



CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA



ANIVERSARIO

1974 - 2024

**PREMIO CANIFARMA 2024**

**TRABAJOS PRESENTADOS  
A CONCURSO**

**RESÚMENES**



## 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. En la edición 2024 con júbilo se celebran los primeros 50 años de que inició la entrega de este premio.

Actualmente, el Premio CANIFARMA es una presea buscada por la Comunidad Científica mexicana, se la considera como un galardón valioso. Para la edición 2024 y con el apoyo de sus afiliados, CANIFARMA otorga este premio a los mejores trabajos sometidos a concurso en las categorías de **Investigación Clínica**, **Investigación Básica** y **Desarrollo Tecnológico** 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 2024 se otorgará a los 3 mejores trabajos de cada categoría, de la siguiente forma:

**1 primer lugar con un premio de \$100,000.00**

**1 segundo lugar con un premio de \$ 75,000.00**

**1 tercer lugar con un premio de \$ 35,000.00**

y un reconocimiento para cada caso.

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 9 de agosto de 2024 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.



CANIFARMA

## PREMIO CANIFARMA 2024

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

### JURADO

Para la edición de 2024 el jurado estará integrado con los titulares o representantes de las siguientes instituciones:

- Universidad Nacional Autónoma de México.
- Instituto Politécnico Nacional.
- Secretaría de Salud Federal.
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
- Academia Nacional de Medicina.
- Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas.
- Asociación Mexicana de Centros de Investigación Clínica.
- Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.
- Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica.

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

### CRONOGRAMA

Evento protocolario de lanzamiento	16 de mayo
Apertura del sistema electrónico de registro	16 de mayo
Cierre del sistema electrónico de registro	9 de agosto
Envío de los trabajos registrados para evaluación	16 de agosto
Reunión de veredicto del jurado	17 de octubre
Ceremonia de entrega del Premio CANIFARMA 2024	15 de noviembre



## BASES DEL PREMIO

### DE LOS PARTICIPANTES:

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

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

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

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

Los investigadores titulares podrán presentar sólo un trabajo a concurso (como autores o coautores). En caso de presentar más de un trabajo a concurso, podrán aparecer como parte del equipo de colaboradores. En caso de trabajos múltiples registrados con el mismo autor o coautor, a partir del segundo registro encontrado serán desechados de inmediato.

### DE LOS TRABAJOS:

#### Categorías de Investigación Básica y Desarrollo Tecnológico

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

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

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

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

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

## Categoría de Investigación Clínica

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

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

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

**IMPORTANTE: Para todos los trabajos sometidos a concurso, sin excepción, el no cumplimiento con los requisitos de contenido o formato requeridos es causal para desecho inmediato.**

---

## DE LA PREMIACIÓN:

---

La entrega de los premios se llevará a cabo en una ceremonia pública en formato virtual o semipresencial que será anunciada con anticipación en la página web de CANIFARMA, junto con las previsiones para participar.

En todos los casos, los premios monetarios para los trabajos ganadores se entregarán íntegros al titular de este, de acuerdo con la información en el registro de inscripción. En el caso de que el trabajo se realice en grupo, se entregará un reconocimiento 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.

# ÍNDICE

2 LUGAR BÁSICA	COMPRIMIDO VAGINAL CARGADO CON NANOPARTÍCULAS LIPOFÍLICAS DE BISMUTO (BisBAL NP) Y CLORURO DE CETILPIRIDINO (CPC) INHIBE EL CRECIMIENTO TUMORAL DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS Y <i>Candida albicans</i> .....	01
	miR-21 REGULA EL CRECIMIENTO Y MIGRACIÓN DE CÉLULAS DE CÁNCER CERVICAL A TRAVÉS DE LA VÍA DE RECK .....	02
	ESTUDIO DEL EFECTO NANOSENSIBILIZANTE DE NANOPARTÍCULAS DE GLUTATIÓN (GSH) EN CÉLULAS TRANSFORMADAS DE GLÁNDULA MAMARIA, TRATADAS CON DOXORUBICINA .....	03
	BARICITINIB REVIERTE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA DOLOROSA Y LA DENERVACIÓN ÓSEA INDUCIDAS POR DIABETES .....	04
	INHIBICIÓN SELECTIVA DE TNFR1 POR PÉPTIDOS Y SU POTENCIAL TERAPÉUTICO EN LA INFLAMACIÓN.....	05
	NANOSISTEMAS DENDRIMÉRICOS COMO UN ENFOQUE NOVEDOSO PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA .....	06
3 LUGAR BÁSICA	VIAN-C4551 EN GOTAS OFTÁLMICAS COMO PRIMER TRATAMIENTO NO INVASIVO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	07
	DISEÑO COMPUTACIONAL DE INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA BI-FUNCIONALES CON ACCIÓN DUAL SOBRE EL SITIO CATALÍTICO E HIDROFÓBICO. SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN DE SU EFECTO ANTINEOPLÁSICO .....	08
3 LUGAR TECNOLÓGICA	UNA NUEVA PLATAFORMA PARA PRODUCIR PARTÍCULAS TIPO VIRUS, BASADA EN EL USO DE PÉPTIDOS PEQUEÑOS HIPERVARIABLES CON UNA ESTRUCTURA SEMILLA DE AUTOENSAMBLAJE.....	09
	BIOMEDICINA AMBIENTAL TRASLACIONAL Y SALUD: EL PLASTIFICANTE CONTAMINANTE AMBIENTAL EMERGENTE BISFENOL A (BPA) INDUCE OBESIDAD CRÓNICA Y SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADOS AL SEXO .....	10
1 LUGAR BÁSICA	EL SULFORAFANO, UN POSIBLE FÁRMACO PARA BORRAR LAS MEMORIAS TRANSCRIPCIONALES Y EPIGENÉTICAS INDUCIDAS POR ALTA GLUCOSA .....	11
	IDENTIFICACIÓN Y OPTIMIZACIÓN QUÍMICA-BIOLÓGICA DE PROTOTIPOS ESTRUCTURALES DE ORIGEN NATURAL COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA HPTP1B1-400, UN BLANCO MOLECULAR PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES.....	12
	CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y RIESGOS DE SALUD ASOCIADOS CON EL DESECHO INADECUADO DE MEDICAMENTOS .....	13
	EN BUSCA DE UN ESQUEMA DE PREVENCIÓN CONTRA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO ESTRATEGIA PARA PREVENIR LOS FACTORES DE RIESGO .....	14
MENCIÓN DE HONOR TECNOLÓGICA	SANA, INNOVACIÓN EN LA FORMULACIÓN DE CÁPSULAS: CASO ETORICOXIB .....	15
	<i>Laurencia johnstonii</i> , UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES TEMPRANAS DEL EPITELIO CERVICAL .....	16
	EL MIMETISMO VASCULOGÉNICO EN CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO ES INDUCIDO POR SU INTERACCIÓN CON CÉLULAS ENDOTELIALES E INHIBIDO POR EL CALCITRIOL Y LA CURCUMINA .....	17
	ATP EXTRACELULAR/RECEPTOR P2X7, UN EJE DE INFORMACIÓN QUE FAVORECE EL FENOTIPO MESENQUIMAL E INVASIVO DEL CARCINOMA OVÁRICO A TRAVÉS DE LA SEÑALIZACIÓN PURINÉRGICA.....	18
	LA ADICIÓN DE L-Ara4N AL LÍPIDO A DE <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CON RESISTENCIA A COLISTINA POTENCIA LAS RESPUESTAS INFLAMATORIAS DEL HOSPEDERO .....	19
	TERAPIA FOTODINÁMICA AUTO ILUMINADA BASADA EN NANOPARTÍCULAS COMO ESTRATEGIA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES SÓLIDOS PROFUNDOS.....	20
	EFFECTO DE VE-821 EN DOS MODELOS DE CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS RADIORRESISTENTES CON MUTACIÓN pG12S O pG12C EN EL GEN DE KRAS .....	21
	CUBIERTAS CUTÁNEAS CON INSULINA PARA FAVORECER LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS .....	22

# ÍNDICE

1 LUGAR TECNOLOGICA	POLVO SECO PARA INHALACIÓN DISEÑADO MEDIANTE INGENIERÍA DE MICROPARTÍCULAS PARA DIRECCIONAR Y ADMINISTRAR VINORELBINA DE FORMA NO INVASIVA Y MÁS EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER PULMONAR .....	23
	COMBINACIÓN Y REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS COMO ALTERNATIVA ASEQUIBLE PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCERES DE MAL PRONÓSTICO Y/O ALTA INCIDENCIA EN MÉXICO .....	24
	MENCION DE HONOR BASICA	
PREMIO ÚNICO CLINICA	NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS PARA EL CÁNCER CERVICAL: EFECTOS ANTINEOPLÁSICOS Y ANTIVIRALES DEL FITOQUÍMICO $\alpha$ -MANGOSTINA .....	25
	TESOFENSINA MODULA LA ACTIVIDAD NEURONAL DEL HIPOTÁLAMO LATERAL PARA INDUCIR PÉRDIDA DE PESO .....	26
	NANOPARTÍCULAS DE POLI- $\epsilon$ -CAPROLACTONA CARGADAS CON DISULFIRAM INHIBEN LA PROLIFERACIÓN A LARGO PLAZO DE PREADIPOCITOS .....	27
	EL CANNABIDIOL (CBD) PREVIENE LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR Y LA REMODELACIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AL PRESERVAR LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y REGULAR LA HOMEOSTASIS INTRACELULAR DE $Ca^{2+}$ .....	28
	DESARROLLO DE UN CANDIDATO VACUNAL ORAL: RBD MODIFICADO DE SARS-COV-2 PRODUCIDO EN <i>Escherichia coli</i> .....	29
	DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE ESTRUCTURAS HÍBRIDAS AgNP-BSA- $CaCO_3$ PARA ACARREADORES BIOMÉDICOS .....	30
2 LUGAR TECNOLOGICA	ESTUDIO CLÍNICO FASE I/II DE ETIQUETA ABIERTA PARA EVALUAR LA FARMACOCINÉTICA DE ALECTINIB CON ESCALAMIENTO SECUENCIAL DE DOSIS EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO CON REORDENAMIENTO ALK POSITIVO .....	31
	PRODUCCIÓN DE MICROFIBRAS CARGADAS DE CARVACROL PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN HERIDAS CRÓNICAS .....	32
	FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE UNA PROTEÍNA DE FUSIÓN TNFR:Fc .....	33
MENCION DE HONOR BASICA	TNFR2 CONTRIBUYE A LA DISFUNCIÓN SINÁPTICA Y A LA PERDIDA DE MEMORIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....	34
	MODULACIÓN DEL ÁCIDO KINURÉNICO CON N-ACETILCISTEÍNA COMO ESTRATEGIA CONTRA EL DETERIORO COGNITIVO Y MUSCULAR INDUCIDOS POR LA ADMINISTRACIÓN SUB-CRÓNICA DEL QUIMIOTERAPÉUTICO CISPLATINO EN RATAS HEMBRA .....	35
	VIGILANCIA GENÓMICA DE <i>Klebsiella pneumoniae</i> RESISTENTE A COLISTINA EN MÉXICO .....	36
	NUEVOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS CON PÉPTIDOS DE DEFENSA AISLADOS DE LA RANA MEXICANA <i>Pachymedusa dactinicolor</i> PARA LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS .....	37
	DESARROLLO DE UN SISTEMA DE EVALUACIÓN <i>IN VITRO</i> , CON PROTEÍNAS EXPRESADAS EN <i>E. coli</i> Y MEDIANTE EL USO DE SPR, PARA RETAR LA INTERACCIÓN ENTRE ACE2 Y RBD: HACIA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA ACCESIBLE DE SELECCIÓN RÁPIDA DE POSIBLES FÁRMACOS ANTI COVID-19 .....	38
	EFFECTO DE LA METFORMINA Y ASPIRINA EN COMBINACIÓN CON DOXORRUBICINA, EN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES BCL2, TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ Y ABCB1 EN LÍNEAS CELULARES RS4 Y REH .....	39
MENCION DE HONOR BASICA	EL COLÁGENO TIPO I POLIMERIZADO REGULA NEGATIVAMENTE LA FOSFORILACIÓN DE STAT-1 A TRAVÉS DE LA UNIÓN CON LAIR-1 EN LOS MONOCITOS CIRCULANTES, EVITANDO COVID PROLONGADO .....	40
	UNIÓN SELECTIVA DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA HACIA <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , MEDIANTE SU ACOPLAMIENTO CON EL APTÁMERO F23 .....	41
	DESARROLLO, EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE UNA PROTEÍNA DE FUSIÓN NP-HOC: UTILIZANDO NUCLEOPROTEÍNA DE INFLUENZA A Y PROTEÍNA HOC DEL FAGO T4 COMO PLATAFORMA INNOVADORA PARA UNA VACUNA UNIVERSAL CONTRA LA INFLUENZA .....	42
	COMPUESTO INSPIRADO EN PRODUCTOS NATURALES COMO FOTOPROTECTOR SOLAR .....	43
	IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA SIMVASTATINA EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO: UNA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA .....	44



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

01

CATEGORÍA BÁSICA

## COMPRESIDO VAGINAL CARGADO CON NANOPARTÍCULAS LIPOFÍLICAS DE BISMUTO (BisBAL NP) Y CLORURO DE CETILPIRIDINO (CPC) INHIBE EL CRECIMIENTO TUMORAL DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS Y *Candida albicans*.

**Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Odontología.  
Universidad Autónoma de Nuevo León.**

**Dr. Claudio Cabral Romero**

Dra. Claudia María García Cuellar

Dr. Juan Valerio Cauich Rodríguez

Dr. René Hernández Delgadillo

Dra. María Argelia Akemi Nakagoshi Cepeda



**Introducción:** Recientemente el INEGI público que más del 60% de los pacientes diagnosticados con algún tipo de cáncer mueren en sus hogares por falta de acceso a tratamiento especializado. El cáncer de cuello uterino (CC) constituye la **segunda causa de muerte** entre mujeres de 20 a 59 años en México, las cuales son el pilar de las familias mexicanas. Y no se cuenta con ningún tratamiento tópico antitumoral eficaz para combatir su enfermedad.

**Objetivo:** Desarrollar y caracterizar comprimidos vaginales cargados con nanopartículas lipofílicas de bismuto (BisBAL NP) y cloruro de cetilpiridino (CPC) para inhibir el crecimiento tumoral de carcinoma de células escamosas y *Candida albicans*.

**Material y métodos:** Se suplemento a comprimidos vaginales de gelatina glicerizada (60:15%) con BisBAL NP y CPC (1 y 0.1 mM respectivamente). Los comprimidos vaginales (BisBAL NP-CPC VC) se caracterizaron mediante microscopia electrónica de barrido (SEM) y EDX-SEM. Se realizaron pruebas farmacológicas (Uniformidad de masa, desintegración, prueba de compresión mecánica y liberación de fármaco). Dentro de los ensayos biológicos; se empleo el ensayo de mucho-adhesión *ex vivo* empleando vagina de cerdo para evaluar su aplicación clínica como sistema de administración tópica. La actividad antitumoral se evaluó mediante ensayo de viabilidad celular MTT contra la línea celular HeLa de carcinoma celular humano. La actividad antimicótica de BisBAL NP-CPC VC se analizo mediante ensayo de difusión en disco y viabilidad celular XTT sobre la cepa ATCC de *Candida albicans*.

**Resultados:** Los comprimidos de BisBAL NP-CPC VC presentaron forma oval, translucidos (1,5x1x1 cm) y la presencia específica de BisBAL NP y CPC fue corroborada por SEM y EDX-SEM. El peso promedio de cada comprimido fue de 1,5 g (n=10) y no hubo diferencia entre el comprimido suplementado o libre de fármaco ( $\alpha=0,05$ ) ( $p<0,0001$ ) y se desintegraron a los 14 minutos en agua destilada y en 19 minutos en un ambiente ácido. La adición de BisBAL NP y CPC al comprimido no modifico el perfil de Fuerza-distancia (139,64 y 143,32 N/mm; respectivamente). El comprimido BisBAL NP-CPC VC y VC libre de fármaco se desintegraron perfectamente dentro de la vagina porcina después de 3 o 9hrs sin ninguna señal de efecto citotóxico, lo cual demuestra su potencial aplicación clínica. Al analizar el efecto del comprimido BisBAL NP-CPC VC sobre células HeLa, se observó que a una concentración final de 62  $\mu$ M redujo el 81% del crecimiento tumoral, siendo 8 veces superior al efecto obtenido con 5-fluoruracilo (500  $\mu$ M FU: 70% de inhibición). Los comprimidos BisBAL NP-CPC VC inhibieron el crecimiento de *C. albicans* con una eficacia similar que miconazol [ $23\pm0,968$  mm (n=3) con BisBAL NP-CPC VC, mientras que  $20,35\pm0,899$  mm (n=3)].

**Conclusión:** Nuestra propuesta concreta es que toda paciente diagnosticada con CC tenga acceso a los comprimidos vaginales con BisBAL NP y CPC para reducir el riesgo de mortalidad entre las mujeres que son el pilar de las familias y nuestra sociedad y aportar a través de la ciencia innovadora estrategias realmente efectivas para preservar la salud y sin efectos no deseados. El costo de síntesis de las BisBAL NP es de solo 40 pesos.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

04

CATEGORÍA BÁSICA

## miR-21 REGULA EL CRECIMIENTO Y MIGRACIÓN DE CÉLULAS DE CÁNCER CERVICAL A TRAVÉS DE LA VÍA DE RECK.

**INSP**

**Dr. Oscar Peralta Zaragoza**

M en C. Seydi Yudith Aguilar Martínez

Dra. Gabriela Elizabeth Campos Viguri

M en C. Selma Eugenia Medina García

M en A. Claudia Gómez Cerón

La expresión de miR-21 está alterada en casi todos los tipos de cáncer, y miR-21 se ha clasificado como un microRNA oncogénico. Además, la expresión del gen supresor tumoral RECK se asocia con la sobreexpresión de miR-21 en lesiones cervicales de alto grado.

En el presente estudio, se analizó la función de miR-21 en la regulación del gen RECK en líneas celulares de cáncer cervical. Para identificar los genes celulares blancos de miR-21, se silenció la expresión endógena de miR-21 utilizando siRNAs expresados en plásmidos.

Se analizó la expresión de miR-21 y RECK, así como los efectos funcionales sobre la proliferación y migración celular. Los resultados muestran que hay una correlación inversa entre la expresión de miR-21 y la expresión de RNAm y proteína de RECK en las células de cáncer cervical. Los siRNAs para miR-21 indujeron la actividad del gen de luciferasa en plásmidos reporteros que contienen clonados los elementos de respuesta de microRNA de la región 3'-UTR del gen RECK (MRE21-1, MRE21-2 y MRE21-3).

También se analizó la función de miR-21 en la proliferación y migración celular. Las células de cáncer cervical transfectadas con los siRNAs para miR-21 mostraron una proliferación y migración celular marcadamente reducidas.

En conjunto, estos hallazgos indican que miR-21 regula de manera negativa y postranscripcionalmente la expresión del gen RECK. Además, el silenciamiento de miR-21 por siRNAs influye en la sobrevivencia de las células de cáncer cervical por inhibición de la proliferación y la migración celular. Por lo tanto, miR-21 y RECK pueden ser potenciales moléculas blanco terapéuticas para el tratamiento del cáncer cervical como una estrategia de terapia génica.

Palabras clave: Cáncer cervical, HPV, microRNAs, miR-21, RECK, siRNAs.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

05

CATEGORÍA BÁSICA

## ESTUDIO DEL EFECTO NANOSENSIBILIZANTE DE NANOPARTÍCULAS DE GLUTATIÓN (GSH) EN CÉLULAS TRANSFORMADAS DE GLÁNDULA MAMARIA, TRATADAS CON DOXORUBICINA.

**UNAM****Dr. Roberto Díaz Torres**

Dra. Laura Denise López Barrera

Dra. Patricia Ramírez Noguera

El uso de la nanotecnología ha surgido como una alternativa para reducir los efectos adversos producidos por diversos fármacos. En este trabajo se estudió los efectos inducidos en la proliferación celular, apoptosis y eventos asociados al equilibrio óxido-reducción por NPs Q-GSH *in vitro*, con objeto de comprobar su capacidad reguladora redox; el quitosán es un aminopolisacárido biocompatible, que tiene propiedades anticancerígenas, mientras que el glutatión es el principal antioxidante endógeno a nivel celular. Las nanopartículas (NPs) se caracterizaron en concentración, contenido de GSH, forma y tamaño.

Se trabajó con dos líneas celulares de cáncer de mama; las células MCF-7 y las células MDA MB-231. Las células se expusieron a NPs y su presencia en las células se evidenció por microscopia confocal observándose en la periferia del citoplasma. Se realizaron pruebas asociadas al estado redox celular, utilizando dos concentraciones de nanopartículas ( $1.8 \times 10^8$  y  $1.4 \times 10^9$  NP/mL), los resultados evidenciaron que se modificaron los niveles totales de GSH, las especies reactivas de oxígeno (EROs), los niveles de malondialdehído (MDA) y la actividad de enzimas antioxidantes. Por otro lado, se evaluó Ki-67, marcador de proliferación, cuya concentración disminuyó cuando se expuso a las NPs. También se observó una disminución en la migración de las células al exponerse a las NPs y por último se midió la actividad de Casp-3, donde la actividad se incrementó. Los datos se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA), seguido de una comparación múltiple de medias según la prueba estadística de Tukey considerando una diferencia significativa de  $p < 0.05$ . Los resultados sugieren que la exposición de las células a NPs Q-GSH, así como su combinación con doxorubicina (Dox), modifican el estado redox celular, además modificar moléculas asociadas a otros eventos celulares como la proliferación y la apoptosis.

Estos hallazgos podrían ser muy importantes, pensando en terapias combinadas de quimioterapéuticos con antioxidantes, entre otras cosas para disminuir las concentraciones de los quimioterapéuticos y que las terapias para el cáncer sean mucho más baratas y accesibles, y como se utilizaría menor concentración de fármacos, también disminuirían los efectos adversos.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

07

CATEGORÍA BÁSICA

## BARICITINIB REVIERTE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA DOLOROSA Y LA DENERVACIÓN ÓSEA INDUCIDAS POR DIABETES.

*UA Tamaulipas***Dr. Juan Miguel Jiménez Andrade**

Dra. Rosa Issel Acosta González

Dra. Ma. Enriqueta Muñoz Islas

Dra. Arisai Martínez Martínez

QFB. Angélica Yaneth Hernández Jiménez

**Antecedentes.** En 2021 la prevalencia mundial de diabetes mellitus (DM) fue de 537 millones de adultos, y se estima que para el año 2030 esta cifra incrementa hasta los 643 millones de personas. Los individuos con diabetes son susceptibles de sufrir diversas complicaciones, como enfermedades cardiovasculares y renales, neuropatía periférica y fragilidad ósea. Particularmente la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) se asocia a numerosos problemas de salud, como la neuropatía periférica dolorosa, la osteoporosis y la denervación ósea, que impactan drásticamente y negativamente la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad. A pesar de estas severas e irreversibles complicaciones de la DMT1, existen relativamente pocas terapias farmacológicas para tratar a estas. Estudios recientes han demostrado que los inhibidores de la Janus cinasa (JAK; enzimas asociadas a receptores de citocinas) revierten la pérdida ósea asociadas por el envejecimiento y la artritis reumatoide (AR), además de reducir el dolor asociado a las lesiones de los nervios periféricos y la AR. Con base a ello, en el presente trabajo, evaluamos si un inhibidor de JAK (1/2), el fármaco baricitinib, disminuye el dolor a estímulos mecánicos (una medida de neuropatía periférica), la osteoporosis y la denervación ósea en el fémur de ratones con DMT1.

**Metodología.** Se utilizaron ratones ICR hembra de 13 semanas de edad, quienes recibieron 5 administraciones diarias de estreptozotocina (STZ; i.p., 50 mg/kg) para inducir el modelo de DMT1. Dieciocho semanas después de la administración de STZ, los ratones recibieron crónicamente baricitinib (v.o.; 40 mg/kg/dos veces al día; por 28 días) o vehículo (grupo control). La sensibilidad mecánica en la superficie plantar de la pata trasera derecha de los ratones se evaluó a las 18, 20 y 22 semanas post-STZ. Estas pruebas ayudan a determinar cambios en la percepción del dolor neuropático, que es una complicación común de la DM. Al final del tratamiento, se les realizó la eutanasia y se colectaron las extremidades inferiores para su análisis por microtomografía computacional para cuantificar la densidad y microarquitectura ósea del hueso trabecular del cuello de fémur. Posterior a ello, se procedió a realizar una descalcificación del tejido y con las técnicas de inmunohistoquímica y microscopía confocal se cuantificó la densidad y distribución de las fibras nerviosas sensoriales CGRP<sup>+</sup> y simpáticas TH<sup>+</sup> en la médula ósea del cuello femoral de los ratones.

**Resultados.** Los ratones con DMT1 tuvieron niveles mayores de glucosa en sangre con respecto al grupo control. La administración del baricitinib no modificó los niveles de glucosa sanguínea en los ratones control y con DMT1. La DMT1 incrementó la sensibilidad mecánica de la pata trasera, la cual se revirtió por el tratamiento de baricitinib, sugiriendo un efecto analgésico. El análisis inmunohistoquímico reveló que la DMT1 induce una pérdida significativa de la densidad de las fibras nerviosas sensoriales CGRP<sup>+</sup> y simpáticas TH<sup>+</sup> en el cuello femoral de ratones con DMT1 y el tratamiento crónico con baricitinib revirtió esta denervación. Los ratones con DMT1 presentaron una pérdida ósea significativa en los parámetros trabeculares de densidad mineral ósea, porcentaje de volumen óseo trabecular y grosor trabecular en la región de cuello de fémur en comparación a su grupo control. El tratamiento con baricitinib no revirtió la pérdida de hueso asociada a la DMT1. En resumen, el tratamiento con baricitinib fue eficaz para tratar la neuropatía periférica y denervación ósea, pero no revirtió la osteoporosis inducida por DMT1.

**Conclusiones.** Nuestros hallazgos indican que baricitinib puede representar una nueva alternativa terapéutica para tratar la neuropatía periférica y la denervación ósea asociadas a la DM. Estudios clínicos, aleatorizados y doble ciego se necesitan realizar para evaluar esta hipótesis.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

08

CATEGORÍA BÁSICA

## INHIBICIÓN SELECTIVA DE TNFR1 POR PÉPTIDOS Y SU POTENCIAL TERAPÉUTICO EN LA INFLAMACIÓN.

*Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo*

**Dr. en C. Víctor Manuel Baizabal Aguirre**

Dr. en C. José Manuel Pérez Aguilar

Dr. en C. Chih Hung Lo

Dr. en C. Jialiu Zeng

El receptor 1 del factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ) (TNFR1) desempeña una función fundamental en la transmisión de la señal inducida por la unión del  $\text{TNF}\alpha$  y en la regulación de la respuesta inflamatoria. Estudios recientes han sugerido que la activación del TNFR1 implica reordenamientos conformacionales de los dímeros del receptor ensamblados sin el ligando unido y que influir en la dinámica conformacional del receptor es una estrategia aceptable para modular la señalización del TNFR1. En este trabajo hemos utilizado una combinación de ensayos biofísicos, bioquímicos y celulares, así como simulaciones de dinámica molecular, para demostrar que un péptido antiinflamatorio (FKCRRWQWRMCK), al que hemos denominado FKC, inhibe de forma alostérica la activación del TNFR1, alterando los estados conformacionales del dímero receptor sin bloquear la interacción receptor-ligando ni alterar la dimerización del receptor. También demostramos que FKC inhibe la señalización de TNFR1 en células HEK293 y atenúa la inflamación en ratones con inyección intraperitoneal de  $\text{TNF}\alpha$ .

Descubrimos que FKC se une a los dominios ricos en cisteína CRD2-CRD3 del TNFR1 y perturba la dinámica conformacional necesaria para la activación del receptor. Es importante destacar que FKC aumenta la frecuencia en la apertura tanto de CRD2-CRD3 como de CRD4 en el dímero del receptor, así como induce una apertura conformacional en las regiones citosólicas del receptor. Esto da lugar a un estado conformacional inhibitorio que impide el reclutamiento de moléculas de señalización al dominio intracelular de TNFR1. En conjunto, los datos obtenidos proporcionan pruebas sobre la factibilidad de diseñar moléculas que se unan a la región conformacionalmente activa del TNFR1 y abre nuevas posibilidades para la inhibición específica del receptor TNFR1. Además, estos hallazgos también permiten considerar a FKC como una molécula *hit* computacional-experimental susceptible de ser optimizada en su estructura y propiedades farmacocinéticas y que sea capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Nuestro objetivo es aplicar el péptido FKC o alguno de sus derivados optimizados para coadyuvar a disminuir la neuroinflamación mediada por la activación constante de TNFR1 en pacientes que sufren la enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA es la causa principal de demencia después de los 65 años de edad y se estima, según datos de la Organización Mundial de la Salud, que habrá aproximadamente 80 millones de personas en el mundo que padecen esta enfermedad, con una probabilidad de morir muy alta (<https://www.gob.mx/salud/>). En México, la EA se considera también un problema de salud pública. Se calcula que aproximadamente 1.3 millones de personas sufren este padecimiento y que habrá un incremento sustancial en los próximos 25 años. Esta cifra representa entre 60 y 70% de diagnósticos de demencia y, al igual que en otras partes del mundo, afecta con mayor frecuencia a las personas mayores de 65 años. Por último, es importante mencionar que actualmente no existe ninguna terapia dirigida a inhibir la actividad de TNFR1 en la EA. Por lo tanto, es muy probable que FKC o algún derivado optimizado pueda ser, en un futuro, industrializado y comercializado para coadyuvar en la disminución de la neuroinflamación en la EA.

**NOTA 1:** Antes de la publicación de este trabajo se solicitó un registro provisional de patente a la Oficina de Propiedad Intelectual del país donde reside uno de los autores del trabajo, como desarrollo de terapias basadas en péptidos con propiedades antiinflamatorias.

**NOTA 2:** Aquí en México estamos en el proceso de elaboración del escrito para enviar el registro de patente al IMPI.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

09

CATEGORÍA BÁSICA

## NANOSISTEMAS DENDRIMÉRICOS COMO UN ENFOQUE NOVEDOSO PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA.

*Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos*

**Dr. Israel González Méndez**

Dra. Kendra Ivón Sorroza Martínez

Dr. Ernesto Rivera García

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea clasificada en subgrupos moleculares con diferente pronóstico de acuerdo con el perfil de expresión genética. En 2022, en México, las defunciones de mujeres con edad de 20 años y más a causa de tumores malignos de mama representó el 17 % del total de casos. Entre los subtipos de cáncer de mama, el subtipo triple negativo se refiere al tipo de tumores que tienen la tendencia a ser muy agresivos, muestran una mayor frecuencia de aparición en personas jóvenes y presentan el peor pronóstico para el paciente. Los tratamientos utilizados para este subtipo de cáncer de mama son la cirugía, la radioterapia, y la quimioterapia. En esta última, se utiliza como primera elección el fármaco doxorubicina (Dox), el cual se administra vía intravenosa mediante una bomba de perfusión, por lo que el paciente debe permanecer con este dispositivo durante varias horas. La Dox provoca la muerte de células tumorales y células sanas indiscriminadamente ya que daña el ácido desoxirribonucleico (ADN) e impide su reparación; así, la administración de Dox causa fuertes efectos adversos en los pacientes, específicamente efectos que son dependientes de la dosis, como mielosupresión y cardiotoxicidad, que se manifiestan meses o años después de terminado el tratamiento. Hoy en día, uno de los enfoques más prometedores en la búsqueda de tratamientos más efectivos contra el cáncer de mama triple negativo se basa en el diseño de acarreadores de tamaño nanométrico (nanoacarreadores) que controlen la liberación espaciotemporal del quimioterapéutico a través de un estímulo que únicamente se encuentre en el tejido tumoral. Así, el diseño de estos sistemas inteligentes estímulo-sensibles surge como una de las estrategias para incrementar la selectividad, mejorar los índices terapéuticos y reducir la toxicidad de la quimioterapia clásica. Se han desarrollado una gran diversidad de nanoacarreadores como liposomas, micelas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas inorgánicas, nanopartículas magnéticas, etc.; siendo los sistemas dendriméricos los que destacan por sus propiedades fisicoquímicas y biológicas únicas, como multivalencia, solubilidad en sistemas acuosos, tamaño nanométrico y funcionalidad variable.

Este proyecto presenta el diseño, construcción y evaluación biológica de novedosos nanosistemas dendriméricos de tipo poliamidoamina (PAMAM) y otros, con núcleo de fósforo (tipo  $P_3N_3$ ), decorados en la superficie con unidades de  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) cargados con un profármaco de Dox sensible a pH ácido. Con el objetivo de acercar al éxito clínico a estos nanosistemas, se optimizaron los métodos de obtención y purificación, a través de procesos accesibles, escalables y amigables con el ambiente. Como estudios preclínicos de estas plataformas sin carga terapéutica, se comenzó por demostrar su inocuidad a través de la determinación del porcentaje de viabilidad en líneas celulares de cáncer de mama y otros tipos de cáncer donde se emplea Dox.

Se demostró que estos nanosistemas no son citotóxicos y sólo presentan actividad biológica cuando acarrean un fármaco. Como carga terapéutica se diseñó un profármaco de Dox con enlace hidrazona (Ad-h-Dox) y se demostró que la activación por escisión del enlace para liberar el fármaco ocurre sólo en condiciones ácidas (simulando el microambiente ácido en el tejido tumoral) y por lo tanto su bioactivación puede ocurrir exclusivamente en la célula tumoral de mama, lo que en principio disminuiría significativamente los efectos adversos del tratamiento convencional con Dox.

Una vez comprobado el comportamiento biológico de los componentes individuales, se construyeron los nanoacarreadores entre el profármaco Ad-h-Dox y las plataformas PAMAM- $\beta$ CD y  $P_3N_3$ - $\beta$ CD, se estudió el perfil de liberación *in vitro* del fármaco y la citotoxicidad de estas nuevas plataformas en las líneas celulares antes mencionadas, mostrando citotoxicidad similar a la Dox y una liberación prolongada de Dox, lo que permitiría una administración única y eficaz en un periodo de 72 horas, lo que los convierte en candidatos prometedores para ser utilizados en el tratamiento de cáncer de mama, disminuyendo los efectos adversos del tratamiento convencional a la vez que se incrementa la eficacia terapéutica.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

11

CATEGORÍA BÁSICA

## VIAN-C4551 EN GOTAS OFTÁLMICAS COMO PRIMER TRATAMIENTO NO INVASIVO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

*Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México*

**Dra. María del Carmen Clapp Jiménez Labora**

Dra. Elva Adán Castro

Dra. Magdalena Zamora Corona

Biol. Daniela Granados Carrasco

Dra. Lourdes Siqueiros Márquez

Dr. José F. García Rodrigo

Dr. Gonzalo Martínez de la Escalera Lorenzo

Dr. Juan Pablo Robles Álvarez



**Introducción.** La pérdida de la visión que ocurre por el edema macular diabético (EMD) y por la retinopatía diabética (RD) son consecuencia de un incremento excesivo en la permeabilidad y en la proliferación (angiogénesis) de los vasos sanguíneos de la retina. Es por ello que el tratamiento para ambos padecimientos consiste en la inyección periódica de por vida de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Desafortunadamente, estas invasivas inyecciones intravítreas no son eficaces en todos los casos y a menudo generan complicaciones indeseadas. Una opción terapéutica no invasiva con compuestos antiangiogénicos en forma de gotas oftálmicas autoadministradas reviste ventajas para tratamientos a largo plazo, si bien se enfrentan al desafío de acceder a la retina en concentraciones terapéuticas tras sortear múltiples barreras. El péptido cíclico antiangiogénico VIAN-c4551 cuenta con propiedades fisicoquímicas de solubilidad, estabilidad, permeabilidad y potencia potencialmente capaces de superar dichas barreras oculares.

**Objetivo.** Investigar: (a) el efecto del VIAN-c4551 sobre la permeabilidad vascular; (b) la efectividad de su aplicación en gotas oftálmicas en modelos de EMD en roedores; (c) la penetrabilidad del VIAN-c4551 través de barreras epiteliales; y (d), el acceso del VIAN-c4551 aplicado a través de gotas oftálmicas a la retina de roedores y conejos.

**Métodos.** La eficacia y la potencia del VIAN-c4551 para inhibir la permeabilidad vascular se determinó sobre monocapas de células endoteliales en cultivo estimuladas con el VEGF. El efecto del VIAN-c4551 administrado en gotas oftálmicas se evaluó sobre la permeabilidad vascular de la retina estimulada por la inyección intravítrea del VEGF y por la diabetes inducida por estreptozotocina en ratas y ratones. La penetrabilidad epitelial del VIAN-c4551 se analizó en monocapas de la línea epitelial renal MDCK. La farmacocinética ocular (PK) del VIAN-c4551 se determinó en ratas y conejos.

**Resultados.** El VIAN-c4551 mostró una potencia elevada ( $IC_{50}=137$  pM) para inhibir la permeabilidad de las células endoteliales inducida por el VEGF. La aplicación del VIAN-c4551 en gotas oftálmicas previno, con alta eficacia (dosis efectiva mínima de 0.005% durante 24 horas), la fuga vascular inducida por el VEGF en la retina; y revirtió la perturbación de la barrera hematorretiniana inducida por seis semanas de diabetes. El VIAN-c4551 exhibió una alta penetrabilidad a través del epitelio MDCK, y su aplicación en una sola gota oftálmica alcanzó concentraciones micromolares ( $C_{max}=67$   $\mu$ M a las 6 horas) en la retina de forma sostenida por 24 horas. Conclusiones: El VIAN-c4551 administrado en gotas oftálmicas alcanza la parte posterior del ojo en concentraciones varios órdenes de magnitud por encima de su potencia biológica ( $IC_{50}$ ), por lo que tiene el potencial de convertirse en el primer agente inhibidor del VEGF en gotas oftálmicas, cuya administración una vez al día sería capaz de prevenir e idealmente revertir las alteraciones vasculares de la retina que tienen lugar en el EMD, la RD y otras retinopatías vasculares.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

12

CATEGORÍA BÁSICA

## DISEÑO COMPUTACIONAL DE INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA BI-FUNCIONALES CON ACCIÓN DUAL SOBRE EL SITIO CATALÍTICO E HIDROFÓBICO. SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN DE SU EFECTO ANTINEOPLÁSICO.

*Escuela Superior de Medicina del IPN*

**Dr. José Correa Basurto**

Dra. Yudibeth Sixto López

Dr. Manuel Jonathan Fragoso Vázquez

Dr. Humberto Lubriel Mendoza Figueroa

Dr. José Antonio Vidal Gómez

El cáncer de mama es considerado como un problema de salud pública, ya que es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial. En México, a partir del año 2006, es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Actualmente existen diversas opciones de tratamientos como la radioterapia, la hormonoterapia, la quimioterapia y la cirugía. Sin embargo, estos tratamientos producen múltiples efectos adversos y presentan desventajas: baja eficacia, fármaco-resistencia, elevados costos, etc. Por ello, en nuestro grupo de trabajo hemos empleado herramientas computacionales (quimioinformática, acoplamiento molecular y simulación por dinámica molecular), con la finalidad de diseñar y evaluar *in silico* la afinidad de cientos de compuestos, sintetizando los más promisorios para ser sintetizados y evaluados como inhibidores de histonas desacetilasas (HDAC) isoformas HDAC1, HDAC6 y HDAC8. Tales moléculas fueron propuestas y ensayadas experimentalmente como antiproliferativos en células de cáncer de mama, debido a que estas isoformas de HDACs se encuentran sobreexpresadas en cáncer de mama, incluyendo el triple negativo (CMTN). De esta manera, obtuvimos moléculas anticáncer más seguras, potentes, eficaces, además de ser de bajos precios por los tiempos cortos en su identificación debido al uso de herramientas computacionales y obtención por síntesis química en pocos pasos y con materias primas económicas.

### Antecedentes

La modulación epigenética influye en la expresión y/o represión de genes involucrados en cáncer. Las enzimas histona desacetilasas (HDACs) catalizan la remoción del grupo acetilo de los residuos de lisina de las colas de las histonas, lo que trae como consecuencia una represión transcripcional (Cui Z y cols., 2018), adicionalmente, esto permite modular la expresión génica durante el desarrollo del cáncer (Xi y cols., 2018, Klassen y cols., 2018). Debido a la alta incidencia de morbi-mortalidad del cáncer de mama, se han estado diseñando una gran variedad de terapias como los inhibidores de HDAC (HDACi). La acetilación y desacetilación de proteínas son catalizadas por histonas acetiltransferasas (HATs) y HDACs, respectivamente. De las HDACs existen 18 isoformas, que han sido identificadas y divididas en 4 clases, de acuerdo con su tamaño, localización celular, número de sitios activos y homología con desacetilasas de levaduras. Las HDACs que tienen como cofactor al zinc, se clasifican en el grupo de clase I, II y IV. Las enzimas de clase I, incluyen a las isoformas 1, 2, 3 y 8, se localizan principalmente en el núcleo; las enzimas de clase II se dividen en clase IIa que incluye las isoformas HDAC 4, 5, 7 y 9, mientras que las HDACs de clase IIb están representadas por las isoformas HDAC 6 y 10, estas dos últimas poseen dos sitios catalíticos y se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo. La HDAC11 es el único miembro de la clase IV. Las enzimas de clase III (sirtuinas), tienen como cofactor al Adenin nicotinamida (NAD<sup>+</sup>). Las HDACs desacetilan diversas proteínas no histónicas como los factores de transcripción (E2F, p53, c-Myc, NF- $\kappa$ B), mediadores de traducción de señales (Stat3, Smad7), proteínas de reparación de DNA (Ku70), factor Inducible por Hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), receptor de estrógenos (ER  $\alpha$ ), receptor de andrógeno (AR), MyoD,  $\alpha$ -tubulina,  $\beta$ -catenina, proteína de retinoblastoma, moléculas chaperonas (HSP90), entre otras. La desacetilación de histonas desempeña un papel importante en la patogénesis del cáncer. La sobreexpresión de las HDACs ha sido asociada con un patrón de expresión de genes aberrantes que inician y favorecen el desarrollo de diversos tipos de cáncer. Por ejemplo, aumentan la expresión de oncogenes y el silenciamiento de la expresión de genes supresores de tumores como el p53. Por lo que, la inhibición de las HDACs restaura el perfil de expresión normal de genes, dando como resultado la detención del ciclo celular en células cancerosas, diferenciación celular y apoptosis. De manera adicional, las HDACs participan en la desacetilación de proteínas no-histónicas alterando su estructura y funcionamiento, dichas modificaciones postraduccionales influyen en las interacciones proteína-proteína, lo que se traduce en la detención del ciclo celular, apoptosis, autofagia e inducción de especies reactivas de oxígeno. La sobreexpresión de HDAC1, HDAC6 y HDAC8 está directamente relacionada con el aumento de la migración de células de cáncer de mama MCF-7. En tanto que en células de cáncer de mama triple negativo (CMTN), dichas isoformas de HDACs son responsables de la invasión y de la sobre expresión de la proteína matriz metaloproteínasa-9 (MMP-9), proteína que influye en la invasión tumoral y metástasis. Es por ello que la inhibición de las HDACs ha surgido como una importante estrategia terapéutica para el tratamiento de cáncer de mama, incluyendo el CMTN, que es un tipo severo de cáncer de mama y está asociado a un mal pronóstico, esto debido a que no responde a las terapias convencionales.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

13

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## UNA NUEVA PLATAFORMA PARA PRODUCIR PARTÍCULAS TIPO VIRUS, BASADA EN EL USO DE PÉPTIDOS PEQUEÑOS HIPERVARIABLES CON UNA ESTRUCTURA SEMILLA DE AUTOENSAMBLAJE.

*Instituto de Fisiología Celular. UNAM*

**Dr. Luis Alfonso Vaca Domínguez**

Dra. Alicia Sampieri García

M en C. Daniel Martínez Flores



Hemos desarrollado una tecnología para producir nanopartículas tipo virus las cuales pueden acarrear antígenos de interés para la formulación de vacunas particuladas de interés en medicina humana y veterinaria.

Esta tecnología se basa en el uso de una estructura secundaria tipo alfa hélice, la cual es una semilla que dirige la autoagregación espontánea de péptidos y proteínas para formar nanopartículas con geometrías y tamaños similares a virus. La patente que protegerá esta tecnología está en fase de escritura.

Como prueba de concepto fusionamos nuestro péptido autoagregable formador de nanopartículas tipo virus al dominio de unión a receptor (RBD) de la proteína de la corona del virus SARS-Cov-2 responsable de la reciente pandemia de Covid-19. Inmunizados ratones y aislamos sus sueros y demostramos que estos sueros contienen muy altos títulos de anticuerpos neutralizantes para el SARS-Cov-2 obtenidos con tan solo dos inmunizaciones en los animales.

El desarrollo de esta tecnología novedosa permite generar cientos de acarreadores con secuencias de aminoácidos variables, lo que permite realizar vacunaciones frecuentes sin riesgo a generar tolerancia inmunológica contra el acarreador. La tolerancia inmunológica eventualmente va a constituir un problema con esquemas de vacunación anual o semestral contra SARS-Cov-2 donde se utilizan vacunas basadas en el uso de partículas virales como el adenovirus (Astra-Zeneca, Janssen, etc.) o el virus de Newcastle (vacuna Patria). Esta es la primera tecnología a nivel mundial que permite producir cientos de acarreadores para vacunas particuladas con utilidad en esquemas de vacunación frecuentes.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

17

CATEGORÍA BÁSICA

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

**UNAM**

**Dr. Jorge Morales Montor**

Dra. Karen Elizabeth Nava Castro

Dr. Galileo Escobedo Gonzalez

Dr. Gustavo Pacheco Lopez

Dra. Patricia Sierra

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

El objetivo del presente proyecto es identificar el efecto obesogénico producido por la exposición de una dosis única del compuesto disruptor endócrino bisfenol A (BPA) en un modelo murino. Para lo anterior, se administró BPA de manera neonatal con una única dosis en ratones macho y hembra y se realizaron determinaciones acerca del metabolismo de la glucosa y de lípidos, así mismo se cuantificaron los niveles séricos de insulina y finalmente se estudió la formación de tejido adiposo mediante pruebas de Imagenología así como la constitución citológica del tejido adiposo. Además, el proyecto pretende generar nuevo conocimiento científico con utilidad en la investigación en el desarrollo de modelos murinos obesogénicos, y también que fortalezcan el área de la salud a manera de propiciar la identificación de nuevos factores pronóstico para la obesidad, así como la identificación de los mecanismos de acción de distintos disruptores endocrinos.

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



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

18

CATEGORÍA BÁSICA

## EL SULFORAFANO, UN POSIBLE FÁRMACO PARA BORRAR LAS MEMORIAS TRANSCRIPCIONALES Y EPIGENÉTICAS INDUCIDAS POR ALTA GLUCOSA.

*Instituto de Fisiología Celular - UNAM***Dr. Víctor Julián Valdés Rodríguez**

Dr. Martí David Wilson Verdugo

M en C. Brandon Bustos García

M en C. Olga Adame Guerrero

M en C. Jaqueline Hersch González

Dra. Nallely Cano Domínguez



La diabetes y sus complicaciones asociadas tienen un enorme impacto en la calidad de vida de las personas afectadas. Desafortunadamente en México, muchos pacientes con Diabetes no tienen un correcto control glicémico o ni siquiera conocen su diagnóstico. Por otro lado, se ha reportado que el estar expuesto a hiperglucemia patológica por largos periodos de tiempo puede desencadenar daños permanentes que no revierten ni siquiera ante un correcto control glucémico, a este fenómeno se le ha denominado “memoria metabólica” y se relaciona con muchas de las comorbilidades asociadas a la diabetes como nefropatía, retinopatía o inflamación vascular. Se ha sugerido que un aumento inicial en el estrés oxidativo puede desencadenar este fenómeno y aunque la etiología molecular de la memoria metabólica no está del todo caracterizada, se ha propuesto que cambios en la estructura y grado de compactación del DNA dentro del núcleo, -el epigenoma- pudieran ser en parte responsables de la naturaleza “permanente” de este fenómeno. Las células vasculares son especialmente sensibles a sufrir daño inducido por la hiperglucemia y memoria metabólica de hecho, muchas de las patologías asociadas a la diabetes como la retinopatía, nefropatía o infartos cerebrovasculares y del miocardio, se asocian a daño en la micro y la macro vasculatura, en particular a un aumento en el estrés oxidativo e inflamación.

Desafortunadamente, no existen fármacos o tratamientos para prevenir o revertir las alteraciones vasculares asociadas a la memoria metabólica. Para comprender mejor la etiología de la memoria metabólica a nivel vascular, en este trabajo analizamos los cambios globales en la expresión de todos los genes posterior a una exposición a alta glucosa transitoria en células endoteliales humanas en cultivo. Esto fue complementado analizando la accesibilidad de la cromatina a nivel de genoma completo. Nuestros resultados demostraron que a la par de un aumento en la firma inflamatoria de las células, hay un decremento en la respuesta antioxidante que se acompaña de cambios en accesibilidad de cromatina, sobre todo en regiones regulatorias distales llamadas enhancers asociado con un decremento en la actividad del factor de transcripción NRF2, un regulador maestro de la respuesta antioxidante. Estos resultados demuestran que una exposición transitoria a alta glucosa puede establecer una memoria epigenética y transcripcional a nivel de genoma completo en las células endoteliales humanas. Pensando en generar evidencia científica para proponer estrategias farmacológicas para prevenir, pero sobre todo “borrar” estas memorias epigenéticas y transcripcionales patológicas, ensayamos si un compuesto capaz de activar la vía de NRF2, el sulforafano, era capaz de restaurar estas memorias patológicas a un estado homeostático. Nuestros resultados demostraron que el sulforafano revierte la mayoría de las alteraciones a nivel de expresión de genes junto con muchos de los cambios en la accesibilidad de la cromatina a la par de disminuir el estrés oxidativo en las células. El sulforafano es un compuesto presente en vegetales crucíferos como la col, el repollo o el germen de brócoli y que de hecho se comercializa como suplemento alimenticio. La suplementación con sulforafano dietético ha demostrado ser segura en humanos y se ha ensayado para control glucémico, salud vascular y cáncer. El haber demostrado que el sulforafano puede borrar las memorias epigenéticas y transcripcionales patológicas inducidas por alta glucosa es extremadamente relevante y nuestro trabajo no solo justifica el ensayar el sulforafano dietético en modelos animales de memoria metabólica, sino realizar ensayos piloto en cohortes de personas que viven con diabetes.

En México, donde la incidencia de diabetes ronda el 18%, el proponer una estrategia farmacológica que potencialmente podría revertir el daño transcripcional y epigenético inducido por años de mal control glucémico, podría beneficiar a millones de personas y disminuir la incidencia de las comorbilidades asociadas a las patologías vasculares de la diabetes y la memoria metabólica. Dado que el sulforafano es un suplemento alimenticio seguro, no sería difícil imaginar su implementación a gran escala.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

19

CATEGORÍA BÁSICA

## IDENTIFICACIÓN Y OPTIMIZACIÓN QUÍMICA-BIOLÓGICA DE PROTOTIPOS ESTRUCTURALES DE ORIGEN NATURAL COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA *h*PTP1B<sub>1-400</sub>, UN BLANCO MOLECULAR PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTE.

**UNAM****Dr. José Alberto Rivera Chávez**

M en C. Enrique Aguilar Ramírez

Los resultados presentados en este informe son parte de un proyecto interdisciplinario que versa sobre el **estudio químico-biológico de microorganismos fúngicos** aislados de hábitats inexplorados del territorio nacional, con la finalidad de contribuir al descubrimiento de **productos naturales con potencial aplicación en medicina**, particularmente moléculas hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (DMTII) y/o como herramientas de investigación.

El trabajo se desarrolló en la frontera de la **química de productos naturales** y el estudio de sus **aplicaciones fármaco-biológicas** como inhibidores enzimáticos. Con este propósito se emplean métodos convencionales de la química de productos naturales, bioquímica, química computacional y farmacología.

Desde un punto de vista químico el proyecto se concentró en el aislamiento y caracterización estructural de nuevas entidades químicas (esqueletos novedosos) y la generación de derivados semisintéticos, con el fin de contribuir a la expansión del espacio químico de los metabolitos secundarios de origen fúngico. Desde una perspectiva biológica, el trabajo se centró en evaluar las propiedades biodinámicas (modelos *in vitro* e *in vivo*) de los metabolitos secundarios aislados y los análogos generados. Específicamente, se evaluó el potencial inhibitorio sobre la actividad fosfatasa de la proteína tirosina fosfatasa 1B (*h*PTP1B<sub>1-400</sub>) de humano (blanco terapéutico para el desarrollo de fármacos hipoglucemiantes).

El trabajo inició con la expresión del blanco molecular (*h*PTP1B<sub>1-400</sub>), el establecimiento de un ensayo enzimático *in vitro* para la detección de inhibidores de la enzima, el cribado de actividad biológica de un conjunto de extractos orgánicos de hongos microscópicos, la selección de la muestra más adecuada para la obtención de inhibidores de la enzima, seguido de identificación molecular de inhibidores, la optimización química de la molécula *hit*, realizada en función de estudios tanto *in vitro* como *in silico*, y finalmente, la evaluación *in vivo* de la seguridad y eficacia de la molécula líder.

En resumen, duclauxin (**1**) y algunas moléculas relacionadas (**2-4**), aisladas del hongo microscópico *Talaromyces* sp. IQ-313, se identificaron como posibles moduladores alostéricos de la actividad fosfatasa de *h*PTP1B<sub>1-400</sub>. Basándose en estos hallazgos, se realizó un experimento OSMAC que modificó parámetros bióticos y abióticos en el cultivo de la cepa IQ-313 para generar tres derivados de duclauxin (**1**) (**5a**, **6**, **7**). Además, se aplicó un enfoque semisintético de uno/dos pasos, guiado por acoplamiento molecular frente a la enzima *h*PTP1B<sub>1-400</sub> para generar 37 análogos de duclauxina (**1**) divididos en dos series de duclauxamidas (A y B): una serie A que incorpora una funcionalización de lactama en C-1 (**8a-15a**, **36a** y **37a**) y una serie B que contiene una lactama en C-1 y una insaturación adicional entre C-7 y C-8 (**5b**, **11b-37b**).

La evaluación *in vitro* combinada con el análisis de Relación Estructura-Actividad (SAR) para este conjunto de moléculas reveló que los análogos de la serie B fueron significativamente más activos que los de la serie A (hasta once veces más activos que **1**), indicando que la eliminación del metoxilo en C-7 en duclauxin (**1**) y la incorporación de un doble enlace ( $\Delta^{7(8)}$ ), así como la integración de anilinas *p*-sustituidas con grupos voluminosos, tienen un impacto en la actividad moduladora *in vitro* de *h*PTP1B<sub>1-400</sub>. Todas las moléculas adoptan conformaciones similares al interactuar con la enzima en un sitio alostérico propuesto.

En resumen, se generó una colección de azafenalenonas basadas en duclauxina (**1**) (conjugada con aminas primarias) con propiedades inhibitorias de la actividad fosfatasa de la enzima PTP1B. Esta actividad se demostró a través de experimentos tanto *in vitro* para todas las moléculas generadas e *in vivo* para el compuesto líder. Además, es importante destacar que el compuesto **36b** no es tóxico para roedores a dosis 300 mg/kg y puede mejorar la autofosforilación del receptor de insulina, reduciendo la glucemia. Esto sugiere su potencial como un candidato para el desarrollo de agentes hipoglucémicos destinados a controlar los niveles de glucosa en sangre en personas con diabetes.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

20

CATEGORÍA BÁSICA

## CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y RIESGOS DE SALUD ASOCIADOS CON EL DESECHO INADECUADO DE MEDICAMENTOS.

*Universidad del Valle de Cuernavaca*

**M en C. Marco Pedro Romero Flores**

Dra. Asunción Virginia Muñoz Rangel

M en C. César Miguel Eroza Osorio

Dr. Guillermo Camacho Alcántara

Estudiante - Jorge Ángel Velasco Espinal

La contaminación por plásticos se ha convertido en uno de los desafíos medioambientales más acuciantes de nuestro tiempo. Los blísteres plásticos, ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, representan una fuente significativa de contaminación ambiental debido a su persistencia en el medio ambiente y su incapacidad para degradarse rápidamente. Se estima que el 90% de las personas no desechan los medicamentos de forma adecuada, contribuyendo a un problema de proporciones alarmantes. Este proyecto investiga la magnitud de esta contaminación, las vías de exposición y los riesgos asociados, proponiendo soluciones sostenibles para mitigar el problema. La investigación abarca desde la identificación de compuestos farmacéuticos en el medio ambiente hasta la evaluación de alternativas sostenibles a los materiales plásticos convencionales.

La industria farmacéutica utiliza blísteres plásticos por su capacidad de proteger los medicamentos y prolongar su vida útil. Sin embargo, estos envases están compuestos de materiales plásticos no biodegradables, como el polietileno tereftalato (PET) y el cloruro de polivinilo (PVC), que pueden tardar siglos en descomponerse. Este hecho, sumado a la alarmante cifra de que el 90% de las personas no desechan los medicamentos de forma adecuada, agrava el problema de la contaminación. Los blísteres y residuos farmacéuticos desechados inapropiadamente terminan en vertederos, ríos y océanos, contribuyendo significativamente a la acumulación de plásticos en el medio ambiente.

La presencia de residuos farmacéuticos en el medio ambiente no solo contamina el suelo y el agua, sino que también representa un riesgo para la salud de los ecosistemas y de los seres humanos. Los compuestos farmacéuticos pueden filtrarse en las aguas subterráneas, contaminando los recursos hídricos que abastecen a las comunidades. Además, estos compuestos pueden ser tóxicos para la vida silvestre, afectando a especies acuáticas y terrestres, y, en última instancia, entrar en la cadena alimentaria humana, lo que plantea serias preocupaciones sobre la salud pública.

El problema de la disposición inadecuada de medicamentos es multifacético. La falta de conciencia pública sobre los métodos adecuados de eliminación, la ausencia de infraestructura adecuada para la recolección y reciclaje de estos residuos, y la inercia regulatoria contribuyen a un ciclo vicioso de contaminación. A pesar de la existencia de programas de recolección de medicamentos en algunos lugares, la participación del público sigue siendo baja, lo que evidencia la necesidad de un enfoque más robusto y educativo.

Este proyecto tiene como objetivo abordar estos problemas mediante una investigación exhaustiva de la magnitud de la contaminación por blísteres plásticos, las vías de exposición a residuos farmacéuticos, y los riesgos asociados para el medio ambiente y la salud humana. Se realizarán estudios de campo para identificar y cuantificar los compuestos farmacéuticos presentes en el medio ambiente, y se evaluarán las prácticas actuales de disposición de medicamentos. Además, se explorarán alternativas sostenibles a los materiales plásticos convencionales utilizados en los blísteres, con el fin de proponer soluciones que mitiguen el impacto ambiental y promuevan prácticas más responsables.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

23

CATEGORÍA BÁSICA

## EN BUSCA DE UN ESQUEMA DE PREVENCIÓN CONTRA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO ESTRATEGIA PARA PREVENIR LOS FACTORES DE RIESGO.

**CINVESTAV IPN**

**Dra. Claudia Pérez Cruz**

Dr. Jaime García Mena

Dr. Daniel Cuervo Zanatta

Dr. Vicente Sánchez Valle

Mtra. Ivonne Sagrario Romero Flores

A nivel mundial se reporta un caso de demencia cada 3 segundos. En 2020, se registraron más de 55 millones de personas viviendo con demencia a nivel global. Se estima que esta cifra se duplicará cada 20 años, llegando a 78 millones en 2030 y 139 millones en 2050. Gran parte de este aumento se producirá en los países en desarrollo o en vías desarrollo, quienes llegarán a acumular hasta el 71 % de los casos. México y la población hispanoamericana destacan en estas estimaciones debido a la presencia de diversos factores de riesgo para el desarrollo de demencias y enfermedad de Alzheimer (EA). La obesidad, la diabetes tipo 2, la hipertensión y alteraciones metabólicas se catalogan como factores de riesgo modificables, que pueden incrementar hasta en un 56% la probabilidad de desarrollar demencia en la vejez.

Se sabe que la microbiota intestinal regula de manera importante el metabolismo corporal y recientemente se ha demostrado que juega un papel fundamental en el desarrollo de la EA. Por lo que en este proyecto planteamos el desarrollo de un esquema de prevención de los factores de riesgo para las demencias y la EA en edades avanzadas mediante la modulación de la microbiota intestinal. Se enfatiza el efecto en el sexo femenino, ya que las mujeres ocupan 2 de cada 3 casos de EA a nivel mundial.

En un estudio preclínico evaluamos el impacto de una intervención con fructanos de Agave para evitar el desarrollo de la neurodegeneración. Logramos demostrar que esta intervención es capaz de abatir la neuroinflamación, la disfunción cognitiva, la permeabilidad intestinal y la endotoxemia al modular el perfil microbiano en ratones transgénicos para la EA (TG). La ingesta de fructanos de Agave logró mejorar la acumulación de grasa en el hígado, evento asociado a un incremento de metabolitos bacterianos, como el butirato. Más aún, en ratones hembra TG la ingesta de fructanos de Agave restableció los niveles de estradiol en suero y los niveles de receptores estrógeno (ERα) en el hipocampo, incrementando el índice de fertilidad, disminuyendo la ansiedad y la falla cognitiva. Estos datos nos demuestran que la modulación de la microbiota intestinal mediante una dieta rica en fructanos de Agave puede representar una estrategia efectiva para prevenir la aparición de factores de riesgo asociados con la EA. Esta estrategia de bajo costo estaría al alcance de la población en general. Se enfatiza el impacto benéfico sobre el género femenino, el sector más vulnerable para el desarrollo de EA en la vejez.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

26

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## SANA, INNOVACIÓN EN LA FORMULACIÓN DE CÁPSULAS: CASO ETORICOXIB.

**Universidad Autónoma Metropolitana****Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón**

M en C. F. Lucía Rojas González



La búsqueda de nuevas estrategias de formulación para formas farmacéuticas orales ha llevado al desarrollo e innovación de Sistemas Auto-Nanoemulsionables, SANA. SANA son soluciones innovadoras para la formulación de cápsulas basadas en nanotecnología farmacéutica, que permiten ofrecer un mejorado desempeño terapéutico respecto a sus productos de referencia.

El Etoricoxib es un AINE que se utiliza para el tratamiento de la AR, cuyo perfil farmacológico incluye una mayor selectividad de COX-2 que otros. La dosis recomendada de etoricoxib es de 90 mg por día para artritis reumatoide, sin embargo, su solubilidad acuosa es de 0.05 mg/mL, la cual limita su velocidad de absorción cuando es administrado vía oral. En el presente proyecto se propuso como objetivo “Desarrollar una formulación innovadora de etoricoxib con solubilidad aparente incrementada mediante la incorporación del fármaco en Sistemas Auto-Nanoemulsionables para mejorar el desempeño respecto al producto de referencia. El desarrollo farmacéutico involucró la caracterización del etoricoxib por calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X de polvos. La formulación se realizó aplicando diseño de experimentos de mezclas, cuyas formulaciones fueron caracterizadas por tiempo de autoemulsificación y apariencia física, distribución de tamaño de Partícula e índice de polidispersión, potencial zeta, perfil de disolución y permeación *in vitro* / *ex vivo*. El método de cuantificación fue por HPLC.

Los resultados demuestran que se utilizó la forma polimórfica I del etoricoxib, la cual es una de las más estables termodinámicamente. La cuantificación de solubilidad al equilibrio permitió establecer que los excipientes adecuados para la formulación de sistemas autonanoemulsionables con etoricoxib son Capryol® 90, ácido oleico, Tween 80, Labrasol® y Transcutol® HP. El espacio de conocimiento analizado en Statgraphics demuestra las regiones en la que los sistemas pueden solubilizar más de 90 mg/mL, definiendo con ello el espacio de diseño.

Las formulaciones A3, B3, C3, D3 y D6 son las que mostraron formación de nanoemulsiones, además de presentar los mejores resultados de tamaño de partícula (< 250 nm), potencial zeta (-15 mV) y mayor solubilidad del etoricoxib (> 90 mg/mL). La velocidad de disolución *in vitro* y los estudios *ex vivo* del etoricoxib contenido en las formulaciones tipo SANA (A3, B3, C3) fue más rápido comparado contra su presentación comercial (Arcoxia®, lote T012034) y contra el etoricoxib en polvo.

En el presente trabajo se demostró que la nanotecnología SANA mejora el desempeño del etoricoxib, además de que se acopla a los procesos farmacéuticos convencionales del llenado de cápsulas de gelatina, lo cual hace factible el escalamiento en apego a las buenas prácticas de fabricación.

Con base en los resultados, se demuestra la obtención de una formulación Auto-Nanoemulsionable (SANA A3), que cumple con los criterios de calidad preestablecidos para una forma farmacéutica innovadora que, al generar una mayor solubilidad del etoricoxib en un medio acuoso (116 mg/mL) y un tamaño de partícula de 10 nm, favorece una mayor rapidez de permeación en membranas biológicas, lo cual pronostica una rápida absorción y un efecto analgésico inmediato en el tratamiento del dolor en una administración oral, contribuyendo así al bienestar inmediato del paciente.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

27

CATEGORÍA BÁSICA

## *Laurencia johnstonii*, UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES TEMPRANAS DEL EPITELIO CERVICAL.

### **CINVESTAV IPN**

#### **Dr. Patricio Gariglio Vidal**

M en C. Erandi Arvizu Hernández

Dr. Rodolfo Benjamín Ocádiz Delgado

Dra. Claudia Judith Hernández Guerrero

Dr. Jorge Cornejo Garrido

La infección persistente por el Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (HR-HPV) es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de una Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) la cual puede progresar a Cáncer Cervicouterino (CaCu). El CaCu representa la segunda causa de muerte en mujeres en México por una neoplasia y es reconocido además como un problema de salud pública a nivel mundial. Debido a lo anterior, en la actualidad existe un creciente interés en explorar terapias alternativas utilizando productos naturales para el tratamiento no solo de CaCu sino de lesiones precancerosas con el propósito de evitar que se lleve a cabo una progresión maligna. Entre estos, se encuentran productos derivados del alga *Laurencia johnstonii* Setchell & Gardner 1924 (*L. johnstonii*). Estudios previos han reportado que *L. johnstonii* tiene propiedades citotóxicas y antitumorales. El objetivo de este trabajo fue el de determinar el efecto de un Extracto orgánico de *L. johnstonii* (ELj) en lesiones cervicales tempranas (Neoplasia Intraepitelial Cervical; NIC 1). Estas lesiones tipo NIC 1 se generaron en el modelo murino K14E7HPV16 que expresa la oncoproteína E7 del HPV16 mediante un único estímulo hormonal exógeno usando 17 $\beta$ -estradiol.

Los estudios histopatológicos, la determinación de la proliferación celular y de los niveles de apoptosis en el tejido cervical, mostraron que siete dosis de ELj (30 mg/kg peso por día) condujeron a la recuperación de la arquitectura del epitelio cervical. En consecuencia, en los ratones transgénicos se observó una disminución estadísticamente significativa de los niveles de expresión de PCNA, un marcador de proliferación celular y un aumento estadísticamente significativo en los niveles de apoptosis usando Caspasa 3 activada como marcador. Además, determinamos los niveles de expresión del microRNA supresor de tumores miR-218 y el oncomiRNA miR-21. Interesantemente, nuestros resultados sugieren que el tratamiento con ELj restauró la expresión normal de ambos miRNAs en comparación con los controles. Adicionalmente, se evaluó la histopatología del hígado, bazo y riñón de los ratones tratados con el ELj y se determinó que no existen alteraciones histopatológicas evidentes que pudieran indicar algún efecto secundario adverso relacionado con el extracto.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que el Extracto orgánico de *L. johnstonii* contiene una gran variedad de metabolitos que, sin efectos adversos evidentes, podrían contribuir al tratamiento de lesiones tempranas del epitelio cervical asociadas a la infección por HR-HPV y evitar así, el desarrollo de CC, repercutiendo positivamente en la salud de las mujeres mexicanas.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

28

CATEGORÍA BÁSICA

## EL MIMETISMO VASCULOGÉNICO EN CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO ES INDUCIDO POR SU INTERACCIÓN CON CÉLULAS ENDOTELIALES E INHIBIDO POR EL CALCITRIOL Y LA CURCUMINA.

**INCMNSZ**

**Dra. Lorenza Díaz Nieto**

Dra. Gabriela Morales Guadarrama

QFB. Edgar Armando Méndez Pérez

Dra. Janice García Quiroz

Dr. Euclides Ávila Chávez

El mimetismo vasculogénico (MV) es un proceso en el cual las células tumorales muy agresivas adquieren capacidades similares a las de las células endoteliales, formando estructuras tubulares equivalentes a vasos y capilares sanguíneos. Este fenómeno permite a los tumores obtener nutrientes y oxígeno sin depender de la angiogénesis tradicional, que es llevada a cabo por las células endoteliales 1. El MV ocurre en muchos tipos de tumores, incluido el cáncer de mama, donde se ha asociado con un fenotipo más maligno, particularmente el triple negativo (TNBC) 2.

Desafortunadamente, el MV puede surgir durante o después de retirar el tratamiento quimioterapéutico, como una estrategia de supervivencia ante las condiciones restrictivas de oxígeno y nutrientes, dando lugar a nuevas generaciones de células tumorales más agresivas, con alta capacidad metastásica y resistentes a los tratamientos 3, 4. Por ello, combatir al MV es de primordial importancia, sobre todo en los tumores TNBC, que, al carecer de blancos moleculares que los hagan sensibles a la terapia hormonal o inmunológica, sus opciones terapéuticas quedan limitadas a la quimioterapia. Ante estas condiciones, actualmente se investigan diversos compuestos de origen natural con efectos anti-tumorales, que puedan utilizarse de manera segura y con baja probabilidad de generar efectos secundarios no deseados, como una opción adyuvante a los tratamientos convencionales. En este aspecto, la hormona calcitriol, derivada de la vitamina D, y la curcumina, compuesto bioactivo del rizoma de la planta *Curcuma longa*, constituyen buenas opciones dadas sus propiedades anti inflamatorias, anticancerígenas y prodiferenciales, además de tener otras ventajas para la población como su bajo costo, accesibilidad y baja toxicidad. Cabe hacer notar que estos compuestos están libres de patente, por lo que facilitan aún más su aplicación clínica para beneficio de un mayor número de pacientes. Así, la importancia de este trabajo reside en que logramos demostrar la capacidad del calcitriol y la curcumina de inhibir la formación de MV en células derivadas de tumores TNBC, además de identificar mecanismos de acción que sustentan sus efectos y que amplían el conocimiento del MV patológico, abriendo la posibilidad de nuevos diseños de terapias anti-MV.

Nuestros resultados hacen factible el potencial uso clínico de dichos compuestos para prevenir y/o inhibir el MV, especialmente en aquellas pacientes con tumores TNBC, que, al carecer de opciones terapéuticas dirigidas, siguen siendo hoy en día un reto clínico a nivel mundial. El estudio aquí presentado se encuentra en fase preclínica.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

29

CATEGORÍA BÁSICA

## ATP EXTRACELULAR/RECEPTOR P2X7, UN EJE DE INFORMACIÓN QUE FAVORECE EL FENOTIPO MESENQUIMAL E INVASIVO DEL CARCINOMA OVÁRICO A TRAVÉS DE LA SEÑALIZACIÓN PURINÉRGICA.

*Instituto de Neurobiología-UNAM***Dr. Francisco Gabriel Vázquez Cuevas**

QFB. José David Núñez Ríos

Dra. Esperanza Mata Martínez

Dr. Mauricio Díaz Muñoz

M en C. Adriana González Gallardo

El cáncer de ovario y particularmente el carcinoma ovárico (CaOv) es una de las causas de muerte oncológica más importantes en el mundo y, de acuerdo con datos del INEGI, particularmente en México. Desafortunadamente, se proyecta que para 2045 esta tendencia se mantenga. La alta letalidad del CaOv se ha atribuido a que la enfermedad se diagnostica principalmente en estadios tardíos, cuando la enfermedad se ha diseminado a través de la cavidad abdominal y causa lesiones metastásicas en otros órganos. El cáncer de ovario tiene un mecanismo particular de metástasis que lo hace muy agresivo, este proceso ha sido llamado *Diseminación Transcelómica*, la cual no requiere extravasación de células tumorales a la circulación sanguínea o linfática. En este mecanismo, las células transformadas adquieren propiedades invasivas, se exfolian del tumor primario, se agregan formando cuerpos heterogéneos y promueven la acumulación de líquido dentro de la cavidad abdominal, llamada ascitis; estos cuerpos ascíticos utilizan el movimiento de líquido en la cavidad para moverse dentro de esta y llegar a sitios propicios para el establecimiento de tumores secundarios, para lo cual experimentarán otra serie de cambios fenotípicos. Es por lo anterior que creemos que entendiendo los factores que regulan los cambios fenotípicos en las células de CaOv se sentarán las bases para desarrollar nuevas estrategias anti-metastásicas.

En el microambiente tumoral (MAT) confluyen células cancerosas, endoteliales, fibroblastos y células del sistema inmune que han sido reclutadas y re-educadas para promover el desarrollo tumoral, a través de la secreción de factores de crecimiento, citocinas y varias moléculas señalizadoras. Una de estas moléculas es el ATP. Se ha demostrado que en el MAT existen elevadas concentraciones de este nucleótido en comparación con tejidos sanos. Está bien establecido, en otros cánceres, que el ATP actuando a través de receptores específicos tiene un papel protumoral. Un componente de la familia de receptores purinérgicos que se ha visualizado como un prometedor blanco farmacológico es el receptor P2X7. Tras su clonación, se describió que P2X7 tiene la capacidad de inducir muerte en macrófagos y células dendríticas. Este hecho despertó el interés en el receptor, dado que un receptor que puede inducir muerte puede comportarse como un supresor de tumores y por lo tanto, es un blanco farmacológico potencial en cáncer.

Durante más de una década nuestro grupo se ha dedicado al estudio de la comunicación purinérgica en la fisiopatología del ovario, especialmente en el CaOv. Hemos generado evidencia que sugiere que el receptor P2X7 es un potencial blanco farmacológico en el CaOv. Por ejemplo, demostramos que en biopsias de tumores ováricos de pacientes mexicanas el receptor se sobre-expresa en las zonas de transformación. Además, demostramos que el ATP liberado por las propias células tumorales contribuye a mantener un fenotipo mesenquimal en células metastásicas de CaOv.

En este trabajo, presentamos una caracterización sólida del papel que tiene el receptor P2X7 sobre el mantenimiento del fenotipo mesenquimal en células derivadas de CaOv. Primeramente, corroboramos la liberación de ATP al medio extracelular. Como sucede en el microambiente tumoral, el ATP actúa de manera autocrino-paracrina ya que su hidrólisis disminuye la migración, la reorganización del citoesqueleto y promueve un fenotipo epitelial (no migratorio). Posteriormente, mediante qPCR y empleando bases de datos públicas, llegamos a la conclusión de que un mediador podría ser el receptor P2X7. A continuación, utilizando PCR y microscopía de fluorescencia, demostramos la presencia y funcionalidad del receptor en las líneas de carcinoma ovárico. Utilizando recursos farmacológicos y métodos moleculares para manipular la función y/o la expresión del receptor P2X7 observamos que promueve la migración y la adquisición de fenotipo mesenquimal (invasivo).

Los resultados hasta ahora presentados nos alientan a proseguir en nuestro estudio de una manera traslacional por lo que, además de las muestras de patología que hemos logrado recabar, trataremos de buscar nuevas colaboraciones con ginecólogos oncólogos y describir la presencia del receptor P2X7 en los cuerpos ascíticos y en el tumor primario, con lo que lograremos vislumbrar claramente el rol que tiene y su factibilidad como blanco farmacológico y/o predictor clínico.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

30

CATEGORÍA BÁSICA

## LA ADICIÓN DE L-Ara4N AL LÍPIDO A DE *Pseudomonas aeruginosa* CON RESISTENCIA A COLISTINA POTENCIA LAS RESPUESTAS INFLAMATORIAS DEL HOSPEDERO.

**UNAM****Dr. Roberto Rosales Reyes**

QFB. Verónica Roxana Flores Vega

Dr. Miguel Ángel Ares Jiménez

Dr. Miguel Ángel De la Cruz Villegas

Dra. Araceli Pérez López

*Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria oportunista que comúnmente infecta las vías respiratorias inferiores de personas con fibrosis quística. La cepa *P. aeruginosa* CF053 (CF053) ha desarrollado resistencia a la colistina. El objetivo de este estudio fue investigar cómo CF053 adquiere esta resistencia y su impacto en la respuesta inmune inflamatoria. Se descubrió que *P. aeruginosa* CF053 adquiere resistencia a la colistina mediante la adición de 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N) a la estructura del lípido A en su lipopolisacárido.

Esta modificación estructural del lípido A no solo aumenta la virulencia bacteriana en un modelo de neumonía murina, caracterizada por una mayor infiltración de células polimorfonucleares y menor infiltración de monocitos en los pulmones, sino que también desencadena la liberación de TNF, IL-1 $\beta$ , IL-8 e IL-17A por parte de los macrófagos derivados de monocitos. De manera sorprendentemente, la exposición de *P. aeruginosa* CF053 a la colistina reduce la actividad fagocítica de los macrófagos y células dendríticas, y esta bacteria logra sobrevivir a la actividad microbicida de los neutrófilos.

Estos hallazgos sugieren que la adición de L-Ara4N al lípido A en CF053 no solo media la resistencia a la colistina, sino que también amplifica la respuesta inflamatoria del hospedero, lo que podría contribuir a la mayor morbilidad en pacientes con fibrosis quística colonizados por esta cepa y tratados con colistina inhalada. Este estudio proporciona una base sólida para el uso racional de antibióticos, con el objetivo de reducir la aparición y diseminación de bacterias resistentes. Además, se espera que en el futuro los niños con fibrosis quística puedan recibir tratamientos basados en moduladores y correctores de la expresión del CFTR, evitando así el uso continuo de antimicrobianos.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

31

CATEGORÍA BÁSICA

## TERAPIA FOTODINÁMICA AUTO ILUMINADA BASADA EN NANOPARTÍCULAS COMO ESTRATEGIA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES SÓLIDOS PROFUNDOS.

**Facultad de Medicina, UNAM**

**Dr. Ángel de Jesús Jiménez Chávez**

Dr. Ismael Bustos Jaimes

La terapia fotodinámica por transferencia de energía de resonancia de bioluminiscencia, que utiliza la luz generada por proteínas bioluminiscentes para activar fotosensibilizadores y producir especies reactivas de oxígeno sin necesidad de irradiación externa, ha mostrado resultados prometedores para eliminar células de cáncer. Sin embargo, es necesario la caracterización de sistemas de entrega que puedan incorporar los componentes de esta terapia para su administración preferencial al tumor, estas plataforma de entrega deben ser suficientemente estables para soportar la modificación con los componentes de la terapia, deben ser fácilmente personalizables para modificar su especificidad, deben ser de bajo costo para facilidad su escalamiento/aplicación y deben tener excelentes perfiles de biocompatibilidad y biodegradación para evitar posible toxicidad y efectos secundarios indeseables.

En este trabajo, hemos caracterizado partículas similares al parvovirus B19 (B19V-VLP) como plataforma para los componentes de la terapia fotodinámica auto iluminada, un fotosensibilizador y una proteína bioluminiscente. Para lograr esto utilizamos estrategias de conjugación química y conjugación biortogonal, conjugamos el fotosensibilizador rosa de Bengala y la luciferasa de luciérnaga con B19V-VLP, además de un fragmento de anticuerpos o un péptido para proveer mayor especificidad. Los resultados mostraron que las B19V-VLP pueden soportar la decoración con los tres componentes sin afectar su estructura o estabilidad. La luciferasa conjugada mostró actividad y fue capaz de activar al rosa de Bengala para producir oxígeno singlete sin necesidad de luz externa. Las B19V-VLP funcionalizadas pueden unirse específicamente a células tumorales blanco.

La reacción fotodinámica generada por las VLP-B19 funcionalizadas puede disminuir la viabilidad de las células tumorales *in vitro* y afectar el crecimiento tumoral y la metástasis en un modelo de cancer de mama de ratón, altamente metastático, inducido por la línea 4T1, el cual es equivalente al estadio IV de cáncer de mama humano. El tratamiento con VLP-B19 funcionalizadas también aumentó el porcentaje de poblaciones de linfocitos CD4 y CD8 tanto en el bazo como en los ganglios linfáticos inguinales en comparación con los ratones tratados con el vehículo.

Nuestros resultados respaldan a las VLP-B19V como una plataforma de administración de componentes de terapia fotodinámica bioluminiscente a tumores sólidos, la cual es sumamente versátil para modificar los componentes cargados. actualmente estamos evaluando nuestra plataforma con diferentes fotosensibilizadores, diferentes luciferasas y dirigida hacia diferentes blancos, para encontrar las combinaciones de elementos que permitan mejorar aún más la eficacia de esta terapia.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

33

CATEGORÍA BÁSICA

## EFFECTO DE VE-821 EN DOS MODELOS DE CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS RADIORRESISTENTES CON MUTACIÓN pG12S O pG12C EN EL GEN DE KRAS

*INCan***Dr. Pedro Alonso Barrios Bernal**

Lic. Ana Karla Durán Toribio

Dra. Norma Yanet Hernández Pedro

Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

Dr. Luis Antonio Cabrera Miranda

Una de las principales barreras para la efectividad de la radioterapia que representa uno de los principales tratamientos estándar contra el cáncer de pulmón (CP), es la generación de radorresistencia (RR) en los pacientes. La inducción de RR en células tumorales es un proceso que involucra múltiples factores, como las vías de respuesta al daño al ADN (DDR) (ATM y ATR) y las vías de señalización activadas por KRAS mutado. Se ha reportado que la inhibición de la vía ATR/CHK1 provoca la radiosensibilización de varios tipos de células tumorales; además, se sugiere que existe una dependencia hacia esta vía para la reparación efectiva de los daños al ADN en células de CP con KRAS mutado.

Por lo cual, se evaluó el efecto de la inhibición de ATR, mediante el fármaco VE-821, en células radorresistentes. Para ello, se generó la línea de CP de células no pequeñas resistente a la radiación con KRAS-G12S (A549-RR) a través de aplicación de varias dosis de radioterapia con haz de electrones (EBT). Posteriormente se realizaron ensayos para evaluar la proliferación celular, la muerte celular por apoptosis y la distribución del ciclo celular en estas células, tratadas con VE-821 (72 horas) y/o radiación (40 Gy de EBT). Adicionalmente, se determinó el impacto de la terapia propuesta en las vías de señalización que coordinan la respuesta de daño al DNA.

Dentro de los hallazgos encontrados, pudimos notar que la combinación de VE-821 y radiación EBT (40 Gy) reduce la proliferación celular, en comparación con el grupo control, en A549-RR. Sin embargo, el grupo que induce mayor porcentaje de células apoptóticas y presenta el menor porcentaje de células en fase G2/M fue el grupo tratado solo con VE-821. Se sugiere que los resultados observados se deben a la efectividad de reparación al ADN que presenta la línea A549, incluso antes de la inducción de RR, y a la actividad de KRAS oncogénico, ATM/CHK2, p53 y STK11/AMPK.

Por lo tanto, el tratamiento de VE-821 en la línea celular A549-RR fue suficiente para inhibir la proliferación, inducir el arresto de ciclo celular e inhibir las vías de respuesta de daño al DNA, sin embargo, se pudo identificar que no se logró inducir procesos apoptóticos de forma significativa. A pesar de ello, se observó que la línea A549-RR con KRAS G12-S tiene cierta dependencia a la vía ATR/CHK1.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

34

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## CUBIERTAS CUTÁNEAS CON INSULINA PARA FAVORECER LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS.

**Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM**

**Dr. Gerardo Leyva Gómez**

cDr. Rocío Aguilar Vázquez

Dra. María Luisa Del Prado Audelo

Dra. Sheila Irais Peña Corona

Dr. Juan Isaac Chávez Corona

El reposicionamiento de fármacos consiste en el uso biológico de un fármaco para un fin distinto para el que fue investigado o aprobado. Nosotros demostramos en este estudio los efectos pleiotrópicos durante el reposicionamiento de la insulina en el cierre de heridas empleando una formulación de tipo membrana biopolimérica. Este es el primer estudio que estabiliza a la insulina en una forma de dosificación sólida destinada al cierre de heridas.

En este estudio desarrollamos y evaluamos un nuevo apósito que presenta adecuadas propiedades físicas, mecánicas, y biológicas para la aplicación tópica como material de curación en heridas. La membrana biopolimérica fue fabricada con alginato de sodio y entrecruzada con cloruro de calcio, soportada en una mezcla de goma xantana y goma guar, y plastificada con glicerina y sorbitol, la insulina humana se combinó con poloxamero 188 como agente estabilizador de proteínas. La membrana que proponemos es un material de curación transparente que facilita el monitoreo de la evolución de la herida sin descubrir la zona de la lesión, es flexible por lo que se adapta fácilmente a diferentes zonas anatómicas, es resistente y permite su manipulación incluso para ser extendida y cubrir una mayor zona de lesión. Se diseñó para proteger la herida de la radiación UV, uno de los principales factores externos que pueden retrasar la cicatrización. La membrana tiene una alta capacidad de hinchamiento para absorber el exudado de la herida y favorecer la cicatrización. Es semioclusiva y regula la transmisión de vapor de agua de la herida como si fuera un sustituto artificial de piel. Una vez que se disuelve en la herida produce un pH ligeramente ácido que propicia la erradicación de bacterias.

Es una membrana clasificada como reabsorbible por lo que es completamente biodegradable y biocompatible (permitiendo una viabilidad celular mayor al 80%) y no es necesario retirarla de la herida para colocar una nueva. Destacadamente, la membrana con insulina tiene la capacidad de producir un efecto antioxidante del 30%, proveniente del reposicionamiento de los excipientes para tal objetivo, sin incluir una sustancia con tal actividad formal, la actividad antioxidante favorece el cierre de la herida. Adicionalmente, la membrana con insulina produce la inhibición de *Staphylococcus aureus* en un 85% y de *Pseudomonas aeruginosa* en 75%, dos de las cepas oportunistas de mayor frecuencia en heridas de pie diabético, nuevamente, sin incluir un antibiótico, lo cual favorece su acción porque no sería identificado dentro de los mecanismos de multirresistencia bacteriana. Por último, y más importante, la nueva membrana con insulina incrementó 5.5 veces la velocidad de cierre de herida en un modelo celular de fibroblastos e incrementó 3.2 veces la velocidad de cierre de herida en un modelo *in vivo*. El monitoreo de los niveles de glucosa sanguíneos permitió demostrar que no hay un efecto a nivel sistémico de la insulina tópica. Los resultados biológicos se obtuvieron con una de las dosis más bajas de insulina reportadas hasta el momento, 0.7 UI en una doble administración tópica.

Nuestro nuevo desarrollo combina los efectos físicos de protección como lo hace una cubierta cutánea, participa con efectos químicos antioxidativos y antibacterianos e induce efectos biológicos. Por lo tanto, presentamos una membrana biopolimérica **multifuncional** con insulina, cuya actividad principal deriva del papel de la insulina en el cierre de heridas y los excipientes contribuyen a la actividad antioxidante y el efecto antimicrobiano. El efecto aditivo de los excipientes mejora su utilidad y resalta nuestra innovación como material prometedor en materiales para la cicatrización de heridas.

El nuevo desarrollo tecnológico que proponemos se basa en una composición de excipientes de origen natural, con un procedimiento de fabricación sencillo, de bajo consumo de energía, uso de equipos sencillos de fabricación y de facilidad de escalamiento industrial sin requerir de personal altamente especializado. Lo anterior permite un costo competitivo con los materiales de curación ya comercializados.

Propiciamos el desarrollo tecnológico en beneficio de la salud de la población mexicana.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

35

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## POLVO SECO PARA INHALACIÓN DISEÑADO MEDIANTE INGENIERÍA DE MICROPARTÍCULAS PARA DIRECCIONAR Y ADMINISTRAR VINORELBINA DE FORMA NO INVASIVA Y MÁS EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER PULMONAR.

**Universidad Autónoma del Estado de Morelos**

**Dr. Sergio Alcalá Alcalá**

M en F. Rebeca Salinas Cortes

Dr. Sergio Alberto Bernal Chávez

Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza

LF. Salvador Aguilar Moreno



En el presente trabajo de investigación tecnológica se desarrolló una formulación novedosa no invasiva de vinorelbina (un fármaco antineoplásico), en polvo seco para inhalación con núcleo base de acarreadores lipídicos microestructurados (MLC) que fueron diseñados por ingeniería de partículas, para ofrecer una alternativa con eficacia mejorada en el tratamiento del cáncer pulmonar. De acuerdo con la OMS, el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, con 10 millones de defunciones al año (2022), siendo el pulmonar el más letal. En México este cáncer se ubica en el séptimo lugar de frecuencia, pero como primera causa de muerte; 8 mil mexicanos mueren al año (85-90% de casos por fumar). Para tratar el cáncer pulmonar la quimioterapia es la única opción en etapas avanzadas, aplicando medicamentos de efecto sistémico, que lleva a complejos escenarios, ya que estos atacan las células sin ser específicos en las cancerígenas, la baja solubilidad acuosa y biodisponibilidad llevan al uso de altas y frecuentes dosis, con efectos adversos graves; entre los fármacos disponibles se encuentran el cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, docetaxel, irinotecán, pemetrexed y vinorelbina. La vinorelbina, fármaco de interés en el proyecto debido a su afinidad por los microtúbulos y a su índice terapéutico, es el alcaloide de la vinca más utilizado para tratar el cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), se administra como solución para administración intravenosa, a dosis de 25-30 mg/m<sup>2</sup> a la semana, sin embargo, no tiene una formulación óptima, ya que suele presentar precipitación en el sitio, genera irritación venosa y flebitis, además de que cuenta con reportes de inestabilidad acuosa y por fotosensibilidad, una biodisponibilidad oral del 40% y un volumen de distribución alto, llegando en cantidades más altas en hígado y riñones. El contar con insumos más seguros y eficaces de este fármaco implica innovar en formulación y sistemas de liberación de fármacos con propiedades tecnológicas que impacten de manera positiva en la atención de la enfermedad, como sería el direccionamiento específico a la zona tumoral, la reducción de dosis y frecuencia de administración, formulaciones menos invasivas, más estables y de bajo costo. Por ello, en este trabajo se presenta el desarrollo de una tecnología más eficiente, para potenciar las propiedades terapéuticas de este fármaco y con la vía de administración más adecuada, que, para el cáncer pulmonar, la quimioterapia localizada ofrece marcadas ventajas; siendo más conveniente contar con formulaciones que se apliquen directamente en los pulmones, ya que actualmente no existen el mercado medicamentos inhalables para tratar esta enfermedad. Por su parte, la eficacia del tratamiento por vía de administración pulmonar es dependiente de las propiedades físicas de los materiales a inhalar, como tamaño, forma y composición específicos, pero, es una vía que permite administrar altas dosis, no es invasiva, es cómoda para el paciente, y con un buen diseño de las partículas a inhalar es posible direccionar el fármaco a una determinada zona en los pulmones, gestionando solo el efecto local, ya que al evitar el efecto sistémico es posible reducir por mucho todas las desventajas de la quimioterapia actual.

Así, con bases de la ingeniería de partículas en este desarrollo tecnológico se diseñó un sistema multiparticulado, con núcleo base de acarreadores lipídicos microestructurados (MLC) que fueron funcionalizados con quitosán (CHI), cargado con vinorelbina (VIN), en el que se controló el tamaño para proporcionar un diámetro aerodinámico para alcanzar la zona bronquial (1-3  $\mu$ m), una forma esférica para control de flujo, propiedades mucoadhesivas para potenciar el tiempo de residencia, una estructura matricial para generar una liberación controlada del fármaco, y en estado sólido para obtener un polvo seco para inhalación (DPI). Se obtuvieron MLC cargados con vinorelbina y recubiertos con quitosán (VIN-MLC-CHI) de  $1.81 \pm 0.22 \mu$ m, esféricos, sólidos, con una eficiencia de carga de fármaco de  $15.24 \pm 1.82\%$  (equivalente a 60.1 mg de fármaco por lote), con un diámetro de masa media aerodinámica (MMAD) de  $2.06 \pm 0.56 \mu$ m (ideal para alcance de la zona bronquial) y una densidad de  $0.33 \pm 0.03$  g/mL (que garantiza la capacidad de aerosolización y fácil aspiración por parte del paciente). La caracterización física evidenció la estabilidad física del sistema. Los estudios de eficacia *in vitro* evidenciaron que las partículas presentan una mucoadhesión potenciada a pH 6.8 (ambiente del cáncer), con una liberación de fármaco controlada durante 48 h (2 días) para una masa con 10 mg de vinorelbina (una dosis 3 veces menor a la utilizada); por lo que, no se dispondría de la dosis completa de una sola vez, sino en el tiempo. Los estudios de evaluación citotóxica en células H1299 de cáncer de pulmón mostraron una IC<sub>50</sub> de  $23.58 \pm 1.13$  nM, con evidencia de eficacia desde las primeras 12 h de tratamiento. Los resultados confirman una propuesta tecnológica como una alternativa viable, rentable e idónea para tratar el cáncer de pulmón por inhalación, con un proceso de manufactura para la infraestructura que ya tiene la industria farmacéutica nacional, escalable y de bajo costo, representando una alternativa alcanzable para los servicios de salud, y con impacto positivo en la calidad de vida del paciente que padece esta enfermedad.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

36

CATEGORÍA BÁSICA

## COMBINACIÓN Y REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS COMO ALTERNATIVA ASEQUIBLE PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCERES DE MAL PRONÓSTICO Y/O ALTA INCIDENCIA EN MÉXICO.

**CINVESTAV IPN****Dr. Francisco Javier Camacho Arroyo**

M en C. Fernanda Villarruel Melquiades

Dr. José Luis Martínez Lira

Lic. Tania Verónica Raya Bahena

M en C. Elisabeth Hernández Gallegos

Los tumores malignos se encuentran entre las primeras causas de mortalidad en México. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y el carcinoma hepatocelular (CHC), son de pobre pronóstico (relación mortalidad/incidencia en México de alrededor del 90%). En pacientes con cáncer cérvico uterino (CaCu) la situación es menos desfavorable (relación mortalidad/incidencia ~ 50%) pero su alta incidencia causa la muerte de una mexicana casi cada 2 horas. Por lo anterior, es urgente ofrecer nuevas opciones terapéuticas para las y los pacientes. Las terapias con nuevas moléculas son de gran relevancia clínica, pero el elevado número de muertes por estos tumores hace imperativo explorar también diversas opciones inmediatas para salvar vidas. La estrategia de terapia combinada permite atacar a las enfermedades mediante varios mecanismos moleculares dando mejores resultados por efecto sinérgico y con menor probabilidad de generar resistencia al tratamiento. Por otra parte, indicaciones novedosas (reposicionamiento) para fármacos autorizados y utilizados en otras condiciones, permiten ofrecer terapias de forma ágil y a menor costo. Estudios epidemiológicos muestran que usuarios de medicamentos no oncológicos tienen menor incidencia de algún tipo de cáncer o responden mejor a la quimioterapia en caso de desarrollar algún tipo de tumor. Algunos ejemplos son antihistamínicos en pacientes con CHC, bloqueadores beta-adrenérgicos y antihistamínicos en pacientes con CPCNP, y estatinas en pacientes con CaCu.

Algunas terapias oncológicas utilizadas incluyen gefitinib, sorafenib y cisplatino para para pacientes con CPCNP, CHC y CaCu, respectivamente, pero resultan poco eficaces en etapas avanzadas.

El objetivo de este trabajo fue utilizar la combinación y reposicionamiento de fármacos evaluando el efecto antineoplásico de la combinación: loratadina (fármaco a reposicionar 1 (FR1)) + una terapia oncológica estándar + FR2, en cultivos de líneas celulares cancerosas de seres humanos.

La actividad antineoplásica de los fármacos individuales y sus combinaciones se evaluó mediante el efecto sobre la actividad metabólica (ensayo del MTT), la supervivencia (ensayo de formación de colonias) e inducción de apoptosis (ensayo de Anexina V-FITC y yoduro de propidio) en las células HepG2 y HuH7 de cáncer hepático, A549 y NCI-H1975 de CPCNP, y HeLa de CaCu. Combinaciones estudiadas: loratadina+sorafenib+raloxifeno en CHC, loratadina+gefitinib+nebivolol en CPCNP y loratadina+cisplatino+simvastatina+gefitinib en CaCu. En comparación con la monoterapia estándar estudiada, varias combinaciones de dos y tres fármacos mostraron potente y significativa inhibición de la actividad metabólica y de la formación de colonias, y mayor inducción de la apoptosis. Interesantemente, la loratadina, el nebivolol, el raloxifeno y la simvastatina también mostraron actividad antineoplásica *per se*.

Estas bases científicas sugieren reposicionar y estudiar nuevas combinaciones de fármacos en ensayos clínicos, (e.g., Fase II), como posibles tratamientos innovadores, eficaces, económicos y seguros para pacientes con cánceres de mal pronóstico y/o alta incidencia en México y el mundo. La institución ingresó una solicitud de patente al IMPI y una PCT y hay otras en preparación.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

37

CATEGORÍA BÁSICA

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS PARA EL CÁNCER CERVICAL: EFECTOS ANTINEOPLÁSICOS Y ANTIVIRALES DEL FITOQUÍMICO  $\alpha$ -MANGOSTINA.*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" SSA***Dra. Janice García Quiroz**

Dra. Lorenza Díaz Nieto

L.N. Samantha Viviana Bernadez Vallejo

L.B.M. Rafael Vargas Castro

Dr. Euclides Ávila Chávez

Dra. Rocío García Becerra

Dr. Francisco Javier Camacho Arroyo

Dr. Fernando Larrea Gallo



A pesar de las vacunas profilácticas efectivas contra los virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo y las pruebas de detección, el cáncer cervicouterino sigue siendo el cuarto cáncer más común en mujeres a nivel mundial. Cada año se diagnostican más de 600,000 nuevos casos y aproximadamente la mitad de las muertes por esta enfermedad ocurren en países en desarrollo. Por ello, es necesario fortalecer la investigación en curso y mejorar los tratamientos actuales para las pacientes con cáncer cervicouterino. En este sentido, las estrategias preventivas y terapéuticas que involucran fitoquímicos se consideran muy útiles debido a su bajo costo y mínimos efectos indeseables. Al respecto, la  $\alpha$ -mangostina (AM), un fitoquímico exhibe diversas propiedades farmacológicas, entre las que destacan sus efectos antineoplásicos y antivirales.

En este estudio, nuestro objetivo fue investigar los posibles mecanismos subyacentes de estas propiedades de la AM en el cáncer cervicouterino, ya que la infección crónica por VPH es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia.

Nuestra investigación muestra que la AM, tiene un notable potencial para suprimir la proliferación celular en modelos de cáncer cervicouterino, tanto *in vitro* como *in vivo*.

*In vitro*, la AM inhibió la proliferación celular de manera dependiente de la concentración, siendo las líneas celulares con mayor número de copias de VPH las más sensibles. Además, la AM modificó diferencialmente la distribución del ciclo celular dependiendo del estatus de VPH en las células evaluadas. Este efecto se logró a través de diversos mecanismos, incluyendo la inhibición de los oncogenes *E6* y *E7* del VPH, relacionados con la proliferación celular descontrolada y la evasión de la apoptosis, así como la reducción de *KCNH1*, gen que codifica para el canal de potasio oncogénico éter *à-go-go* (EAG1), un marcador temprano y potencial blanco terapéutico en cáncer cervicouterino. También promovió la expresión de la vimentina, una proteína que previene la internalización del virus, y moduló la expresión de citocinas pro-inflamatorias, fortaleciendo así el sistema inmunológico en la lucha contra la infección viral.

*In vivo*, la AM inhibió el crecimiento tumoral y la expresión en tejido tumoral de *E6*, *E7*, *KCNH1* y del marcador de proliferación KI-67, sin efectos secundarios aparentes.

Estos hallazgos sugieren que el consumo de AM puede prevenir la transformación celular y disminuir el desarrollo de lesiones preneoplásicas, reduciendo el riesgo de cáncer cervicouterino. Además, la AM representa una excelente opción antitumoral y destaca su potencial como agente adyuvante en el tratamiento y prevención de esta enfermedad. Gracias a sus propiedades antineoplásicas y antivirales, la AM podría ser una alternativa eficaz a los agentes quimioterapéuticos convencionales, sin los efectos secundarios significativos, con miras a su futura aplicación clínica.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

38

CATEGORÍA BÁSICA

## TESOFENSINA MODULA LA ACTIVIDAD NEURONAL DEL HIPOTÁLAMO LATERAL PARA INDUCIR PÉRDIDA DE PESO.

**CINVESTAV IPN**

**Dr en C. Ranier Gutiérrez Mendoza**

Dra en C. Claudia Ibeth Pérez Díaz

Dr en C. Jorge Luis Islas

M en C. Jesús Omar Molina Castro

La obesidad es un problema de salud pública internacional. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 informó que la prevalencia de sobrepeso es de 19.6% en la infancia, 26.8% en la adolescencia y 35.8% en la adultez. Por otro lado, la prevalencia de obesidad en infantes en edad escolar, adolescentes y adultos fue de 18.6, 17 y 40.2%, respectivamente. Por lo tanto, la situación de nuestro país demanda estudios para el control y tratamiento de la obesidad. Dentro de las estrategias terapéuticas en la práctica clínica en el tratamiento de la obesidad se encuentran las medidas higiénicas -dieta y ejercicio-, la cirugía bariátrica y la farmacología.

Actualmente están siendo estudiados algunos fármacos para su posible empleo en la terapéutica durante el tratamiento de la obesidad, tal es el caso de tesofensina, un inhibidor de la recaptura de noradrenalina, serotonina y dopamina. Tesofensina es un fármaco que fue inicialmente desarrollado para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas; no obstante, como efecto adverso se encontró que induce la pérdida de peso. Por lo tanto, en esta propuesta se estudió el efecto de tesofensina en la pérdida de peso y el consumo de alimento en ratas obesas y magras, así como la interacción existente entre 5-hidroxitriptofano/carbodopa (5-HTP/CB) para estudiar el potencial efecto aditivo en el tratamiento de la obesidad.

Los hallazgos de este trabajo indican que tesofensina es efectiva en la disminución de peso corporal, la disminución de la ingesta de alimentos y el decremento de los depósitos de masa grasa. Dichas virtudes del fármaco tienen efectos significativamente mayores cuando se administra a las ratas obesas en comparación con las ratas magras. Además, por primera vez, se describió que tesofensina modula de forma diferencial las neuronas del hipotálamo lateral para ejercer sus efectos terapéuticos en individuos con obesidad. Un aspecto destacable es que tesofensina, en dosis terapéuticas, exhibió un buen perfil de seguridad, pues no se observaron efectos adversos en la conducta locomotora en comparación a otros fármacos empleados -fentermina- en la clínica para el manejo de la obesidad.

Además, la combinación tesofensina/5-HTP/CB prolongó la pérdida de peso inducida por 5-HTP/CB y bloqueó por completo la tolerancia a la pérdida de peso (o rebote de peso corporal) al tornarse crónica la medicación. Finalmente, se observó que tesofensina no ocasiona cambios en la percepción del dulzor en ratas. En conjunto, esta evidencia sugiere que tesofensina es una potencial herramienta farmacológica con proyecciones positivas para implementarse en la terapéutica para el manejo de la obesidad.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

39

CATEGORÍA BÁSICA

## NANOPARTÍCULAS DE POLI- $\epsilon$ -CAPROLACTONA CARGADAS CON DISULFIRAM INHIBEN LA PROLIFERACIÓN A LARGO PLAZO DE PREADIPOCITOS.

*Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey*

**Dr en C. Omar Lozano García**

Dra en C. Helen Yarimet Lorenzo Anota

M en C. José María Gómez Cantú

Dr en C. Eduardo Vázquez Garza

Dra en C. Karla Mayolo Deloisa

La obesidad es un problema de salud global que se caracteriza por un exceso de grasa corporal debido a un desequilibrio en el consumo y el gasto energético. Es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus, las cuales en 2023 fueron la primera y segunda causa de muerte con mayor incidencia en México. Por lo tanto, es urgente el desarrollo de novedosas alternativas de tratamiento.

El disulfiram (DSF) se ha propuesto como un tratamiento alternativo para trastornos metabólicos, incluida la obesidad; sin embargo, posee una baja biodisponibilidad debido a su alta inestabilidad en condiciones fisiológicas, lo que limita su potencial aplicación clínica. Por consiguiente, es importante desarrollar un sistema que permita de forma eficiente el transporte y liberación sostenida del DSF en el tejido adiposo para su aplicación clínica en obesidad.

En este trabajo, optimizamos la síntesis de nanopartículas (NPs) de poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL) cargadas con DSF y analizamos su efecto *in vitro* en células de tejido adiposo. Las NPs se sintetizaron mediante el método de nanoprecipitación, variando el solvente utilizado, ya sea acetona o una mezcla de acetona/diclorometano (60:40) (v/v), y la proporción PCL: DSF (p/p) 1:2, 1:1, 2:1 y 1:0. Se encontró que la mejor condición se obtuvo con la mezcla de solvente de acetona/diclorometano y el ratio 2:1.

Las NPs son de forma esferoide con una distribución de tamaño de partícula de  $203.2 \pm 29.33$  nm, un potencial  $\zeta$  de  $-20.7 \pm 4.58$  mV, un PDI de  $0.296 \pm 0.084$  y una carga física de fármaco de  $8.6 \pm 5.80$  %. Se observó una liberación controlada desde 0.5 h ( $10.94 \pm 2.38$  %) hasta 96 h ( $91.20 \pm 6.03$  %) en condiciones fisiológicas. Para determinar la toxicidad *in vitro* de las NPs en células del tejido adiposo, se utilizaron preadipocitos, adipocitos tipo blancos y macrófagos, en los cuales se analizó la viabilidad celular, la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mROS), y la muerte celular. Las NPs de PCL-DSF no modificaron la viabilidad celular en adipocitos tipo blancos y macrófagos. Al contrario, en los preadipocitos, la viabilidad celular disminuyó inversamente proporcional a la concentración, y también indujo un aumento en la producción de mROS, lo que lleva a la muerte celular regulada por apoptosis.

Finalmente, se observó una inhibición de la proliferación a largo plazo, destacando el efecto bioequivalente de las NPs de PCL-DSF en comparación con el DSF libre.

En general, nuestros datos demostraron por primera vez la citotoxicidad *in vitro* del DSF encapsulado sobre células adiposas. Estos resultados sugieren nuevas alternativas farmacológicas para la liberación prolongada de DSF en el tejido adiposo.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

40

CATEGORÍA BÁSICA

## EL CANNABIDIOL (CBD) PREVIENE LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR Y LA REMODELACIÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AL PRESERVAR LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y REGULAR LA HOMEOSTASIS INTRACELULAR DE $\text{Ca}^{2+}$

*Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey*

**Dr en C. Gerardo de Jesús García Rivas**

Dr en C. Omar Lozano García

Dr en C. Guillermo Torre Amione

Dr en C. Judith Bernal Ramírez

M en C. Christian Silva Platas

**Antecedentes:** La disfunción mitocondrial está directamente asociada con las alteraciones en el manejo del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y la contractilidad de la célula miocárdica, además la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  conduce a la remodelación patológica cardíaca y disfunción del ventrículo izquierdo, signos patognomónicos de la insuficiencia cardíaca (IC). Por otro lado, el CBD es un compuesto natural antiinflamatorio y antioxidante que ha documentado efectos cardioprotectores; sin embargo, los mecanismos subyacentes de protección no han sido completamente determinados y hasta ahora este compuesto no ha sido propuesto para el tratamiento de la IC.

**Objetivo:** Determinar el efecto cardioprotector del CBD en un modelo de ratón de IC, con el fin de generar evidencia preclínica que permita sugerir efectividad terapéutica en pacientes. Adicionalmente, caracterizar los posibles mecanismos de acción de este compuesto en el miocardio de animales con IC.

**Métodos:** En este estudio, utilizamos ratones macho de 11 semanas. Se generó un grupo controle y el modelo de IC, este grupo experimental fue tratado con placebo o cannabidiol cada tercer día. Al final del estudio la función cardíaca, el remodelamiento patológico e inflamación en corazón fueron analizados. Adicionalmente, cardiomiocitos aislados de los ratones previamente mencionados fueron estudiados en cuanto al manejo de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y la función mitocondrial. Los mecanismos de cardioprotección del cannabidiol, también fueron estudiados en mioblastos hipertrofiados de ventrículo de rata, por medio de aproximaciones farmacológicas, además de estudios de interacción y dinámica molecular se llevaron a cabo.

**Resultados:** Los ratones con IC presentaron remodelamiento patológico (2 veces área de miocito, 1.7 veces más fibrosis), el desempeño cardíaco se redujo (60 % de fracción de eyección) y la rigidez ventricular aumentó significativamente (8 veces). Notablemente, el CBD atenuó la fibrosis cardíaca (1.1 veces), la hipertrofia (1.3 veces), mejorando la fracción de eyección (92%) y el gasto cardíaco (83%). En miocitos con IC, el CBD preservó el acortamiento celular (30%) y la captura de  $\text{Ca}^{2+}$  por el retículo sarcoplásmico (1.14 veces), de la misma manera, preservó la función mitocondrial y el balance redox (62.5%). Los mioblastos hipertrofiados de ventrículo de rata y estudios computacionales sugirieron que la cardioprotección del cannabidiol podría llevarse a cabo por medio de la vía del receptor activado por el proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ).

**Conclusiones:** El CBD mostró en este modelo animal, la capacidad de prevenir cambios hipertróficos y de remodelación patológica durante el desarrollo de la IC. Adicionalmente la función del órgano se preservó en el tratamiento con CBD. Los cardiomiocitos, como la unidad funcional del músculo cardíaco por el tratamiento de CBD mostraron recuperación funcional de la contractilidad y mitocondrial. En estas células el tratamiento con CBD, preservó la función del cardiomiocito manteniendo en homeostasis el acoplamiento energético de proceso excito-contráctil a través de la reducción de estrés oxidante y activación de PPAR- $\gamma$ . Estos hallazgos soportan el rol del CBD como una terapia cardioprotectora en IC. La evidencia preclínica de este estudio ha permitido proponer por primera vez el uso en humanos con cardiopatía de esta molécula por medio estudios clínicos realizados simultáneamente en México, Estados Unidos y Brasil.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

41

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## DESARROLLO DE UN CANDIDATO VACUNAL ORAL: RBD MODIFICADO DE SARS-CoV-2 PRODUCIDO EN *Escherichia coli*

**UNAM**

**Dra Norma Adriana Valdéz Cruz**

Dr. Mauricio Alberto Trujillo Roldán

Dr. Enrique García Hernández

Dra. Laura Cobos Marín

Dr. Alejandro Alagón Cano

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) causado por el coronavirus 2 ha cobrado un alto precio en la salud pública y la economía. Para septiembre de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) describió que el virus SARS-CoV-2 ha afectado a más de 670 millones de personas y ha causado más de siete millones de muertes.

Hasta ahora, las vacunas disponibles para tratar la COVID-19 se administran mediante inyección, y los anticuerpos no han sido duraderos. Estudios previos han demostrado una reducción de la efectividad de las vacunas con el paso del tiempo, por lo que se ha propuesto continuar con la vacunación periódica según las variantes que provoquen oleadas de infecciones poblacionales. Más de 300 moléculas están en estudio para el desarrollo de nuevas vacunas en todo el mundo. Los enfoques para mejorar la presentación de antígenos cobran relevancia cuando las vacunas, como aquellas contra virus como el SARS-CoV-2, tendrán que utilizarse de forma periódica por un tiempo prolongado. La región RBD es uno de los dominios más importantes de interacción con el receptor del virus hACE2 y su antigenicidad. Este dominio tiene cualidades de movimiento entre estados abiertos y cerrados y ha estado sufriendo mutaciones que provocan nuevas variantes con diferentes afinidades por el receptor.

El presente proyecto y lo que puede resumirse como un desarrollo tecnológico se refiere a la producción y caracterización de un nuevo péptido de 40 aminoácidos (péptido 40AV) que al ser fusionado al dominio de unión al receptor (RBD) del virus del SARS-CoV-2, mejora su antigenicidad al ser presentado por vía oral, comparado con el RBD sin la proteína de fusión. A la proteína fusionada RBD con el péptido 40AV lo llamamos RBD-P y acorde a nuestros resultados es un buen candidato vacunal oral. Aunque el péptido 40AV mejoró la presentación de antígenos administrados de forma oral, la proteína producida también se puede administrar de forma intramuscular, y de igual forma puede ser usada en un estuche diagnóstico por su reconocimiento por IgG presentes en suero de pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2. Es importante mencionar que este proyecto abarca el desarrollo de una plataforma para producir tanto el RBD con y sin péptido de fusión, un bioproceso para la producción de la proteína de fusión recombinante y su purificación, así como su formulación para la administración intramuscular y oral.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

42

CATEGORÍA BÁSICA

## DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE ESTRUCTURAS HÍBRIDAS AgNP-BSA-CaCO<sub>3</sub> PARA ACARREADORES BIOMÉDICOS.

**UMSNH, Instituto de Investigación en Metalurgia y Materiales**

**M en C. Ana Gabriela Rodríguez Calderón**

D en C. María Eugenia de la Salud Contreras García

D en C. Rosa Elvira Nuñez Anita

M en C. José Trinidad Holguín Momaca

Las nanoestructuras híbridas, especialmente aquellas que integran nanopartículas metálicas con otros componentes funcionales, han adquirido atención por su capacidad para acarrear bioactivos como son antígenos, medicamentos y moléculas. Estas estructuras, que pueden combinar componentes orgánicos, inorgánicos o híbridos a escala nanométrica, proporcionan propiedades fisicoquímicas ventajosas, como baja toxicidad y biodegradabilidad, en comparación con los nanomateriales inorgánicos tradicionales. Sin embargo, las nanoestructuras híbridas actuales utilizadas e investigadas como acarreadores de bioactivos aún enfrentan desafíos importantes. Por ello en esta investigación se diseñó y sintetizó una nanoestructura híbrida multifuncional compuesta de metal-proteína-cerámica utilizando tres métodos de síntesis diferentes: reducción química, adsorción física y coprecipitación.

Estos procesos dieron como resultado nanopartículas de plata coloidal esféricas (AgNPs) envueltas en una corona de albúmina de suero bovino (BSA), formando la estructura núcleo-coraza AgNPs-BSA. Para mejorar la biocompatibilidad y reducir la potencial toxicidad asociada con las nanopartículas metálicas, esta estructura núcleo-coraza se recubrió con una capa de carbonato de calcio (CaCO<sub>3</sub>). Para analizar la estructura interna de la nanoestructura híbrida resultante (AgNPs-BSA-CaCO<sub>3</sub>), se maquinaron varias muestras mediante un haz de iones enfocado (FIB) y se caracterizaron utilizando Microscopía Electrónica de Transmisión (MET), Microscopía Electrónica de Barrido (MEB), Microscopía de Fuerza Atómica (MFA), Difracción de Rayos X (DRX), Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia Raman y mediciones de potencial zeta ( $\zeta$ ). En la etapa actual del proyecto se están iniciando los ensayos biológicos de la nanoestructura. El efecto citotóxico de las muestras se evaluó mediante pruebas *in vitro* en la línea celular de macrófagos de ratón RAW 264.7 ATCC TIB-71, calculando las concentraciones adecuadas a partir de la curva de dosis-respuesta de AgNPs.

La investigación mostró que la mezcla de AgNPs-BSA-CaCO<sub>3</sub> indujo la formación de vaterita, lo cual fue corroborado mediante las técnicas de FTIR y Raman. Las nanoestructuras esféricas tienen un tamaño de diámetro promedio de  $4.3 \pm 2 \mu\text{m}$  y una rugosidad promedio ( $R_a$ ) de  $3.11 \pm 0.62 \mu\text{m}$ . Los estudios de potencial zeta ( $\zeta$ ) y punto isoeléctrico revelan que esta nanoestructura híbrida exhibe un comportamiento anfotérico diferente al de las AgNPs o AgNPs-BSA por sí solas. La respuesta de viabilidad celular superó el 75%, indicando la naturaleza no citotóxica de las nanoestructuras híbridas propuestas. Se continuará con estudios adicionales sobre la liberación de componentes, la cuantificación de plata en las células mediante la técnica ICP-OES, la determinación de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de las células mediante tinción dual y microscopía confocal, y se llevarán a cabo ensayos *in ovo* e *in vivo* en un modelo murino.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

43

CATEGORÍA CLÍNICA

ESTUDIO CLÍNICO FASE I/II DE ETIQUETA ABIERTA PARA EVALUAR LA FARMACOCINÉTICA DE ALECTINIB CON ESCALAMIENTO SECUENCIAL DE DOSIS EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO CON REORDENAMIENTO ALK POSITIVO.

**Instituto Nacional de Cancerología. SSA**

**Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez**

Dr. Luis Antonio Lara Mejía

Dr. Eduardo Ríos García



**Antecedentes:** Alectinib es el tratamiento estándar para CPNM avanzado con reordenamiento de ALK. El régimen inicial es 600 mg b.i.d., pero estudios sugieren que 300 mg b.i.d. puede ser igualmente eficaz en asiáticos. La variabilidad en PK sugiere mayor eficacia con C<sub>through</sub> alto, favoreciendo una dosificación más individualizada.

**Métodos:** Desde el 11 de febrero de 2019 hasta el 10 de agosto de 2021, 40 pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio clínico IIIB-IV y reordenamiento positivo de ALK participaron en un ensayo de fase 1/2, abierto y con escalación de dosis. En la fase 1, los pacientes recibieron alectinib oralmente en ayunas, comenzando con 150 mg b.i.d. en ciclos de 21 días, con escalaciones de dosis hasta 600 mg b.i.d. En febrero de 2020, se eliminó la dosis más baja por concentraciones plasmáticas insuficientes. Los objetivos principales de la fase 1 se centraron en parámetros PK y la proporción de pacientes que superaron niveles de C<sub>through</sub> asociados con mayor eficacia. En la fase 2, los pacientes recibieron 300 mg b.i.d. hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo principal fue la tasa de respuesta global (ORR) según RECIST v1.1, con objetivos secundarios de supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS).

**Resultados:** La mediana de edad de los pacientes fue de 46.5 años, con el 95% en estadio IV, el 53% con metástasis cerebrales al diagnóstico y el 51% recibiendo alectinib como primera línea. Cuarenta pacientes completaron el análisis PK de todas las dosis. Los niveles medianos de C<sub>through</sub> para 300 mg, 450 mg y 600 mg fueron 485.7, 665 y 953.6 ng/mL, respectivamente. El 60% de los pacientes con 300 mg superaron un C<sub>through</sub> de 435 ng/mL, y el 82.5% de los que recibieron 450 mg y 600 mg superaron esta concentración. En la fase 2, la ORR fue del 75% (IC 95% 61.0-89.0), con un 20% logrando respuestas completas. La mediana de PFS fue de 27.4 meses (IC 95% 20.6-34.3), significativamente mayor en pacientes con C<sub>through</sub>  $\geq$ 435 ng/mL (31.3 vs. 14.0 meses, HR 0.41; p=0.040). La mediana de OS no se alcanzó, pero los pacientes con C<sub>through</sub>  $\geq$ 435 ng/mL mostraron una OS mayor (mediana NR vs. 41.3 meses, HR 0.28; p=0.033).

**Conclusión:** Este estudio muestra variaciones significativas en PK entre hispanos, con un 60% de pacientes superando el C<sub>through</sub> con 300 mg de alectinib. Los resultados oncológicos fueron similares a ensayos clínicos. Ajustar la dosis basada en concentraciones séricas puede mejorar el tratamiento, reducir toxicidad y preservar la eficacia clínica.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

45

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## PRODUCCIÓN DE MICROFIBRAS CARGADAS DE CARVACROL PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN HERIDAS CRÓNICAS.

*Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey*

**Dra. María Luisa Del Prado Audelo**

Dra. Alejandra Romero Montero

IBT. Carla Andrea Nomura Contreras

Dra. Natalí Nadia Guerrero Vargas

Las heridas crónicas suponen un desafío mundial, con una incidencia de 13 millones de personas al año. Clínicamente, estas heridas requieren de largos periodos de tiempo para cicatrizar, debido a un estado hiper inflamatorio. En México, no se tiene cuantificada la incidencia de este tipo de heridas, sin embargo, se ha reportado que entre el 15 y el 25% de los pacientes con diabetes presentan pie diabético, una de las heridas crónicas más predominantes. Además, se ha estimado que el 45% de las heridas crónicas presentan infecciones, y que el 60% de estas se debe a cepas multirresistentes. Estas cifras son alarmantes, ya que el tratamiento de las heridas crónicas se ve ralentizado debido a la formación de biopelículas y a la resistencia antimicrobiana. Esta última, se considera una amenaza para la salud pública a nivel mundial, pues se estima que para el año 2050, 10 millones de defunciones se deberán a esta causa.

Ante esta inquietante situación, se propone una solución innovadora: el desarrollo de apósitos para heridas crónicas elaborados con policaprolactona (PCL) y cargados con aceite esencial de orégano (OR) y su principal componente, el carvacrol (CV), mediante la técnica de electrohilado. Hasta ahora, las microfibras (MFs), MFs de PCL sin cargar, MFs de PCL cargadas de CV (PCL-CV) y MFs de PCL cargadas con OR (PCL-OR), se han realizado evaluaciones de viabilidad celular en fibroblastos humanos y, de manera notable, se han llevado a cabo pruebas preliminares *in vivo* para confirmar la viabilidad y eficacia de los apósitos en aplicaciones terapéuticas, además de una caracterización fisicoquímica profunda.

Se obtuvieron MFs de  $1.5 \pm 1.1$   $\mu$ m de diámetro y se observó que la incorporación de los aceites generó un cambio en la morfología de las microfibras con una porosidad cualitativamente mayor. Asimismo, se demostró la presencia de los fitoquímicos dentro de las MFs cargadas y se comprobó que su encapsulación con PCL les confiere estabilidad térmica y oxidativa, y minimiza la irritación y la citotoxicidad. Todas las MFs exhibieron buenas propiedades mecánicas, por lo que pueden utilizarse como apósitos sin generar estrés ni abrasiones en la herida. Además, las MFs exhibieron un comportamiento hidrofóbico que disminuyó con la incorporación de los aceites y se observó una interacción entre las proteínas del medio DMEM y las MFs, lo que podría garantizar la interacción célula-material.

Por su parte, las MFs de PCL-CV presentan una mayor actividad antioxidante que las otras formulaciones, equivalente a la inhibición del 74.17% de los radicales libres presentes en el medio. Esta propiedad puede promover la cicatrización al neutralizar el efecto de las especies reactivas de oxígeno presentes en la inflamación. Adicionalmente, ambas MFs cargadas exhiben actividad antimicrobiana contra cuatro distintas cepas bacterianas, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, al generar halo de inhibición. Además, el porcentaje de inhibición de crecimiento bacteriano fue mayor en el caso de las MFs de PCL-CV que en el de su contraparte cargada de OR, con porcentajes de inhibición superiores al 90% para las cepas Gram negativas. Estos resultados demuestran que se mantiene la actividad antimicrobiana de los compuestos bioactivos, consiguiendo un apósito eficaz para inhibir el crecimiento de bacterias en un ambiente que simula las condiciones de una herida real.

Por otro lado, durante las primeras 24 horas, se observó una viabilidad relativa de fibroblastos humanos superior al 100% con todas las MFs. A las 48 horas, la viabilidad relativa disminuyó en los tres casos, con un porcentaje de viabilidad relativa del  $72.98\% \pm 5.49$  para las MFs de PCL-CV. Sin embargo, la capacidad de mantener una alta viabilidad celular inicial reafirma el potencial del material para ser utilizado en apósitos avanzados que promuevan la cicatrización en heridas crónicas. Además, se realizó una evaluación preliminar de la cicatrización de herida *in vivo*, con un porcentaje de cierre de la herida mayor para el grupo en el que se evaluaron las MFs de PCL-CV, equivalente a 89.64%; que en el grupo control, que fue del 78.96%. Este resultado preliminar indica un alto potencial de las MFs propuestas, pues establece que son biocompatibles y que pueden promover la proliferación celular con una cicatrización acelerada.

Aunque el proyecto se encuentra todavía en desarrollo, los resultados obtenidos hasta la fecha son prometedores y sugieren un elevado potencial para su uso en aplicaciones reales. Finalmente, este trabajo busca incrementar la calidad de vida de los pacientes y reducir la brecha del conocimiento acerca de materiales que permitan una pronta recuperación de las heridas crónicas, mientras se ofrecen soluciones innovadoras que permitan combatir la resistencia antimicrobiana.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

46

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE UNA PROTEÍNA DE FUSIÓN TNFR:Fc.

**PROBIOMED S.A. de C.V.****M en C. Carlos Eduardo Espinosa De la Garza**

IBQ. Lilia Tierrablanca Sánchez

M en C. Nelly Piña Lara

Dr. Néstor Octavio Pérez Ramírez

IBT. Rodolfo Daniel Salazar Flores

M en C. Rodolfo Salazar Ceballos



El presente proyecto de investigación se relaciona con el área farmacéutica, de manera particular con formulaciones farmacéuticas que contienen proteínas recombinantes. En esta investigación se describen formulaciones líquidas estables de Etanercept (TNFR:Fc), una proteína de fusión recombinante compuesta del receptor del factor de necrosis tumoral humano tipo 2 (TNFR) unido a la fracción cristalizable (Fc) de una inmunoglobulina G humana subclase 1 (IgG1).

Como se mencionó la formulación referida en el proyecto se trata de una proteína de fusión recombinante TNFR:Fc dirigida contra el  $TNF\alpha$ . en alta concentración (20 a 100 mg/mL), en presencia de una solución amortiguadora de pH de histidina o succinato, que mantienen un pH en el intervalo de 5.8 a 6.8, adicionadas con polisorbato, sacarosa o trehalosa, y manitol utilizado como agente tonificante.

Las nuevas formulaciones líquidas de Etanercept son una combinación nunca antes utilizada y tiene ventajas evidentes frente a las formulaciones mencionadas en el estado de la técnica y a aquella que contiene Etanercept, amortiguadores de pH (fosfato) arginina, sacarosa y cloruro de sodio. (Enbrel®, medicamento de referencia).

Entre las ventajas de la formulación de esta solicitud se encuentra:

1. Uso de un menor número de excipientes que las formulaciones descritas en el estado de la técnica con resultados inesperados y ventajosos que nunca habían sido diseñados ni utilizados.
2. Proporcionar un nivel de agregación y degradación disminuido o comparable a la formulación líquida de Enbrel®.
3. Proporcionar una termoestabilidad incrementada o comparable a la formulación líquida de Enbrel®.
4. Mantener la identidad fisicoquímica de Etanercept.
5. Mantener la potencia biológica de Etanercept.

Todo esto se encuentra soportado en la evidencia experimental proporcionada a partir de los diversos estudios de estabilidad física, identidad química y actividad biológica donde se evaluaron propiedades como generación de agregados y degradación, estabilidad térmica, alteraciones de carga y potencia biológica después de la exposición de la formulación a diferentes condiciones de estrés y que se describen en el trabajo de investigación.

Por último, esta formulación es útil para contener Etanercept en su uso comercial como agente bioterapéutico de administración parenteral para tratar enfermedades autoinmunes en las cuales se presenta una elevación patológica del  $TNF\alpha$ . Entre ellas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial, espondiloartritis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas y psoriasis pediátrica en placas. Con el desarrollo de este proyecto se obtuvieron la patente en México No. 401097, en Panamá No. 93134-01, y en Chile No. 69.035.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

49

CATEGORÍA BÁSICA

## TNFR2 CONTRIBUYE A LA DISFUNCIÓN SINÁPTICA Y A LA PÉRDIDA DE MEMORIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

*Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México*

**cDr. Jorge Luis Ochoa Almazán**

Dr. Martín Gustavo Pedraza Alva

Dra. Leonor Pérez Martínez

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un problema crítico en el orden de salud pública cuya prevalencia se estima que incrementa en los siguientes años. Por lo tanto, es necesario redoblar los esfuerzos para encontrar un tratamiento eficiente.

La EA se caracteriza por la acumulación de péptidos  $\beta$ -amiloides ( $\beta$ A), los cuales promueven la neuroinflamación. De hecho, se ha demostrado que el proceso neuroinflamatorio dependiente de caspasa-1 mediado por  $\beta$ A, involucra el incremento de citocinas inflamatorias como IL-1 $\beta$  y TNF, las cuales participan en el proceso neurodegenerativo de la EA al promover disfunción de la potenciación a largo plazo (LTP, del inglés long-term potentiation), una característica asociada a la pérdida de memoria en la EA. Por lo tanto, una terapia prometedora contra la EA es el uso de antagonistas/agonistas dirigidos a los receptores de TNF (TNFR1 y TNFR2).

Aquí encontramos que el TNFR2 predomina sobre TNFR1 en la superficie de los sinaptosomas hipocámpales de ratones silvestres. De manera notable, TNFR2 aumentó en la superficie sinaptosomal de los ratones 5xFAD de manera dependiente de caspasa-1. Además, la deficiencia de caspasa-1 o el bloqueo del TNFR2 mejoró la LTP en sinaptosomas hipocámpales de ratones 5xFAD. De manera congruente, la administración intrahipocámpal de un anticuerpo bloqueador dirigido específicamente contra el TNFR2 rescató la memoria de reconocimiento y la memoria espacial pero no reestableció el comportamiento típico de murinos de enterramiento de canicas en los ratones 5xFAD. En conjunto, nuestros datos revelan que el TNFR2 y la inflamación dependiente de caspasa-1 contribuyen a producir efectos deletéreos específicos de sinapsis que repercuten en el deterioro de la memoria en los ratones 5xFAD. Por lo tanto, sugerimos que el TNFR2 y caspasa-1 son un blanco terapéutico dirigido a mejorar las capacidades cognitivas observadas en la EA.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

50

CATEGORÍA BÁSICA

## MODULACIÓN DEL ÁCIDO KINURÉNICO CON N-ACETILCISTEÍNA COMO ESTRATEGIA CONTRA EL DETERIORO COGNITIVO Y MUSCULAR INDUCIDOS POR LA ADMINISTRACIÓN SUB-CRÓNICA DEL QUIMIOTERAPÉUTICO CISPLATINO EN RATAS HEMBRA.

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"*

**Dra. Verónica Pérez De la Cruz**

M en B. Teminjesu Dorcas Aremu  
Dr. Gabriel Roldán Roldán  
Dra. Daniela Ramírez Ortega  
Dra. Tonali Blanco Ayala  
Dra. Dinora Fabiola González Esquivel  
Dr. Benjamín Pineda Olvera

Dr. Gonzalo Pérez de la Cruz  
Dra. Aleli Salazar Ramiro  
M. en C. Itamar Emanuel Flores Moreno  
Dra. Karla Fabiola Meza Sosa  
Dra. Laura Sánchez Chapul  
Dr. Edgar Rangel López



**ANTECEDENTES:** El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo, las estrategias actuales para su tratamiento incluyen principalmente quimioterapia, radioterapia y cirugía. El cisplatino (CIS) es un quimioterapéutico muy efectivo, sin embargo, tiene diversos efectos adversos, ya que, hasta el 75% de los pacientes que reciben quimioterapia para tumores fuera del sistema nervioso desarrollan deterioro cognitivo, lo cual se manifiesta clínicamente como alteraciones en memoria, en atención, en aprendizaje, en la función ejecutiva y en la actividad locomotora, estas alteraciones perduran incluso cuando el tratamiento ha finalizado generando un mala calidad de vida para el paciente. Recientemente, un estudio demostró a nivel periférico que el catabolismo del triptófano a través de la vía de las kinureninas se encuentra alterado tras el tratamiento con CIS, sugiriendo que diversos metabolitos pudieran estar atravesando barrera hematoencefálica y promoviendo la producción de ácido kinurénico (KYNA). En este sentido, se ha descrito que fluctuaciones cerebrales en los niveles de KYNA, un antagonista de receptores para NMDA y nicotínicos, se asocian con el déficit cognitivo observado en diferentes neuropatologías, así como en modelos experimentales. Debido a que la N-acetilcisteína ha mostrado inhibir a la enzima kinurenina aminotransferasa II (KATII) de humano y roedores (enzima encargada de la biosíntesis de KYNA), será empleada como estrategia para modular los niveles de KYNA a nivel cerebral. **OBJETIVO:** Determinar el efecto de la modulación de los niveles cerebrales de KYNA a través de la administración de N-acetilcisteína, en las alteraciones cognitivas y neuromusculares inducidas por cisplatino. **METODOLOGÍA:** Se formarán 4 grupos experimentales de ratas Wistar hembras: Control, NAC (300 mg/día/8 días), CIS (3 mg/kg i.p./ 5 días) y NAC+ CIS (300 mg/día/8 días, al cuarto día de administración de NAC se administra paralelamente cisplatino 3 mg/kg i.p./ 5 días). 24 h posteriores a la última administración de CIS, se obtuvo la corteza cerebral para determinar la actividad de KATII, niveles de KYNA y la relación GSH/GSSG. En grupos paralelos y considerando 7 días posteriores a la última administración de CIS, se evaluó el rendimiento cognitivo, la función muscular, los niveles cerebrales de KYNA, la actividad de la KAT II, así como el perfil redox cerebral. **RESULTADOS:** Un día posterior a la última administración de CIS, se determinaron los niveles de KYNA en corteza, los cuales incrementaron al doble con respecto al control, mientras que la relación GSH/GSSG disminuyó drásticamente en el grupo de CIS. Al evaluar la memoria a corto plazo no se observaron alteraciones tras la administración de CIS, sin embargo, en la memoria al largo plazo, evaluada a través de la prueba de reconocimiento de objeto novedoso, hay una tendencia en el grupo de CIS a no poder discriminar entre el objeto novedoso y el familiar. En cuanto a la latencia de escape, el grupo de CIS mostró un mayor tiempo en el brazo abierto (3 veces más vs. Control) en el laberinto elevado en T, sugiriendo un comportamiento tipo depresivo. Estas alteraciones cognitivas fueron atenuadas al modular la producción de KYNA con NAC (grupo NAC+CIS). El grupo de CIS mostró menor fuerza muscular con respecto al control (4.1 s vs. 9.8 s, respectivamente) determinada mediante la prueba de agarre de la extremidad delantera, lo cual además de evidenciar atrofia muscular es un indicativo de depresión, este efecto inducido por CIS fue mitigado en el grupo NAC+CIS. Además, la administración de CIS induce una disminución en la relación GSH/GSSG, un aumento en la peroxidación lipídica, en los niveles de KYNA cerebrales y una tendencia a aumentar la actividad de KATII en comparación con el grupo control. De manera interesante en el grupo NAC+CIS, el entorno redox se recupera, KATII disminuye alrededor del 70% y los niveles de KYNA disminuyen a valores normales. Es importante resaltar que los niveles de KYNA y KATII correlacionaron negativamente con el perfil cognitivo y con la capacidad antioxidante evaluada por la relación GSH/GSSG. **CONCLUSIÓN:** La modulación de los niveles cerebrales de KYNA a través de la administración de NAC previene el deterioro cognitivo, alteraciones en la fuerza muscular, y desbalance redox inducidos por la administración subcrónica de CIS, por lo que podría emplearse de manera inmediata como una alternativa adyuvante durante la quimioterapia dado que NAC es un fármaco cuya seguridad ha sido demostrada.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

51

CATEGORÍA BÁSICA

## VIGILANCIA GENÓMICA DE *Klebsiella pneumoniae* RESISTENTE A COLISTINA EN MÉXICO.

**INSP****Dr en C. Jesús Ulises Garza Ramos Martínez**

M en C. Jonathan Rodríguez Santiago

Dr en C. Alejandro Alvarado Delgado

Dra en C. Nadia Nayeli Rodríguez Medina

Dra en C. Elvira Garza Gonzalez

*Klebsiella pneumoniae* productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y carbapenemasas es un patógeno de prioridad crítica causante de infecciones asociadas a la atención de la salud, para las cuales existen pocas opciones de tratamiento antimicrobiano, provocando altos índices de mortalidad. La colistina es una de las opciones disponibles, sin embargo, se ha reportado que *K. pneumoniae* puede adquirir resistencia a colistina por medio de mecanismos cromosómicos y plasmídicos. La resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos y colistina causa tasas de mortalidad más altas en comparación con cepas susceptibles. En este trabajo realizamos una búsqueda de resistencia a colistina en una colección de 1,539 aislamientos de *K. pneumoniae* colectados de más de 17 hospitales de México de 2016 a 2021, entre los cuales identificamos 50 (3.25%) aislamientos resistentes a colistina.

Los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a colistina fueron sometidos a secuenciación de genoma completo para establecer la vigilancia genómica. Se determinaron los mecanismos genéticos de resistencia a colistina, así como la epidemiología molecular, características de resistencia y virulencia. El mecanismo de resistencia a colistina más frecuente fue la inactivación del gen cromosómico mgrB, que se identificó en 25 (50%) aislamientos. En dos aislamientos de *K. pneumoniae* productores de NDM-1, identificamos el gen mcr-1 contenido en plásmidos conjugativos; el análisis genómico mostró que estos plásmidos fueron previamente reportados en aislamientos de *E. coli* provenientes de cerdos en México, lo cual pone en evidencia la diseminación de plásmidos de resistencia a colistina entre nichos veterinarios y clínicos. Se identificó una amplia diseminación de la BLEE CTX-M-15 y la carbapenemasa NDM-1 (84% y 78%, respectivamente) entre los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a colistina.

Aunque en general los aislamientos exhibieron un reducido repertorio de factores de virulencia, identificamos un aislamiento de *K. pneumoniae* hipervirulenta resistente a colistina y productor de la BLEE CTX-M-15. La epidemiología molecular está representada por 16 diferentes secuencias tipo (ST), entre las cuales destacan dos grupos filogenéticos, ST392 (11 aislamientos) y CC307 (10 aislamientos). Los aislamientos pertenecientes a estos grupos presentaron diferentes mecanismos de resistencia a colistina, pero todos son productores de BLEEs y/o carbapenemasas, fueron aislados en varios años y distintos hospitales del país. En este trabajo se establecen las bases para mantener y extender la vigilancia de *K. pneumoniae* resistente a colistina en México.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

52

CATEGORÍA BÁSICA

## NUEVOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS CON PÉPTIDOS DE DEFENSA AISLADOS DE LA RANA MEXICANA *Pachymedusa dacnicolor* PARA LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.

**UNAM****Dra. Constance Genevieve Auvynet**

Dra. Yvonne Jane Rosenstein Azoulay

Dra. Claire Lacombe

El aumento de las enfermedades crónico-inflamatorias combinado con el aumento de la resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública a nivel mundial y México no es una excepción. En 2023, INEGI reportó que las tres principales causas de muerte a nivel nacional fueron las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y los tumores malignos, que son padecimientos en los que los procesos inflamatorios ocupan un papel central en el desarrollo de la enfermedad. Se reportó que 75% de los mexicanos sufren de sobrepeso y 35% de la población infantil mexicana presenta obesidad, la cual es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades inflamatorias como la diabetes de tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y muerte prematura. Además, actualmente se sabe que la obesidad altera la respuesta del sistema inmune ante infecciones, disminuyendo la capacidad fagocítica y antibacteriana de las células inmunes. Esta capacidad de defensa alterada en la población obesa en conjunción con el aumento de la resistencia a los antibióticos es muy preocupante. Debido a que durante la última década la obesidad ha crecido de manera importante en México (taza de incidencia de más del 36%), atender las enfermedades crónico-inflamatorias e infecciosas es una prioridad para la Secretaría de Salud de México. Además del costo elevado que representan para el sistema de salud y la Sociedad, las enfermedades inflamatorias afectan fundamentalmente la población económicamente activa, en detrimento de la capacidad laboral y de la calidad de vida de los individuos, impactando a la economía del país.

Hoy día, considerando que actualmente los tratamientos para combatir los padecimientos con componente inflamatorio contemplan la administración de compuestos esteroideos así como no esteroideos, que actúan al nivel sistémico, con distintos pero numerosos efectos secundarios, como la disminución de la capacidad de respuesta del sistema inmune, es una necesidad imperativa desarrollar nuevas terapias para controlar los niveles de inflamación, sin comprometer la vigilancia inmunológica para combatir microorganismos cada vez más resistente a los antibióticos. Hemos planteado un nuevo paradigma para modular la respuesta inflamatoria en padecimientos en los que la inflamación es el origen de muchas de las manifestaciones: el uso de los péptidos de defensa ya que se ha descrito que muchos de los péptidos de defensa presentan además de una actividad antimicrobiana, una actividad inmunomoduladora y menos resistencia bacteriana que a los antibióticos actuales.

Por primera vez, a partir de una especie de rana endémica de México, hemos aislado y caracterizado *in vitro* e *in vivo* un nuevo péptido de defensa bifuncionales que cumple con estos dos requisitos: anti-inflamatorios y antimicrobianos. En varios modelos de enfermedades inflamatorias, este péptido muestra una regulación rápida y local del número de células inflamatorias, limitando el desarrollo de la enfermedad. Al mismo tiempo, este péptido podría también proteger a los pacientes de infecciones por sus propiedades antimicrobianas, particularmente por su efecto contra cepas multirresistentes a antibióticos. Por lo expuesto anteriormente y considerando que el costo de síntesis ha bajado considerablemente, el uso de péptidos de defensa podría ser una estrategia novedosa en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, de gran utilidad para la población mexicana.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

53

CATEGORÍA BÁSICA

DESARROLLO DE UN SISTEMA DE EVALUACIÓN *IN VITRO*, CON PROTEÍNAS EXPRESADAS EN *E. coli* Y MEDIANTE EL USO DE SPR, PARA RETAR LA INTERACCIÓN ENTRE ACE2 Y RBD: HACIA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA ACCESIBLE DE SELECCIÓN RÁPIDA DE POSIBLES FÁRMACOS ANTI COVID-19

**Instituto de Biotecnología, UNAM**

**Dr. Enrique Rudiño Piñera**

M en C. Domingo Ezequiel Tobón Pérez

Dra. Lidia Riaño Umbarila

Dr. Humberto Flores Soto

Dr. Baltazar Becerril Luján

La pandemia ocasionada por el virus SARS CoV 2, impuso a la sociedad contemporánea restricciones de convivencia para preservar la salud, dicha pandemia, supo en vilo la infraestructura de salud de todos los países. Afortunadamente, el fin de esta fue declarado el 5 de mayo de 2023, según la organización mundial de la salud.

La vacunación a la población significo una estrategia para contender con los efectos colaterales ocasionados por la infección del virus; sin embargo, la evolución del virus se sigue vigilando estrechamente e incentiva esfuerzos tanto de vacunación como de búsqueda de alternativas para evitar la infección viral. Es así que, sigue siendo una opción interesante el poder evitar la interacción entre la espícula y el receptor. Para poder hacer esto, se han desarrollado estrategias como la administración de anticuerpos, fármacos contra distintas proteínas del virus y/o con fármacos que bloqueen la interacción entre el domino de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) con la enzima convertidora de angiotensina (ACE2, por sus siglas en inglés), que han sido ampliamente propuestos en la literatura por métodos computacionales pero que carecen de prueba práctica, ello motivado por los altos costos de adquisición y producción del RBD y ACE2 en células eucariontes.

El presente trabajo propone un sistema producido en *E. coli*, dada su disponibilidad en los laboratorios, los costos de producción y el conocimiento requerido para su manejo. Actualmente, hemos logrados producir con éxito el RBD de la versión silvestre y de varias variantes, lo cual demuestra que nuestro protocolo es robusto y confiable para la producción de esta proteína. Si bien, en los meses por venir habremos de producir el receptor ACE2 en *E. coli* y realizar pruebas para verificar su funcionalidad, la formación del complejo y la evaluación de la KD por medio de la técnica de resonancia de plasmones usando un ACE2 comercial, ya ha demostrado que la producción heteróloga en *E. coli* de las variantes de RBD dan valores de afinidad, a ACE2, equiparables a las obtenidas con proteínas obtenidas en células eucariontes. Por todo lo anterior, podemos asegurar que nuestro método ya representa una plataforma viable para iniciar con la selección de moléculas que interfieran con la interacción ACE2- RBD, convirtiendo a estas moléculas en candidatos para desarrollar nuevos fármacos.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

54

CATEGORÍA BÁSICA

## EFFECTO DE LA METFORMINA Y ASPIRINA EN COMBINACIÓN CON DOXORRUBICINA, EN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES BCL2, TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ Y ABCB1 EN LÍNEAS CELULARES RS4 Y REH.

*Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"*

**M en C. Rafael Cerón Maldonado**

Dra. Irma Olarte Carrillo

Dra. Iveth Mendoza Salas

Lic. Adrián de la Cruz Rosas

Dr. Adolfo Martínez Tovar

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología donde se encuentran afectadas las células de la estirpe linfóide (1) y es considerada una de las neoplasias más frecuentes en pacientes menores de 15 años, constituyendo el 80% de todas las leucemias en edad pediátrica y el 20% en la edad adulta, si bien es cierto que en las últimas décadas ha mejorado la supervivencia de los pacientes teniendo hasta un 90% de supervivencia libre de enfermedad en países desarrollados (2). Sin embargo; el escenario para México no es favorable, dado que se cuenta con un porcentaje promedio de 69.2%. Si hablamos de pacientes adultos el pronóstico es aún más bajo con tasas de supervivencia general a 5 años del 40% y aproximadamente del 7% para los pacientes con recaída (3), por este motivo resulta imperativo el poder encontrar fármacos que contribuyan a la mejora de la quimioterapia convencional para este tipo de pacientes, ya que la mayoría de los tumores terminan siendo resistentes a múltiples agentes quimioterapéuticos como la Doxorubicina.

La aspirina es un medicamento que se utiliza como profiláctico y coadyuvante de quimioterapia de diferentes cánceres sólidos, así como la metformina que también ha demostrado ser de gran ayuda en el tratamiento de LLA y otros tipos de cánceres.

Es por esta razón que en este trabajo fue evaluado el efecto individual y en combinación de metformina, aspirina y doxorubicina sobre la proliferación, viabilidad y expresión de los genes BCL2, ABCB1, IL1-B y TNF- $\alpha$ , en las líneas celulares REH, RS4:11 con relación a un gen control. En los experimentos realizados se logró evidenciar que hay un efecto de disminución en la proliferación y viabilidad celular de ambas líneas, al igual que hay una regulación a la baja de la expresión de los genes estudiados. Por ende, en este trabajo se logró corroborar que efectivamente tanto los tratamientos individuales como el tratamiento combinado lograron tener un efecto de regulación a la baja en estos genes y se observa un fenómeno que limita la proliferación y viabilidad para las líneas REH y RS4:11.

**PALABRAS CLAVE:**

Metformina, Aspirina, Lipoxina, Leucemia linfoblástica Aguda, Doxorubicina, citocinas.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

55

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## EL COLÁGENO TIPO I POLIMERIZADO REGULA NEGATIVAMENTE LA FOSFORILACIÓN DE STAT-1 A TRAVÉS DE LA UNIÓN CON LAIR-1 EN LOS MONOCITOS CIRCULANTES, EVITANDO COVID PROLONGADO.

**INCMNSZ**

**Dra. Janette Furuzawa Carballada**

Dra. Elizabeth Olivares Martínez

Dr. Diego Francisco Hernández Ramírez

Dr. Gonzalo Torres Villalobos

**Introducción:** La administración intramuscular de colágeno tipo I polimerizado (PTIC) para el tratamiento ambulatorio de COVID-19 sintomático en adultos ha demostrado regular negativamente la hiperinflamación y mejorar el periodo de estado.

**Objetivo:** Evaluar la participación de LAIR-1 como un posible receptor del PTIC y la vía de señalización evocada por la unión ligando-receptor.

**Métodos:** El ensayo de unión de LAIR-1 se realizó incubando varias concentraciones del anticuerpo humano recombinante con colágeno tipo I (CI) nativo o PTIC. Se llevó a cabo un ensayo de unión por resonancia de plasmón de superficie para determinar la afinidad de la interacción entre el LAIR-1 y el PTIC. Los macrófagos M1 derivados de células THP-1 se cultivaron con 2-10% de PTIC durante 24 h. Los lisados de células THP-1 tratadas con PTIC, células semejantes a macrófagos (MLC), macrófagos M1, M1+IFN- $\gamma$  y M1+LPS se analizaron mediante Western Blot para identificar los factores de transcripción NF- $\kappa$ B (p65), p38, STAT-1 y pSTAT-1 (tirosina 701). La concentración de citocinas y la expresión de LAIR-1, IP-10 e IDO en monocitos (Mo1 y Mo2) se evaluaron mediante luminometría y citometría de flujo en suero y PBMC de pacientes ambulatorios con COVID-19 sintomáticos tratados por vía intramuscular con el PTIC.

**Resultados:** El PTIC se unió a LAIR-1 con una afinidad similar a la CI, regulando negativamente la fosforilación de STAT-1 en células M1 diferenciadas con IFN- $\gamma$ . El tratamiento con el PTIC intramuscular en pacientes con COVID-19 redujo significativamente el porcentaje de Mo1 y las citocinas (IP-10, MIF, eotaxina, IL-8, IL-1RA, M-CSF) asociadas con STAT-1 y aumentó el porcentaje de Mo2. La regulación negativa de los mediadores inflamatorios y de Mo1 se relacionaron con una mejor saturación de oxígeno y una disminución de la disnea, el dolor torácico, la tos y el síndrome de fatiga crónica en la fase aguda de la infección y a largo plazo.

**Conclusión:** El PTIC es un agonista de LAIR-1 y regula negativamente la fosforilación de STAT-1. El PTIC podría ser relevante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por STAT-1, incluidas COVID-19 y COVID prolongado.





CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

56

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## UNIÓN SELECTIVA DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA HACIA *Pseudomonas aeruginosa*, MEDIANTE SU ACOPLAMIENTO CON EL APTÁMERO F23.

**Instituto Nacional de Pediatría. SSA**

**Dr en C. Víctor Rafael Coria Jiménez**

Dr en C. Juan Carlos Gutiérrez Santana

QFB. Armando Gerónimo Gallegos

Dr. Francisco Cuevas Schacht



**Antecedentes:** La Organización Mundial de la Salud ha declarado que el problema de la resistencia antimicrobiana (AMR) debe abordarse por distintas vías, manifestando entre otros hechos, que el desarrollo de nuevos agentes con actividad antimicrobiana debe acompañarse con herramientas nuevas que permitan identificar rápidamente el agente causal de cada enfermedad infecciosa. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los microorganismos más importantes implicados en esta problemática de salud mundial, y en personas con fibrosis quística (FQ) comúnmente se seleccionan variantes fenotípicas raras y cepas cada vez más resistentes, complicando tanto su diagnóstico como la terapéutica en estos pacientes.

**Objetivo:** Desarrollar un complejo biomolecular de AgNPs acopladas al aptámero F23 con interacción específica a cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes pediátricos con FQ atendidos en el Servicio de Neumología y Cirugía del Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

**Métodos:** Se desarrolló el complejo F23-C2-AgNPs mediante la inmovilización del aptámero F23 tiolado en su extremo 3' en el carbono 2, sobre nanopartículas de plata (AgNPs). Se analizó la interacción entre F23-C2-AgNPs con tres cepas de referencia de *P. aeruginosa*, tres cepas no-*P. aeruginosa*, y 30 cepas clínicas heterogéneas de *P. aeruginosa* aisladas de niños con FQ.

**Resultados:** Se generó el complejo F23-C2-AgNPs permitiendo distinguir entre cepas de referencia de *P. aeruginosa* y especies filogenéticamente cercanas (Tukey-Kramer;  $p < 0.0001$ ), logrando incluso identificar cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa* sin importar su fenotipo colonial, categoría de resistencia, muestra clínica, capacidad de establecimiento de biopelículas, genotipo u hospedero.

**Conclusión:** Este es el primer reporte de F23-C2-AgNPs y su primer uso en cepas clínicas de *P. aeruginosa*, exhibiendo selectividad por esta bacteria que se asoció al funcionamiento del aptámero F23, sentando las bases para diseñar herramientas potencialmente útiles para el diagnóstico y terapia de infecciones ocasionadas por esta bacteria.

Palabras clave. *Pseudomonas aeruginosa*; fibrosis quística; aptámeros, diagnóstico bacteriano; terapia de erradicación.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

57

CATEGORÍA BÁSICA

## DESARROLLO, EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE UNA PROTEÍNA DE FUSIÓN NP-HOC: UTILIZANDO NUCLEOPROTEÍNA DE INFLUENZA A Y PROTEÍNA HOC DEL FAGO T4 COMO PLATAFORMA INNOVADORA PARA UNA VACUNA UNIVERSAL CONTRA LA INFLUENZA

**UANL****Dr. José Rubén Morones Ramírez**

Dr. Francisco de Jesús Balderas Cisneros

La influenza sigue siendo una de las mayores amenazas para la salud global, causando un alto número de muertes cada año, especialmente entre las poblaciones más vulnerables como los bebés y los ancianos. La rápida evolución genética del virus de Influenza A, que resulta en la aparición constante de nuevas cepas, subraya la necesidad crítica de una vacuna universal que pueda ofrecer protección duradera y de amplio espectro. En este contexto, nuestro trabajo representa un avance significativo hacia el desarrollo de dicha vacuna.

Nuestro enfoque innovador se basa en la fusión de la nucleoproteína (NP) de la cepa A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) con la proteína Hoc del bacteriófago T4. Estas proteínas se unieron mediante un enlazador de glicina-glicina-serina (Gly-Gly-Ser), lo que proporciona estabilidad y flexibilidad estructural a la proteína de fusión. La NP, altamente conservada entre las cepas de Influenza A, es crucial para la transcripción, replicación y empaquetado del ARN viral, lo que la convierte en un objetivo ideal para una vacuna universal. Utilizando el vector pET30a(+), la proteína de fusión fue expresada en la cepa bacteriana *Escherichia coli* BL21 (DE3), resultando en la producción exitosa de NP-Hoc, una proteína con un peso molecular de 99.5 kDa. Posteriormente, la proteína fue purificada mediante cromatografía de afinidad por iones metálicos inmovilizados (IMAC), asegurando su identificación y recolección eficiente.

La importancia de nuestra investigación radica no solo en la creación de la proteína de fusión NP-Hoc, sino también en su aplicación potencial como base para una nueva generación de vacunas contra la influenza. Esta proteína de fusión podría mostrar la NP en la superficie del fago T4, provocando respuestas inmunológicas robustas y de amplio espectro. La capacidad de la proteína Hoc para exhibir antígenos en el fago T4 permite una presentación más efectiva al sistema inmunológico, lo que podría resultar en una protección más duradera y eficaz contra diversas cepas del virus.

Además, la tecnología utilizada en la creación de NP-Hoc permite una producción rápida y eficiente, lo cual es crucial en el contexto de una pandemia global. Históricamente, la producción de nuevas vacunas contra la influenza pandémica puede tardar hasta medio año, un periodo en el cual pueden ocurrir numerosas fatalidades. Nuestra aproximación, al utilizar la tecnología del fago T4 y el ensamblaje de Gibson, no solo acorta el tiempo de producción, sino que también aumenta la probabilidad de una respuesta inmune más efectiva sin la necesidad de adyuvantes adicionales.

En resumen, la proteína de fusión NP-Hoc no solo representa un paso significativo hacia el desarrollo de una vacuna universal contra la influenza, sino que también ofrece una solución innovadora y práctica para enfrentar futuras pandemias. La promesa de NP-Hoc reside en su capacidad para proporcionar una protección adaptativa y de amplio espectro, marcando un avance crucial en la lucha global contra la influenza.

Este trabajo contribuye al fortalecimiento de programas de Maestría y Doctorado en Ciencias y es el resultado de recursos internos y externos obtenidos de Ciencia Básica y Fronteras de la Ciencia. A su vez, este trabajo es el resultado de una tesis de Doctorado, parte de dos tesis de Maestría y dos tesis de licenciatura. La investigación ha servido como un detonante en la colaboración con distintas instituciones educativas nacionales e internacionales, y es un trabajo de investigación que se ha presentado en cuatro congresos internacionales, permitiendo la difusión de nuestra área de investigación.

Este trabajo ha sido registrado para obtener una patente. Finalmente, el trabajo tuvo una gran aceptación en la comunidad científica y la sociedad ya que de acuerdo con las estadísticas de la editorial ha tenido un impacto mayor al 60% de los artículos que se publican en la editorial. Este trabajo de investigación ha sido cubierto en varios medios de comunicación lo cual le dan gran relevancia al trabajo.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

58

CATEGORÍA TECNOLÓGICA

## COMPUESTO INSPIRADO EN PRODUCTOS NATURALES COMO FOTOPROTECTOR SOLAR.

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)*

**Dr. Roberto Martínez**

Dr. Rubén Omar Torres Ochoa

Dra. Rosa María Chávez Santos

M en C. Marcela Castillo Figa

M en C. Guillermo Roura Pérez

Las moléculas fotoprotectoras están presentes en muchos organismos, incluidos los animales y las plantas. Este tipo de pigmentos absorben la radiación ultravioleta (dañina) o visible y disipan rápidamente la energía a través de rutas de desactivación que involucran reordenamientos inter e intramoleculares. La escitonemina, la nostodiona y la pronostediona son algunos de estos pigmentos protectores de las cianobacterias (algas marinas). Por otro lado, existen claros problemas de eficacia y seguridad en los filtros solares disponibles actualmente para la protección contra la radiación solar, tal es el caso que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) de Estados Unidos en 2019 reconoció sólo 2 activos (dióxido de titanio y óxido de zinc) para emplearse como fotoprotectores solares. Además, los costos elevados de los filtros solares disponibles comercialmente hacen que sea difícil que el usuario realice las aplicaciones continuas recomendadas para poder obtener el efecto protector ante la radiación UV, por lo que también se evidencia la necesidad de tener opciones de filtros solares seguros y eficaces a costos más bajos. En la UNAM se desarrolló un compuesto bis-indol que no es tóxico, que está inspirado en un producto natural derivado de las cianobacterias) y que es amigable con la naturaleza, que se puede formular a dosis mínimas para lograr una composición farmacéutica y/o cosmética de filtro solar como sistema fotoprotector y fotosensible.

En este desarrollo se ha diseñado un compuesto de fórmula de tipo bis-indol, su método de síntesis y el uso del mismo con fines de proporcionar protección ante la radiación UV o los rayos solares a un individuo. Se corroboró y determinó a través de la prueba de factor de protección solar (FPS) apropiada, así como pruebas preclínicas necesarias, la seguridad y propiedades protectoras de este compuesto contra la radiación solar, y alcanzar un nivel de madurez tecnológica adecuado que justifique y permita su desarrollo y escalabilidad en conjunto con la industria farmacéutica. Adicionalmente, se está en la etapa de corroborar la suficiencia, aceptabilidad y declaración del factor de protección solar en una formulación mejorada. Entre otras ventajas, el avance en el nivel de madurez tecnológico del desarrollo permitirá incursionar en el mediano plazo en el mercado de dermatología o especialidad farmacéutica con una nueva molécula que ofrece protección solar y que no es tóxica a diferencia de otras ya prohibidas.



CANIFARMA

PREMIO CANIFARMA 2024

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

59

CATEGORÍA BÁSICA

## IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA SIMVASTATINA EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO: UNA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA.

**INCan****Dra. Patricia García López**

Dra. Monserrat Llaguno Munive

QFB. Wendy Estefania Hernández Hernández

QFB. Erika Aldaneli Solano Ibañez

Biol. Francisco Rafael Jurado León

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con más frecuencia entre las mujeres a nivel mundial; en México, representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres y en los últimos años el número de muertes ha aumentado de forma alarmante. Aproximadamente el 50% de las mujeres diagnosticadas fallecen. A pesar de los avances que se han tenido en los últimos años, la respuesta al tratamiento sigue siendo limitada debido a la heterogeneidad que presentan las células tumorales, a su capacidad de invasión, a la progresión tumoral y al inevitable desarrollo de la resistencia de los tratamientos farmacológicos; además de la baja biodisponibilidad y toxicidad sistémica de la gran mayoría de agentes oncológicos.

Dentro de los subtipos de cáncer de mama, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) es el más agresivo, ya que no expresa receptores hormonales como el receptor a estrógenos (RE) o a progesterona (RP), lo que limita la efectividad de las terapias dirigidas a estos blancos moleculares. Además, el CMTN se presentan en mujeres menores de 40 años y presenta una resistencia al tratamiento, así como una mayor probabilidad de generar metástasis a pulmón y cerebro; por lo que las pacientes diagnosticadas con este subtipo molecular tienen una esperanza de vida no mayor a 5 años. Lamentablemente, aún no se ha podido desarrollar terapias farmacológicas específicas para este subtipo molecular de cáncer de mama.

En el presente proyecto se planteó investigar la incorporación de un fármaco de reposicionamiento farmacológico, "Simvastatina", a la terapia antineoplásica de Doxorrubicina, como una alternativa farmacológica para el tratamiento de CMTN. Los efectos farmacológicos de esta combinación se evaluaron con ensayos de viabilidad celular en cultivos 2D y 3D (mamoesferas) de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB 231; así como también se realizaron ensayos de migración celular. Los resultados mostraron que la combinación de Doxorrubicina con Simvastatina tuvo una mayor muerte celular e inhibición de la migración celular en comparación con el control y los tratamientos individuales.

Por otro lado, para evaluar el efecto de la combinación de Simvastatina y Doxorrubicina in vivo sobre el crecimiento tumoral y metástasis a pulmón, se generaron tumores en el tejido adiposo de la mama en ratones NOD-SCID hembras. Se realizó el seguimiento del tamaño del tumor primario y la presencia de metástasis a pulmón, observando un mayor control del volumen tumoral, así como una disminución significativa de la presencia de metástasis a pulmón con la combinación de Simvastatina y Doxorrubicina.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la Simvastatina tiene un efecto sinérgico con Doxorrubicina, disminuyendo la viabilidad y migración celular de la línea MDA MB 231; además, se observó una disminución de la metástasis a pulmón en el modelo preclínico ortotópico de cáncer de mama.

Este proyecto establece las bases para futuros desarrollos farmacéuticos clínicos, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas para las pacientes con cáncer de mama triple negativo que son tratadas en el Instituto Nacional de cancerología.



---

## PREMIO CANIFARMA 2024

---

RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A CONCURSO.

Ciudad de México a 15 de noviembre de 2024



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](mailto:fdiaz@canifarma.org.mx)

[www.canifarma.org.mx](http://www.canifarma.org.mx)



Premio Canifarma



@canifarma