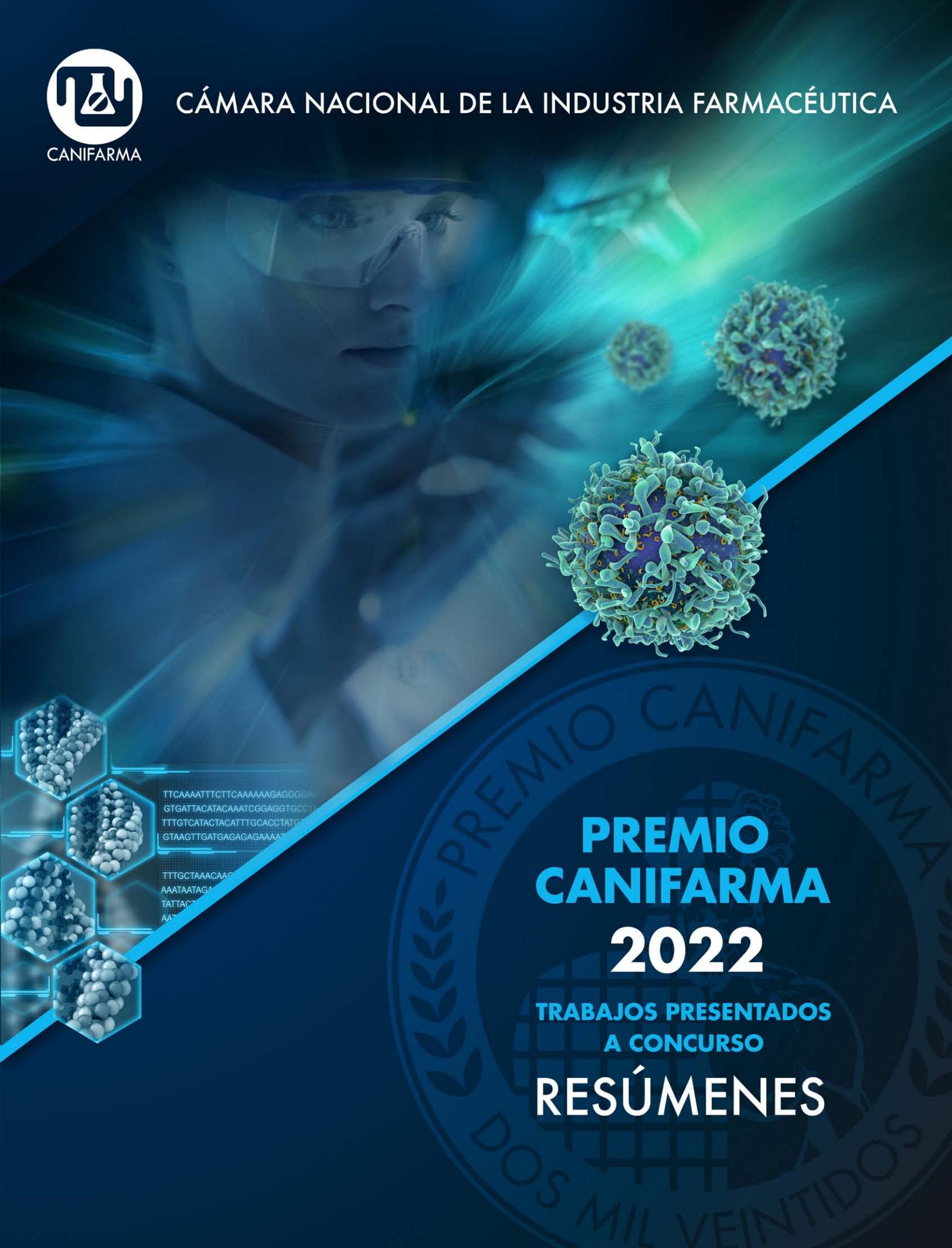




CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA



TTCAAAATTTCTTCAAAAAAGAGGGGA
GTGATTACATACAAATCGGAGGTGCCT
TTTGTCATACTACATTTGCACCTATG
GTAAGTTGATGAGAGAGAAAAT

TTTGCTAAACAAC
AAATAATAG
TATTAC
AA

PREMIO CANIFARMA 2022

TRABAJOS PRESENTADOS
A CONCURSO

RESÚMENES





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

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 2022 y con el apoyo de sus afiliados, CANIFARMA otorga este premio a los mejores trabajos sometidos a concurso en las categorías de **Investigación Básica** y una categoría fusionada de **Desarrollo Tecnológico e Investigación Clínica**, en ambos casos 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 2022 se otorgará a los 3 mejores trabajos de cada categoría, de la siguiente forma:

1 primer lugar de \$100,000.00

1 segundo lugar de \$ 75,000.00

1 tercer lugar de \$ 35,000.00

y un reconocimiento para cada caso.

De acuerdo con lo que determine el jurado, existe la posibilidad de asignar hasta 2 menciones de honor para trabajos que así lo ameriten (sin premio monetario)

La fecha límite para el registro es el 2 de septiembre de 2022 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.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

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 conformación del Jurado calificador se ha convocado a:

- El Secretario de Salud
- El Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México
- La Directora General del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
- El Director General del Instituto Politécnico Nacional
- El Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas
- El Presidente de la Academia Nacional de Medicina
- La Presidenta de la Asociación de Profesionales en Investigación Clínica
- La Presidenta de la Alianza de CRO de México
- El Presidente de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica

En la edición 2022, por primera vez se integran al jurado dos organizaciones de carácter gremial, conformadas por profesionales de la investigación clínica.

El fallo del jurado será INAPELABLE. El Jurado está facultado para declarar desierto el concurso en caso de que los trabajos inscritos no alcancen un nivel científico o tecnológico acorde con el estado del arte actual.

CRONOGRAMA

Evento protocolario de lanzamiento	02 de junio
Apertura del sistema electrónico de registro:	02 de junio
Cierre del sistema electrónico de registro:	02 de septiembre
Envío de los trabajos registrados para evaluación:	9 de septiembre
Reunión de veredicto del jurado	3 de noviembre
Ceremonia de entrega del Premio CANIFARMA 2022	30 de noviembre



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

BASES DEL PREMIO

DE LOS PARTICIPANTES:

Podrán participar los profesionales nacionales o extranjeros residentes en México que realicen investigación básica, clínica, tecnológica o biotecnológica original, en el país, adscritos 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. El o los autores de los trabajos conservarán todos los derechos sobre la publicación original, industrialización y comercialización de sus investigaciones.

En el caso de los derechos de propiedad industrial, los propios autores deberán realizar ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial los trámites correspondientes.

Los investigadores titulares podrán presentar sólo un trabajo a concurso.

DE LOS TRABAJOS:

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 que puede encontrarse en la página electrónica de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica www.canifarma.org.mx o 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 siempre y cuando cumplan con los requisitos de formato y presentación.

Para el caso particular de los trabajos realizados para la categoría de investigación clínica, siendo un requisito reglamentario y normativo, los trabajos deberán acompañarse con el oficio de autorización por parte de COFEPRIS. Por acuerdo del jurado, podrá presentarse la papeleta de inicio de trámite para comprobar el cumplimiento de este requisito.

IMPORTANTE: Para todos los trabajos sometidos a concurso, sin excepción, el no cumplimiento de los requisitos de contenido o formato solicitados es causal para descalificación.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

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 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

ÍNDICE

	EFFECTO ANTITUMORAL <i>In vivo</i> DE NANOPARTÍCULAS LIPOFÍLICAS DE BISMUTO (BisBAL NPs)	01
	CARACTERIZACIÓN DE COMPORTAMIENTOS DOLOROSOS, CAMBIOS EN LA MICROARQUITECTURA ÓSEA Y DAÑOS EN LA INERVACIÓN INDUCIDOS POR LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A Cd EN RATONES.	02
	DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA BASADA EN ANTÍGENOS Y GLICOANTÍGENOS RECOMBINANTES GlicodetectTB	03
	COMBINACIONES ANALGÉSICAS DE RUTINA MÁS FLUOXETINA.	04
	ANÁLISIS INMUNOLÓGICO Y EVOLUTIVO DE LOS VIRUS EMERGENTES Y RE-EMERGENTES: SARS-CoV-2, DENGUE Y ZIKA; COMO ESTRATEGIA PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS.	05
	EFFECTO DE LA TERAPIA COMBINADA ANTIOXIDANTE SOBRE LOS NIVELES DE LOS MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN HUMOR ACUOSO Y VÍTREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.....	06
1 LUGAR CLÍNICA	EFFECTO DEL COLÁGENO POLIMERIZADO TIPO I SOBRE LA HIPERINFLAMACIÓN DE PACIENTES AMBULATORIOS ADULTOS CON COVID-19 SINTOMÁTICO: UN ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO CON PLACEBO.	07
	POTENCIAL TERAPÉUTICO DE CICLODIPÉPTIDOS DE ORIGEN BACTERIANO CON PROPIEDADES ANTICANCERÍGENAS: INVESTIGACIÓN BÁSICA Y PRE-CLÍNICA..	08
2 LUGAR TECNOLOGICA	DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN, OPTIMIZACIÓN Y EVALUACIÓN <i>in vivo</i> DE NANOPARTÍCULAS DE COPOLÍMERO DE ÁCIDO METACRÍLICO/ETÍL ACRILATO CARGADAS CON GLIBENCLAMIDA PARA SU ADMINISTRACIÓN ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO II	09
	LA INGESTA DE FIBRA PREVIENE EL DETERIORO COGNITIVO AL MODULAR LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SUS PRODUCTOS METABÓLICOS, EN UN MODELO MURINO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	10
	FÁRMACOS DISEÑADOS EN MÉXICO ENFOCADOS A PROBLEMAS DE SALUD NACIONAL COMO HIPERTENSIÓN, CÁNCER, PARASITOSIS, EPILEPSIA Y COVID19.	11
	EL ESTRADIOL PROMUEVE LA PROGRESIÓN DEL GLIOBLASTOMA AL INDUCIR LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA.	12
3 LUGAR BASICA	METFORMINA EXACERBA EL EFFECTO CITOTÓXICO DE AFATINIB, MEDIANTE LA REGULACIÓN A LA BAJA DE LA SEÑALIZACIÓN DE EGFR, EMT Y GLUCÓLISIS, EN CÉLULAS DE CÁNCER DE PULMÓN CON MUTACIONES EN EL GEN DE EGFR.	13
	QUINACRINA, UN FÁRMACO ANTIMALÁRICO CON GRAN ACTIVIDAD INHIBIENDO LA REPLICACIÓN VIRAL DE SARS-COV-2 <i>in vitro</i>	14
3 LUGAR TECNOLOGICA	PANDEMIA COVID-19: DESAFÍOS EN LA RECONVERSIÓN DE LABORATORIOS PARA SU DIAGNÓSTICO.	15
	USO POTENCIAL DE NANOESPONJAS DE CARBONO DOPADAS CON NITRÓGENO COMO ACARREADORES PARA EL TRATAMIENTO DE GLIOMA MALIGNO.	16
	LACTATO INTRACELULAR INDUCE APOPTOSIS Y AUMENTA LA SOBREVIVENCIA DE RATAS CON GLIOMA MALIGNO ORTOTÓPICO.	17
	NANOCOMPOSITOS CARGADOS CON FELODIPINO PARA TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN POR INHALACIÓN; CARACTERIZACIÓN, FORMULACIÓN Y BIOEVALUACIÓN.	18
	DESARROLLO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS Y PIE DIABÉTICO.	19
	EL GDF11 COMO QUIMIOSENSIBILIZADOR EN CARCINOMA HEPATOCELULAR.	20
1 LUGAR BASICA	EFFECTO DEL D-BETA-HIDROXIBUTIRATO SOBRE LA PROTEOSTASIS Y LA LESIÓN ISQUÉMICA CEREBRAL.	21
1 LUGAR TECNOLOGICA	SISTEMA NANOPARTICULADO PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL PLEGAMIENTO ANORMAL DE PROTEÍNAS DURANTE PADECIMIENTOS NEURODEGENERATIVOS.	22
	UN NUEVO DESARROLLO BIOTECNOLÓGICO BASADO EN EXTRACTOS DEL HONGO <i>Ganoderma lucidum</i> PARA INDUCIR FENOTIPO "BRCA-NESS" Y VULNERABILIDADES METABÓLICAS EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.	23
	SELECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN PRECLÍNICA DE UN ANTICUERPO ANTI-SARS-COV-2 DE AMPLIO ESPECTRO NEUTRALIZANTE.	24
	SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS QUE INHIBEN SIMULTÁNEAMENTE LOS SISTEMAS DE PERCEPCIÓN DE QUÓRUM.	25
	ANTÍGENOS DE <i>T. Gondii</i> INDUCEN LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS PATOGENICOS CONTRA MIMOTOPOS CEREBRALES.	26
	IMPACTO DE LA DMG SOBRE LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR E INERVACIÓN SENSORIAL EN LA DESCENDENCIA.	27
	DETERMINACIÓN DEL EFFECTO DE LA EXPOSICIÓN A LOS PLASTIFICANTES BISFENOL-A Y BISFENOL-S SOBRE EL PATRÓN PROTEÓMICO E INTEGROSOMA DE CÉLULAS CANCEROSAS HUMANAS.	28
	LA N-ACETILCISTEÍNA COMO HERRAMIENTA PARA MEJORAR PROCESOS COGNITIVOS.	29
	REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE A TRAVÉS DE TERAPIA GÉNICA PARA OSTEOPONTINA EN UN MODELO MURINO DE TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIDROGO RESISTENTE.	30



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

03

CATEGORÍA BÁSICA

EFECTO ANTITUMORAL *In vivo* DE NANOPARTÍCULAS LIPOFÍLICAS DE BISMUTO (BisBAL NPs).

Facultad De Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Dr en C. Claudio Cabral Romero

Dra. Claudia Maria García Cuéllar

Dr. René Hernández Delgadillo

Dr. Juan Manuel Solís Soto

Dra. María Argelia Akemi Nakagoshi Cepeda

La nanotecnología es una nueva disciplina que a través del desarrollo de fármacos “*inteligentes*” específicos de blanco y liberación controlada ofrece una alternativa innovadora de tratamiento para el cáncer.

México es el principal productor de bismuto a nivel mundial además de China. A través de este estudio se busca darle valor agregado a este mineral de nuestro país y cuyas sales ya se emplean en el desarrollo de fármacos tales como; PeptoBismol, Synalar rectal, Labcatal y Gastronedol. En este estudio se tuvo por objetivo analizar el efecto antitumoral de las nanopartículas lipofílicas de bismuto (BisBAL NPs) en un modelo de melanoma murino.

Dentro de los resultados encontrados fue BisBAL NP homogéneas en diámetro (media; 14.7 nm) y contenido de bismuto. *In vitro*, el crecimiento de las células B16F10 fue inhibido más fuertemente por 0.1 mg/mL de BisBAL NPs (88%) que el control de inhibición del crecimiento 0.1 mg/mL docetaxel; DTX (82%) ($*p < 0.0001$). *In vivo*, los tumores en ratones tratados por 15 días con BisBAL NPs (50 mg/kg/día) o DTX (10 mg/kg/ día) fueron 76% y 85% más pequeños que los tumores del control negativo ($*p < 0.0001$). El peso promedio de cada ratón fue 18.1g y no se detectó diferencia estadística significativa entre grupos durante el estudio. Alopecia fue solamente observada en todos los ratones tratados con DTX. La tasa de supervivencia fue del 100% en los grupos PBS y BisBAL NPs, solo en el grupo DTX murió un ratón al final del estudio. El análisis histopatológico mostró la ausencia de toxicidad en hígado y riñón después de la exposición con BisBAL NPs, pero la integridad del tumor se perdió y la muerte celular fue evidente. DTX afectó todos los tejidos analizados y su citotoxicidad más severa fue observada en el hígado y riñón donde el metabolismo alterado fue obvio por el cambio de color en la tinción.

Conclusión: Las BisBAL NPs inhiben el crecimiento de células tumorales *in vitro* e *in vivo*, sin efectos secundarios a diferencia de docetaxel constituyendo una alternativa innovadora **de muy bajo costo** para el tratamiento de cáncer. Recientemente se concedió el otorgamiento de patente por parte del Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual (IMPI), con el título nro. **382553**.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

04

CATEGORÍA BÁSICA

CARACTERIZACIÓN DE COMPORTAMIENTOS DOLOROSOS, CAMBIOS EN LA MICROARQUITECTURA ÓSEA Y DAÑOS EN LA INERVACIÓN INDUCIDOS POR LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A Cd EN RATONES.

Universidad Autónoma de Tamaulipas

Dr. Juan Miguel Jiménez Andrade

Dr. Héctor Fabián Torres Rodríguez

Existe una relativa falta de información con respecto a los mecanismos tóxicos que causa el cadmio [Cd] en el hueso, es por esto que el propósito del presente trabajo fue caracterizar un modelo preclínico de exposición a Cd el daño causado a nivel de microestructura ósea y de fibras nerviosas. Ratones machos de la cepa C57BL/6J fueron expuestos a cadmio como CdCl₂ en el agua de bebida a una concentración de 25 mg/ml por 16 semanas. Durante este tiempo, se evaluaron la sensibilidad mecánica con filamentos de Von Frey, así como los levantamientos verticales [la disminución de estos es un indicativo de dolor articular], cada 4 semanas.

Se evaluaron parámetros de microestructura ósea en el cuello de fémur y en las vertebras L5 por microtomografía computarizada y se cuantificó la expresión de fibras nerviosas expresando PGP 9.5 como un marcador de neuronas y CGRP un biomarcador de fibras sensoriales en el cuello de fémur y en la piel glabra de la patas traseras por medio de inmunohistoquímica. La exposición a Cd produjo una mayor sensibilidad en ambas extremidades y una disminución en el número de levantamientos verticales, indicativo de dolor músculo-esquelético, sin afectar la actividad locomotriz en comparación con el grupo control. El tratamiento intraperitoneal con morfina o con gabapentina revirtió las conductas dolorosas en los ratones expuestos a Cd. La exposición a Cd produjo una disminución significativa en las fibras nerviosas que expresan PGP 9.5 y CGRP en el cuello del fémur, pero no afectó las que inervan la piel, sugiriendo una neurotoxicidad tejido específica.

Este modelo de exposición puede ayudar a estudiar los mecanismos que generan y mantienen el dolor musculoesquelético y la pérdida de hueso causadas por el Cd, así mismo puede ayudar a desarrollar terapias para revertir los efectos tóxicos del metal.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

05

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA BASADA EN ANTÍGENOS Y GLICOANTÍGENOS RECOMBINANTES GlicodetectTB.

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Mauricio Alberto Trujillo Roldán

Dra. Norma Adriana Valdez Cruz

En el 2020, la Organización Mundial de la Salud reportó que un total de 1,5 millones de personas murieron de tuberculosis en 2020 (entre ellas 214 000 personas con VIH). En todo el mundo, la tuberculosis es la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera por detrás de la COVID-19 (por encima del VIH/Sida). Más del 95% de las muertes por tuberculosis ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos, afectando principalmente a niños, mujeres y pacientes inmunodeprimidos. En México la tuberculosis se considera un problema de salud pública, destacando que en el año 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a México entre los países con tasas de morbilidad intermedia, presentando una prevalencia de 27 casos por cada 100,000 habitantes (WHO, 2014). (WHO: Global Tuberculosis Report, 2014). Estos números plantean un reto para el diagnóstico y control de la enfermedad. La complejidad de esta tarea aumenta cuando se debe diferenciar entre los pacientes con TB activa de aquellos que están infectados. Entre los métodos de diagnóstico más utilizados actualmente, están la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), baciloscopia directa, PCR de fluidos corporales y secreciones y cultivo, todas pruebas con algunas limitaciones.

Para un diagnóstico certero, estas pruebas deberán realizarse en conjunto, con los costos y tiempo que esto requiere. Uno de los grandes retos es lograr la diferenciación de personas infectadas con TB latente y TB activa. Varias proteínas extracelulares de *M. tuberculosis* son candidatas para el desarrollo de vacunas y sistemas diagnóstico, en especial aquellas proteínas O-glicosiladas. Sin embargo, este aspecto siempre se ha visto afectado por la poca disponibilidad de grandes cantidades de proteínas recombinantes conformacionalmente similares a las proteínas nativas. En este orden de ideas, en nuestros grupos de investigación comenzamos con una línea de investigación en la producción de manera recombinante de antígenos y glicoantígenos recombinantes de Mtb en bacterias y levaduras. También, hemos implementado metodologías analíticas que nos permiten caracterizar el tamaño, la estructura y calidad de los antígenos y glicoantígenos recombinantes. Finalmente, hemos desarrollado metodologías de sero-reactividad que han demostrado la factibilidad del diagnóstico *in vitro* asegurando calidad, seguridad, rendimiento y eficacia del estuche a desarrollar.

Por tal motivo hemos diseñado bioprocesos para la producción recombinante por medio de bacterias y levaduras y purificación de los antígenos ESAT-6 y CFP10 y los glicoantígenos PstS1 y APA de *Mycobacterium tuberculosis*. De igual forma ya hemos diseñado pruebas de seroreactividad para su uso en diagnóstico de tuberculosis, mediante su reconocimiento por anticuerpos presentes en suero de pacientes potencialmente enfermos, con resultados que diferencian sueros de pacientes con TB activa confirmados clínicamente de personas con PPD positivos y negativos. Al final del proyecto deberá cumplir las especificaciones técnicas para el diagnóstico *in vitro* que constituyen un conjunto de criterios y requisitos que garanticen la calidad, seguridad, rendimiento y eficacia del estuche.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

06

CATEGORÍA BÁSICA

COMBINACIONES ANALGÉSICAS DE RUTINA MÁS FLUOXETINA.

*Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz***Dra. María Eva González Trujano**

Dr. Alberto Hernández León

Dr. José Alonso Fernández Guasti

La presente investigación pertenece al campo de la farmacología para la búsqueda de una alternativa de tratamiento del dolor disfuncional, tal como el dolor neuropático y de tipo fibromialgia conocidos como síndrome doloroso generalizado caracterizado por hiperalgesia (exacerbación de la sensación dolorosa) y alodinia (percepción de un estímulo como doloroso cuando no lo es). En el caso de la fibromialgia 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. Además, ésta se puede declarar en cualquier etapa de la vida, pero la edad de inicio promedio varía entre los 45 a 55 años. Algunos estudios han descrito que las mujeres con fibromialgia presentan sintomatología premenopáusica, incluso a edades más tempranas que las mujeres sanas, y que la menopausia 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 y podría relacionarse con el agravamiento de los síntomas y su comorbilidad con la depresión y alteraciones del sueño.

El objetivo de la presente investigación fue obtener evidencia de una posible alternativa terapéutica para el dolor disfuncional al generar diferentes grados de interacción farmacológica eficaz con la combinación producto natural-fármaco, tal como tipo supraaditivo o sinergismo de potenciación analgésica. Lo anterior, ya que estas dos sustancias, rutina y fluoxetina, pueden producir analgesia de manera individual, el primero como un producto natural de tipo flavonoide y el segundo como un fármaco inhibidor de la recaptura de serotonina utilizado en la clínica por sus efectos antidepressivos.

En la investigación se utilizó un modelo experimental de mialgia inducida por reserpina en ratas hembra ovariectomizadas para simular la afección de fibromialgia observada en la condición de menopausia en las mujeres, la cual como se mencionó exacerba el síndrome doloroso. Los resultados de las curvas de curso temporal obtenidas durante un periodo de observación de 4 h después de la administración de diferentes dosis del flavonoide rutina (30, 100, 300, 562 y 1000 mg/kg) o fluoxetina (2.5, 5 y 10 mg/kg) muestran las propiedades de tipo analgésico de ambas sustancias al reducir significativamente la hiperalgesia muscular y la alodinia táctil y térmica en forma dependiente de la dosis, pero sobre todo al producir sinergismo de potenciación con diferentes combinaciones de dosis subterapéuticas (la mejor proporción de fluoxetina:rutina fue 1:58). De tal manera que estos resultados dan pauta al diseño y uso de una composición farmacéutica que permita tratar síntomas de fibromialgia enfatizando su utilidad en la condición pre y postmenopausia con mayor probabilidad de evitar los efectos adversos de la medicación. De acuerdo con las propiedades fisicoquímicas de estas sustancias la composición farmacéutica podría ser diseñada para administración enteral o parenteral. Y puede estar en forma sólida, semisólida o líquida (por ejemplo, como comprimido, tableta, tableta dispersable, cápsulas, gel, gránulos para preparar una solución), o como solución oral (jarabe, emulsión, suspensión) o parenteral.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

07

CATEGORÍA BÁSICA

ANÁLISIS INMUNOLÓGICO Y EVOLUTIVO DE LOS VIRUS EMERGENTES Y RE-EMERGENTES: SARS-CoV-2, DENGUE Y ZIKA; COMO ESTRATEGIA PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS.

Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Dr en C. José Ángel Regla Nava

En la actualidad las infecciones ocasionadas por virus son muy frecuentes y en la gran mayoría de los casos se encuentran con una tendencia al alta. Las enfermedades recientes causadas por patógenos de los últimos años incluyen a: SARS-CoV-2, Virus de la Viruela Símica, Hepatitis Infantil Aguda de origen desconocido, Dengue, Zika entre otras.

En el presente trabajo nosotros mostramos cuales son diversos mecanismos moleculares e inmunológicos, por los cuales el virus del Dengue, Zika y SARS actúan en el huésped con el objetivo de diseñar vacunas candidatas para estos virus. La infección por el virus del Zika en los casos más graves ocasiona defectos congénitos, como la microcefalia en los neonatos o el Síndrome de Guillain-Barre en adultos. Las enfermedades emergentes y re-emergentes causadas por virus han causado enormes problemas de salud pública a nivel mundial, nacional y Estatal en los últimos años. Es por ello que es fundamental tener un mayor conocimiento sobre estos patógenos. Por lo tanto, el presente proyecto se ha centrado en analizar cómo el proceso evolutivo de estos virus puede evadir la respuesta inmunológica. Por ejemplo, los resultados de nuestro principal y último trabajo publicado como primer autor son reflejados en la prestigiosa revista (**Cell Reports, 2022**), publicación principal a evaluar en esta convocatoria. En esta mostramos que una mutación en el genoma del virus del Zika incrementa su transmisión y confiere un escape a la inmunidad protectora previa dada por la infección por el virus del Dengue. Las infecciones por Dengue en México. Por consiguiente, estos hallazgos obtenidos en el presente trabajo, abordando el contexto evolutivo e inmunológico son de gran impacto, ya que con ello nos permite crear estrategias para el desarrollo de vacunas candidatas para prevenir estas infecciones virales muy importantes en nuestro estado, y con ello poner a la ciencia en beneficio de la Sociedad.

En conclusión: el entendimiento de estos mecanismos durante el proceso de la infección virus-huésped, muestran la pauta para el objetivo final, que es el desarrollo de antivirales o vacunas seguras y eficaces, para la reducción o control de la propagación de estas enfermedades provocadas por virus. Además, cabe mencionar que entre más conocimiento tengamos de esta enfermedad; científicos, gobierno federal, pueden proporcionar mejores recomendaciones y/o medidas preventivas para el mejor control del Dengue, Zika y otras enfermedades respiratorias a población en general.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

08

CATEGORÍA CLÍNICA

EFFECTO DE LA TERAPIA COMBINADA ANTIOXIDANTE SOBRE LOS NIVELES DE LOS MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN HUMOR ACUOSO Y VÍTREO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

Universidad de Guadalajara

Dr en Farmacología Adolfo Daniel Rodríguez Carrizalez

M. en C. Diana Esperanza Arévalo Simental

M. en C. José Alberto Castellanos González

MCyP. Ricardo Raúl Robles Rivera

Dra. en C. Ana Karen López Contreras

La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más prevalente de la diabetes mellitus caracterizada por engrosamiento de la membrana basal endotelial capilar, reducción de pericitos, micro aneurismas, hemorragias, arrosamiento venoso, exudados y por último la formación de neovasos, característico de la retinopatía diabética proliferativa (RDP). Es una de las causas más frecuentes de ceguera entre adultos de en edad productiva en países desarrollados como en vías de desarrollo, y afecta aproximadamente a 4.2 millones de personas en todo el mundo. Previos estudios han demostrado que los pacientes. Estudios previos han demostrado que el estrés oxidativo (EO) juega un papel preponderante en el desarrollo de la RD, provocando daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y alteraciones de la actividad enzimática endógena de los agentes antioxidantes como Catalasa, superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) y con un aumento de niveles de marcadores oxidantes como lipoperóxidos (LPO) y óxido nítrico (ON) acorde a la severidad del daño retiniano. En la RD no existe un tratamiento médico estandarizado que evite la progresión del daño, por lo que se ha propuesto el uso de compuestos antioxidantes por vía oral que podrían disminuir la afección funcional y estructural causada por el EO en la retina, sin embargo, este efecto de la terapia no se ha valorado a nivel local, es decir, si tiene un impacto en los marcadores de EO a nivel de humor acuoso y humor vítreo. **Objetivo del estudio:** Evaluar el efecto del consumo de terapia combinada antioxidante sobre los niveles de los marcadores de estrés oxidativo en humor acuoso y humor vítreo de pacientes con Retinopatía Diabética Proliferativa. **Material y métodos:** **Tipo de estudio:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo. **Criterios de inclusión:** Se incluyeron pacientes masculinos o femeninos ≥ 18 años, con RDP que fueran a someterse a cirugía de vitrectomía en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde y que tuvieran cifras de presión arterial $<160/100$ mmHg, hemoglobina glucosilada $\leq 9\%$ y cifras de lípidos LDL <190 mg/dl y TGL <500 mg/dl. **Criterios de no inclusión:** Hipersensibilidad a los fármacos de intervención, presentar enfermedades concomitantes que incrementen el EO ya sean a nivel oftalmológico (catarata, glaucoma, degeneración macular y/o endoftalmitis) como sistémico (artritis reumatoide, síndrome de Sjörgen, infecciones de cualquier origen o proceso infeccioso) o a nivel cardiovascular (infarto agudo al miocardio, ictus, vasculopatía periférica severa). **Tamaño de la muestra:** Fue calculado con la fórmula para ensayos clínicos, utilizando la variable dependiente de capacidad antioxidante total (CAT) obteniendo una n de 28 pacientes por grupo, con un total de 56 pacientes puesto a que se trata de dos grupos de intervención. **Intervención:** Dos grupos, el primero recibió terapia combinada antioxidante (TCA) compuesta por un comprimido diario constituido por 180mg de vitamina C, 30mg de vitamina E, 20mg de zinc, 10mg de luteína, 4mg de astaxantina, 1mg de zeaxantina y 1mg de cobre durante dos meses comparado con placebo que se utilizó magnesio calcinado una vez al día por dos meses. **Variables:** Se determinó la actividad en humor vítreo y en humor acuoso de marcadores moleculares de estrés oxidativo: 8-isoprostanos (LPO), ON, CAT, SOD, catalasa y GPx. Como variables de desenlace secundario se midió la agudeza visual y la presión intraocular en subsecuentes visitas de seguimiento postquirúrgico y se consideran como variables intervinientes el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, el tiempo de evolución de la RD, el estado metabólico del paciente y tratamiento concomitante para la diabetes mellitus. **Universo de estudio:** Pacientes con Diabetes mellitus tipo II que presenten RDP que vayan a ser sometidos a vitrectomía, atendidos en el hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". La identificación de los casos se realizará en la consulta externa de oftalmología, con los parámetros de búsqueda para la captación de pacientes de acuerdo a los criterios de selección previamente establecidos, periodo de estudio: Julio 2019-Diciembre 2019. Los resultados de esta intervención se compararán con un grupo que funge como control histórico. **Resultados:** De 164 pacientes con RDP y con posibilidad de someterse a vitrectomía, 61 de ellos cumplieron con criterios de inclusión. Durante el periodo de intervención 4 tuvieron que ser eliminados por muestra insuficiente y 3 por falta de adherencia al tratamiento. Permanecieron 27 en cada grupo (27 sujetos con TCA y 27 sujetos expuestos a placebo). Las determinaciones basales se compararon con grupo control histórico. Los niveles en las tres matrices de LPO fueron significativamente más altos en el grupo que consumió la TCA que en el grupo que consumió el placebo lo mismo ocurrió en los niveles obtenidos tanto en humor acuoso como en humor vítreo ($p < 0.001$), comportamiento similar en el ON siendo significativas las diferencias en humor acuoso y humor vítreo. En el estudio control histórico en pacientes con RDP que no recibieron ningún fármaco los niveles de la CAT en sangre estuvieron por encima de lo reportado en controles sanos. Sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron la intervención farmacológica los niveles de la CAT presentaron un aumento significativo tras la administración de la TCA e incluso del placebo en comparación con el control histórico ($p < 0.0001$), pero también del grupo con TCA en comparación al grupo con placebo en las tres matrices biológicas estudiadas ($p < 0.001$). **Conclusiones:** Si bien en este estudio fase II es posible observar que el consumo de TCA por vía oral incrementa los niveles de la CAT en el humor vítreo y en el humor acuoso de los pacientes sometidos a vitrectomía, lo que posibilita que el aumento en el tiempo de consumo de agentes antioxidantes orales podría coadyuvar al manejo clínico de la Retinopatía Diabética desde etapas previas a la entidad proliferativa, lo que conllevaría a reducir los desenlaces asociados a discapacidad visual y/o ceguera.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

09

CATEGORÍA CLÍNICA

EFFECTO DEL COLÁGENO POLIMERIZADO TIPO I SOBRE LA HIPERINFLAMACIÓN DE PACIENTES AMBULATORIOS ADULTOS CON COVID-19 SINTOMÁTICO: UN ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO Y CONTROLADO CON PLACEBO.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Janette Furuzawa Carballeda, MSc, PhD

Silvia Méndez Flores, MD, PhD

Ángel Priego Ranero, MD

Daniel Azamar Llamas, MD

Héctor Olvera Prado, MD

Kenia Ilian Rivas Redonda, MD

Eric Ochoa Hein, MD, PhD

Mario E. Rendón Macías, MD, PhD

Andric Perez Ortiz, MD, PhD

Estefano Rojas Castañeda, MD

Said Urbina Terán, MD

Luis Septién Stute, MD

Thierry Hernández Gilsoul, MD, PhD

Adrián Andrés Aguilar Morgan, MD

Dheni A. Fernández Camargo, MD, PhD

Elizabeth Olivares Martínez, PhD

Diego F. Hernández Ramírez, PhD

Gonzalo Torres Villalobos, MD, PhD



Antecedentes. Aunque la dexametasona está aprobada para el tratamiento de la hiperinflamación de pacientes hospitalizados con COVID-19, los pacientes no hospitalizados no se benefician de esta terapia.

Objetivos y métodos. Este ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo evaluó la seguridad, la eficacia y el efecto de la administración intramuscular de colágeno polimerizado tipo I (PTIC) en la hiperinflamación, la saturación de oxígeno (pSO₂) y la mejoría de los síntomas en pacientes ambulatorios adultos sintomáticos de COVID-19. Ochenta y nueve pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19 se incluyeron del 31 de agosto al 7 de noviembre de 2020 y se siguieron durante 12 semanas. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 1,5 ml de PTIC días (n = 45) o placebo (n = 44) por vía intramuscular cada 12h durante 3 días y luego cada 24h durante 4 días. El criterio de mejoría primaria incluyó la reducción de al menos el 50% en la concentración sérica de IP-10 en comparación con el valor inicial. Los criterios secundarios de mejoría incluyeron la pSO₂ >92% sin oxígeno suplementario y la reducción en la duración de los síntomas.

Hallazgo principal. Ochenta y siete/89 (97,8%) pacientes fueron incluidos en el análisis con intención de tratamiento; 37 (41,6%) eran hombres y la edad promedio fue de 48,5±14,0 años. Los niveles de IP-10 disminuyeron un 75% en el grupo PTIC y un 40% en el grupo placebo vs. la basal. Los niveles de IL-8 (44%, P = 0,045), M-CSF (25%, P = 0,041) e IL-1Ra (36%, P = 0,05) también disminuyeron en el grupo PTIC vs. la basal. La pSO₂ >92% se alcanzó por 40/44 (90%), 41/42 (98%) y 40/40 (100%) de los participantes tratados con PTIC a los 1, 8 y 90 días post- tratamiento vs. 29/43 (67%), 31/39 (80%) y 33/37 (89%) del grupo placebo (P = 0,001). El modelo de falla acelerada en el tiempo mostró que los pacientes tratados con PTIC mejoraban la pSO₂ 2,70 veces más rápido (P<0,0001) que el placebo. La duración de los síntomas en el grupo PTIC se redujo en 6,1±3,2 días vs. a placebo. No se observaron diferencias en los efectos adversos entre los grupos.

Importancia. El tratamiento PTIC reguló a la baja los niveles de IP-10, IL-8, M-CSF e IL-Ra debido a la disminución de la fosforilación de STAT-1, lo que podría explicar el efecto PTIC en la mayor proporción de pacientes con pSO₂ ≥92% y una duración más corta de los síntomas vs. al placebo.

Identificador de ClinicalTrials.gov de REGISTRO DE PRUEBA: **NCT04517162**

PALABRAS CLAVE

Enfermedad sintomática por coronavirus (COVID-19), colágeno polimerizado tipo I, seguridad y eficacia, hiperinflamación.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

10

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

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

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Dr. Jesús Campos García

Dra. Laura Hernández Padilla

M.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 cardíacas 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 neoplásicas. 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 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 de 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 cáncer cérvico-uterino. 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 involucradas en el fenómeno del cáncer. 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 mayor al 50% en el tamaño de los tumores implantados. Los valores sanguíneos de marcadores tumorales como la lactato deshidrogenasa (LDH) fueron significativamente revertidos en los ratones sujetos al tratamiento. 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 HIF1 α ; 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 de los CDPs-PA hace posible considerarlos como 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 a nivel pre-clínico en el Hospital Infantil de Morelia, Michoacán, México; donde se pretenderá evaluar su potencial como droga anti-neoplásica.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

12

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN, OPTIMIZACIÓN Y EVALUACIÓN *in vivo* DE NANOPARTÍCULAS DE COPOLÍMERO DE ÁCIDO METACRÍLICO/ETIL ACRILATO CARGADAS CON GLIBENCLAMIDA PARA SU ADMINISTRACIÓN ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO II

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán - UNAM

Dr en C. Químicas José Juan Escobar Chávez

Doctor en Ciencias Quimicobiológicas Omar Rodrigo Guadarrama Escobar

Doctor en Ciencias Biológicas y de la salud Pablo Serrano Castañeda



Anteriormente la DMT2 era considerada una enfermedad de ricos y ancianos. En cambio, hoy en día se ha arraigado en los países en desarrollo, puesto que en los últimos años más del 80% de las muertes causadas por esta enfermedad se han registrado en países de ingresos bajos y medios. Además, se calcula que su tasa de morbilidad aumentará en todo el mundo y en particular en los países en desarrollo. El control de la glucemia es de causa multifactorial, se debe mejorar el acceso y la calidad con la que se atiende a este grupo de pacientes e intentar así una mejor adherencia al tratamiento y con ello lograr una menor incidencia de complicaciones secundarias a la enfermedad. Las nanopartículas se han utilizado como los vehículos de administración de fármacos especialmente por sus características como: excelente capacidad de endocitosis, alta capacidad de encapsulamiento y liberación para un amplio rango de agentes terapéuticos. Otro punto a favor es que estos sistemas pueden ser elaborados a partir de una gran cantidad de materiales incluyendo polímeros (nanopartículas poliméricas), lípidos (liposomas y nanopartículas lipídicas), virus (nanopartículas virales) e incluso compuestos organometálicos (nanotubos).

Las nanopartículas de copolímero del ácido metacrílico de etil-acrilato (Kollicoat MAE 100P) fueron en este proyecto una innovación interesante, ya que no habían sido utilizadas para encapsular un antidiabético como glibenclamida. Estas fueron preparadas usando la técnica de desplazamiento de solvente. Las variables independientes seleccionadas y estudiadas para su preparación fueron la relación fármaco/polímero, la concentración de tensoactivo, el aceite de ricino hidrogenado polioxi 40 (Kolliphor RH-40), el volumen de agua añadido, el tiempo y velocidad de agitación, mientras que el tamaño, el PDI, potencial zeta y la eficiencia de encapsulamiento fueron las variables de respuesta analizadas. Se realizó un diseño de experimentos que consistió en dos fases, un primera mediante un diseño de cribado, que permitió establecer las variables independientes con significancia estadística y descartar aquellas que no, para posteriormente realizar la segunda fase que consistió en la optimización del proceso de elaboración de nanopartículas. La formulación óptima se caracterizó fisicoquímicamente a través de las variables dependientes tamaño, PDI, potencial zeta, eficiencia de encapsulamiento y perfiles de liberación. Asimismo, se realizaron pruebas *in vivo* en ratas Wistar previamente inducidas con diabetes mediante la administración de estreptozotocina (STZ) (45mg/kg). Una vez determinada la hiperglicemia en las ratas, se les administró una suspensión de nanopartículas cargada con glibenclamida (0.9mg), mientras que a otro grupo se le administró tabletas de glibenclamida (5mg). Se detectaron niveles de glucosa en la sangre obtenida por punción de la vena de la cola utilizando un glucómetro digital y tiras reactivas. La formulación óptima de nanopartículas obtuvo un tamaño de 18.98 +/- 9.14nm con un PDI de 0.37085 +/- 0.014 y una potencial zeta de -13.7125 +/- 1.82mV, la eficiencia de encapsulamiento fue de 44.5%. El modelo *in vivo* demostró un efecto significativo ($p < 0.05$) al disminuir los niveles de glucosa en sangre entre el grupo administrado con nanopartículas cargadas con glibenclamida y el grupo administrado con tabletas en comparación con el grupo de individuos no tratados. Se demostró que la formulación óptima de las nanopartículas posee las características fisicoquímicas apropiadas para servir como vehículo alternativo para la administración de glibenclamida, además, la prueba *in vivo* expuso la eficacia de las nanopartículas de copolímero del ácido metacrílico de etil-acrilato cargadas con glibenclamida para reducir los niveles de glucosa en sangre.

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.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

17

CATEGORÍA BÁSICA

LA INGESTA DE FIBRA PREVIENE EL DETERIORO COGNITIVO AL MODULAR LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SUS PRODUCTOS METABÓLICOS, EN UN MODELO MURINO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

CINVESTAV

Dra. Claudia Pérez Cruz
Dr. Jaime García Mena
Dr. Daniel Cuervo Zanatta

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno crónico neurodegenerativo caracterizado por un deterioro cognitivo y progresivo relacionado con la edad. En pacientes con EA se observa una neuroinflamación, caracterizada por una astrogliosis reactiva vinculada con incrementos en el metabolismo glucolítico de los astrocitos. Estudios clínicos han mostrado que la ingesta de dietas a base de alimentos funcionales disminuye la incidencia de la EA. En pacientes con EA se observa una microbiota intestinal (MI) desbalanceada en comparación con sujetos control de la misma edad. Los fructanos de agave son prebióticos capaces de favorecer la generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) tras su fermentación por las bacterias intestinales. Los AGCC pueden llegar al cerebro y ser utilizados como sustrato energético por los astrocitos. Por lo tanto, el interés de este trabajo fue determinar si la ingesta de una dieta rica en fibra soluble (fructanos) promovería la producción de AGCC por las bacterias intestinales y disminuiría la activación astrocítica en el cerebro de ratones transgénicos para el EA. Ratones macho silvestres (WT) y transgénicos para la EA (Tg) de 4 meses de edad fueron alimentados con una dieta control (C), una dieta rica en fructanos (F), o dieta con fructanos y antibióticos disueltos en agua (F-Abx), en todos los casos durante 8 semanas. Se determinaron los niveles de ansiedad, memoria de trabajo y memoria espacial, además de cambios en la microbiota intestinal, producción de AGCC, neuroinflamación y agregación amiloide en el cerebro. Los resultados indican que ratones Tg-C presentan mayores niveles de propionato pero menores de butirato en heces, en comparación con ratones WT-C. La ingesta de F generó un incremento significativo en los niveles de butirato, asociado con mejoras a nivel cognitivo. Así mismo la ingesta de fructanos disminuyó la neuroinflamación, mejoró la integridad intestinal y disminuyó los niveles de lipopolisacárido (LPS) en plasma. El tratamiento con Abx abolió los efectos benéficos de los fructanos, indicando que el mecanismo de acción es mediado por la acción de las bacterias intestinales tras la fermentación de la fibra. Por otra parte, se evaluó el efecto de los AGCC en cultivos primarios de astrocitos. El propionato generó un incremento en el perfil glucolítico, mientras que el butirato favoreció un estado metabólico más quiescente. En conclusión, nuestros resultados indican que la disbiosis intestinal en ratones Tg genera un desbalance en la producción de AGCC, siendo que el propionato incrementa la activación astrocítica y la neuroinflamación, mientras que el butirato mantiene una tasa metabólica estable, lo cual puede asociarse con mejoras significativa en la función cognitiva y una menor neuroinflamación. La ingesta de fructanos de agave podría representar una estrategia terapéutica para evitar el desarrollo de demencias asociadas con una disbiosis intestinal.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

18

CATEGORÍA BÁSICA

FÁRMACOS DISEÑADOS EN MÉXICO ENFOCADOS A PROBLEMAS DE SALUD NACIONAL COMO HIPERTENSIÓN, CÁNCER, PARASITOSIS, EPILEPSIA Y COVID19.

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano

Dra. Ana María Velázquez Sánchez

Dr. Víctor Hugo Vázquez Valadez

Dr. Fernando Alba Hurtado

Dra. María Guadalupe Prado Ochoa

En nuestro país existen una serie de necesidades que ataquen los problemas de salud pública, específicamente en enfermedades como las cardíacas, cáncer y ahora con la pandemia de COVID19, sin dejar a un lado las parasitosis en humanos y en animales. Nuestro grupo de se enfocó desde 1990 a iniciar una línea de investigación que se enfocara al Diseño de Moléculas con actividad biológica de manera específica al tratamiento de esas enfermedades. Para ello se utilizaron los recursos de nuestra institución, además de la colaboración de colegas en otras instituciones que han creído en este esfuerzo, como del Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Cardiología el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y el CINVESTAV, para desde la concepción de las moléculas virtualmente, pasando por la síntesis, caracterización estructural, llevarlas a las pruebas preclínicas para confirmar su efectividad contra esos padecimientos. Sin duda alguna, este esfuerzo, nos ha permitido mostrar a la sociedad la importancia de la investigación científica, principalmente de nuestra *alma mater*.

De manera particular nos referiremos a los padecimientos que involucran esta propuesta, que señalar, se encuentra vigente a la fecha.

a) Enfermedades Cardiovasculares. - De acuerdo con la OMS, éstas se han mantenido como la principal causa de muerte a nivel mundial durante los últimos 20 años, representando el 16% del total de las muertes a nivel mundial y en lo que se refiere a nuestro país con datos del INEGI 2020 se tiene la cifra de 20.8% de las muertes registradas.

b) Cáncer. - A nivel mundial, este tipo de padecimientos en sus diferentes modalidades se encuentra en la 6ª causa de muerte, mientras que en nuestro país es la cuarta registrándose en promedio entre 2019 y 2020 al 10% de las defunciones totales de acuerdo con el INEGI, siendo el género femenino con una ligera mayor mortalidad que en los hombres 51% contra 49%, respectivamente.

c) CoVid19.- Sin duda se ha convertido en la segunda causa de los decesos tanto a nivel mundial como en nuestro país, y creo que los que nos dedicamos a este campo, fue una oportunidad para enfocar nuestro esfuerzo a la búsqueda de antivirales, con recursos muy limitados, pero con la convicción de contribuir con un granito de arena y con la esperanza que parte de nuestros resultados, sirvan en su momento para proponer, como ya lo hicimos como posibles agentes antiCOVID19.

d) Parasitosis. - Este es otro padecimiento común en la población humana, pero también es un problema en la industria ganadera, y los esfuerzos se centraron, en ésta última, de manera específica contra la garrapata, que representa un problema en este sector ya que afecta al ganado, mermando económicamente a la producción ganadera.

e) Epilepsia. - Enfermedad crónica limitante.

Como se puede observar, hemos y seguiremos trabajado en encontrar moléculas bioactivas, que en su momento sean alternativas terapéuticas para el tratamiento de estos padecimientos. Cabe mencionar que el nivel tres de ellos es de TRL3 y se han publicado artículos con resultados de los fármacos tanto *in vitro* como *in vivo*, y con respecto el tema de COVID19, se encuentra en la fase de pruebas de actividad biológica en la Universidad de Montreal, Canadá y la Secretaria de Relaciones Exteriores del Gobierno Mexicano, aprobó para el periodo 2022-2023 un proyecto de colaboración con la contraparte canadiense en el diseño de antivirales. Así mismo nos encontramos en la fase inicial con el diseño de nuevos y/o reposicionamiento de fármacos contra epilepsias relacionada con canales de calcio.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

21

CATEGORÍA BÁSICA

EL ESTRADIOL PROMUEVE LA PROGRESIÓN DEL GLIOBLASTOMA AL INDUCIR LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA.

Facultad de Química, U.N.A.M. e Instituto Nacional de Perinatología

Dr. Ignacio Camacho Arroyo

M. en C. Ana María Hernández Vega

Los glioblastomas (GBs) son los tumores cerebrales malignos más frecuentes y agresivos en el ser humano debido a su alta capacidad de proliferación, infiltración al tejido cerebral adyacente, inducción de necrosis y angiogénesis, resistencia a la apoptosis, inestabilidad genómica, resistencia a la terapia y recurrencia. Se derivan de las células gliales, progenitoras gliales o células troncales cancerosas presentes en el sistema nervioso central. Hasta el momento, no se cuenta con una terapia eficaz que aumente el tiempo y la calidad de vida de los pacientes que presentan un GB, cuya esperanza de vida promedio es de aproximadamente 15 meses, por lo que representa el cáncer cerebral con el peor pronóstico en los seres humanos. Un evento fundamental en la progresión de los GBs, particularmente en su diseminación en el cerebro, es la transición epitelio-mesénquima (TEM), la cual es un proceso de reprogramación celular en donde las células epiteliales adquieren un fenotipo mesenquimal con capacidades migratorias e invasivas. Diversos estudios han logrado identificar a los posibles factores que participan en la origen, mantenimiento y avance de los GBs. Se ha reportado que el estradiol (E2), una hormona esteroide que participa en la regulación de múltiples funciones, contribuye al mantenimiento y progresión de los GBs ya que induce proliferación celular y la expresión de genes involucrados en la progresión tumoral. En otros tipos de cáncer, se sabe que el E2 induce la TEM. Sin embargo, se desconoce si el E2 regula la TEM, así como la migración e invasión en células derivadas de GBs humanos, por lo que en este trabajo, a través de diferentes estrategias metodológicas (cultivo celular, análisis morfológico, de cierre de herida, invasividad, inmunofluorescencia, Western blot, RT-qPCR, estudio bioinformático) investigamos el papel del E2 en dichos procesos. A través de un análisis bioinformático, encontramos que los pacientes cuyas biopsias de GBs exhiben una mayor expresión de los dos subtipos de receptores intracelulares a estrógenos (ER), presentan un peor pronóstico y un tiempo de vida más corto. Asimismo, la expresión de los ER fue mayor en los GBs de tipo mesenquimal, que son los más agresivos. Observamos la expresión de los receptores intracelulares a E2 (RE- α y RE- β) a nivel del gen y de la proteína en 4 líneas celulares provenientes de GBs humanos. Posteriormente, encontramos que el E2 mediante la activación del RE- α indujo la TEM en células de GB ya que modificó la morfología celular, que transitó de un fenotipo epitelial a uno mesenquimal, cambió la disposición de los filamentos de actina e incrementó la expresión de marcadores mesenquimales de la TEM como la vimentina y la N-cadherina. De manera muy interesante, el E2 indujo una TEM de tipo parcial, ya que también aumentó la expresión de algunos marcadores epiteliales, lo cual es un fenómeno que se ha observado últimamente en diferentes modelos sobre el estudio de la TEM. Además, encontramos que el E2 también a través del RE- α , promovió la migración y la invasión de las células de GB. Los hallazgos obtenidos en este trabajo sugieren que el E2 promueve la progresión de los GBs a través de la inducción de la TEM y de la migración e invasión celulares, y contribuyen a la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la malignidad de los GB y a su vez, al desarrollo de estrategias para el tratamiento de los mismos.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

22

CATEGORÍA BÁSICA

METFORMINA EXACERBA EL EFECTO CITOTÓXICO DE AFATINIB, MEDIANTE LA REGULACIÓN A LA BAJA DE LA SEÑALIZACIÓN DE EGFR, EMT Y GLUCÓLISIS EN CÉLULAS DE CÁNCER DE PULMÓN CON MUTACIONES EN EL GEN DE EGFR.

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Pedro Alonso Barrios Bernal

Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

Dra. Norma Yanet Hernández Pedro

Dr. Mario Orozco Morales

Dr. José María Lucio Lozada



En años recientes el cáncer de pulmón (CP) se ha reposicionado a nivel mundial como la neoplasia con mayor incidencia reportada en ambos sexos, siendo la causa principal de muerte por cáncer en sexo masculino. El alto grado de complejidad molecular por el que está caracterizada esta neoplasia, fomentó la creación de terapias dirigidas hacia diversas moléculas clave que suelen estar alteradas. Dentro de estas moléculas, podemos localizar al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como uno de los más importantes debido a su alta frecuencia de alteraciones que oscila entre el 35-40% de pacientes no fumadores y sus capacidades como promotor de cáncer pulmonar. En respuesta a esto, se han desarrollado diferentes tratamientos inhibitorios dirigidos a dicha molécula dentro de los cuales destacan los anticuerpos monoclonales y los inhibidores tirosin-cinasa (TKIs) de EGFR. Sin embargo, diversos mecanismos de resistencia como transición epitelio-mesénquima (TEM), alteraciones metabólicas y sobreexpresión de otros receptores de membrana se presentan a 6 meses de iniciada la terapia con TKIs en aproximadamente el 50% de pacientes, por lo que ciertos medicamentos como la metformina se han reposicionado como posibles tratamientos para abatir esta resistencia.

En el presente trabajo nos dimos a la tarea de analizar el efecto de la combinación afatinib-metformina en líneas celulares de cáncer de pulmón, así como algunos de los posibles mecanismos moleculares que se ven modificados por este tratamiento.

Métodos.

Para este trabajo se utilizaron 3 líneas celulares de adenocarcinoma de pulmón con diferente estado mutacional de EGFR; A549, H1975 y HCC827. Las células se expusieron a concentraciones IC15 de metformina y concentraciones variables de afatinib acorde a cada línea celular, los tratamientos se administraron como unidrogas y en combinación. Se evaluó la viabilidad celular por el ensayo MTT, inducción de apoptosis con el ensayo de Anexina V mediante citometría de flujo, el porcentaje de EGFR en membrana fue evaluado a través de citometría de flujo. La expresión de marcadores de EMT, vía de señalización de EGFR, ruta glucolítica y subunidades de fosforilación oxidativa (FOSFOX) fueron evaluados por western blot. Finalmente, la asimilación de glucosa y la secreción de lactato fueron evaluados por colorimetría.

Resultados.

Con base en el ensayo MTT para citotoxicidad inducida por el tratamiento combinado afatinib-metformina, los resultados develaron comportamiento sinérgico en las tres líneas celulares, siendo la línea A549 la que presentó mayor sinergia, de igual forma no se encontró algún tratamiento que reportara comportamiento antagónico. El ensayo de apoptosis corroboró los resultados encontrados previamente en citotoxicidad, mostrando mayor inducción de apoptosis con la combinación. El análisis de expresión de EGFR en membrana, mostró diferencias estadísticamente significativas con los tratamientos que incluyen metformina en las líneas celulares con baja afinidad por afatinib. Los análisis de western-blot revelaron una notable inhibición de la vía de señalización de EGFR cuando metformina es añadida al tratamiento, esto se asoció con una regulación a la baja de los marcadores de TEM y un incremento del marcador epitelial E-cadherina. De igual forma, se observó reducción del fenotipo glucolítico y una tendencia al aumento de marcadores FOSFOX.

Conclusión.

Se observó una alta sensibilización al tratamiento con afatinib cuando se añade metformina en las 3 líneas celulares, esto se asoció con la disminución en marcadores de TEM y glucólisis, que son importantes promotores del desarrollo de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

24

CATEGORÍA BÁSICA

QUINACRINA, UN FÁRMACO ANTIMALÁRICO CON GRAN ACTIVIDAD INHIBIENDO LA REPLICACIÓN VIRAL DE SARS-COV-2 *in vitro*.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Dr. Mario Orozco Morales

Dra. Verónica Pérez de la Cruz

Dr. Benjamín Pineda Olvera

La Quinacrina (Qx), es una molécula usada como antimalárico, que ha mostrado actividad antineoplásica, antipríónica y antiviral. La actividad antiviral más relevante de Qx se encuentra relacionada a su habilidad de incrementar el pH en organelos ácidos, disminuyendo la actividad enzimática viral y así impidiendo su ingreso a la célula, además de la capacidad que tiene de unirse al ADN y ARN viral. Adicionalmente, Qx ha sido usada como una molécula inmunomoduladora en lupus cutáneo eritematoso y varias enfermedades reumatológicas, a través de la inhibición de la fosfolipasa A2 modulando así la respuesta Th1/Th2. El objetivo de este estudio fue evaluar el potencial efecto antiviral de Qx contra la infección por el virus denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2 (SARS-CoV-2) en células Vero E6. La citotoxicidad de Qx sobre las células Vero E6 fue determinada por el ensayo de MTT. Posteriormente, células Vero E6 fueron infectadas con SARS-CoV-2 a diferentes multiplicidades de infección (MOIs) de 0.1 y 0.01 en presencia de Qx (0-30 μM) para determinar la mitad de la concentración máxima efectiva (EC_{50}). Después de 48 h, el efecto de Qx contra SARS-CoV-2 fue evaluado por citotoxicidad viral y por el número de copias virales, lo anterior fue determinado por RT-PCR en tiempo real digital (ddRT-PCR). Adicionalmente, microscopia electrónica y confocal de las células Vero E6 infectadas y tratadas con Qx fue estudiado. Nuestros datos mostraron que Qx reduce la replicación del virus SARS-CoV-2 y la citotoxicidad viral, aparentemente por la inhibición del ensamblaje viral, como fue observado por las imágenes ultraestructurales, sugiriendo que Qx puede ser un fármaco potencial para posteriores estudios clínicos contra la infección de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19).



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

25

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

PANDEMIA COVID-19: DESAFÍOS EN LA RECONVERSIÓN DE LABORATORIOS PARA SU DIAGNÓSTICO.

**Laboratorio Nacional LANSEDI-FarBiotec (CONACYT) Sede Innbiogem, S.C.
Laboratorios Columbia, CDMX**

Dr. Hugo Alberto Barrera Saldaña
M en C. Carolina Rivera Santiago
LBG. Raúl Rodríguez Palacios



Antecedentes: La COVID-19 fue diagnosticada en México ya para febrero de 2020. A pesar de que las autoridades sanitarias no percibieron entonces el valor de las pruebas de detección viral, nosotros anticipamos su demanda. **Objetivo:** Desarrollar un servicio de diagnóstico molecular expedito del SARS-CoV-2 a través de la implementación de protocolos estandarizados para el muestreo de bioespecímenes, su transporte, su resguardo en biobanco, su validación preanalítica y sus análisis con pruebas de ácido nucleico (NATs).

Material y métodos: En su mayoría hisopados nasofaríngeos, pero también orofaríngeos recolectados en un medio de transporte especial, fueron las bioespecímenes a partir de las cuales se purificaron los ácidos nucleicos, (preponderantemente el RNA), de forma manual o automática. La presencia del genoma de RNA viral en ellos se determinó mediante el uso de estuches o kits comerciales de detección del SARS-CoV-2 (basados en la transcripción reversa [RT, del inglés Reverse Transcription] acoplada a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *Polymerase Chain Reaction*) en tiempo real. Las mejoras en la velocidad y confiabilidad del procesamiento del laboratorio resultaron de la semiautomatización de los procesos de laboratorio y la adopción de un sistema de control de calidad, respectivamente.

Resultados: Los ácidos nucleicos (preferentemente el RNA) purificados, ya sea manual o automáticamente, fueron validados por caracterización espectrofotométrica preanalítica. La purificación automatizada fue menos propensa a la contaminación y redujo el tiempo de procesamiento. Las preferencias para los seis kits de RT-PCR evaluados, según su conveniencia, especificidad, sensibilidad y consumo de tiempo y material, resultaron, en orden de preferencia: RIDA Gene o Viasure, Vircell, Light Mix, 1 Copy y Logix Smart.

Conclusiones: Rediseñar en medio de la emergencia sanitaria las áreas y actividades de trabajo de los laboratorios, el equipo, los flujos de personal y material, capacitaciones de las habilidades del personal y enfatizar en exceso las salvaguardas de bioseguridad, fueron los principales desafíos encontrados. La adopción de un sistema de gestión de la calidad, la introducción de la automatización de los procesos y el trabajo en estrecha colaboración con las autoridades sanitarias, fueron los factores clave para nuestro éxito.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

26

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

USO POTENCIAL DE NANOESPONJAS DE CARBONO DOPADAS CON NITRÓGENO COMO ACARREADORES PARA EL TRATAMIENTO DE GLIOMA MALIGNO.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dra. Alelí Salazar Ramiro

Dra. Verónica Pérez de la Cruz

Dr. Emilio Muñoz Sandoval

Dr. Benjamin Pineda Olvera

Dra. Anabel Jiménez Anguiano

El glioblastoma es el tumor cerebral más agresivo con una media de supervivencia de 14 meses. El único tratamiento aprobado por la FDA para la liberación tópica de la carmustina es el Gliadel. Sin embargo; su uso ha sido asociado con efectos adversos severos, principalmente provocados por un efecto de masa. Las esponjas de carbono dopadas con nitrógeno (N-CNSs) son un nuevo tipo de nanomaterial que exhiben alta biocompatibilidad, y son capaces de cargar grandes cantidades de drogas hidrofóbicas, reduciendo la cantidad de acarreadores. Este estudio evaluó el uso de N-CNSs como un potencial acarreador de carmustina utilizando líneas celulares de glioma maligno. Las N-CNSs fueron caracterizadas por un análisis de rastreo de nanopartículas y microscopía electrónica de transmisión. La biocompatibilidad de las N-CNSs fue determinada en células de glioma y en astrocitos primarios. Posteriormente, las N-CNSs fueron cargadas con carmustina (1:10 p/p) y la eficiencia de la droga y de liberación, así como la inducción de citotoxicidad fueron determinadas. Las N-CNSs presentaron una distribución de tamaño homogénea formada por nanotubos y sin inducir citotoxicidad a concentraciones por debajo de los 40 µg/mL. Las N-CNSs cargadas con carmustina exhibieron una cinética de liberación de carmustina continua con una liberación máxima a las 72 horas. El efecto citotóxico de las N-CNSs cargadas con carmustina fue similar al de la carmustina sola. Los resultados demostraron que las N-CNSs son nanoestructuras biocompatibles que podrían ser usadas como acarreadores para la carga tumoral de grandes cantidades de agentes quimioterapéuticos.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

27

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

LACTATO INTRACELULAR INDUCE APOPTOSIS Y AUMENTA LA SOBREVIDA DE RATAS CON GLIOMA MALIGNO ORTOTÓPICO.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

Dr. Benjamín Pineda Olvera

Dr. Francisco Javier Sánchez García

Dr. Víctor Chavarría Yañez

Dra. Verónica Pérez de la Cruz

Dra. Aleli Salazar Ramiro

La reprogramación metabólica es un distintivo común de la mayoría de los tumores sólidos, incluido el glioblastoma, y representa un potencial blanco terapéutico. El glioblastoma es una forma agresiva de tumor cerebral derivado de la glía con una media de supervivencia de 14 meses a pesar de los enfoques terapéuticos multimodales. El lactato tiene un papel preponderante en el microambiente tumoral, además de ser una fuente de carbono puede desempeñar diversas funciones al ser liberado al ambiente extracelular, impactando directamente la dinámica tumoral, modelando su capacidad proliferativa, invasividad, angiogénesis e incluso evasión de la respuesta inmune antitumoral. El metabolismo preponderante en estas células tumorales es la glucólisis, lo que conlleva la producción de grandes cantidades de ácido láctico, el cual debe ser expulsado al espacio extracelular para que las células tumorales mantengan el pH intracelular fisiológico que es ligeramente alcalino, así como su fenotipo glucolítico. Con la intención de producir un desbalance metabólico, nosotros producimos y caracterizamos nanopartículas de sílice mesoporosas con capacidad de liberar grandes cantidades de lactato intracelular y evaluamos la internalización celular, actividad metabólica, modificación del pH extracelular, inducción de apoptosis, peroxidación lipídica y estrés celular. Finalmente, se evaluó la eficacia terapéutica en modelo *in vivo* de glioma maligno ortotópico analizando la mediana de supervivencia. El tratamiento de las células tumorales indujo un aumento de granularidad celular y cambios ultraestructurales en relación con la presencia de nanopartículas en su interior. Además, la liberación de lactato intracelular provocó la apoptosis de las células de glioma C6 tratadas induciendo la muerte del 58% de las células tratadas con la consecuente acidificación del medio extracelular. Adicionalmente, la liberación de lactato intracelular provocó un aumento en la expresión de la proteína de choque térmico HSP-70 como consecuencia del estrés celular generado. En los ensayos *in vivo*, el tratamiento con nanopartículas de sílice cargadas con lactato demostró eficacia terapéutica al aumentar al triple la mediana de supervivencia de las ratas portadoras de gliomas malignos ($p=0,005$).

Estos resultados sugieren que las nanopartículas de sílice cargadas con lactato son una potencial herramienta terapéutica para alterar el metabolismo tumoral promoviendo el estrés celular y apoptosis de células de glioma maligno.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

28

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

NANOCOMPOSITOS CARGADOS CON FELODIPINO PARA TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN POR INHALACIÓN; CARACTERIZACIÓN, FORMULACIÓN Y BIOEVALUACIÓN.

Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Dr. Sergio Alcalá Alcalá

cDra. Isabel Cruz Zazueta

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud a nivel mundial, siendo la hipertensión arterial (HTA) una de las principales afecciones. De acuerdo con la OMS, la HTA es el factor número 1 de riesgo de muerte por cardiopatías, con 1,280 millones de adultos entre 30 y 79 años que la padecen; en México, uno de cada cuatro adultos la padecen. El desapego de los pacientes al tratamiento mantienen un alto índice de pacientes no controlados. Actualmente, todos los medicamentos para tratar la HTA son presentaciones orales, con las que el fármaco no siempre alcanza concentraciones efectivas en sangre, lo que hace vulnerable el tratamiento, ya que la población principalmente afectada manifiesta incomodidad, olvido o dificultad para tomar los medicamentos prescritos. Recientemente, la vía de administración pulmonar de fármacos ha llamado la atención para tratar enfermedades sistémicas, debido a las ventajas que la ruta presenta, como una gran área de absorción (~140 m²), alta irrigación, facilidad y seguridad en la administración, lo que ha resultado en la aprobación de la insulina inhalada para tratar la diabetes mellitus. Las formulaciones para inhalación deben desarrollarse como sistema multiparticulados con un rango específico de diámetro promedio (MMAD de 0.5 a 3 µm) para asegurar la deposición de las partículas en zonas bajas de los pulmones y permitir con ello un efecto sistémico por absorción alveolar, así mismo, existen retos a vencer, como es el rápido aclaramiento, la carencia de una liberación prolongada y la bioacumulación. Es por lo anterior, que en este proyecto se conceptualizó, diseñó, manufacturó, formuló y evaluó un nuevo sistema de liberación multiparticulado de administración pulmonar para felodipino, un fármaco antihipertensivo de baja biodisponibilidad oral (~15%), teniendo como metas un determinado tamaño de partícula que fue controlado por ingeniería de partículas, un control en la cantidad y velocidad para disponer el fármaco en el organismo, y como enfoque el uso de otra ruta de administración que favorezca la eficacia del tratamiento.

Este novedoso sistema se desarrolló como un composito (sistema formado por dos o más materiales o estructuras perfectamente identificables) que combina nanopartículas de ácido poli(láctico-co-glicólico) o PLGA que son encapsuladas en una matriz mucoadhesiva de poli(metil vinil éter-co-anhídrido maleico) o PVM/MA para alcanzar un sistema micronizado, que tiene un tamaño promedio de 1 µm, el cual es adecuado para la administración pulmonar, con liberación sostenida y tiempo de residencia extendido en el pulmón debido a las propiedades de mucoadhesión. Los nanocompositos se formularon con lactosa inhalable como polvo seco para inhalación (DPI). Se realizaron estudios de eficacia *in vitro* (cinética de liberación del fármaco, propiedades mucoadhesivas y aerodinámicas). La eficacia *in vivo* se evaluó administrando la formulación optimizada por vía pulmonar en ratas hipertensas. Los compositos (FEL-PLGA-PVM/MA) obtenidos, de 1.1 ± 0.08 µm, mostraron una alta eficiencia de encapsulación del felodipino (>95%), una liberación prolongada del fármaco y propiedades mucoadhesivas durante la interacción con mucinas. Las densidades aparente y compactada de los DPI fueron de 0.08 a 0.13 g/mL y de 0.18 a 0.30 g/mL, respectivamente, con diámetros de masa media aerodinámicos (MMAD) en un rango de 1.29 a >12.0 µm; características que son ideales para la aerosolización de la formulación. Después de la administración pulmonar se observó una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica en las primeras 3 h, de -9.0 ± 1.3 % y -13.9 ± 3.3 %, respectivamente, con un efecto máximo a las 12 h (sostenido durante 144 h-5 días), en contraste con felodipino puro que no mostró disminución significativa de la presión arterial.

Los hallazgos obtenidos respaldan la hipótesis de que los nanocompositos son una estrategia prometedora en la formulación de DPI para tratar enfermedades sistémicas y mejorar las desventajas biofarmacéuticas de la administración oral de fármacos. Los resultados sugieren que la dosis y la frecuencia de administración podrían reducirse al menos 5 veces, además de que el proceso de obtención es escalable, con controles de proceso bien identificados y propiedades tecnológicas mejoradas, presentándose como una alternativa viable para tratar la HTA, atender el problema de salud desde otra perspectiva, favorecer a la población objetivo y enriquecer la tecnología farmacéutica del país.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

30

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

DESARROLLO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS Y PIE DIABÉTICO.

UNAM FES Cuautitlán Campo 4

Dr. Pablo Serrano Castañeda

Dr. José Juan Escobar Chávez

Dr. Omar Rodrigo Guadarrama Escobar

L.F Diego Alonso Pérez Gutiérrez

L.F Luis Fernando Castillo Carmona

Las heridas cuya permanencia, en alguna etapa del proceso de cicatrización, exceda los 21 días se les clasifica como "heridas crónicas", independientemente del origen o causa. Esta situación no solo genera dolor constante, incomodidad y limitaciones en la movilidad, sino que, impacta en distintos ámbitos del paciente como son en lo emocional y social, además los sistemas de salud también se ven afectados ya que su atención implica una importante inversión económica. En México estudios llevados a cabo en 2018, estiman un gasto mensual en atención hospitalaria de \$1,864,124,436.89 MXN y de \$46,563,070.76 MXN en atención ambulatoria, siendo las heridas traumáticas las más costosas, seguidas de las úlceras de pie diabético. Estas últimas resultan ser la principal lesión en heridas crónicas, por lo que se relaciona con la elevada prevalencia de diabetes mellitus en México; la cual es la principal causa de mortalidad en el grupo de edad de 45 a 64 años y la segunda al considerarse a toda la población mexicana, con base en los registros del 2019 llevados a cabo por el INEGI.

Es importante recalcar que el enfoque de la atención a los insumos utilizados continúa siendo el tradicional, siendo las gasas convencionales la de mayor frecuencia de uso (95.3%), ya que en muy pocos casos se reporta la aplicación de apósitos avanzados (13.1%). Es por ello por lo que el proyecto propone el uso de nuevas tecnologías (con base en microfibras y apósitos) así como el uso de microagujas ya que estas son una alternativa adecuada para el tratamiento de las heridas crónicas que presentan biopelículas, las microagujas permiten entregar el fármaco a la zona afectada rompiendo las biopelículas. Las microfibras permiten rellenar sitios en los cuales se tiene un difícil acceso al tratamiento, liberando activos de interés terapéutico y finalmente los apósitos permiten cubrir grandes extensiones de piel dañada liberando fármacos y factores de crecimiento permitiendo la recuperación de la piel dañada.

Objetivo: Desarrollar tecnologías (microagujas, microfibras y apósitos) con polímeros inteligentes, cargados con Ceftriaxona, los cuales serán caracterizados y probadas in vivo en ratas Wistar diabéticas y sanas para proponerse como alternativa para el tratamiento en la regeneración de tejidos y heridas crónicas como en el pie diabético.

Material y Métodos: Se realizó la caracterización fisicoquímica y biofarmacéutica las tecnologías generadas mediante estudios, perfiles de disolución, estudios de bioadhesión, bioadhesión posthumectación, resistencia a la ruptura. Los estudios de penetración transdérmica se efectuaron en celdas de Franz, utilizando piel abdominal humana como membrana. Los estudios in vivo se realizaron en ratas sanas y ratas diabéticas las cuales se les determino TEWL, pH, eritema e hidratación.

Resultados: Se obtuvieron las nuevas tecnologías generadas con adecuadas propiedades fisicoquímicas lo cual es confiere propiedades hidratantes que no permiten la pérdida de agua transepidermica y no generan eritema, teniendo un pH entre 5.5-6, lo que permite una adecuada recuperación de la herida. Las tecnologías generadas como el apósito o las microagujas permiten la recuperación de la herida en ratas diabéticas en 10 días mientras que la formulación de Recoveron G en 16 días, lo cual hace estas tecnologías más eficientes que la formulación comercial.

Conclusiones: Los resultados ponen de manifiesto la posibilidad de usar estas tecnologías generadas (apósito, microfibras y microagujas) para administrar fármacos de manera localizada, teniendo una liberación controlada de los activos de manera eficiente, lo cual permite la regeneración del tejido en un menor tiempo.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

31

CATEGORÍA BÁSICA

EL GDF11 COMO QUIMIOSENSIBILIZADOR EN CARCINOMA HEPATOCELULAR.

*Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa***Dr. Luis Enrique Gómez Quiróz**

Dra. María Concepción Gutiérrez Ruiz

M en C. Natanael Germán Ramírez

M en C. Oscar Alejandro Escobedo Calvario

M en C. Lisette Chávez Rodríguez

De acuerdo con el INEGI, en su comunicado del 28 de octubre del 2021, ubica a las enfermedades hepáticas en el sexto lugar de muertes en México, mientras que las muertes por enfermedades por tumores malignas se ubican en el cuarto lugar, en ambos casos teniendo por arriba al COVID19, el cual, afortunadamente va de salida. Con ello queda claro que tanto las enfermedades del hígado como el cáncer, son serios problemas de salud pública en México.

(<https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>)

Las terapias en tumores hepáticos no están optimizadas aún, particularmente en estadios avanzados y con un alto grado de diferenciación. El factor de crecimiento y diferenciación 11 (GDF11), un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante beta, ha mostrado, por estudios previos, que es capaz de ejercer efectos antitumorales en células derivadas de carcinomas hepatocelulares (HCC) humanos, restándoles agresividad juzgado por el decremento en la proliferación, migración, capacidad de promoción tumoral y contrarrestando el metabolismo aberrante, sobre todo el lipídico. Con base en estos antecedentes que hemos publicado, nos dimos a la tarea de comprobar la hipótesis de que el GDF11 es capaz de sensibilizar a las células de HCC a dosis menores de agentes quimioterapéuticos, esto con la finalidad de proponer un esquema de terapia combinada con el GDF11 y quimioterapia, como el cisplatino o el sorafenib.

Los resultados muestran que el GDF11 (50 ng/ml) disminuye la IC₅₀ del cisplatino de 22.11 μ M sin el tratamiento con el GDF11 a una IC₅₀ de 6.611 μ M en presencia del factor de crecimiento. Mientras que en el caso del sorafenib los resultados muestran que el valor de la IC₅₀ con sorafenib es de 17.12 μ M, la cual se reduce a 12.80 μ M en las células que tienen un pretratamiento con el GDF11. Adicionalmente la terapia combinada mostró tener efectos antitumorigénicos, restando a las células una menor capacidad de formación de esferoides, e induciendo muerte celular, rompiendo la barrera de resistencia a la muerte características de las células altamente agresivas y con una pobre diferenciación. El GDF11 tiene justamente a las células pobremente diferenciadas como blanco principal para ejercer sus efectos. Los resultados presentados dejan claro que la terapia combinada puede reducir el agente quimioterapéutico sin perder eficiencia citotóxica; ello conllevaría a la reducción significativa de los efectos secundarios en los pacientes con HCC confiriéndoles una mejor calidad de vida.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

34

CATEGORÍA BÁSICA

EFFECTO DEL D-BETA-HIDROXIBUTIRATO SOBRE LA PROTEOSTASIS Y LA LESIÓN ISQUÉMICA CEREBRAL.

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. María de Lourdes Massieu Trigo

Biol. Teresa Montiel Montes

Lic. Inv. Biomédica Básica Juan Carlos Gómora García

Dra. Yessica Rosalinda Heras Romero

M. en C. Berenice N. Bernal-Vicente

Dra. Xóchitl Pérez-Martínez

Dr. Luis Bernardo Tovar y Romo



Las enfermedades cerebrovasculares, entre las que se encuentra el infarto cerebral isquémico, han ocupado en los último tres años la sexta y la séptima causa de muerte en nuestro país de acuerdo al INEGI (<https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/default.html#Tabulados>). Hasta el momento no existe un tratamiento simple para reducir la lesión cerebral isquémica, y el tratamiento trombolítico sólo es efectivo en pacientes que son atendidos dentro de las primeras 4-5 horas después del infarto isquémico, por lo que la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos sigue siendo necesaria. La investigación acerca del uso de los cuerpos cetónicos como herramienta terapéutica para combatir la neurodegeneración asociada con las enfermedades neurodegenerativas y el daño cerebral agudo, ha cobrado mucha importancia durante la última década. Tanto la dieta cetogénica (KD) como la administración exógena del cuerpo cetónico, Beta-hidroxiacetato (BHB), han demostrado reducir el daño cerebral isquémico, sin embargo, los mecanismos asociados no se han dilucidado completamente. En el presente estudio investigamos el efecto de la administración intraperitoneal seguida de la infusión continua post-isquemia del BHB, en la función lisosomal, la autofagia y el mantenimiento de la proteostasis en un modelo de isquemia cerebral focal inducida por la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO). Los resultados muestran por primera vez, que enantiómero fisiológicamente activo, D-BHB, pero no el enantiómero metabólicamente inactivo, L-BHB, mantiene la estabilidad y la función lisosomal, estimula el flujo autofágico y previene la activación de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR) manteniendo la proteostasis. Esto se asocia con el efecto protector del D-BHB contra el daño isquémico. En un modelo de privación de glucosa (GD) en neuronas corticales, el D-BHB pero no el L-BHB, previno el aumento de la permeabilidad lisosomal y preservó el número de lisosomas. Además, atenuó la activación de la UPR, restableció la síntesis de proteínas y redujo la muerte neuronal. Los resultados sugieren que la disfunción lisosomal y la proteotoxicidad contribuyen a la progresión de la lesión isquémica, y demuestran que el efecto protector del tratamiento con D-BHB post-isquemia, involucra la estabilidad y la función lisosomal, lo que permite una autofagia funcional y atenúa la activación de la UPR.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

36

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

SISTEMA NANOPARTICULADO PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL PLEGAMIENTO ANORMAL DE PROTEÍNAS DURANTE PADECIMIENTOS NEURODEGENERATIVOS.

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Gerardo Leyva Gómez

Dra. María Luisa Del Prado Audelo

C. a Dra. Fabiola Vianet Borbolla Jiménez

Dr. Bulmaro Cisneros Vega

Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre

Dr. Ian García Aguirre



Las patologías del Sistema Nervioso Central son cada vez más comunes y debido a su etiología representan un reto para la farmacéutica. Entre estas patologías se encuentran condiciones tales como la enfermedad del Alzheimer, que aqueja a un aproximado de un millón 300 mil pacientes en México; la enfermedad de Parkinson, habiendo un aproximado de 50 mil personas afectadas en México. Los diversos tipos de ataxias espinocerebelosas (SCAs) también se encuentran dentro de las patologías de SNC. La prevalencia de las SCA2, SCA3 y SCA7 en México ha sido descrita por nuestro grupo de investigación, encontrando que la SCA7 predomina en 5 comunidades de la región Central de Veracruz, sobresaliendo la comunidad de “Tlaltetela” con una prevalencia de 817.14/100000 habitantes. De manera interesante, estas SCAs se originan por la expansión anormal de un repetido CAG localizado en la región codificante de sus respectivos genes, lo que ocasiona la síntesis de una proteína mutante que contiene un tracto rico en glutaminas (polyQ), cuya función aberrante provoca daño neuronal y degeneración cerebral. Por tanto, la característica celular distintiva de las SCAs-polyQ es la formación de agregados nucleares de dicha proteína mutante en las neuronas, glía del cerebro y en los fotorreceptores de la retina, para el caso particular de la SCA7. Las inclusiones nucleares se deben al plegamiento anormal (estructuras β -plegadas) de la proteína mutante, lo que consecuentemente ocasiona diversas alteraciones celulares.

A pesar de la importancia médica de las SCAs-polyQ, no existen terapias efectivas actualmente para detener o aminorar la degeneración progresiva que ocurre en el cerebelo y sistema nervioso central, debido a la incapacidad de los fármacos terapéuticos para penetrar la barrera Hematoencefálica. A este respecto, diseñamos una terapia nanotecnológica para las polyQ-SCAs, con énfasis en la SCA7. Obtuvimos el sistema nanoacarreador biodegradable basado en ácido poliláctico-co-glicólico cargado con rapamicina (PLGA/Plx188/Rap) mediante el método de emulsificación-difusión, con tamaño promedio de 200 nm, lo que facilita su transporte por endocitosis a través de las células capilares cerebrales. Además, la morfología geométrica que presenta el nanoacarreador posibilita su escape de la fagocitosis por macrófagos. El sistema nanoacarreador presenta una alta internalización celular, disminuyendo la presencia de agregados proteicos con la misma intensidad de la rapamicina sola, sin embargo, el sistema nanoacarreador no altera el citoesqueleto como lo hace el fármaco administrado de manera libre (sin encapsular), convirtiéndolo en una herramienta terapéutica de alto impacto. Este sistema es uno de los primeros tratamientos que muestran ser efectivos para SCA7, siendo así el primero en estar en fase preclínica, representando una opción prometedora para pacientes con esta condición, que a pesar de producir retinopatía progresiva e irreversible que produce ceguera bilateral, rechazo de la sociedad y la muerte de los pacientes, no es actualmente abordada por el sistema de salud.

Debido a la capacidad de disminución de agregados proteicos utilizando el sistema nanoacarreador en el modelo celular inducido, esta tecnología puede ser fácilmente dirigida para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas, sentando un precedente inconmensurable para la biotecnología, la medicina, la farmacéutica, así como para el bienestar de la población, pues es un sistema pionero y con gran potencial para ser escalado y frenar el daño de las neuropatologías.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

38

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

UN NUEVO DESARROLLO BIOTECNOLÓGICO BASADO EN EXTRACTOS DEL HONGO *Ganoderma lucidum* PARA INDUCIR FENOTIPO "BRCA-NESS" Y VULNERABILIDADES METABÓLICAS EN EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

Instituto de Investigaciones Biomédicas

Dra. Sandra Lorena Romero Córdoba

Dr. Ivan Salido Guadarrama

Dr. Daniel Martínez Carrera

Dra. Mónica Peña Luna

Dra. Lilia Noriega López

Antecedentes. Los esfuerzos actuales para controlar la creciente incidencia de cáncer, en particular los tumores de mama, no han sido suficientes. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, siendo el cáncer de mama triple negativo el subtipo más difícil de tratar pues es una neoplasia agresiva que carece de terapias dirigidas y su tratamiento sólo incluye la quimioterapia con bajas tasas de respuesta. Por ello, en los últimos años, nuevas estrategias enfocadas en la medicina complementaria han propuesto el uso de productos naturales para la regulación del metabolismo y para combatir las células tumorales a través de la actividad sinérgica de sus compuestos bioactivos sobre múltiples dianas moleculares. *Ganoderma lucidum* (*Gl*) es un hongo comestible correoso utilizado en la medicina tradicional con propiedades antidiabéticas, hipocolesterolémicas, inmunomoduladoras, y anti-oncogénicas.

Objetivos y Estrategias. En este estudio (2012-2022), nos propusimos evaluar los mecanismos de acción de dos extractos hidroalcohólicos bien caracterizados en sus propiedades fisicoquímicas y obtenidos por un método patentado, a partir de los basidiocarpos de una cepa nativa mexicana de *Gl*, producidos con una biotecnología estandarizada y controlada. Los objetivos de este estudio fueron evaluar las propiedades anti-oncogénicas de los extractos de *Gl* en modelos *in vitro* e *in vivo*, así como sus efectos en la respuesta a terapias oncológicas.

Resultados. En el contexto del cáncer de mama triple negativo, los extractos de *Gl* redujeron significativamente la tasa de proliferación, viabilidad y migración celular. Notablemente, observamos que dicho efecto citotóxico es específico de células neoplásicas, lo que sugiere una citotoxicidad reducida en el epitelio normal. Adicionalmente, la evaluación del paisaje transcripcional de la línea MDAMB468 bajo tratamiento de los extractos de *Gl*, reveló la inactivación de transcritos involucrados en la viabilidad, proliferación y migración celular, así como la disrupción de los mecanismos de reparación del ADN como procesos anti-oncogénicos accionables. Este mecanismo fue corroborado funcionalmente por ensayos de fragmentación del ADN y por el abatimiento de las proteínas BRCA, ATM y PARP por los extractos. En concordancia con este último resultado, la administración concomitante de extractos de *Gl* con doxorubicina o con olaparib aumentaron su efecto antitumoral *in vitro* e *in vivo*. Los extractos de *Gl* pueden mejorar la respuesta a la terapia citotóxica al disminuir la eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN estableciendo un fenotipo tipo BRCA-ness y, probablemente, a través de sus efectos en el metabolismo celular, el cual se comprobó se altera por la acción de los extractos fúngicos favoreciendo un incremento en la respiración no mitocondrial resultando en la pérdida de la homeostasis energética de las células y estableciendo una competencia por el recursos energético disponible. De manera relevante, experimentos de tolerancia y toxicidad en modelo de rata demostraron que los extractos de *Gl* son inocuos incluso en dosis extremadamente altas (5000 mg/kg) lo cual nos permite avanzar hacia la industrialización y comercialización de estos extractos.

Conclusión. Los extractos hidroalcohólicos de un recurso genético mexicano de *Gl* poseen propiedades hipocolesterolemiantes, antitumorales, inmunomoduladoras y prebióticas, que actúan de forma coordinada. Se demostró que los extractos están en parte asociados con la modulación transcripcional de genes que participan en vías de señalización moleculares en cáncer. Nuestros hallazgos presentan un nuevo desarrollo biotecnológico de extractos fúngicos capaces de sensibilizar a las células tumorales en ausencia de mutaciones de BRCA1/2 a los inhibidores de PARP, así como, de establecer una desregulación energética que limitan las capacidades oncogénicas.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

39

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

SELECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN PRECLÍNICA DE UN ANTICUERPO ANTI-SARS-COV-2 DE AMPLIO ESPECTRO NEUTRALIZANTE.

Instituto Politécnico Nacional

Dra. Sonia Mayra Pérez Tapia

Dr. Juan Carlos Almagro Null

M en C. Keyla Gómez Castellano

Dr. Luis Alberto Vallejo Castillo

Dra. Edith González González

Las infecciones del tracto respiratorio inferior se encuentran entre las 10 causas de muerte más frecuentes a nivel mundial. En particular, la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) provocó hasta Julio de 2022 más de 570 millones de casos confirmados, con más de 6 millones 300 mil fallecimientos en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). En México, COVID-19 se declaró emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor el 30 de marzo de 2020 en el Diario Oficial de la Federación, siendo la segunda causa de mortalidad, solo por debajo de las enfermedades del corazón, y por encima de la diabetes mellitus, con más de 6 millones 600 mil casos confirmados y más de 327 mil muertes por COVID-19 hasta Julio del 2022.

Si bien es cierto que las vacunas han sido cruciales para limitar el desarrollo de un cuadro infeccioso severo por COVID-19, diversas organizaciones tales como la OMS, los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. (NIH) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC), han recomendado el desarrollo y aplicación de fármacos convencionales y biológicos para hacer frente a la pandemia desencadenada por el virus causante de COVID-19, SARS-CoV-2. Dentro de los varios tratamientos desarrollados para mitigar el impacto causado por COVID-19, los anticuerpos terapéuticos han sido sin duda uno de los más exitosos ya que juegan el doble papel de tratamientos profilácticos y terapéuticos, con la ventaja sobre las vacunas de tener procesos de desarrollo y aprobación más rápidos. Por otra parte, los anticuerpos terapéuticos se pueden aplicar en situaciones de emergencia a pacientes positivos a la infección con SARS-CoV-2 con mayor riesgo de progresión y gravedad de la enfermedad debido a comorbilidades. Entre ellas, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, diabetes y obesidad, mismas que son frecuentes en un alto porcentaje de la población mexicana.

El primer medicamento para el tratamiento de COVID-19 fue un coctel de dos anticuerpos terapéuticos desarrollado por Regeneron, llamado REGN-COV2. Este medicamento fue autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) para su uso en emergencia en noviembre del 2020, incluso antes de que estuviese disponible la primera vacuna. Aunque varias vacunas para prevenir COVID-19 se han desarrollado y aplicado de manera masiva, los anticuerpos siguen siendo un complemento necesario en el control de la pandemia al ser efectivos en individuos no vacunados, con inmunodeficiencias o pacientes inmunosuprimidos que no responden a las vacunas.

Actualmente se han aprobado por la FDA y/o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) nueve anticuerpos terapéuticos anti-SARS-CoV-2 para su uso de emergencia. Sin embargo, siete de ellos han perdido su potencial neutralizante ante el surgimiento de nuevas variantes de preocupación (VOCs), en particular Delta (B.1.617.2) y Ómicron (B.1.1.529). En estos casos, la CDC ha recomendado el uso de los dos anticuerpos terapéuticos que aún retienen su capacidad neutralizante en pacientes infectados con estas variantes. No obstante, dada la evolución del SARS-CoV-2 se espera la aparición de nuevas VOCs, por lo que aún persiste la necesidad de desarrollar nuevos anticuerpos con amplio espectro neutralizante.

Desde el inicio de la pandemia y en respuesta a la emergencia sanitaria causada por COVID-19, nuestro grupo de trabajo enfocó sus recursos y experiencia al diagnóstico serológico y molecular de COVID-19, así como también en el desarrollo de anticuerpos terapéuticos para tratar esta infección. Hemos tenido un impacto a varios niveles: (1) desarrollamos el único estuche 100% mexicano para diagnóstico serológico de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 autorizado por la COFEPRIS para comercialización en México, (2) produjimos y distribuimos a varios laboratorios y empresas proteínas de SARS-CoV-2 para el desarrollo de vacunas y como reactivos de investigación, (3) aislamos anticuerpos con diversos perfiles de neutralización, y (4) obtuvimos un anticuerpo llamado D1 con potencial para ser desarrollado como medicamento para la COVID-19, al mostrar un potente perfil neutralizante *in vitro* e *in vivo*.

Actualmente hemos caracterizado el perfil fisicoquímico y la eficacia de D1 y nos encontramos en el preámbulo de los estudios clínicos. Estos avances han servido para discusiones fructíferas con la COFEPRIS, dando inicio al establecimiento de los mecanismos regulatorios que fomentaran el desarrollo de anticuerpos innovadores en México. Es importante resaltar que estos resultados, sin precedentes en nuestro país, están sentando las bases técnico-regulatorias para el desarrollo de un portafolio de anticuerpos innovadores mexicanos que incluyen blancos terapéuticos como TNF α , CD20 y PD-1, con indicaciones en enfermedades crónico-degenerativas y cáncer.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

40

CATEGORÍA BÁSICA

SÍNTESIS DE NUEVOS COMPUESTOS QUE INHIBEN SIMULTÁNEAMENTE LOS SISTEMAS DE PERCEPCIÓN DE QUÓRUM.

Instituto de Química UNAM

Dr. Mariano Martínez Vázquez

Dra. Bertha González Pedrajo

Dr. Rodolfo García Contreras

Dr. Israel Castillo Juárez

Dr. Hector Quezada Pablo

El surgimiento de cepas microbianas resistentes a diversos fármacos antimicrobianos se ha convertido en un problema de salud mundial. Por ejemplo, la prevalencia de neumonía e infecciones crónicas, producidas por cepas hospitalarias fármaco resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*, se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. Estas características nocivas resultan de la alta capacidad de este patógeno para desarrollar resistencia a través de mutaciones cromosómicas y de la gradual prevalencia de determinantes de resistencia transferibles, particularmente aquellos que codifican carbapenemasas o β -lactamasas de espectro extendido. Adicionalmente, estudios recientes han indicado la existencia de clones de alto riesgo MDR/XDR, con distribución global. También se ha observado entre pacientes con fibrosis cística, las cepas epidémicas MDR diseminadas internacionalmente, como la cepa epidémica de Liverpool. Por lo anterior es urgente desarrollar nuevas estrategias para combatir esta bacteria. El desarrollo de terapias anti-virulencia es una opción viable para contrarrestar las infecciones bacterianas. La patogenicidad de *P. aeruginosa* puede explicarse por la producción de varios factores de virulencia regulados por sistemas de percepción de quórum (QSS). Se ha informado que la inhibición de QSS en *P. aeruginosa* reduce la producción de factores de virulencia y la patogenicidad en varios modelos *in vivo*. Además, esta terapia no ejerce una presión de selección directa, por lo tanto, presenta una baja probabilidad de desarrollar resistencia. Adicionalmente, *P. aeruginosa* utiliza un sistema de secreción de tipo III (SST3) para inyectar proteínas efectoras directamente en la célula huésped. Estas moléculas efectoras modulan funciones esenciales del huésped, como la organización del citoesqueleto y la transducción de señales. Cuatro efectores secretados de tipo III, ExoS, ExoT, ExoY y ExoU han sido identificados en *P. aeruginosa*. En este trabajo informamos la síntesis de cuatro nuevos derivados de pirrolidona llamados DEXT 1-4 y su actividad anti virulenta en cepas clínicas de *P. aeruginosa*. Los resultados indicaron que las DEXT 1-4 inhiben la formación de biopelículas, la motilidad de enjambre (*swarming*) y la secreción de las proteínas efectoras ExoU y ExoT. Estos hallazgos revelaron que los derivados DEXT 1-4 inhiben los sistemas QSS y el SST3. Además, se evaluó la actividad antipatogénica de DEXT-3 solo o en combinación con la furanona C-30 (inhibidor del QSS) o con MBX-1641 (inhibidor del SST3) en un modelo murino de necrosis inducida por *P. aeruginosa*. Todos los tratamientos redujeron la necrosis; sin embargo, la combinación de C-30 (50 μ M) con DEXT-3 (100 μ M) mostró la mayor actividad contra el crecimiento bacteriano en el área de inoculación y en la dispersión sistémica. En conclusión, las pirrolidonas DEXT 1-4 son nuevos compuestos inhibidores de los sistemas QSS y SST3, capaces de reducir la patogenicidad de *P. aeruginosa* y con potencial para el desarrollo de terapias combinadas. Cabe señalar que la síntesis de los derivados DEXT1-4 se logró en un solo paso y utilizando agua como medio de reacción, siendo por tanto amigable con el medio ambiente. Tanto los efectos antivirulentos como la facilidad de sus síntesis, de este tipo de pirrolidona, hacen de las DEXT 1-4 prototipos ideales para conducir las respectivas pruebas clínicas.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

42

CATEGORÍA BÁSICA

ANTÍGENOS DE *T. Gondii* INDUCEN LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS PATOGENICOS CONTRA MIMOTOPOS CEREBRALES.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 'Manuel Velasco Suárez'

Dra. Verónica Pérez De la Cruz

M. en C. Eunice Romero Núñez

Dra. Tonalí Blanco Ayala

Dr. Benjamín Pineda Olvera

M. en C. Hugo David González Conchillos

Las alteraciones del sistema inmune materno inducidas por infecciones durante la gestación, condicionan al neonato a presentar anomalías estructurales y funcionales tardías. Particularmente, infecciones por *Toxoplasma gondii* durante el desarrollo embrionario han sido asociadas con esquizofrenia. Estudios epidemiológicos han demostrado la presencia de altos niveles de IgG anti-*T. gondii* en neonatos que posteriormente desarrollaron esquizofrenia. La ausencia física del parásito y la seropositividad de IgG anti-*T. gondii* en esos pacientes sugieren la transferencia transplacentaria de estos anticuerpos que al llegar al feto podrían unirse a mimotopos cerebrales induciendo alteraciones en el neurodesarrollo.

El objetivo de este trabajo fue determinar si la inmunización con antígenos de *T. gondii* en hembras pregestantes promueve la formación de anticuerpos patogénicos con capacidad de afectar el neurodesarrollo en la progenie debido a la similitud entre las proteínas antigénicas de *T. gondii* y las proteínas cerebrales fetales mediante el reconocimiento de mimotopos. Se inmunizaron ratas hembra con el lisado de *T. gondii* o PBS tres semanas previas a la gestación. A los 60 días postnatales, en la progenie se evaluó la actividad locomotora, la memoria a corto y largo plazo, así como la interacción social y posterior a las pruebas conductuales se determinaron los niveles corticales de glutamato y dopamina.

Con la finalidad de buscar la formación de anticuerpos patogénicos se siguieron dos estrategias: 1) búsqueda de IgGs en cortes histológicos de cerebros de fetos de hembras inmunizadas y 2) búsqueda de reactividad entre el suero de madres inmunizadas con *T. gondii* y estructuras fetales provenientes de madres no inmunizadas. Adicionalmente, se empleó un análisis inmunoinformático en búsqueda de los posibles determinantes antigénicos compartidos entre *T. gondii* y proteínas cerebrales inmaduras.

Nuestros resultados muestran que la progenie de hembras inmunizadas previo a la gestación presenta alteraciones en memoria a largo y corto plazo, hipoactividad, e incapacidad de socializar; coincidiendo con una disminución en los niveles corticales de glutamato y dopamina en este grupo experimental. Se identificó la presencia de anticuerpos IgG unidos a mimotopos cerebrales en fetos provenientes de hembras inmunizadas con *T. gondii*, así como, una alta reactividad del suero de las hembras inmunizadas contra estructuras cerebrales fetales de fetos provenientes de madres sin inmunizar.

Finalmente, el análisis inmunoinformático realizado identificó secuencias antigénicas fetales cerebrales compartidas con *T. gondii* corresponden a proteínas implicadas con el establecimiento de redes neuronales (Nestin, Caspr y Ncam) y la diferenciación neuronal (Brg1/SMARCA4, Musashi, Ascl1 y Neurod1). Los resultados del presente estudio demuestran que la inmunización previa a la gestación con antígenos de *T. gondii* inducen la formación de anticuerpos patogénicos maternos que se unen a proteínas cerebrales fetales alterando el neurodesarrollo de la progenie que posteriormente presenta un patrón conductual y neuroquímico semejante a la esquizofrenia.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

46

CATEGORÍA BÁSICA

IMPACTO DE LA DMG SOBRE LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR E INERVACIÓN SENSORIAL EN LA DESCENDENCIA.

Universidad Autónoma de Tamaulipas

Dra. Ma. Enriqueta Muñoz Islas

Dr. Juan Miguel Jiménez Andrade

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la complicación médica más común en el embarazo y se ha convertido en una de las principales causas de mortandad y morbilidad materna y del feto en el mundo. La DMG induce trastornos cardiovasculares y metabólicos en la descendencia. Sin embargo, los efectos de la DMG en el procesamiento del dolor en la descendencia y si la descendencia masculina y femenina se ven afectadas por igual, no es bien conocido. Por lo tanto, determinamos: i) si la DMG en ratones afecta la sensibilidad mecánica de la pata trasera de la descendencia, las conductas espontáneas dolorosas inducidas por la administración de capsaicina intraplantar y la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas; y ii) si existe dimorfismo sexual en estos parámetros en descendientes de madres con DMG.

La DMG se indujo en ratones de la cepa ICR gestantes a través de la administración de estreptozotocina intraperitoneal (STZ). Luego, se determinaron los niveles de glucosa de las madres y la descendencia. Se evaluaron las crías masculinas y femeninas de 2-3 meses de edad para: a) sensibilidad mecánica basal de la pata trasera mediante el uso de filamentos de von Frey; b) número de sacudidas y tiempo de resguardo de la pata inducidos por la administración intraplantar de capsaicina (0,1%); y c) densidad de los axones PGP-9.5 y CGRP en la epidermis de la piel glabra de la pata trasera.

Los niveles de glucosa preparto en las madres tratadas con STZ aumentaron significativamente en comparación con las madres tratadas con vehículo; sin embargo, la progenie de DMG o del vehículo mostraron niveles normales y similares de glucosa en sangre. La descendencia masculina y femenina de la DMG mostró una sensibilidad mecánica significativamente mayor y mayores conductas dolorosas inducidas por la capsaicina en comparación con la descendencia del vehículo. La densidad de las fibras positivas a PGP-9.5 y CGRP en la epidermis de la piel glabra de la pata trasera fueron mayores en la descendencia GDM masculina y femenina en comparación con sus controles. El dimorfismo sexual generalmente no se observó en la descendencia de DMG en la mayoría de los parámetros estudiados.

Estos resultados sugieren que la DMG indujo mayores conductas dolorosas en la descendencia adulta independientemente del sexo, junto con un aumento de la densidad de las fibras nerviosas positivas a PGP-9.5 y CGRP en la epidermis de la piel glabra de la pata trasera. Demostramos que la neuropatía periférica de la DMG difiere de la neuropatía periférica diabética adquirida en la edad adulta y sentamos las bases para estudiar más a fondo esto en bebés humanos expuestos a la DMG.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

48

CATEGORÍA BÁSICA

DETERMINACIÓN DEL EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A LOS PLASTIFICANTES BISFENOL-A Y BISFENOL-S SOBRE EL PATRÓN PROTEÓMICO E INTEGROSOMA DE CÉLULAS CANCEROSAS HUMANAS.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Dr en C. Jorge Morales Montor

Dra en C. Mariana Segovia Mendoza

Dra en C. Carmen T. Gómez De León

Dra en C. Karen Elizabeth 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.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

49

CATEGORÍA BÁSICA

LA N-ACETILCISTEÍNA COMO HERRAMIENTA PARA MEJORAR PROCESOS COGNITIVOS.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dra. Daniela Ramírez Ortega

Doctora Verónica Pérez de la Cruz

Doctora Tonali Blanco Ayala

Bióloga Paulina Ovalle Rodríguez

Doctor Benjamin Pineda Olvera

El incremento en la esperanza de vida en la población ha llevado a que el envejecimiento sea un proceso más largo y con ello un incremento en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas. Aunado a esto, el desarrollo tecnológico ha incrementado la cantidad y variedad de agentes tóxicos en el ambiente a los que los seres humanos están expuestos. Estos tres factores tienen en común la presencia de alteraciones cognitivas como la disminución de la capacidad de aprendizaje y memoria, lo que lleva a la generación de una incapacidad que es poco probable que sea revertida. Por este motivo, en la actualidad de vital importancia la investigación de posibles terapias que puedan prevenir o disminuir la existencia de incapacidades cognitivas. La N-acetilcisteína (NAC) es un agente mucolítico que se ha descrito ampliamente con funciones antioxidantes, ya que es capaz de atrapar especies reactivas del oxígeno (EROs) y regenerar los niveles de glutatión. Recientemente fue descrito como un inhibidor de la kinurenina aminotransferasa, la cual es precursora del ácido kinurénico, un metabolito del catabolismo del triptófano implicado en deterioro cognitivo, y enfermedades psiquiátricas. El objetivo del presente trabajo fue determinar si los efectos pro-cognitivos de NAC estaban asociados a la disminución cerebral de ácido kinurénico, para lo cual seguimos dos estrategias: 1) determinar si el efecto de la administración subcrónica de NAC en el aprendizaje y memoria de ratones adultos jóvenes se asociaba a la actividad de la kinurenina aminotransferasa II y niveles cerebrales de KYNA y 2) evaluar el efecto de una administración crónica de NAC en un modelo de deterioro cognitivo asociado a altos niveles de ácido kinurénico.

El primer paso se utilizó una administración subcrónica de NAC (100mg/kg) por 7 días en ratones adultos en donde se observó una mejora cognitiva. Más aún cuando se incrementaron de manera farmacológica los niveles de KYNA con el uso de una inyección de L-kinurenina (100 mg/kg, precursor de KYNA), los ratones tuvieron déficits en la memoria en la prueba de alimento enterrado (BFLT); sin embargo, estas alteraciones fueron abatidas en los ratones con el tratamiento de NAC. Al cuantificar los niveles cerebrales de KYNA se pudo observar que el precursor L-kinurenina incrementó los niveles de este metabolito en ratones control, sin embargo, en aquellos ratones tratados con NAC este incremento en KYNA desapareció. En base a esta primera fase se propuso a NAC como un coadyuvante en el modelo de intoxicación por plomo. Por eso la siguiente etapa fue coadministrar la NAC en ratones intoxicados con Pb durante la etapa de lactancia, en los cuales se evaluó la memoria y aprendizaje, así como los niveles de KYNA en la etapa adulta. En la prueba de BFLT, el plomo causó un déficit en la memoria, mismo que desapareció en los ratones coadministrados con NAC. El incremento en los niveles de KYNA que se observó en el grupo de Pb desapareció con el tratamiento de NAC durante la lactancia. Además, el tratamiento de NAC mejoró los parámetros oxidantes como la peroxidación de lípidos y los niveles de GSH. NAC fue capaz de disminuir los niveles de PL e incrementar los niveles de GSH en los animales coadministrados con NAC y Pb. Estos resultados nos permiten proponer a la NAC como un tratamiento para mejorar el estado redox celular, y procognitivo y abre la puerta a futuras investigaciones para probar NAC en modelos de deterioro cognitivo asociados a altos niveles de KYNA.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2022

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

50

CATEGORÍA BÁSICA

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE A TRAVÉS DE TERAPIA GÉNICA PARA OSTEOPONTINA EN UN MODELO MURINO DE TUBERCULOSIS PULMONAR MULTI-DROGO RESISTENTE.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr en C. Rogelio Enrique Hernández Bazán

Maestra en ciencias Sujhey Hernández Bazán

Doctora en ciencias Dulce Mata Espinosa

Maestra en ciencias Vasti Lozano Ordaz

Doctor en ciencias Fernando López Casillas

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 un vector adenoviral que codifica para osteopontina (AdOPN), una molécula conocida por sus funciones para favorecer la expresión de citocinas de tipo Th1 y Th17, que son cruciales en la contención de la micobacteria. La administración de una dosis única de AdOPN 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 IFN- γ , IL-12 e IL-17 en coexistencia con un aumento de granulomas en número y tamaño, resultando en una mayor supervivencia, 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 AdOPN y un esquema de antibióticos de segunda línea. 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, la terapia génica con AdOPN 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.



TTCAAAATTCCTCAAAAAGAGGGG
 GTGATTACATACAAATCGGAGGTG
 TTGTCTACTACATTTGCACCTAT
 GTAAGTTGATGAGAGAGAAAT

TTTGCTAAACA
 AAATATAG
 TATTAC
 AA

Ciudad de México a 30 de noviembre de 2022



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