervantes Torres
M en C. Juan Alberto Hernández Aceves
Dr. Armando Pérez Torres

PREMIO CANIFARMA 2023 TERCER LUGAR

El cáncer de mama es el cáncer femenino más importante a nivel nacional y mundial por su incidencia y mortalidad, siendo el cáncer de mama triple negativo (CMTN) el que presenta peor pronóstico clínico y tiene menos alternativas terapéuticas en comparación con otros tipos de cáncer de mama. En este trabajo se propone una nueva alternativa muy prometedora para el tratamiento del CMTN que busca reestablecer la inmunidad anti-tumoral en los pacientes afectados.

La MOLÉCULA XXX es un péptido de 18 aminoácidos que en el modelo experimental del cáncer de mama metastásico inducido con la línea celular 4T1, ha demostrado propiedades antitumorales y antimetastásicas. En este trabajo se consolidan los mecanismos que participan en su capacidad antitumoral. La MOLÉCULA XXX (5 mg/kg, i.v.) administrada semanalmente por vía endovenosa no solo disminuye el crecimiento tumoral y el número de macrometástasis pulmonares, sino también las micrometástasis pulmonares y de ganglios linfáticos drenantes de tumor acompañado por la reducción significativa de la expresión de los factores pro-angiogénicos VEGF-C, SDF-1, angiopoyetina-2 y endotelina-1, todos éstos asociados a una mayor metástasis.

Adicionalmente, la MOLÉCULA XXX reduce en más de la mitad (57%) las áreas vasculares intratumorales, la progresión de la reacción leucemoide, el peso y longitud del bazo. Estos efectos se acompañan con la reducción del agotamiento de los linfocitos T intratumorales (LTi) que se acompaña de la reducción en la expresión de PD-1 en LTi, que es actualmente el blanco terapéutico más frecuente en inmunoterapia en cáncer. Además, el tratamiento con la MOLÉCULA XXX incrementa la actividad citotóxica anti-tumoral de los CD8+ intratumorales con un aumento de la producción de IFN-γ y granzima-B. También, la MOLÉCULA XXX reduce las células mieloides supresoras (MDSC) en bazo; células características de la progresión tumoral asociadas a un mal pronóstico tanto en este modelo experimental como en los pacientes con CMTN.

Estas propiedades consolidan el potencial de la MOLÉCULA XXX para ser utilizado en inmunoterapia contra el cáncer de mama triple negativo. Actualmente estamos completando la información pre-clínica necesaria para comenzar los estudios de fases clínicas en humanos.

74

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

ZSPEC: SENSOR ELECTROQUÍMICO INTELIGENTE PARA DETECCIÓN DEL GENOMA DE SARS-COV-2 EN AGUAS RESIDUALES.

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Roberto Giovanni Ramírez Chavarría
M.I. Bryan Emmanuel Álvarez Serna
Dra. Elizabeth Castillo Villanueva
Dr. Julián Carrillo Reyes
Dr. Germán Buitrón Méndez

La salud pública es uno de los principales retos para el bienestar de una sociedad. La reciente pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, y sus efectos a nivel mundial, mostraron la necesidad de contar con metodologías y tecnologías de fácil acceso para realizar análisis certeros y contener la tasa de contagios. Sin embargo, esto no es siempre accesible en países con alta densidad demográfica y en vías de desarrollo. Por su parte, la epidemiologia con base en aguas residuales es un método alternativo de vigilancia epidemiológica. Éste resulta efectivo para predecir nuevos brotes en una región o zona específica, sin necesidad de realizar análisis clínicos individuales. Sin embargo, el análisis de aguas residuales requiere de infraestructura y personal especializados para tener éxito. En este sentido, el desarrollo de nuevos dispositivos sensores y métodos analíticos automatizados, son una herramienta para apoyar la epidemiología basada en aguas residuales y, así, extender sus capacidades ante la aparición de enfermedades causadas por contaminantes y virus emergentes.

En este proyecto, se presenta un sensor electroquímico inteligente, denominado ZSpec, para detección del genoma de SARS-CoV-2 en aguas residuales. El dispositivo propuesto se basa en un sensor similar a una tira reactiva, con capacidad de detectar específicamente los fragmentos N y ORF1ab del genoma de SARS-CoV-2, mediante la reacción de amplificación isotérmica mediada por bucle con retrotranscripción (RT-LAMP), y mediciones de impedancia electroquímica. Además, las lecturas del sensor son procesadas de forma robusta para proveer un método analítico para monitorizar, de forma automática, el proceso de amplificación genética.

Al final, las lecturas son clasificadas por un algoritmo de inteligencia artificial.
Se presenta la metodología experimental y los resultados, para detectar la presencia de SARS-CoV-2 en muestras reales de aguas residuales, Asimismo, se ilustra el desempeño del sensor inteligente, mediante su curva de calibración, así como la detección de muestras positivas y negativas mediante el algoritmo de clasificación automática, con una exactitud del 85%. Finalmente, los resultados se validan empleando técnicas convencionales de biología molecular para comprobar la utilidad del ZSpec en tareas de vigilancia epidemiológica.

75

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

SUSTITUTO DE DURAMADRE - DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE INJERTO DE COLÁGENO ALOGÉNICO CON APLICACIÓN EN NEUROCIRUGÍA.

Top Health, S.A.P.I. de C.V.

Doctor en Ciencias. Juan Pablo Aguilar Alemán
Doctora en Ciencias. Beni Camacho Pérez
Ingeniera en Biotecnología. Brenda Karen Aguillón Estrada
Ingeniería en Biotecnología. Grecia Andrea Cardoso Hernández

El campo de la medicina regenerativa está en constante innovación por la búsqueda de injertos tisulares, dado que el estándar de oro continúa siendo el autoinjerto - un injerto recolectado de un sitio donador proveniente del mismo paciente. Esto implica una limitada disponibilidad de tejido y dificultades para su obtención. Las alternativas suelen ser sustitutos sintéticos o xenogénicos - aquellos provenientes de otras especies como los de origen bovino, porcino o equino. Sin embargo, los sustitutos sintéticos no son biológicamente activos, mientras que los xenoinjertos presentan problemas de biocompatibilidad al suscitar una respuesta de cuerpo extraño, además de representar un riesgo de transmisión de enfermedades.

Particularmente, en procedimientos de neurocirugía, es común que la duramadre se vea comprometida y es necesario recrear un sellado hermético para evitar las complicaciones postquirúrgicas que comprometen la salud del paciente. Aunque existen varios sustitutos de duramadre, las complicaciones postquirúrgicas aún son considerablemente habituales puesto que los sustitutos predominantes son elaborados con materiales sintéticos o con proteínas de origen bovino, porcino o equino. Por ello, se propuso desarrollar el primer sustituto de duramadre de colágeno humano.

Se estableció una línea de producción de colágeno que permite la obtención de colágeno tipo I a partir de despojos de tejido humano. El colágeno obtenido resultó ser de gran pureza, como lo demuestra la visualización de las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ en gel SDS-PAGE, el contenido de hidroxiprolina de 83%, y las bandas de absorción de las amidas I, II y III típicas del espectro FT-IR de colágeno.

Con el colágeno obtenido se fabricaron andamios aptos para aplicaciones de neurocirugía, debido a que presentaron un excelente porcentaje de absorción (1304.07 ± 166.81%), porosidad (98.30 ± 0.29 %) y tamaño de poro heterogéneo (20 y 200 µm), lo que permite que la estructura soporte y promueva el crecimiento y migración celular, como se pudo corroborar con una tinción DAPI de fibroblastos en cultivo con el andamio. Los andamios fueron entrecruzados para mejorar sus prestaciones mecánicas y estabilidad térmica, lo que se vio reflejado en un mayor tiempo de degradación *in vitro* (4.67 ± 2.04 h) y en el aumento de la temperatura de desnaturalización obtenida en la calorimetría diferencial de barrido (220°C). Cabe mencionar que, a pesar de que el proceso de entrecruzamiento fue por métodos químicos, los andamios tenían un contenido de aldehídos por debajo de los límites permitidos por lo que no representa un riesgo tóxico. Lo anterior pudo ser corroborado al no observarse un efecto citotóxico de los andamios en cultivo con fibroblastos. Finalmente, la interacción de leucocitos mononucleares humanos con el colágeno humano suscitó una menor expresión de citocinas proinflamatorias IL-1β y TNF-α, en comparación con el colágeno bovino, evidenciando así que el uso de biomateriales alogénicos resulta más adecuado que productos xenogénicos, debido a la biocompatibilidad intraespecífica.

76

CATEGORÍA BÁSICA

FÁRMACOS QUE REDUCEN EL COLESTEROL PARA COMBATIR INFECCIONES CAUSADAS POR FLAVIVIRUS.

Universidad Autónoma de Sinaloa

Dr. Juan Fidel Osuna Ramos
Dra. Rosa María Del Ángel Núñez de Cázarez
Dr. Carlos Noe Farfan Morales
Dr. Luis Adrían De Jesús González
Dr. José Manuel Reyes Ruiz

Este estudio se centró en la evaluación de la reutilización de medicamentos reductores de colesterol, específicamente atorvastatina y ezetimibe, como una estrategia posible para combatir las infecciones por Flavivirus de importancia en salud pública como son el dengue, zika y fiebre amarilla.

En los experimentos in vitro llevados a cabo con células HUH-7, se determinó que la combinación de atorvastatina y ezetimibe tuvo un efecto sinérgico contra DENV 2, mientras que se observó un efecto aditivo para DENV 4 y ZIKV y un efecto antagonista para YFV.

Por otro lado, en los análisis in vivo llevados a cabo con un modelo de ratones AG129, que tienen capacidad para infección por flavivirus, se halló una disminución significativa en la aparición de signos clínicos y una disminución significativa en la pérdida de peso en los ratones infectados con DENV 2 y tratados con atorvastatina y ezetimibe en la terapia. Asimismo, se logró un incremento significativo en la capacidad de sobrevivir de los individuos infectados y tratados con dosis únicas de atorvastatina y ezetimibe. No obstante, no se encontró una reducción significativa de peso, retraso en la aparición de signos clínicos, o aumento en la supervivencia utilizando la combinación de ambos
medicamentos.

En conclusión, los hallazgos obtenidos en esta investigación indican que la atorvastatina y el ezetimibe tienen un efecto antiviral contra el DENV 2, lo cual podría tener implicaciones significativas para la creación de nuevas terapias antivirales contra las infecciones por Flavivirus.

77

CATEGORÍA BÁSICA

ECOSALUD Y SU IMPACTO EN EL ESTUDIO DE CÁNCER DE MAMA: INTERACCIÓN ENTRE EL CONTAMINANTE AMBIENTAL DEHP (DI-(2 ETILHEXIL)-FTALATO) Y LAS CÉLULAS CEBADAS EN LA METÁSTASIS EN UN MODELO MURINO.

Instituto de Investigaciones Biomédicas

Dra. Claudia Angélica Garay Canales
Dr. Jorge Morales Montor
Dra. Karen Elizabeth Nava Castro
Dra. Carmen Tlazolteotl Gómez De León
Dr. Armando Pérez Torres

La exposición humana a los plastificantes es cada vez más alarmante y los efectos nocivos no se han dilucidado de manera clara, especialmente durante las primeras etapas de la vida. Los ftalatos están presentes en la vida cotidiana y la exposición durante etapas críticas del desarrollo puede afectar componentes importantes del sistema inmunológico y la función inmune; los efectos a largo plazo pueden afectar el desarrollo de diferentes enfermedades, incluido el cáncer, en la edad adulta. Decidimos estudiar los efectos del ftalato DEHP (ftalato de di-2etilhexilo) que se encuentra con frecuencia y estudiar el impacto de la exposición perinatal en el desarrollo de tumores mamarios en la vida adulta. Descubrimos que los tumores de ratones expuestos a DEHP estaban más vascularizados y ligeramente más grandes que los de los controles. El hecho de que el microambiente tumoral estuviera enriquecido con mayores cantidades de mastocitos en el grupo DEHP se correlacionaba con las citoquinas circulantes más altas, como IL-1β, IFNγ, TNF-α, CCL2 y VEGF, que favorecen el reclutamiento de mastocitos. Además, la IL-5 es una citocina producida por los mastocitos que puede actuar de forma autocrina para activar los mismos mastocitos y favorecer el fenotipo activado para ayudar a la progresión y metástasis de los tumores en animales DEHP.

Es muy importante resaltar que la exposición breve al DEHP (desde el día 5 de gestación hasta el destete), pero en un período muy crítico del desarrollo tiene este impacto en la progresión de los tumores mamarios en etapas posteriores de la vida, ya que la vascularización tumoral, la metástasis y el daño aumenta notablemente en los animales con DEHP. Hay estudios con líneas celulares o modelos in vivo donde la exposición es prolongada, más de tres meses o dosis mucho mayores y encuentran una presencia más agresiva de tumores o vascularización. Además, el impacto del DEHP cambia el rendimiento de las células inmunitarias para el futuro, ya que son responsables de producir citocinas y quimiocinas para permitir la progresión del cáncer. Ahora parece que estas células promueven un estado inflamatorio donde los mastocitos maduran y se activan, y todos estos factores permiten un peor pronóstico para el animal o el paciente.

Este es el primer trabajo que presenta los efectos nocivos de la exposición a los ftalatos en la etapa perinatal y su impacto en la edad adulta, particularmente la participación de las células cebadas en la promoción de metástasis en cáncer de mama. Dentro de los objetivos, se busca desarrollar una nueva rama de investigación donde se reconozcan a los ftalatos como factores de riesgo y la medición de sus niveles como un factor pronóstico. Es importante comunicar los resultados de esta investigación ya que permitirá difundir los efectos nocivos de estos compuestos para evitar su exposición, especialmente en poblaciones más vulnerables como son los infantes, y así proponer alternativas de compuestos menos tóxicos y lograr normatividades adecuadas.

78

CATEGORÍA CLÍNICA

ÁCIDO GLICIRRICÍNICO/ENOXOLONA SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR MODULA IL-17 EN PACIENTES CON COVID-19.

ATSO PHARMA

QFB. Ulises Zendejas Hernández
Dra. Ilhuice Nemi Alcántara Martínez

PREMIO CANIFARMA 2023 MENCIÓN DE HONOR

El presente estudio clínico evalúa la seguridad y eficacia de un medicamento nebulizado compuesto de Ácido Glicirricínico (AG) y Enoxolona (18β), dos fármacos aislados de la planta *Glycyrrhiza glaba* con alto potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades virales e inflamatorias en el sistema respiratorio, principalmente por su efecto sobre la modulación de diversas citocinas, por ello el estudio clínico fue dirigido a pacientes diagnosticados con COVID-19.

El estudio fue un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado con placebo llevándose a cabo en la Ciudad de México de enero a agosto de 2022 (N.º de registro PROTAP-CLI-00) y en el cual fueron documentados parámetros clínicos, bioquímicos, interleucinas IL-4, IL-2, IL-1β, TNF-α, IL-17, IL-6, IL-10, IFN-g, IL-12, IL-8 y TGF-β1, así como IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 de los pacientes a través del tiempo de ejecución del estudio.

Durante el estudio evaluamos dos dosis de AG/18β, dosis A: 30/2 mg y dosis B: 90/4 mg; demostrando que ambas dosis de GA/18β modularon favorablemente la respuesta inflamatoria al reducir principalmente la expresión de IL-17, que como consecuencia regulo la expresión de las interleucinas IL-1β, IL-6, IL-8 y TNF-α, inhibiendo de esta forma la posible generación de una respuesta inmune descontrolada en los pacientes con COVID-19.

Por otro lado, la Dosis A demostró estimular de forma temprana IgM, mientras que la Dosis B estimuló la producción de INF-g; cabe destacar que durante la ejecución del protocolo no fueron observados efectos adversos graves relacionados a la aplicación del medicamento, afirmando su empleo como una alternativa para el tratamiento de COVID-19 y potencialmente para otras enfermedades virales respiratorias y autoinmunes en donde la actividad de IL-17 caracterice la evolución de la enfermedad.

79

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

AVANCES EN TERAPIA ANTIBACTERIANA: EFECTOS SINÉRGICOS DE ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIBIÓTICOS EN BACTERIAS MULTIRRESISTENTES.

Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. José Rubén Morones Ramírez
Dra. Fatemehalsadat Tabatabaeifar Null

PREMIO CANIFARMA 2023 SEGUNDO LUGAR

Frente al incremento de bacterias con multirresistencia a fármacos (MDR) y la escasez de antibióticos efectivos para combatirlas, se vuelve imperative desarrollar y diseñar métodos terapéuticos innovadores y estrategias eficaces. En este estudio, evaluamos la actividad antibacteriana y antibiopelícula de distintas formulaciones compuestas por ibuprofeno (IBP), ácido acetilsalicílico (ASA) y fosfato de dexametasona sódica (DXP) en combinación con ciprofloxacino (CIP), gentamicina (GEN), cefepima (FEP), imipenem (IPM) y meropenem (MEM) en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Asimismo, evaluamos los niveles de transcripción de genes asociados a biopelículas en presencia de concentraciones subinhibitorias (sub-MIC) de IBP, ASA y DXP. Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC), las concentraciones mínimas de inhibición de biopelículas (MBIC) y las concentraciones mínimas de erradicación de biopelículas (MBEC) de CIP, GEN, FEP, IPM y MEM con o sin sub-MIC de IBP (200 µg/mL), ASA (200 µg/mL) y DXP (500 µg/mL) para los aislamientos clínicos se determinaron mediante el método de dilución en caldo microbiano. Se utilizó PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) para determinar los niveles de expresión de genes vinculados con biopelículas, incluidos *icaA* en *S. aureus* y *algD* en *P. aeruginosa* en sub-MIC de IBP, ASA y DXP. Todos los aislamientos de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina (MRSA) y todos los aislamientos de *P. aeruginosa* fueron resistentes a carbapenémicos. El IBP disminuyó los niveles de MIC, MBIC y MBEC para todos los agentes antibióticos en ambos aislamientos clínicos, excepto para FEP en aislamientos de *P. aeruginosa*. En aislamientos de MRSA, el ASA disminuyó las MIC de GEN, FEP e IPM y las MBIC de IPM y MEM. En *P. aeruginosa*, el ASA disminuyó las MIC de FEP, IPM y MEM, las MBIC de FEP y MEM y el MBEC de FEP. El DXP aumentó las MIC de CIP, GEN y FEP, y las MBIC de CIP, GEN y FEP en ambos aislamientos clínicos. Los MBEC de CIP y FEP para aislamientos de MRSA y los MBEC de CIP, GEN y MEM en aislamientos de *P. aeruginosa* aumentaron en presencia de DXP. El IBP y el ASA a 200 µg/mL disminuyeron significativamente el nivel de transcripción de algD en *P. aeruginosa*, y el IBP disminuyó significativamente el nivel de transcripción de icaA en *S. aureus*. El DXP a 500 µg/mL aumentó significativamente los niveles de expresión de los genes *algD* y *icaA* en aislamientos de *S. aureus* y *P. aeruginosa*, respectivamente. Nuestros hallazgos demostraron que las formulaciones que contienen ASA e IBP tienen efectos significativos en la disminución de los niveles de MIC, MBIC y MBEC de algunos antibióticos y pueden regular a la baja la expresión de genes relacionados con biopelículas, como *icaA* y *algD*. Por lo tanto, los AINEs representan candidatos apropiados para el diseño de nuevas formulaciones terapéuticas antibacterianas y antibiopelícula. A su vez, se determine que la DXP tiene efectos detrimentales considerable en los efectos antimicrobianos de antibióticos por lo que es un resultado también relevante en el future diseño de terapias contra enfermedades infecciosas. Es crucial recalcar la importancia de continuar investigando sobre el desarrollo de terapias efectivas contra las bacterias resistentes a múltiples fármacos, con el objetivo de contrarrestar la amenaza que representan para la salud pública mundial. Los resultados de este estudio sobre la combinación de fármacos antiinflamatorios y antibióticos en formulaciones terapéuticas aborda una estrategia prometedora para enfrentar las infecciones causadas por bacterias multirresistentes.

Este trabajo contribuye al fortalecimiento de programas de Maestría y Doctorado en Ciencias y es el resultado de recursos internos y externos obtenidos de Ciencia Básica y Fronteras de la Ciencia. A su vez, este trabajo es el resultado de una tesis de Doctorado, parte de dos tesis de Maestría y dos tesis de licenciatura. La investigación ha servido como un detonante en la colaboración con distintas instituciones educativas nacionales e internacionales, y es un trabajo de investigación que se ha presentado en cuatro congresos internacionales, permitiendo la difusión de nuestra área de investigación. Este trabajo ha sido registrado para obtener una patente. Finalmente, el trabajo tuvo una gran aceptación en la comunidad científica y la sociedad ya que de acuerdo con las estadísticas de la editorial ha tenido un impacto mayor al 73% de los artículos que se publican en las editoriales. Este trabajo de investigación ha sido cubierto en varios medios de comunicación nacionales e internacionales, lo cual le dan gran relevancia al trabajo.

80

CATEGORÍA BÁSICA

PROTEÓMICA ESPACIAL CON RESOLUCIÓN UNICELULAR EN TUMORES: PRUEBA DE CONCEPTO EN LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS.

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Alfredo de Jesús Rodríguez Gómez
Biol. Pablo Siliceo Portugal

En México, después de las enfermedades coronarias y la diabetes, el cáncer es una de las principales causas de muerte. De manera importante, México vive una transición epidemiológica muy importante, debido a lo cual la proporción de adultos en edad productiva y de adultos mayores pronto sobrepasará a las proporciones de niños y jóvenes. Dicho cambio en la pirámide poblacional irá acompañado de un mayor número de pacientes oncológicos, ya que el envejecimiento es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. El incremento sostenido de los casos de cáncer puede tomarnos por sorpresa, o podemos ser precavidos y aprender del pasado para prevenir y tratar los casos de cáncer futuros.

Los tumores son estructuras heterogéneas compuestas no solo por células malignas, sino también por fibroblastos, células endoteliales, células inmunes infiltrantes e incluso microorganismos. El entendimiento de dicha heterogeneidad y la caracterización de las células inmunes con capacidad de infiltrar los tumores es de la máxima relevancia, ya que la inmunoterapia, es decir la terapia basada en la activación de las células inmunes para eliminar el tumor, está generando resultados muy prometedores, ayudando a la eliminación del tumor en un gran número de pacientes. Por lo que, detectar pacientes candidatos a recibir inmunoterapia, a partir de conocer sus tumores es del máximo interés.

En este trabajo, presentamos los resultados de la prueba de concepto del uso de una tecnología que nos permite utilizar las muestras tumorales embebidas en parafina que permanecen almacenadas en los archivos patológicos de los hospitales en todo México. Dicha prueba se conoce como inmunofluorescencia cíclica múltiple en tejido (t-CyCIF, por sus siglas en inglés). t-CyCIF es una tecnología que preserva la arquitectura del tejido tumoral y que permite el análisis espacial de tumores con niveles tan altos de resolución que podemos observar células individuales, interacciones célula-célula, así como su posicionamiento en el tumor y con respecto al resto del tejido. Experimentalmente t-CyCIF es una técnica bondadosa, consistente en que una muestra de tejido embebido en parafina pase por múltiples rondas de inmunofluorescencia con 3 o 4 anticuerpos para detectar marcadores de interés. Cada ronda de inmunofluorescencia es seguida de la toma de una fotografía y al final de la adquisición, todas las fotografías se ensamblan en una única imagen multidimensional y de alta resolución. El análisis de los datos generados con t-CyCIF requiere de biología computacional de alta capacidad, ya que produce información de miles de células, y de sus interacciones dentro del tumor.

Evaluamos el uso de t-CyCIF en muestras embebidas en parafina de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) de pacientes con anemia de Fanconi (AF), la cual es una enfermedad rara con alta predisposición al desarrollo de tumores. De manera muy importante, las muestras que utilizamos fueron tomadas de 2007-2016, lo que nos permitió explorar el funcionamiento de t-CyCIF en muestras antiguas. Utilizamos anticuerpos comerciales para detectar marcadores tumorales, marcadores inmunes y marcadores que permitieron determinar el estado funcional de los múltiples tipos celulares que componen un tumor.

Nuestros resultados recapitularon la progresión carcinogénica de los CCECC, desde displasia de bajo grado, pasando por displasia de alto grado hasta llegar a carcinoma invasivo. Detectamos que la actividad de proteínas oncogénicas como cMyc incrementa con la progresión tumoral. Detectamos además que el infiltrado de células inmunes en el tumor aumenta con la progresión carcinogénica, lo que nos hizo observar una gran cantidad de células inmune infiltrantes en la etapa de carcinoma invasivo. Además, el tejido transformado está rodeado por lo que denominamos “cinturones inmunes”, es decir una gran cantidad de células inmunes que no logran penetrar en el tumor para eliminarlo. De manera muy importante, detectamos un gran número de células inmunes B, T CD4+ y T CD8+ agotadas, es decir inactivadas. Esto es de la máxima relevancia clínica porque vuelve a estos pacientes candidatos a recibir inmunoterapias. Al realizar el análisis de vecindarios celulares observamos que dichas células inmunes agotadas se agrupan dentro del tumor y residen en vecindarios que las mantienen inhibidas.

En conclusión, nuestro análisis espacial de tumores embebidos en parafina con t-CyCIF tiene el potencial de ser aplicado en la medicina traslacional y de proveer resultados que permitan proponer nuevos marcadores tumorales, marcadores de estratificación de pacientes, así como de descubrimiento de potenciales blancos terapéuticos.

81

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

BIOTECNOLOGÍA DE PROCESOS FISIOLÓGICOS - UN ENFOQUE INMUNOLÓGICO - EVALUACIÓN DE INMUNÓGENOS DIRIGIDOS A INTERVENIR EL CRECIMIENTO MUSCULAR Y LA FERTILIDAD. INMUNOBIOTEC.

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Rogelio Alejandro Alonso Morales
Biol. Amanda Gayosso Vázquez
TLQ. Juan Pablo Pintor Ríos
Dra. Vianey Ramírez Andoney
M en C. Víctor David González Fernández

- Los procesos fisiológicos son regulados por moléculas que inhiben o promueven sus actividades. Estos pueden ser modulado activándolos o inhibiéndolos con múltiples aplicaciones en medicina y biotecnología.

- Un enfoque para la intervención de procesos fisiológicos es el inmunológico, es decir, la aplicación de inmunógenos que inducen la producción de anticuerpos hacia moléculas reguladoras, que llevará a bloquear o activar sus funciones biológicas.

- Unas de las áreas más relevantes en salud y producción animal es el crecimiento y la reproducción. Los avances biotecnológicos dirigidos a mejorar estos aspectos tendrán un efecto positivo en la generación de alimentos, la protección del medio ambiente, la sustentabilidad, la preservación de la salud y el desarrollo económico.

- La respuesta inmune dirigida a proteínas reguladoras endógenas comúnmente es pobre o nula, debido a que éstas son reconocidas como propias. Se ha demostrado que la autotolerancia puede romperse al fusionar epítopos de células T, provenientes de toxinas bacterianas, a las proteínas de interés. La inmunización hacia proteínas específicas con fines terapéuticos se ha alcanzado con gran éxito empleando anticuerpos monoclonales. Otra alternativa es el empleo de anticuerpos policlonales monoespecíficos dirigidos a un antígeno o epítopo determinado.

- Nuestro grupo de trabajo en los últimos años ha desarrollado métodos para inducir respuestas autoinmunes hacia moléculas reguladoras del crecimiento muscular como la miostatina y en la fertilidad, la inhibina y el GnRH. Esto ha sido posible empleando como inmunógenos construcciones genéticas hibridas de las moléculas blanco fusionadas a epítopos de la toxina tetánica, que al ser inmunizados como vacunas de ADN o vectores virales inducen anticuerpos policlonales monoespecíficos con respuestas fisiológicas.

- Se han generado construcciones genéticas como inmunógenos para promover el crecimiento muscular, aumentar la foliculogénesis y suprimir las funciones reproductoras. Los inmunógenos se han evaluado de forma preclínica en modelos murinos, constatando su efectividad.

- El nivel de desarrollo tecnológico alcanzado es TRL 3 (Prototipo a pequeña escala realizado en laboratorio). Se plantea llevarlos a una fase TRL9 y colocarlos en el mercado. Se considera que estos inmunógenos pueden producirse y comercializarse a bajo costo con alto valor agregado.

- Estos inmunógenos tienen aplicaciones importantes en medicina y producción animal, pero en general es posible dirigir respuestas inmunes a distintos blancos con diversas aplicaciones biomédicas, como inmunoterapias en cáncer o en la producción de anticuerpos para detección y cuantificación de moléculas específicas.

- La aplicación de inmunógenos contra miostatina e inhibina puede tener impacto en la producción animal, así como en aumentar la prolificidad en poblaciones productivas o amenazadas. Los inmunógenos contra GnRH son relevantes en el control reproductivo en pequeñas especies, así como en especies ferales e invasivas.

- El propósito de este proyecto es avanzar a la fase clínica de la evaluación de inmunógenos obtenidos dirigidos a mejorar el crecimiento muscular, aumentar la fertilidad o bloquearla en animales domésticos. Estos inmunógenos son vectores virales basados en baculovirus que se requiere definir dosis y esquemas de inmunización, al igual que optimizar su producción.

82

CATEGORÍA BÁSICA

REPOSICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO DE TEOFILINA PARA TRATAMIENTO DE GLIOBLASTOMA.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dra. Roxana Magaña Maldonado
Dr. Julio Sotelo Null
M en C. Iannel Reyes Vidal
IBt. Rita Judit Zavaleta García
Dr. Daniel Pérez Pérez

El Glioblastoma (GBM) es el tumor primario de mayor malignidad del Sistema Nervioso Central (SNC). El tratamiento actual consiste en resección máxima segura, radioterapia y quimioterapia con temozolomida (TMZ), sin embargo, la sobrevida media es de 14.6 meses a pesar de la terapia multimodal.

Diversos factores contribuyen a la malignidad de esta neoplasia, entre ellos, mecanismos de resistencia a muerte celular, evasión inmunológica, desregulación de vías de señalización, así como un alto grado de heterogeneidad celular. A la fecha, el tratamiento contra GBM ha resultado ineficaz, siendo necesario explorar nuevas propuestas terapéuticas y combinaciones farmacológicas. Cómo alternativa, el reposicionamiento de fármacos es una estrategia rápida y económica para identificar nuevas propiedades farmacológicas a medicamentos utilizados para tratar otras patologías. La teofilina (Teo) es una metilxantina comúnmente usada para tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Diversos estudios indican que Teo posee propiedades antineoplásicas, además, es un inhibidor de fosfodiesterasas, enzimas sobreexpresadas en GBM. El objetivo del presente proyecto es contribuir al reposicionamiento farmacológico de teofilina, evaluando su efecto en un modelo in vitro de glioma C6, así como su efectividad como adyuvante en la quimioterapia actual. Se evaluó el efecto de Teo sobre la viabilidad celular, apoptosis, ciclo celular, autofagia y proliferación celular en células de glioma maligno C6 mediante citometría de flujo, inmunofluorescencia y ensayos espectrofotométricos.

Para mejorar la quimioterapia actual, evaluamos además el efecto de Teo como adyuvante en combinación con TMZ para determinar su posible efecto sinérgico. Los resultados obtenidos muestran que Teo disminuyó la viabilidad celular de forma dosis-dependiente, promovió la formación de vesículas autofágicas y redujo la proliferación de células de glioma C6. Además, su combinación con el agente alquilante TMZ incrementó la muerte celular por apoptosis. Estos hallazgos sugieren que Teo tiene efectos citotóxicos, autofágicos y antiproliferativos en células de glioma C6, lo cual sugiere que podría representar una alternativa terapéutica contra el GBM. Una mejor comprensión de los mecanismos moleculares implicados en los efectos de Teo podría conducir a su reutilización como agente quimioterapéutico contra este tumor.

83

CATEGORÍA BÁSICA

DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS PARA LA DETERMINACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL METRONIDAZOL.

CONAHCYT - Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa

Dra. Dafne Sarahia Guzmán Hernández
Dra.María Teresa Ramírez Silva
Dr. Manuel Palomar Pardavé
Dr. Jorge Juárez Gómez
Dr. Alberto Rojas Hernández

De acuerdo con lo publicado por el INEGI en su comunicado de prensa núm. 419/23, en México, dentro de las principales causas de mortalidad general en la población durante el periodo perinatal, el 26.2% de las muertes son ocasionadas por enfermedades parasitarias congénitas, así mismo el 53.8% de defunciones por enfermedad de VIH han sido infecciosas y parasitarias.

Atendiendo los problemas de salud parasitaria de la población mexicana, el metronidazol (MTZ) es uno de los medicamentos que es ampliamente recetado y administrado debido a las propiedades médicas que posee. Así mismo cabe resaltar que dentro de la industria farmacéutica los surfactantes son comúnmente utilizados para solubilizar y estabilizar algunos fármacos, así como también han sido utilizados para mejorar parámetros analíticos de cuantificación. Con esto en mente y siendo México, según lo reportado por el INEGI en su segundo trimestre 2023, un país que apenas representa dentro del PIB el 0.08% el desarrollo de la industria farmacéutica surge la necesidad inminente de desarrollar nuevas metodologías para la determinación de parámetros analíticos de cuantificación de fármacos que sean económicos y sustentables, los cuales -además- proporcionen parámetros de cuantificación analítica competitivos de alta confiablidad.

Así en este trabajo de investigación se presenta el desarrollo de una nueva metodología para la caracterización, cuantificación y determinación de metronidazol a partir de técnicas electroquímicas, donde se demostró que un electrodo de pasta de carbono (EPC) sirve como sustrato para depositar agregados moleculares del surfactante dodecilsulfato de sodio (SDS), denominados hemimicelas, que adsorben moléculas de metronidazol, de forma selectiva a partir de una disolución a base de agua que contiene las especies protonadas de MTZH+. La forma en que ambas moléculas reaccionan SDS-MTZH+ es de hecho relevante ya que conduce a un mecanismo de reducción electroquímico de MTZH+ diferente, donde pasa de un primer mecanismo que presenta una transferencia de masa controlada por la difusión, $D_{MTZH+} = (2.991 \pm 0.106) \times 10^{-6}$ cm^2s-1 (cuando no hay SDS), a un mecanismo donde es la adsorción quien controla la velocidad del proceso electroquímico. Esto conduce a la implementación de una novedosa metodología utilizada para propósitos de cuantificación única de metronidazol en variados medios acuosos o incluso orina sintética. Es decir, analíticamente hablando, el trabajo presentado aquí demuestra que puede funcionar mejor, o incluso tan bien como métodos que competen a otras técnicas aparentemente sofisticadas y costosas que se pueden encontrar en otros lugares.

84

CATEGORÍA BÁSICA

DISEÑO DE ANTIOXIDANTES MULTIFUNCIONALES PARA LAS ENFERMEDADES DE PARKINSON Y ALZHEIMER.

Universidad Autónoma Metropolitana

Dra. Annia Galano Jiménez
Dra. Adriana Pérez González
Dr. Eduardo Gabriel Guzmán López
Dr. Luis Felipe Hernández Ayala
Dr. Miguel ReinaTapia

En el contexto de las enfermedades multifactoriales, las afecciones neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, junto con enfermedades cerebrovasculares, el cáncer y la diabetes, representan desafíos urgentes. De hecho, el INEGI las considera como parte de las principales causas de mortalidad en México y la OMS advierte sobre su crecimiento global. Su importancia es tan significativa que, si incluso nos enfocamos en una sola de estas enfermedades, por ejemplo, el Alzheimer, su proyección de 75 millones de personas afectadas para el 2030 justifica la insistencia en considerarlas como prioridades de interés público. Todas estas patologías presentan una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Además, han sido relacionadas con el estrés oxidativo. Ejemplo de esto, el uso de Edaravone en los casos de accidente cerebrovascular, fármaco cuyas principales funciones están asociadas a su capacidad antioxidante, característica que hemos reportado ampliamente.

Se presenta un protocolo computacional diseñado para crear nuevos antioxidantes multifuncionales basado en propiedades químicas. La multifuncionalidad deseada abarca diversos métodos de protección antioxidante combinados con neuroprotección, especialmente en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. Sin embargo, el protocolo propuesto no se limita a estas enfermedades y puede aplicarse para abordar otros problemas de salud. Hasta donde sabemos, en la actualidad nuestra protocolo es la única propuesta concreta y sistemática que plantea una forma para evaluar simultáneamente las diversas propiedades que debería tener un fármaco antioxidante multifuncional. La metodología contempla las características fisicoquímicas de los compuestos propuestos, a través de sus propiedades ADME. La toxicidad mediante modelos QSAR para predecir dosis letales en ratas y la mutagenicidad de Ames. Además, toma en cuenta estimaciones de la complejidad de síntesis, factor trascendente para la manufacturabilidad a gran escala y que sea rentable producir los compuestos. La protección antioxidante se toma en cuenta al modelar los mecanismos de eliminación directa de radicales libres, la inhibición de la producción de radicales hidroxilo por quelación de metales y la inhibición de reacciones tipo Fenton. Finalmente, se propone un esquema para poder modelar la reparación de ADN, lípidos y proteínas, y su actividad poligénica como neuroprotector se modela con las interacciones receptor-ligando de tres proteínas involucradas. Ellas son: acetilcolinesterasa (AChE), catecol-O-metil transferasa (COMT) y monoaminooxidasa B (MAOB).

El protocolo desarrollado amalgama las fortalezas de diversos enfoques y paradigmas del diseño de fármacos. Esta sinergia no solo supera las limitaciones inherentes a cada método, sino que también redefine la manera en que abordamos la creación de fármacos, promoviendo una síntesis entre el conocimiento acumulado y la innovación disruptivapermite. Este protocolo permite identificar un conjunto reducido de los candidatos más y proponerlos para su síntesis. Luego siguen pruebas in vitro, también in vivo, y la posterior producción y comercialización. Aunque el proyecto aquí presentado considera solamente la etapa del diseño computacional, de los aproximadamente 20,000 compuestos diseñados hasta el momento, 15 de ellos se han propuesto para síntesis, 3 ya han sido sintetizados y se espera pasen pronto a la siguiente etapa de la investigación.

En el marco de esta investigación se ha concluido 1 tesis de maestría y se encuentran en proceso 1 tesis de maestría y 2 de doctorado. En los últimos tres años se han publicado 8 artículos en revistas indizadas (que han recibido más de 200 citas hasta el momento) y se han presentado resultados en diversos congresos nacionales e internacionales.

85

CATEGORÍA BÁSICA

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS CONTROLADA POR CAMPOS MAGNÉTICOS.

Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM

Dr. Jesús Gracia Mora
Dra. María Josefa Bernard Bernard
M en C. Sofía Nieves Casillas Popova
M en C. José Guillermo Macías Cárdenas
M en C. Leticia Gutiérrez Antonio

La liberación controlada de fármacos se ha empleado durante varias décadas y cada día es mejor, sin embargo, la gran mayoría de los medicamentos que se enmarcan en esta categoría se limitan a liberación lenta o sostenida, lo cual ha sido muy importante en el tratamiento de muchas enfermedades, pero no siempre es suficiente. El poder liberar un fármaco en el lugar adecuado en el momento preciso es un gran reto que implica la conjunción de los sistemas de liberación controlada, unidos a sistemas que sean sensibles a un estímulo externo que inicie o controle la liberación de fármacos. De esta manera se evitarían efectos adversos tan terribles como los de la quimioterapia, ya que solo el sitio donde se debe administrar el fármaco lo tendrá en el momento adecuado. A este tipo de tecnología se le ha denominado estímulo-sensibles.
En el presente proyecto se describe la síntesis, caracterización y estudios de liberación de fármacos de nanopartículas magnéticas, como sistemas para controlar la entrega de fármacos. El objetivo del proyecto es hacer sistemas estímulo sensibles a campo magnético para liberar el tiempo y forma un fármaco.
El proyecto no ha terminado, sin embargo, se ha avanzado lo suficiente para poder afirmar que se cuenta con sistemas novedosos y eficientes para la liberación de fármacos en tiempo y lugar, estimulada con campos magnéticos. El proyecto está enfocado tratamiento contra el cáncer a través de la liberación estimulada con campos magnéticos, en nuestro país, esta enfermedad es un problema de salud, se calcula que el 14 % de los decesos que ocurren en México son causadas por el cáncer. En el proyecto se usaron antineoplásicos como metotraxato y 5 fluorouracilo, sin embargo, la tecnología desarrollada permite la extrapolación a la liberación de otros fármacos y otras enfermedades, lo cual puede tener un impacto muy importante.
Se muestran los principales avances del proyecto desde el punto de vista de su propio desarrollo. Es decir, se fueron resolviendo problemas, se establecieron sistemas y condiciones hasta llegar a los más prometedores para aplicarse y en el camino se desarrolló conocimiento básico que permitió el diseño racional de los sistemas. Para desarrollar sistemas estímulo sensibles, como primer paso se diseñaron equipos electrónicos que permitieran obtener las características adecuadas para hipertermia magnética y se ensayaron con partículas de magnetita con un análogo de metotrexato adsorbido para estimar la factibilidad de la liberación activada por hipertermia. Posteriormente se desarrollaron sistemas de partículas de magnetita recubiertas con polímeros de impronta molecular para que el sistema fuera capaz de adsorber las cantidades adecuadas de fármaco y obtener mejor control en la liberación. Los resultados de estas investigaciones mostraron que los polímeros de impronta molecular son excelentes sistemas para liberación sostenida, pero la matriz polimérica es demasiado rígida para que la liberación del fármaco activada por campo magnético fuera eficiente.
Considerando los resultados hasta entonces encontrados y estudios de síntesis de diferentes tipos de nanopartículas magnéticas hechos de forma paralela al presente proyecto, se decidió, usar partículas con núcleo tipo ferrita cubiertos de titanatos para impartirle al sistema propiedades eléctricas útiles y diferentes a las estudiadas hasta ese momento, adicionalmente, se cubrieron con polímeros termosensibles. En los estudios de liberación se encontró que es un buen sistema, que libera metotrexato de cuando se aplica un campo magnético externo.
Uno de los problemas de enfermedades como el cáncer es el seguimiento de la evolución de la enfermedad, muchos tumores no son claramente visibles en técnicas baratas, accesibles y con alta movilidad como el ultrasonido de imagen. Considerando esto se desarrolló un sistema basado en microburbujas poliméricas magnéticas, que actúa como sistema para la liberación de fármacos y al mismo tiempo es un agente de contraste para ultrasonido de imagen. El propio sistema es capaz de liberar metotrexato de forma lenta y controlada, aun sin el estímulo del campo magnético.

En conclusión, se han hecho numerosos aportes a área de liberación de fármacos controlada por campos magnéticos, contribuyendo al conocimiento básico del área además lograr desarrollar sistemas muy prometedores que funcionan muy bien en la liberación controlada de antineoplásicos y liberación estimulada con campos magnéticos.

86

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

PREVENTIX® TAMIZAJE DE BIOMARCADORES SÉRICOS DE CÁNCER CERVICOUTERINO.

ATSO PHARMA

Dr. Orlando Santillán Godínez
Mtra.Mercedes Gutiérrez Smith
Biol. Juan Carlos Estrada Guzmán
Mtro. Diego O Reyes Hernández
Dr. Mauricio Salcedo Vargas

El cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa el cuarto lugar entre las malignidades que afectan a las mujeres mundialmente. En el 2020, produjo un estimado de 604,127 casos nuevos y 341,831 muertes asociadas. El mismo año en México, el CaCu tuvo una incidencia bruta de 14.3 por cada 100,000 mujeres. El CaCu es una enfermedad prevenible y curable, por estas razones la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un llamado internacional para eliminar esta enfermedad como un problema de salud pública. Para lograrlo, la OMS propone la estrategia 90-70-90: vacunar contra el virus del papiloma humano (VPH) al 90% de las niñas antes de cumplir los 15 años; tamizar al 70% de las mujeres con pruebas de alto rendimiento a los 35 y 45 años de edad; y tratar clínicamente al 90% de las mujeres diagnosticadas con lesiones precursoras y CaCu.

Hasta el 2023, el 30.9% de los Estados miembro (60/194) no cuentan con programas de vacunación contra el VPH. México inició su programa en el 2012 y ocho años después ha logrado el 5% de cobertura de la población nacional destinataria (niñas de 9 a 14 años). Actualmente, la mayoría de los países, incluido México, utilizan la citología como el tamizaje oficial de CaCu. Desafortunadamente, la citología presenta limitaciones técnicas, socioculturales, económicas y de infraestructura; además de ser una prueba invasiva. Aunado a esto, la citología tiene una cobertura baja, v.g., en México únicamente el 31.4% de la población objetivo (mujeres de 35-64 años) fue tamizada en el 2020. Se estima que, a nivel mundial, el 64% de mujeres nunca ha sido tamizada. Muchas de estas mujeres no recibirán tratamiento oportunamente y se encuentran en riesgo de desarrollar CaCu. Se estiman 700,000 muertes asociadas a esta enfermedad para el año 2030. Debido a esto, resulta crucial desarrollar métodos alternativos de tamizaje que brinden opciones seguras, efectivas, e idealmente, no-invasivas para detectar tempranamente esta enfermedad. Una opción para el tamizaje no-invasivo es el uso de biomarcadores sanguíneos. Un biomarcador es una característica biológica que puede medirse y evaluarse objetivamente e indica una condición clínica, v.g., la presencia de una enfermedad o la respuesta a un tratamiento.

El presente estudio identificó y validó un conjunto de cinco proteínas humanas séricas como biomarcadores de CaCu. Además, se desarrolló una prueba de flujo lateral para detectar uno de estos biomarcadores. Estos resultados son parte de los esfuerzos internacionales para el desarrollo de pruebas de alto rendimiento para el tamizaje del CaCu. Los biomarcadores se evaluaron mediante pruebas de inmunodetección, dot blot, Western blot, ELISA y resonancia superficial de plasmones. Dos de estos biomarcadores estuvieron sobreexpresados en los grupos de lesiones precursoras (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado), PX2 y PX5. Por otro lado, tres biomarcadores (PX1, PX4 y PX5) estuvieron sobreexpresados en el grupo de CaCu. Únicamente un biomarcador, PX3, estuvo subexpresado en los grupos de la patología cervical (LIEBG, LIEAG y CaCu). El promedio de sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores fue de 88.7% y 75.1%, respectivamente. Estos resultados son prometedores debido a que demuestran la viabilidad de la prueba Preventix® para complementar a la citología, esta última tiene sensibilidad y especificidad promedio de 50.3% y 80.8%, respectivamente. La capacidad de estos biomarcadores para clasificar a una paciente con afección cervical (lesiones precursoras o CaCu) como positiva es superior al de la citología (88.7% > 50.3%). Por último, se desarrolló un prototipo de prueba rápida para detectar uno de estos biomarcadores, PX5. Este prototipo demuestra la posibilidad de obtener una prueba no-invasiva, de bajo costo, segura y eficiente para el tamizaje del CaCu.

87

CATEGORÍA BÁSICA

DOBLE REÚSO POTENCIAL DE LA LAMIVUDINA O 3TC: CONTRA EL SARS-COV-2 ASOCIADO A LA COVID-19 Y CONTRA EL CÁNCER.

Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM

Dr. José de Jesús García Trejo

El coronavirus SARS-CoV-2 y la COVID-19 siguen siendo una amenaza presente y latente, aunque ya no a niveles de pandemia urgente en el mundo ni en México, pero sigue siendo una amenaza mortal en pacientes cursando con otras comorbilidades severas. Dada la amenaza potencial vigente por las variantes actuales del SARS-CoV-2 y la COVID-19, en este trabajo se realiza la propuesta novedosa del reúso del antiretroviral Lamivudina, o 3TC, como un inhibidor potencialmente efectivo de la replicación del SARS-CoV-2 asociado a la COVID-19. Esto además de proponerse como un agente anticancerígeno dadas sus propiedades de inhibidor de la telomerasa humana. La Lamivudina pertenece a una familia de análogos de nucleótidos/nucleósidos de citidina o citosina que inhibe la transcriptasa reversa (RT) de retrovirus como el VIH así como la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), y suele ser tratamiento de por vida en pacientes de VIH y VHB, mostrando muy pocos o nulos efectos secundarios. Por lo tanto, la presente propuesta tiene un alta posibilidad de éxito a nivel experimental y clínico dado que se trata de un anti-retroviral económico dado que su patente se liberó hace ya varios años, esto además sus pocos o nulos efectos secundarios en pacientes de VIH y VHB de por vida. La propuesta se basa en la simulación in silico o acoplamiento molecular de la Lamivudina o 3TC en el sitio catalítico de la RdRp ARN polimerasa, por lo cual debe inhibir la replicación del genoma de ARN del SARS-CoV-2. En este estudio, se encontró que la Lamivudina o 3TC es capaz de unirse en el sitio catalítico de la RdRp ARN polimerasa del SARS-CoV-2, con una afinidad similar e incluso mayor a la del otro antiviral de reúso contra el SARS-CoV-2 el Remdesivir, por lo cual debe ser un antiviral anti-SARS-CoV-2 tan efectivo o mejor que el Remdesivir. Este trabajo conforma la segunda propuesta a nivel nacional e internacional desde México, de un antiviral de reúso contra el SARS-CoV-2 y la COVID-19. Cabe señalar que esta propuesta se logró publicar en el 2021 durante uno de los picos mayores de la pandemia de COVID-19, y antes de que se haya iniciado ningún estudio clínico formal del reúso de la Lamividina o 3TC en pacientes de COVID-19, lo cual coloca a este trabajo como una propuesta oportuna y auténticamente original. Más recientemente, en el transcurso del 2022 y 2023, se han colectado varios estudios similares *in silico* pero también *in vitro* estudiando de manera similar a la Lamivudina o 3TC como posible antiviral anti-SARS-CoV-2. Cabe señalar que además de otros estudios *in silico* similares apoyando nuestra propuesta a nivel mundial, han surgido al menos dos estudios *in vitro*, en contraste a sólo uno con resultados contrarios, que han demostrado que la Lamivudina sí es capaz de inhibir la replicación del SARS-CoV-2 funcionando como un terminador efectivo de la replicación del SARS-CoV-2. Esto es de gran aliento para esta propuesta, dado que en este trabajo se pretende también alentar la actual investigación clínica para probar a la Lamivudina o 3TC como antiviral anti-COVID-19. En este trabajo resumimos también brevemente las propiedades anticancerígenas de Lamivudina o 3TC, las cuales están bien establecidas y se promueve también su reúso en terapias anticancerígenas.

88

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

FORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN IMPLANTE FLUIDO INYECTABLE PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE ESTRADIOL.

Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dra. María Teresa Pineda Hernández
Dra. Flora Adriana Ganem Rondero

En el presente trabajo se presentan los resultados obtenidos para la elaboración y caracterización de un implante de formación *in situ* termorreversible a base de dos copolímeros tribloque (Pluronic® F127 y Pluronic® F68), al cual se le incorporaron nanoacarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC) formados por un lípido líquido (Capryol® 90) un lípido sólido (Precirol® ATO 5) y un estabilizante (Cremophor® RH 40). Este sistema se propuso para la liberación de valerato de estradiol (VE). Este fármaco es empleado en terapia de reemplazo hormonal para mujeres que se encuentran en la menopausia, aplicándose con el fin de tratar los síntomas asociados como bochornos frecuentes, sudoración excesiva de predominio nocturno, insomnio, labilidad emocional y depresión, además de la prevención de condiciones que se han vuelto comunes en el periodo posmenopáusico tales como la osteoporosis y la enfermedad cardiaca isquémica.

La primera etapa del trabajo incluyó la obtención de la formulación óptima de los NLC, caracterizándolos por tamaño de partícula (143.6 ± 21.1 nm), índice de polidispersión (0.324 ± 0.08), potencial zeta (-11.6 ± 1.2 mV), morfología (esférica), tasa de encapsulación (90.14 ± 2.94 %) y capacidad de carga (25.77 ±0.82 mg VE/g de NLC), eligiendo aquellos en los que se consiguió encapsular la mayor cantidad de valerato de estradiol. También se caracterizaron los NLC cargados con fármaco, por tamaño de partícula (122 ± 11.2 nm), índice de polidispersión (0.344 ± 0.07), potencial zeta (-10.5 ± 1.3 mV), morfología (esférica), y a través de estudios de liberación *in vitro* (70 % a las 56 h).

Posteriormente se elaboraron geles con diferentes proporciones de Pluronic® F127 y Pluronic® F68 con intención de conseguir una temperatura de transición sol-gel cercana a la temperatura corporal (37 °C) para asegurar la formación del implante una vez inyectado. Al gel elegido (PF127:PF68 8:2), se le incorporaron los NLC cargados con fármaco (1 mg/mL) y se caracterizó el sistema mediante pruebas de viscosidad (< 300 mPa s), inyectabilidad (inyección fácil y con una fluidez continua), temperatura de transición sol-gel (37 °C), liberación in vitro (20 % a las 56 h).

El implante de formación *in situ* óptimo fue utilizado para realizar un estudio farmacocinético, empleando como referencia una formulación comercial (JUVENUM E Suspensión de 1mg, PRODUCTOS CIENTÍFICOS, S.A. DE C.V.). Ambas formulaciones fueron administradas en conejos, obteniendo para el implante de formación in situ una ABC (6809.8 pg h mL -1), C máx (1514.7 pg/mL) y t máx (2.3 h) y para la formulación comercial ABC (403 pg h mL -1), C máx (38 pg/mL) y t máx (0.4 h).
Con los resultados obtenidos, se concluyó que, aunque la formulación en gel preparada contribuye a prolongar la liberación *in vitro*, es importante ajustar la formulación, variando la proporción de los co-polímeros o bien mediante la adición de otros materiales que permitan una liberación sostenida in vivo, evitando la liberación inicial rápida que se observó en estas pruebas.

Finalmente, se cumplió con el objetivo de desarrollar y caracterizar un sistema en forma de un implante fluido inyectable con la inclusión de NLC para la administración de valerato de estradiol, se validaron métodos analíticos para la cuantificación del fármaco para las diferentes etapas de formulación y caracterización del sistema, y se logró comparar los perfiles farmacocinéticos de la formulación elaborada contra una ya disponible comercialmente.

89

CATEGORÍA BÁSICA

LA QUIMIORRESISTENCIA DEBIDA A LOS METABOLITOS ACTIVOS DEL TAMOXIFENO INDUCE LA TRANSICIÓN DE CÁNCER RE+ HACIA UN FENOTIPO TRIPLE NEGATIVO, UN PROCESO MEDIADO POR EL FACTOR NRF2.

Universidad Autónoma de Baja California

Dr. Víctor Guadalupe García González
M en C. Andrea Muñoz Ayala
Dra. Brenda Chimal Vega

El cáncer de mama receptor de estrógenos positivo (RE+) representa aproximadamente el 80 % de todos los casos. Como tratamiento se utilizan moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), tales como el tamoxifeno, un profármaco cuyos metabolitos activos son el 4-hidroxi-tamoxifeno (4-OHTam) y el 4-hidroxi-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno), los cuales actúan como inhibidores competitivos del RE. Sin embargo, es frecuente que las pacientes desarrollen quimiorresistencia a esta terapia, con la reducción de la efectividad del tratamiento. Durante la quimiorresistencia, dos fenómenos importantes son el cambio en el estado de expresión de los receptores hormonales y la metástasis. Debido a que el factor de transcripción Nrf2 es un regulador de la homeostasis redox en las células y se ha relacionado con la progresión del cáncer al favorecer el fenómeno de transiciones epitelio-mesénquima, quimiorresistencia y metástasis, en este trabajo desarrollamos un modelo de quimiorresistencia en células RE+ MCF-7; esto se logró mediante una estrategia de tratamiento con concentraciones equimolares de los dos principales metabolitos plasmáticos derivados del tamoxifeno, generando la variante MCF-7^{Var-H}. Se caracterizaron los mecanismos asociados a la resistencia y se determinó el papel del factor de transcripción Nrf2. De forma importante, se describió un cambio en la variante resistente MCF-7^{Var-H} de un fenotipo RE+ hacia un fenotipo similar al cáncer de mama triple negativo (TNBC), caracterizado por presentar una mayor capacidad metastásica. Mediante técnicas de caracterización proteica, de microscopía, ensayos de cierre de herida y zimografía, se encontró una importante disminución en la expresión de receptores hormonales y del receptor HER2, así como cambios fenotípicos asociados a transiciones epitelio-mesénquima y un aumento de la capacidad migratoria e invasiva *in vitro*. Este comportamiento concuerda con lo descrito en varios estudios clínicos relacionados con el cambio en el estatus de los receptores hormonales y en el comportamiento tumoral en pacientes con cáncer de mama. Nuestros resultados indican que este cambio fenotípico hacia el TNBC es dependiente de la sobreexpresión del factor Nrf2. De manera que Nrf2 podría representar un biomarcador en el seguimiento farmacológico en pacientes con cáncer de mama RE+ y un posible blanco terapéutico en tumores resistentes al tratamiento con SERMs.

90

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DE ACTOR SECUNDARIO A PROTAGONISTA. MATRICES DE LAPONITA PARA RUTAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS.

Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM

Dra. María Josefa Bernard Bernard
Dr. Jesús Gracia Mora
M en C. Ramón Andrés Pineda Alvárez
M en C. Adriana Azzeneth Ortega Romero

PREMIO CANIFARMA 2023 MENCIÓN DE HONOR

El ser humano, siempre, ha buscado de una u otra forma el estado de salud.

Grandes volúmenes de medicamentos salen diariamente al mercado y así, la investigación sobre los mismos es de suma importancia. A la fecha, se requiere disminuir efectos secundarios que pueden ser tan graves como para inutilizar a un individuo o más leves e implicar únicamente malestar. Pueden existir medicamentos exitosos, pero con precios elevados que no pueden llegar al total de la población y que suponen un gasto enorme en salud pública y además, existe el problema de la falta de apego al tratamiento que conlleva a gastos inútiles y problemas como la resistencia a fármacos.

Por todo lo anterior, en este proyecto se ha propuestos desarrollar tecnología de bajo costo, con base en excipientes no tóxicos, biodegradables y funcionales por si mismos, capaces de aprovechar al máximo el efecto terapéutico del principio activo, eficientizando de este modo su uso mediante la liberación controlada del mismo y asegurando calidad, eficacia e inocuidad. Aunado a lo anterior, se considera la administración por vías alternativas como la ocular, sublingual y tópica.

Se han desarrollado sistemas matriciales basados principalmente en laponita, una arcilla sintética con innumerables propiedades. Estas matrices se han elaborado en forma de sistemas de microagujas mediante impresión 3D para su uso oftálmico, pudiendo favorecer el paso a través del coroides y la retina sin necesidad de múltiples inyecciones intravítreo, evitando el posible daño por constante manipulación. Se han realizado formulaciones para el tratamiento de glaucoma, procesos inflamatorios e infecciones de la parte posterior del ojo, desprendimiento de retina y degeneración macular ligada a la edad o a la diabetes, logrando que la esclera no se dañe y haya una liberación lenta de los fármacos usados para evitar pautas posológicas cortas.

También, se han preparado matrices orodispersables para administración sublingual, de tal modo que un fármaco pueda intercalarse en la arcilla, de tamaño nanométrico al dispersarse la matriz y al igual que algunos virus (comparativo por tamaño) llegar a circulación sistémica sin necesidad de usar métodos invasivos y logrando control en la liberación.

Finalmente, se han aprovechado todas las características de la laponita y se ha elaborado una formulación líquida que forma películas in situ sobre ulceras de la piel, cumpliendo con todas las características requeridas de un dispositivo para cicatrización de heridas.

Todos estos sistemas son de fácil fabricación y escalamiento, por lo que cabe la posibilidad de ser comercializados. Como producto final se conseguirán medicamentos inteligentes y baratos que pueden llegar a multitud de personas enfermas, quienes se verán beneficiadas por una mayor eficacia debido a la facilidad del apego al tratamiento, disminución de efectos secundarios y sencilla manipulación sin necesidad de métodos invasivos de administración.

91

CATEGORÍA BÁSICA

EL USO DE LA IMIPRAMINA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LA BRUCELOSIS.

Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"

Dr. Lenin Pavón Romero
Dra. Martha Cecilia Moreno Lafont
Dr. José Luis Maldonado García
Dr. Gilberto Pérez Sánchez
Dr. Luis Enrique Becerril Villanueva

La infección aguda por Brucella causa síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, sudores, cefalea, mialgia, artralgia, anorexia, fatiga y favorece la aparición de trastornos del estado de ánimo.

La brucelosis, aunque puede tratarse con antibióticos por periodos de varias semanas y hasta meses, lo más común es que existan redicivas que favorecen la reaparición de la enfermedad con las complicaciones previamente descritas. En la fase crónica de la brucelosis se caracteriza por presentar de forma intermitente los síntomas de la infección aguda. Se ha demostrado que en las personas que cursaron con brucelosis se puede encontrar material genético varios años después a pesar de haber recibido antibioticoterapia, lo cual sugiere que los síntomas podrían estar desencadenados por la persistencia de antígenos de Brucella.

Se ha descrito que la brucelosis en modelos murinos causa un incremento de IL-6, TNF-α e IFN-γ; reduce los niveles de serotonina y dopamina en el hipocampo; disminuye la fuerza muscular y el equilibrio; e incrementa la ansiedad y las conductas de desesperanza en modelos animales y depresión en humanos.

En este estudio se evaluó el efecto de la imipramina en ratones Balb/c infectados con Brucella abortus 2308 durante un periodo de tratamiento de 20 días iniciado despues del octavo día de infección. Se determinaron al dia 6 y 20 de tratamiento: los niveles séricos de IFN-γ, IL-6, TNF-α, IL12 e IL-10, el número de macrófagos y células dendríticas por citometría de flujo; el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) en el bazo; la concentración de serotonina en el hipocampo mediante HPLC; la fuerza muscular, el equilibrio y el estado de ánimo mediante pruebas conductuales.

Nuestros resultados mostraron que los ratones infectados que recibieron imipramina en comparación a los ratones infectados a los 6 días de tratamiento mostraron: 1) mejor estado de ánimo, como se observó en la prueba de nado forzado, la prueba de suspensión de la cola (que evalúan desesperanza) y la prueba de campo abierto (que evalúa ansiedad); 2) mayores niveles de serotonina en el hipocampo; 3) mejor equilibrio y mayor fuerza muscular; 4) disminución de los niveles de IL-6; 5) disminución del recuento de UFC en el bazo. En tanto que, a los 20 días de tratamiento, los efectos positivos inducidos por el tratamiento se mantuvieron observándose: 1) menor desesperanza, 2) mayor equilibrio y fuerza muscular, 3) disminución de los niveles de IL-6 y 4) disminución del recuento de UFC en el bazo.

La Imipramina es un antidepresivo tricíclico utilizado también para tratar el dolor neuropático. A pesar de no ser un antibiótico o ni antiparasitario, se ha observado que debido a su similitud estructura con el colesterol tiene la capacidad de activar células fagocíticas, permitiendo la remoción de microorganismos intracelulares facultativos y obligados. Adicionalmente, se ha descrito que tiene la capacidad de disminuir la producción de IL-6, una citocina proinflamatoria asociada con el dolor crónico idiopático.

Estos resultados nos permiten sugerir la administración de ImiP como posible tratamiento adyuvante en la brucelosis y otras infecciones intracelulares crónicas que tengan complicaciones psiquiátricas, a las cuales se les presta poca atención y afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes.

92

CATEGORÍA BÁSICA

APLICACIÓN DE CRISPR/dCas9 COMO TERAPIA EXPERIMENTAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN

Dr. José Víctor Segovia Vila
Dr. Luis Fernando Narváez Pérez
Dr. José Arturo Ávalos Fuentes
Dr. Aurelio Campos Romo
Dr. Benjamín Florán Garduño

PREMIO CANIFARMA 2023 · PRIMER LUGAR

El presente proyecto presenta una prueba de concepto del uso de un sistema CRISPR de activación de genes endógenos como una terapia experimental para la enfermedad de Parkinson en un modelo murino. Este trabajo plantea el uso de CRISPR en terapia génica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que no necesariamente tengan una etiología basada en mutaciones génicas, sino que pueda tener diversas causas.

Este proyecto sirve de plataforma para establecer un modelo de terapia génica no basado en la sustitución de las neuronas dopaminérgicas, en su lugar se utilizan astrocitos para la liberación de dopamina directamente en el estriado, por la activación del gen endógeno de la tirosina hidroxilasa. Esto permitirá obtener astrocitos que aparte de producir y liberar dopamina en la región del estriado con el sistema SAM (un sistema de CRISPR de activación) continúen produciendo diversos factores neurotróficos que ayuden a proteger a las neuronas dopaminérgicas que sobreviven y mejorar las condiciones del sitio lesionado.

El mismo enfoque se puede aplicar a otras enfermedades neurodegenerativas y lesiones agudas en el encéfalo, usando a astrocitos modificados con SAM, que tengan la capacidad de transcribir múltiples genes lo que nos permitiría tener astrocitos que expresen las proteínas necesarias.

PREMIO CANIFARMA 2023

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

Ciudad de México a 30 de noviembre de 2023

CANIFARMA

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
Avenida Cuahutémoc no. 1481, Col. Santa Cruz Atoyac, 03310. Ciudad de México
Tels. 55 5688 9530 y 55 5688 9477 e-mail: fdiaz@canifarma.org.mx

www.canifarma.org.mx Premio Canifarma @canifarma