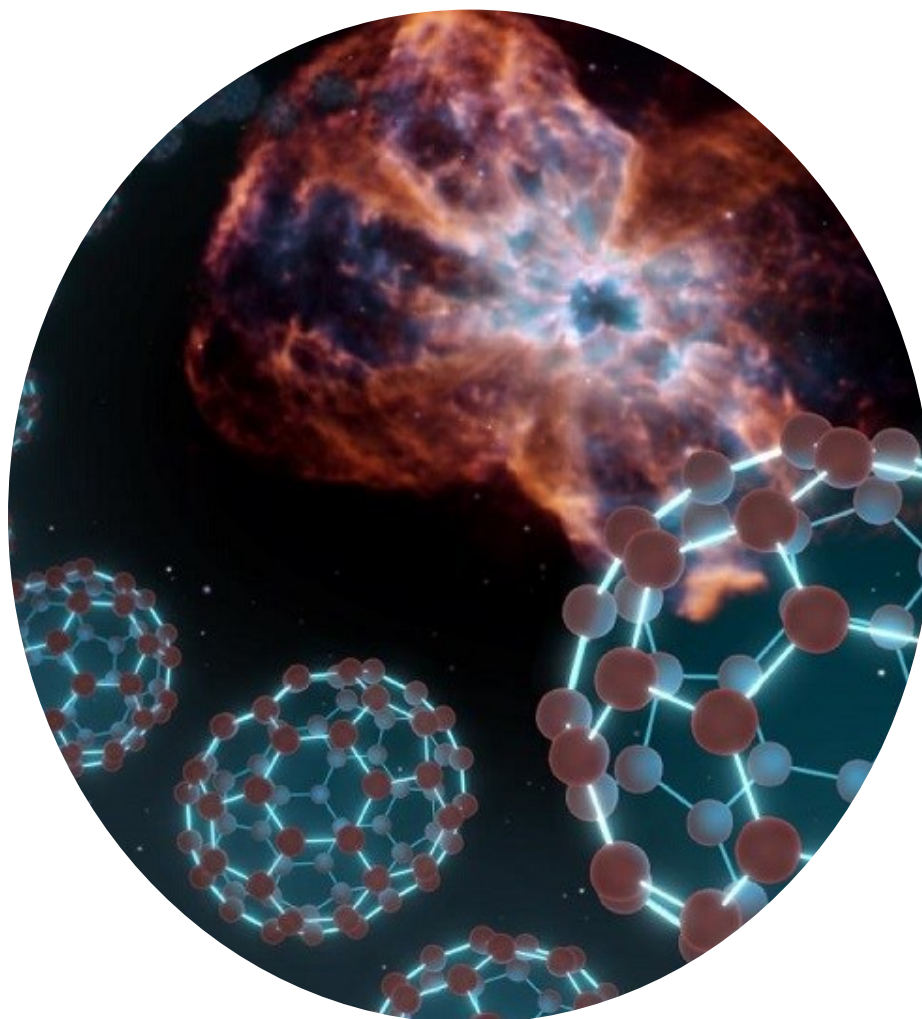


Escuela de Química Farmacéutica



Boletín Escuela de Química Farmacéutica, Boletín 1-2023



Enero 2023

Presentación

Estimados estudiantes, profesores, investigadores y amantes de la ciencia:

Les presentamos el primer Boletín de la Escuela de Química Farmacéutica, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, del presente año. En estas páginas, compartimos una serie de experiencias educativas y logros académicos que han dejado una huella significativa en nuestro camino hacia la excelencia en la enseñanza y la investigación.

Los Departamentos de la Escuela de Química Farmacéutica han demostrado su compromiso inquebrantable con la formación de profesionales competentes y apasionados, capaces de enfrentar los desafíos en constante evolución en el ámbito de la Química Farmacéutica, a través de diversas actividades como la visita técnica de los estudiantes a APAESA, S.A. para explorar el mundo de las esencias y familias olfativas, o con los laboratorios presenciales del 18 al 21 de abril del 2022 en el Campus Central donde los alumnos pudieron conocer de cerca los equipos esenciales para el control de calidad en la producción farmacéutica, cosmética y alimenticia.

Además, se abordaron temas de alta relevancia a través de los futuros profesionales de la Química Farmacéutica, en el marco de su curso de Química Medicinal II. En este contexto, llevaron a cabo un enriquecedor seminario que exploró el uso de fármacos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, el Departamento de Química Medicinal brindó una charla sumamente esclarecedora acerca del acoplamiento molecular. Asimismo, la comunidad académica del nivel II de la carrera de Química Farmacéutica organizó un valioso seminario en torno a la viruela del mono, enriqueciendo así el debate y la comprensión colectiva.

Descubriremos con entusiasmo la apasionante travesía académica del Dr. Rodrigo Castañeda, profesor de Farmacología en nuestra Escuela, quien ha embarcado en un post-doctorado en el renombrado Instituto de Ciencia y Tecnología de Corea (KIST). En este destacado centro, el Dr. Castañeda se sumerge en la vanguardia de la investigación, explorando con profundidad una de las técnicas moleculares más innovadoras en biología celular: la secuenciación de RNA de células individuales (sc-RNAseq).

Damos a conocer UNIFARMAGEN, unidad que ha emergido como faro de excelencia en investigación, docencia y contribuciones a la comunidad científica. En las páginas de este boletín, les ofrecemos un atisbo de los logros más sobresalientes que UNIFARMAGEN ha cosechado a lo largo de los años 2021 y 2022. Desde investigaciones hasta programas formativos de vanguardia, así como notas informativas que enriquecen nuestro campo.

Esperamos que esta edición del Boletín de la Escuela de Química Farmacéutica les inspire a seguir explorando, innovando y colaborando para una mejor Guatemala. Agradecemos su dedicación y participación en nuestra comunidad, y esperamos que disfruten de la lectura de este boletín tanto como nosotros disfrutamos creándolo.

Atentamente,

M.A. Lucrecia Martínez de Haase

Directora Escuela de Química Farmacéutica

Índice



Actividades Realizadas por los Departamentos

Departamento de Farmacia Industrial	04
Departamento de Análisis Aplicado	06
Departamento de Química Medicinal	08
Departamento de Farmacología y Fisiología: Bioterio Amarillis Saravia	16
UNIFARMAGEN	18

Actividades Realizadas por los Departamentos de la Escuela de Química Farmacéutica

Departamento de Farmacia Industrial

Curso: Tecnología de Cosméticos



Los estudiantes de noveno ciclo del curso de Tecnología de Cosméticos realizaron una visita técnica por grupos a la empresa: Aromas, Perfumes, Aceites Esenciales y Sabores, S.A. -APAESA-, ubicada en San José Villa Nueva, del 24 al 26 de mayo del 2022, donde pudieron realizar un recorrido por las diferentes instalaciones, acompañados de la M.A. Delia Arriaza de Recinos.

Se conoció la bodega, donde se resguardan todos los insumos y demás elementos imprescindibles para la comercialización de los productos; así como el área de producción, en la cual pudieron apreciar los diferentes equipos empleados en la manufactura.

También pudieron conocer el huerto, en el cual identificaron diferentes especies, tales como el geranio, la lavanda francesa e inglesa, el romero, la flor de azahar, entre otras, que son empleadas para la extracción de aceites esenciales.

En el laboratorio de control de calidad, recibieron la explicación de las pruebas organolépticas y fisicoquímicas que se le realizan a las esencias, y los equipos involucrados, tales como el refractómetro y el densímetro.

Por último, se visitó el área de Investigación y Desarrollo, donde pudieron ver un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas, empleado para el análisis de fragancias; así como la experiencia de hacer un panel olfativo para conocer las 12 familias: verde, floral, frutal,

oriental, cuero, almizclada, fougere, amaderada, Chipre, especiada, aldehídica y herbal. Así mismo, se realizó la identificación de las notas de salida, de corazón y fondo de las diferentes fragancias, donde pudieron comprobar la compleja composición de un perfume, y se les brindó la oportunidad de seleccionar una fragancia fina, así como una de cuidado personal, para realizar una aplicación en la elaboración de un jabón líquido de manos y un perfume.



Laboratorios Presenciales

Los estudiantes de noveno ciclo del curso de Tecnología de Cosméticos y estudiantes de séptimo ciclo del curso de Tecnología Farmacéutica, asistieron por grupos al Campus Central del 18 al 21 de abril del 2022 para participar en las prácticas demostrativas presenciales, donde conocieron el Laboratorio del Departamento de Farmacia Industrial, donde se les explicó el funcionamiento de la tableteadora monopunzón, la encapsuladora, los hornos, el autoclave y el destilador, entre otros.

Recibieron una explicación del área aséptica y las condiciones establecidas por el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), que la hacen especial para la manufactura de producto estéril, ya que con ello se garantiza la calidad en operaciones de fabricación y control microbiológico. Conocieron la campaña de extracción, selladora de viales y filtros de disco de 0.2 y 0.45 μm .

También tuvieron la oportunidad de conocer los diferentes equipos involucrados en el control de calidad en proceso y producto terminado de sólidos orales, al realizar pruebas de dureza, friabilidad y desintegración de comprimidos y cápsulas, respectivamente.

Además, los estudiantes del curso de Tecnología de Cosméticos tuvieron la oportunidad de hacer pruebas organolépticas a diferentes cremas cosméticas, donde pudieron verificar la diferencia de una emulsión aceite en agua (o/w) y una emulsión agua en aceite (w/o), así como la verificación de pH.



Departamento de Análisis Aplicado

Objetivo

- *Conocer las diferentes áreas del laboratorio de Análisis Aplicado y adquirir las competencias esenciales en los laboratorios de Garantía de la Calidad I y Tecnología de los Alimentos*

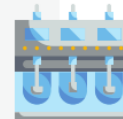
Asistentes

Estudiantes de noveno ciclo asignados a los cursos de Garantía de la calidad I y Tecnología de los Alimentos divididos en grupos, durante la semana del 18 al 21 de abril 2022



Competencias desarrolladas en el Laboratorio de Garantía de la Calidad I

- *Cálculo de uniformidad de peso de tabletas de acetaminofén*
- *Preparación de curva estándar de acetaminofén por espectrofotometría a partir de estándar secundario de pureza conocida .*
- *Prueba de disolución de acetaminofén en tabletas.*
- *Uso de pipetas automáticas y cristalería volumétrica*



Competencias desarrolladas en el Laboratorio de Tecnología de Alimentos

- *Determinación de puntos críticos en la cuantificación de cafeína en bebidas carbonatadas por HPLC:*
 - *Preparación y filtración de fase móvil.*
 - *Uso correcto del baño ultrasónico para la desgasificación de la fase móvil.*
 - *Filtración del estándar y cuidados al momento de llenar la jeringa de inyección*
 - *Cálculo del tiempo de acondicionamiento según el tamaño de la columna y la velocidad de la fase móvil.*
 - *Inyección de estándares y muestras*
 - *Uso de la interfaz computarizada del cromatógrafo para generar reportes*
 - *Interpretación de cromatogramas y realización de cálculos.*
- *Uso del Lactodensímetro y del refractómetro.*





PRACTICAS PRESENCIALES ANÁLISIS APLICADO



Resumen de Seminario Enfermedad de Alzheimer

Curso de Química Medicinal II

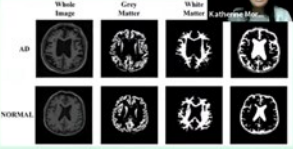
Organizado por Estudiantes del Curso de Química Medicinal II

Los estudiantes de cuarto año de la carrera de Química Farmacéutica de la Universidad de San Carlos de Guatemala, como parte del curso Química Medicinal II, realizaron un Seminario en el cual se profundizó el tema sobre fármacos utilizados para la enfermedad de Alzheimer. Para ello realizaron una profunda revisión bibliográfica sobre fármacos actualmente utilizados y propuestas actuales, además una investigación in silico a través de medios computacionales, para proveer un punto de partida para el desarrollo de un fármaco que pueda ser efectivo contra la enfermedad específicamente un inhibidor de la BACE-1. La presentación oral de este trabajo se llevó a cabo el 06 de mayo de 2022, a través de una transmisión en vivo en las plataformas digitales Zoom y YouTube, contando con audiencia de profesionales y estudiantes tanto del área de salud, como otras. El propósito de este seminario fue dar a conocer los diferentes grupos de fármacos que se utilizan para tratar la enfermedad del Alzheimer y su importancia terapéutica.

Alzheimer

Es un **trastorno neurodegenerativo** que presenta déficits cognitivos y funcionales gradualmente progresivos.

Desde el punto de vista **anatómico**, es la pérdida de neuronas y sinapsis y la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar.



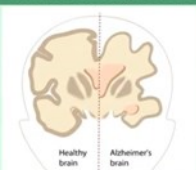
Note: Adaptado de Multi-class Alzheimer's disease classification using image and clinical features. 2015, por T. Abul, S. M. Arora, N. Gu, M. H. Sajed y M. Sajat. 2015, Biomedical Signal Processing and Control, 43, 34-74.

- Es el trastorno neurodegenerativo más común
- Los primeros síntomas clínicos suelen presentarse después de los 65 años
- Su evolución puede reconocerse en 3 etapas
- El sexo femenino, edad, alelo APOE ε4, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus son factores de riesgo

zoom

Fisiopatología

Aspecto ocasionado por las atroñas cerebrales en la pérdida de tejido cerebral



- Pérdida neuronal, principalmente en el hipocampo, produce demencia.
- Menor concentración de neurotransmisor de acetilcolina.
- Pérdida neuronal multifactorial, por lo cual, la fisiopatología es compleja.

zoom

El Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que presenta déficit cognitivo y funcionales gradualmente progresivos, esta enfermedad es bastante frecuente en personas de 65 años o más, la cual desde el punto de vista anatómico es la pérdida de las neuronas y sinapsis, junto con la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar; de esta manera presenta una fisiopatología que atiende la pérdida neuronal, principalmente en el hipocampo (produciendo demencia), la cual conlleva a

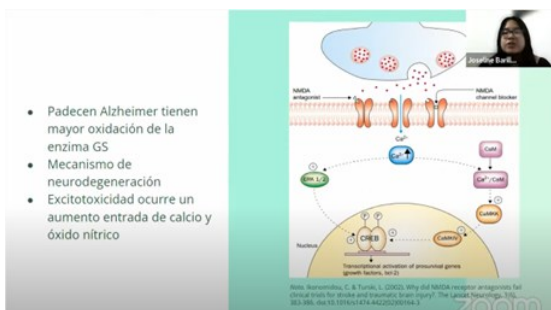
una menor concentración del neurotransmisor acetilcolina y una pérdida neuronal multifactorial; de esta manera al ser tan compleja se ha propuesto algunas hipótesis, como la hipótesis colinérgica que indica los cambios en las neuronas colinérgicas en el cerebro envejecido o como la hipótesis de proteínas Tau hiperfosforilada y β -amiloide, que implica los efectos de la hiperfosforilación de las proteínas Tau, de esta manera en el presente seminario se abordó detalladamente los aspectos fisiopatológicos del Alzheimer, la manera en que interactúan los diferentes fármacos contra esta enfermedad y soluciones propuestas por la técnica de Química computacional, incluyendo la importancia en el desarrollo de nuevos fármacos.

Fisiopatología de la enfermedad:

La pérdida neuronal es multifactorial, lo cual dificulta establecer una fisiopatología completa, por lo que se han planteado distintas hipótesis con el fin de determinar las causas de la pérdida neuronal en distintas áreas del cerebro, así como esclarecer el mecanismo patológico de la enfermedad. Las hipótesis de la fisiopatología de la enfermedad nos permiten plantear las posibles causas de la pérdida neuronal en las diferentes áreas del cerebro, por lo que cada una se mencionó por separado con el fin de comprender los diferentes procesos fisiológicos que desencadenan finalmente, en el desarrollo de la enfermedad. Siendo importante conocer la fisiología para comprender a qué nivel actúa cada fármaco para suplir un déficit fisiológico.

Fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa

El mecanismo general de los IACHe consiste en el aumento de la disponibilidad sináptica de acetilcolina (ACh) mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (ACHE). La ACh se sintetiza en las neuronas colinérgicas por la acción de la colinacetiltransferasa. Los cuatro fármacos aprobados actualmente para el tratamiento de la EA inhiben la AChE mediante la unión al sitio catalítico de la enzima, aunque con pequeñas diferencias. El donepezilo y la galantamina y son 1.000 y 50 veces más selectivos para la acetilcolinesterasa que para la butirilcolinesterasa, mientras que la rivastigmina inhibe ambas enzimas de manera similar. La modulación de los receptores nicotínicos de acetilcolina, facilita las transmisiones colinérgicas excitatorias e inhibitorias en los tejidos cerebrales y aumenta la sensibilidad del receptor.



Fármacos antagonistas de NMDA:

El efecto farmacológico de los antagonistas de NMDA probablemente se produce a través del comportamiento no competitivo (sobre el canal abierto), lo que impide la acción del glutamato sobre este receptor. La transmisión sináptica mediada por los receptores NMDA es esencial para la supervivencia neuronal; el bloqueo de los receptores NMDA desencadena la apoptosis en el cerebro. La activación sináptica mediada por el receptor NMDA, inhibe la apoptosis inducida por la estrosporina espontánea en el hipocampo y es neuroprotector.

La memantina suele formar parte del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en fases moderadas o graves, sola o en combinación con algún inhibidor de la colinesterasa. Con respecto a pacientes con la enfermedad de Alzheimer moderada a severa, no hay un efecto clínicamente significativo del tratamiento con memantina en las actividades de la vida cotidiana; considerando el efecto del tratamiento como un beneficio pequeño y con importancia clínica no aclarada.

La memantina es el único fármaco aprobado por la FDA en esta categoría, sin embargo, se están desarrollando otros compuestos antagonistas no competitivos como se puede mencionar a la nitromemantina el cual es un derivado de la memantina de segunda generación.

Fármacos Inhibidores de GSK-3: La capacidad de la enzima GSK-3 de fosforilar tau, así como la relación entre la presencia de placas seniles con el aumento del grado de taupatía es la razón por la que se establece como diana terapéutica la inhibición del receptor en el tratamiento de Alzheimer.

Hay una amplia variedad de compuestos inhibidores de GSK-3: de acción catiónica, Cloruro de Litio, el primer inhibidor descubierto y utilizado, sin embargo por baja selectividad y alta toxicidad fue descontinuado; inhibidores ATP-Competitivos, Paulonas o Maleimidias, disminuyen neurotoxicidad del péptido A β y reducen la hiperfosforilación tau, en exceso provocan mal funcionamiento neuronal y ambos aún se encuentran en estudio; inhibidores No ATP-Competitivos, Manzamina y Halometilcetona, presentan una buena selectividad y reducen hiperfosforilación tau, incluso presentan mayor potencial para atravesar la barrera hematoencefálica. Por último, compuestos Peptidomiméticos compiten con el sustrato impidiendo la unión al sitio catalítico de GSK-3, son muy selectivos y promueven la formación neuronal y neuroprotección ante apoptosis inducida.

Fármacos Inhibidores de BACE-1:

La BACE-1 es una memapsina 2, β -secretasa, proteasa Aspartato (II), es decir, es una aspartil proteasa unida a la membrana de tipo I con el dominio bilobal ensamblado por un par de motivos DTG/DSG que miran hacia el lado extracitoplasmático; cabe destacar que los inhibidores prácticos de BACE1 deben ser de tamaño pequeño y cruzar la barrera hematoencefálica con facilidad, ya que BACE1 se expresa abundantemente en el cerebro, predominantemente en las neuronas, al cruzar la barrera hematoencefálica, los fármacos inhibidores de BACE1 pueden reducir eficazmente la producción de A β en las neuronas y en el cerebro en general. A este grupo pertenecen tres fármacos importantes: Verubecestat, Bapineuzumab y Lanabecestat, los cuales actúan como inhibidores a nivel competitivo de la acción catalítica de la BACE-1 sobre la PPA (proteína precursora de amiloide- β), interfiriendo evidentemente sobre la cascada de síntesis de amiloide, de esta manera se unen a la placa amiloide, reduciendo la carga y mejorando factores de toxicidad.

Mecanismo de acción en BACE -1



Como se vio a lo largo del seminario, el Alzheimer es una enfermedad grave y que afecta a terceras personas, por lo tanto, es muy importante atender al desarrollo de fármacos que la estabilice; la vía de BACE-1 resultó ser la más prometedora, pero, a pesar de este gran avance la mayoría de estos fármacos se encuentran en fase de estudio, por lo tanto, se realizó un estudio en esta vía a partir de la técnica de Química computacional.

Importancia del desarrollo de Nuevos Fármacos:

Como se vio a lo largo del seminario, el Alzheimer es una enfermedad grave y que afecta a terceras personas, por lo tanto, es muy importante atender al desarrollo de fármacos que la estabilice; la vía de BACE-1 resultó ser la más prometedora, pero, a pesar de este gran avance la mayoría de estos fármacos se encuentran en fase de estudio, por lo tanto, se realizó un estudio en esta vía a partir de la técnica de Química computacional.

Química computacional:

Para el estudio se utilizó como receptor el BACE-1 cuyo código en la base de datos de Protein Data Bank -PDB- es 5I3V, al cual se le realizó un acoplamiento molecular (docking) utilizando ligandos de referencia como el fucosterol y la fucoxantina, mismos a los que se les realizaron modificaciones estructurales según la relación estructura actividad de los mismos con el objetivo de lograr obtener propuestas de candidatos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales propuestas fueron evaluadas en PREADME/Tox en donde se obtuvo el perfil farmacocinético; para el acoplamiento molecular se utilizaron distintos programas, como UCSF Chimera para la limpieza del receptor y docking con la extensión AutoDock Vina, el cual es posible después de haber preparado al receptor con VMD y NAMD; el análisis de los resultados obtenidos se realizó por medio del programa Maestro Schrödinger (interacciones ligando - receptor).

Seminario: Viruela del mono: aspectos moleculares, epidemiológicos e inmunización

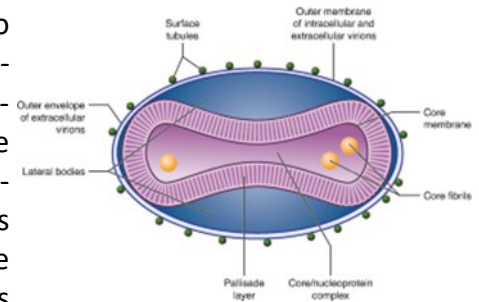
Impartido por PhD Dalia Lau, Lic. César Conde y Dra. Nancy Sandoval

Organizado a nivel de la comunidad académica nivel II de la carrera de Química Farmacéutica
26 de septiembre 2022

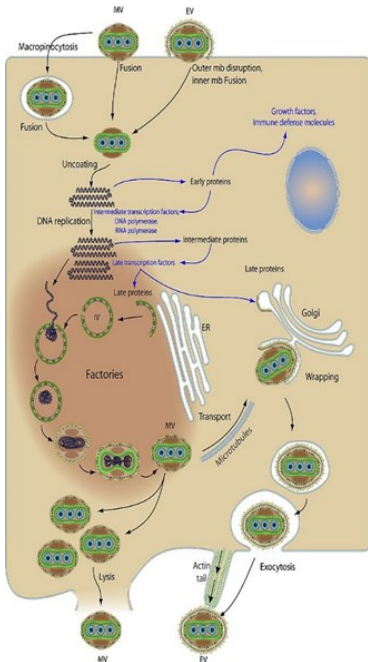
Aspectos moleculares

La viruela del mono o viruela símica humana (hMPXV) pertenece al género orthopoxvirus. Se aisló por primera vez, de lesiones de macacos, en el año 1958 en Dinamarca. La especie que causa la viruela en humanos es la especie Variola, el cual también es el único virus en humanos que se logró erradicar, gracias a la vacunación, durante la década de los años 70. A partir de esto, se han reportado casos esporádicos y se ha aislado este virus en diferentes mamíferos.

Estructura viral: es uno de los virus más grandes y complejos. Sus cuatro elementos principales son el core, cuerpos laterales, membrana exterior y envoltura exterior lipoproteica. Es un virus con un genoma compuesto de ADN lineal de doble hebra. Tiene una región central, donde se alojan los genes conservados, y está formada por dos regiones variables, donde se alojan los genes que varían entre especies. Los genes conservados son los que el virus utiliza para llevar a cabo el proceso de invasión, replicación, ensamblaje y liberación de células infectadas. Los genes de la región variable se involucran en la virulencia que pueda tener cada clado.



Ciclo de replicación: es complejo y necesita formar partículas virales que sean infecciosas, las cuales son el virión maduro (MV) y el virión con envoltura (EV). Estos se diferencian en la envoltura que tienen alrededor, ya que el virión maduro no presenta envoltura.



- Entrada viral: las células más vulnerables para la entrada del virus son las células de la mucosa. Los viriones maduros ingresan por medio de macropinocitosis, formando un endosoma alrededor del virión; este es englobado en una vacuola e ingresa al citoplasma de la célula, mientras que los viriones envueltos sólo se fusionan con la membrana de la célula a infectar y al fusionarse se libera el virión dentro del citoplasma.
- Fases de la replicación: El ADN es replicado por las proteínas virales.
 - Temprana: la mayoría de los genes virales están orientados a la replicación, factores de modulación del hospedero, y traducir el ADN a enzimas asociadas al core y a las proteínas de membrana.
 - Intermedia: se activan los genes de ensamblaje de viriones y proteínas no enzimáticas asociadas al core.
 - Tardía: proteínas de morfogénesis de viriones e involucradas en la fusión y entrada de viriones.
- Ensamblaje viral: se forman los viriones.
- Salida de los viriones: Los viriones envueltos salen de la célula por medio de gemación o exocitosis. Si no se procesan en el aparato de Golgi y son ensamblados externamente, se forman los viriones maduros, que salen por medio de lisis.

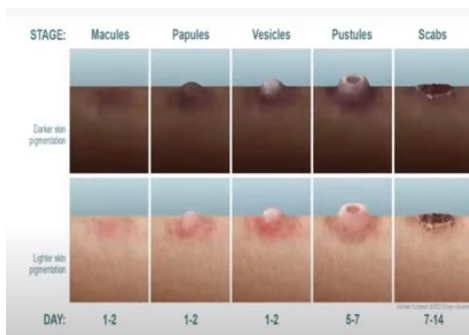
Epidemiología

La viruela es endémica de regiones de África. Se distinguen dos clados, genéticamente, uno del África occidental (WA) y uno de África Central (CA). El clado CA posee una letalidad del 1 al 11% en personas no vacunadas, mientras que el de WA es de 0.1 a 0.3 %. Este último es el clado del brote actual, es el menos transmisible y virulento entre humanos y su mortalidad es baja. Su transmisión es mayormente sexual, no respiratoria. La región con más casos confirmados en la actualidad es América, siendo los países más afectados Estados Unidos, Brasil y Colombia. Hasta la fecha de esta presentación, se habían reportado 23 casos de viruela símica en Guatemala, siendo el 65% de la región metropolitana; 100% son hombres, 94% son hombres que tienen sexo con hombres y 55% son personas con VIH+.

“Existe necesidad de un sistema de vigilancia efectivo para la detección temprana, educación, investigación y prevención para reducir el impacto de emergencias sanitarias mundiales”.

Patogénesis: a partir de las rutas principales de entrada a la célula, el virus puede llegar a distintas partes del cuerpo, a través del sistema linfático:

- Respiratoria: aspirando partículas virales que se liberan de las lesiones de personas infectadas, al estar en contacto con la misma, las partículas llegan a la mucosa respiratoria.
- Cutánea: se da a partir de una inoculación directa, en donde se rompe la piel y las partículas virales entran al tejido.
- Sexual: por medio del contacto con semen o fluidos corporales infectados.



El período de incubación es de 5 a 21 días. La viremia primaria se da en un período de 1 a 5 días. Después del día 10 se empiezan a observar los síntomas y los pacientes son más infectivos. **Los síntomas son fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, malestar general, linfadenopatía, prurito y se dan de 10 a 150 lesiones hasta por 4 semanas.** Las lesiones son cutáneas, pústulas e infecciones internas o en la boca. Se puede complicar a infecciones bacterianas, encefalitis, neumonía y conjuntivitis.

Diagnóstico: Actualmente en Guatemala sólo el Laboratorio Nacional de Salud realiza estas pruebas. Utilizan medidas de bioseguridad y transporte con triple embalaje (la muestra se recolecta de la piel con hisopo y se transporta manteniendo cadena de frío, de 2 a 8°C). Las muestras deben ir acompañadas de ficha epidemiológica y resultados de laboratorio de los diagnósticos diferenciales.

- PCR en tiempo real
- Cultivos virales
- Aislamiento viral
- Inmunohistoquímica en microscopio de fluorescencia con antígenos específicos
- Test serológicos de detección de IgG/IgM por medio de ELISA

Tratamiento: el tratamiento post exposición de la viruela símica aprobado son los antivirales. No existe tratamiento para la viruela que se haya probado en personas enfermas y demostrado su eficacia.

- Tecovirimat: es el más recomendado, tiene como blanco molecular la proteína VP37, la cual es indispensable para que el virus pueda ensamblarse y salir de la célula hospedera, bloqueando la maduración viral y liberación de la célula infectada. Está aprobado por medio de la regulación

“regla animal”, que permite la aprobación de medicamentos para condiciones graves cuando no es ético realizar estudios de eficacia en seres humanos, sólo en modelos animales, ya que la viruela es una enfermedad erradicada y la realización de estudios de eficacia en seres humanos no sería ni ético ni factible.

- Cidofovir: es un análogo de los fosfonatos de nucleósidos acíclicos e inhibe competitivamente las polimerasas virales, bloqueando el proceso de replicación en las células.

Inmunización

Existen vacunas contra la viruela, pero debido a la erradicación de la enfermedad, sólo se usan vacunas durante brotes para controlarlo. Para proteger de la viruela símica se utilizan vacunas contra la viruela humana que muestran reacción efectiva contra la viruela símica, de la cual se cuenta con stock mínimo en áreas endémicas. En Guatemala no se tiene algún stock y se desconoce si solicitarán vacunas y cuáles.

Recomendación del CONAPI

“Dado que se prevé que el suministro de vacuna contra viruela símica a nivel mundial será limitado y disponible únicamente a través del fondo rotatorio, las consideraciones para la población incluyen la protección luego de una exposición y el riesgo individual, mientras que la vacunación para la población en general no es factible ni tiene justificación en este momento”.

Vacunas aprobadas por la FDA para uso de emergencia:

- ACAM2000: contiene un virus vivo llamado vaccinia que pertenece a la familia del virus de la viruela símica. Una dosis. Se debe cuidar la zona de inyección para evitar la propagación de vaccinia a otras personas. Entre los efectos secundarios están el que puede formarse una lesión en el lugar de inyección y puede tardar en cicatrizar. Se contraindica en personas con sistema inmunitario debilitado, mujeres embarazadas o en período de lactancia materna, tener afecciones cardíacas o cutáneas, usar esteroides tópicos, reacción alérgica grave luego de haber recibido dosis previa de vacuna, si no puede aislarse de manera segura de otras personas y en bebés de menos de 12 meses.
- JYNNEOS: vacuna atenuada de una cepa modificada de virus vaccinia. Son 2 dosis, separadas por 28 días. Entre los efectos secundarios están el dolor, enrojecimiento y comezón en el sitio de inyección, hinchazón, dolor muscular, fatiga, náuseas, escalofríos. Entre las contraindicaciones están cuando se presentan reacciones graves a cualquier componente de la vacuna. No se recomienda que una persona con diagnóstico de viruela símica posterior a su primera dosis, reciba la segunda dosis, ni en pacientes que tuvieron reacción alérgica luego de haber recibido la primera dosis.

La vacuna Aventis Pasteur está en investigación y se puede utilizar en una emergencia contra viruela. Se recomienda que las vacunas se administren dentro de los primeros 4 días post exposición y hasta 14 días si no se han desarrollado síntomas. No deben administrarse simultáneamente con otras vacunas; postergar otras por lo menos 4 semanas luego de administrar una vacuna contra viruela.

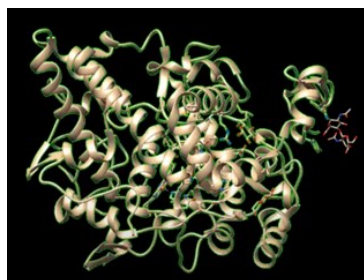
Medidas de prevención contra la viruela símica

- Evitar el contacto cercano piel a piel con personas que tengan un sarpullido similar al de la viruela del mono. No tocar el sarpullido, ni las costras de una persona infectada. No besar, abrazar ni tener relaciones sexuales con alguien infectado.
- Lavarse las manos con frecuencia, con agua y jabón, o usar un desinfectante de manos a base de alcohol, antes de comer, tocarse la cara y después de ir al baño.

Acoplamiento Molecular: paso a paso

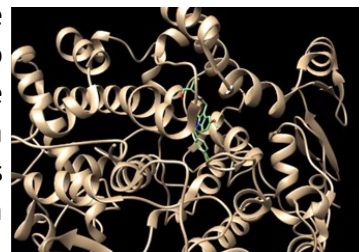
Charla impartida por Lic. Allan Vásquez.

Organizado por el Departamento de Química Medicinal el 30 de noviembre de 2022.



En esta ocasión se simuló una interacción ligando-proteína. Se menciona la importancia de conocer las versiones de los diferentes programas a utilizar, ya que no todos funcionan igual y pueden tener errores. Se recomienda usar Chimera 1.15, Avogadro 1.2 y Autodock Vina 1.2.3. En el acoplamiento se utilizó Visual Studio Code, como editor de texto, Protein data bank, como base de datos y herramientas adicionales, como Protein Ligand Interaction profiler y MarvinJS.

La base de datos de proteínas (PDB) recopila estructuras tridimensionales de proteínas obtenidas por varios métodos. En la simulación realizada se buscó una indometacina, ya sea por el nombre o código. La información que se muestra en la entrada de cualquier estructura de la PDB es el nombre de la estructura, DOI, clasificación, de qué organismo fue aislada, cepa, entre otros datos. Luego, en Chimera, se coloca el código de la estructura en la opción "Fetch by ID", en formato pdb. Esto atraerá la estructura a dicho programa.



Para explorar se utiliza el menú Select, en donde se muestra la opción de residuo, en la cual se observan los residuos de aminoácidos estándar que forman parte de la estructura, y los aminoácidos no estándar. Para descifrar cada una de las cadenas y los aminoácidos no estándar se utiliza la información que se encuentra en la PDB respectiva de la estructura a explorar. La opción Chains muestra las cadenas que forman la estructura. Se debe seleccionar la opción de "Show" para que el programa lo haga visible u oculte. Seguidamente, se identifica el ligando de referencia por medio de la opción Residuo, mostrándose en la estructura. Al aislar el ligando se puede sacar el espacio de búsqueda, llamado cubo; en donde el algoritmo de docking intentará colocar el ligando dentro del receptor. Luego, se usan las opciones Tools, Surface/Binding Analysis y Autodock Vina. Al seleccionarlas, se coloca en el cuadro Receptor Search Volume Options el volumen de búsqueda para colocar el ligando. Por lo que, se forma un cubo. Esto puede realizarse en la opción Resize Search Volume Using Button o Ctrl Button para poder mover y ajustar dicho cubo al ligando. Se recomienda usar una computadora con mouse. Cuando se tiene ajustado el cubo sobre el ligando, los valores del volumen cambiarán en el cuadro de medidas; estas son muy importantes y deben anotarse o guardarse, ya que servirán en el proceso de docking. Seguidamente, en Chimera, se realiza la limpieza. Se usa la opción Select All, Actions, Ribbons. La estructura proteica se mostrará, luego se seleccionará para mostrar los aminoácidos no estándar. Entonces, se quitará todo lo que no sea estándar o no sea el ligando. Se seleccionan todos los aminoácidos no estándar en Actions, Delete y se borran. Luego, se guarda la estructura en formato pdb, de preferencia con un nombre sin tildes o espacios.

El siguiente paso es dibujar el ligando en 2D o 3D. Es preferible realizarlo en 2D por medio del editor molecular MarvinJS. Para optimizar la molécula se puede usar la opción Clean. Después de haberla dibujado en 2D, esta debe dibujarse en 3D, por lo que debe guardarse y descargarse en formato smiles. Se copia el código smiles de la molécula y se abre el programa Avogadro; en él se insertará el código, obteniéndose la molécula en 3D. Se utiliza la herramienta de auto optimización, lo que permitirá hacer una optimización geométrica de la molécula. Al terminar de optimizar (llegar a 0) se detiene y la estructura está tridimensionalmente optimizada. Esta se guarda en formato pdb. Luego, se abre Chimera para realizar el proceso de docking molecular.

Sobre la proteína guardada previamente, se abrirá el ligando que se limpió anteriormente. Para realizar el docking se selecciona Tools, Surface Analysis y Autodock Vina. Se configurará el nombre del resultado, el cual es el archivo donde se guardará lo obtenido del acoplamiento molecular. Se creará una nueva carpeta con el nombre respectivo. Los resultados se guardarán en formato pdb. Las medidas de volumen que se colocan en el cuadro de Autodock Vina son las mismas que se guardaron o anotaron previamente en el proceso inicial. En las opciones de receptor, ligando y avanzadas se selecciona dependiendo de lo que sea necesario a explorar en el proceso. En Executable Location se coloca la dirección donde se encuentra la descarga que se hizo del archivo de Autodock Vina. Se da Ok y el programa brinda el resultado. En una ventana saldrá la lista de los modos de acoplamiento y la lectura del modelo en formato pdb y las interacciones. Los valores están dados en kcal/mol y es la cantidad de energía que se libera en la unión ligando-receptor. El visualizador mostrará los diferentes resultados o conformaciones obtenidas. Se debe enfocar en la conformación con el valor más alto. En la carpeta creada anteriormente se mostrará el archivo con los resultados obtenidos en formato pdbqt.

Fase de análisis de resultados

Se guardará el mejor resultado para poder meterlo en otra herramienta que mostrará las interacciones, llamada Plip. Se elige la opción de Favoritos y Panel de modelos, donde hay una lista de todos los archivos que están abiertos en el espacio de Chimera. El ligando no acoplado y el cubo de Vina se deben quitar de la lista. Al tener solamente el receptor limpio y el resultado, se guarda en Chimera en formato mol



2, como un sólo archivo Combined Molecule Section para que se pueda abrir en el analizador. Se guarda el receptor y el primer ligando acoplado. Este archivo se abrirá en el editor de código, donde se muestran diferentes coordenadas de aminoácidos, átomos, entre otros. Esto se realiza para poder meter los archivos en el analizador y se necesita hacer una edición al final de la descripción de los enlaces. Plip mostrará las interacciones. Cabe mencionar que se guarda el archivo en mol 2 porque se aisló uno de los resultados de docking. Sin embargo, este archivo se abre de nuevo en Chimera para ser guardado en pdb y subirlo a Plip, en donde se analizará y se obtendrán las interacciones reportadas en una tabla con la respectiva imagen.

¿Cómo saber qué campo de fuerzas utilizar para optimizar el ligando? Los campos de fuerzas son descripciones de fuerzas que se usan para hacer una optimización geométrica. Existen varias entidades que han creado campos de fuerzas. Merck (MMFF) sólo permite usar en átomos que están en moléculas orgánicas. UFF es el campo universal y tiene todos los átomos.

¿Cómo ubicar el espacio de la interacción si no se tiene una referencia previa de ligando-receptor? Esto puede pasar al no dilucidar una estructura combinada. Sin embargo, farmacológicamente sí se puede saber esta información. En otros casos, no se puede saber el sitio de unión por otras razones, como lo es la inexistencia de otro homólogo que sirva de base. También se pueden usar artículos científicos para conocer esta información. Como última opción, se puede realizar un docking exploratorio, que es cuando se coloca el cubo en toda la proteína y se observa donde se ajusta a la misma.

El pH es muy importante para determinar las cargas, estructuras y tipos de interacciones entre las moléculas. ¿Las bases de datos permiten definir estas variables en las moléculas que se están estudiando? En Chimera sí se puede simular la protonación y desprotonación de los aminoácidos. Las bases de datos, por lo general, vienen según la metodología que se haya utilizado para cristalizar la proteína.

¿Qué pasaría si se considera que el ligando estará rodeado por otras moléculas, como el agua? ¿Es algo que se toma en cuenta cuando se investiga y se publica? Sí, debe tomarse en cuenta. Es importante, sin embargo, Vina y Chimera no lo realizan, así que deben usarse otros programas, como Gold, que consideren las moléculas de agua.

Docente de la Escuela Inicia la Aventura del Post-Doctorado

Dr. Rodrigo Castañeda

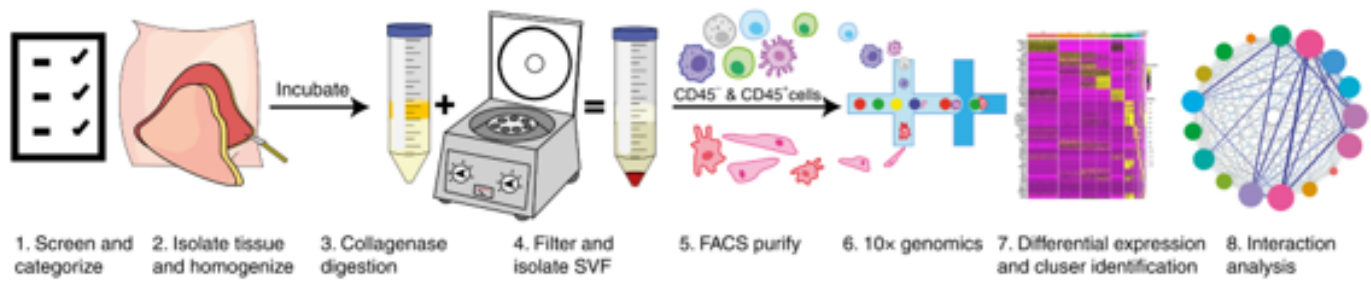
El Doctor Rodrigo Castañeda Molina, es químico farmacéutico egresado de la Universidad de San Carlos de Guatemala con una maestría en productos naturales y un doctorado en biotecnología en el Laboratorio de Farmacología Experimental de la Universidad de Kyung Hee, Corea del Sur. Es profesor del curso de Farmacología I de la Escuela de Química Farmacéutica de esta casa de estudios y entre 2019 y 2022, al regresar a Guatemala, desarrolló investigación en farmacología experimental como coordinador del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia enfocada en daño renal.

Durante su estancia doctoral exploró por medio de técnicas experimentales *in vitro* e *in vivo*, modelos que afectan sistemas sensoriales y su relación con algunos aspectos metabólicos enfocados en determinar marcadores moleculares modulables para ser regulados por drogas candidatas en aspectos fisiológicos como envejecimiento, diabetes, entre otras. Su experiencia lo llevó a conseguir una estancia Postdoctoral en 2022, en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Corea (KIST) donde actualmente se encuentra explorando una de las técnicas moleculares más novedosas en el campo de biología celular: secuenciación de RNA de células individuales (scRNAseq). Ésta, revela diferencias celulares y una mejor comprensión de la función de una célula individual en el contexto de su microambiente. Combinada con la citometría de flujo para validar las observaciones a partir de proteínas, se pueden entender y separar grupos específicos de células mediante moléculas marcadoras en la superficie celular.

Uno de los proyectos que actualmente se encuentra realizando es la determinación del impacto que tiene el envejecimiento en los cambios que se producen en los diferentes grupos de células inmunes en el tejido adiposo, a partir de muestras extraídas en pacientes hospitalizados por cálculos biliares y pólipos vesiculares, como una fuente de obtención de la fracción vascular estromal.

Al tener muestras de pacientes de diferentes edades, se pueden separar las células inmunitarias del tejido adiposo y marcarlas para poder aislarlas y así conocer las distintas poblaciones y subpoblaciones presentes. Así pues, al identificarlas y contabilizarlas se puede analizar, si éstas poblaciones o subpoblaciones han variado con relación a la edad de los pacientes para luego caracterizar que genes están presentes en cada población y como podrían predecir la interacción de éstas células y su microambiente. Esto contribuirá a contestar preguntas como: ¿Cómo interactúan las células en el microambiente del tejido adiposo durante la juventud, adultez y vejez? O, ¿Qué causa la inflamación del tejido adiposo durante el envejecimiento? Estas preguntas servirán posteriormente para desarrollar aplicaciones farmacológicas a partir de modelos animales enfocadas en las poblaciones y subpoblaciones de células inmunes más relevantes en diferenciación celular y cuáles son las rutas metabólicas que utilizan para hacerlo, con el fin de desarrollar candidatos farmacológicos.





En la figura, se puede observar el procedimiento de la separación e identificación de las células inmunitarias y luego la identificación de secuencias de genes que podrían dar información relevante sobre la interacción de esa célula con otras células o con su entorno. Al estudiar muestras del mismo tejido, en personas de diferentes edades, se pueden caracterizar las secuencias genéticas específicas, por célula inmunitaria, del total de las poblaciones encontradas en las muestras, identificando así, posibles rutas metabólicas de interés farmacológico.



2021-2022



Unidad de Investigación en Farmacogenética y Farmacogenómica

Esta unidad se incorpora al Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas-IIQB- en el año 2020 realiza estudios sobre variantes genéticas asociadas a la respuesta farmacológica para aportar datos de nuestro país y la región, con el objetivo de vincular los estudios de aplicación clínica, estudios poblacionales a la farmacovigilancia; entre otros.

Además genera propuestas sobre guías de práctica clínica y tiene vinculación con la Sociedad Latinoamericana de Farmacogenética y Medicina Personalizada, así como con la Red Latinoamericana de implementación y validación de guías clínicas farmacogenómicas (RELIVAF) por medio de un proyecto CYTED.



Visión

Ser un centro líder en investigación en farmacogenética y farmacogenómica a nivel nacional e internacional, siendo miembro permanente de la red internacional de investigación en medicina personalizada



Misión

Generar conocimiento nuevo sobre variantes alélicas asociadas a respuesta farmacológica en Guatemala, además de generar investigación colaborativa a nivel nacional e internacional



Integrantes

Coordinadora:

MSc. Lesly Xajil Ramos
PhD. Rodrigo Vargas
*PhD. Oscar Cobar Pinto**
MSc. Eleonora Gaitán
M. A. Aylin Santizo
Lic. Rudy Marroquín
Br. Olga Sandoval
*MSc. Rudy Higueros**
*MSc. Gabriela Hernández**

**Asociados*

LOGROS AÑO 2021



1. Investigación

- Participación en proyecto CYTED No. 219RT0572: "Red Latinoamericana de implementación y validación de guías clínicas farmacogenómicas-RELIVAF-" MSc. L. Xajil y PhD. R. Vargas.
- Biomarcadores genéticos clínicos y bioquímicos como predictores de mal pronóstico en pacientes diagnosticados con COVID-19. Creación de un score de priorización de la atención. Proyecto latinoamericano en el que participó el hospital Roosevelt.
- Tesis finalizada sobre: "Resistencia a Imatinib y su asociación a la adherencia terapéutica en pacientes con leucemia mieloide crónica" Asesorada por MSc. Lesly Xajil

2. Docencia

Los miembros de la unidad participaron brindando las siguientes capacitaciones:

- Conferencia: "Vacunas COVID: Mutaciones y respuesta inmunológica" Organizada por DIGED. 12 Marzo 2021 O. Cobar
- Ponente en el Foro: "Vacunas para COVID-19 y Farmacovigilancia, parte II" con el tema "Farmacogenética en Vacunas. 15 mayo 2021.
- Programa de especialización internacional en ciencias farmacéuticas: Farmacogenómica y farmacocinética clínica 10 marzo al 23 junio 2021. O. Cobar. y R. Vargas.
- Conferencia: "Farmacogenética en farmacovigilancia" 12 mayo 2021. L. Xajil
- Capacitación: "Características y fundamento de la técnica PCR y su importancia en el diagnóstico molecular" 13 octubre 2021 A. Santizo.
- Ponente en el IV Congreso nacional de Atención Farmacéutica de Costa Rica y XVIII Congreso Farmacéutico Nacional, con el Tema Farmacogenómica. 30 octubre 2021 L. Xajil
- Ponente en el III Congreso Internacional de investigación; "Farmacogenética en la práctica clínica" 18 noviembre 2021 L. Xajil

2.1 October project

Donde participaron Hembly Solis; Valerie del Cid y José Pablo Arteaga; estudiantes de Química Farmacéutica. Recibieron formación teórico-práctica en el desarrollo de técnicas de análisis molecular de polimorfismos genéticos y su aplicación farmacogenética en la práctica clínica.



LOGROS AÑO 2021

3. Notas informativas

Se realizaron más de ocho notas informativas en la página de facebook; relacionadas con la farmacogenética; la toma de muestras; la farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. se adjunta una muestra en la siguiente página.



4. Formación

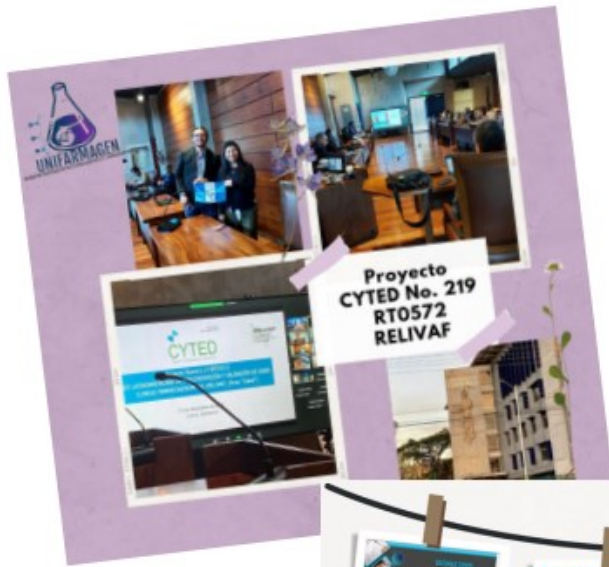
Los miembros de la Unidad participaron en diversas actividades de capacitación entre las que se encuentran:

- Foro: "Vacunas contra COVID-19: Bases científicas y actualización. 23 ene 2021
- Seminario Introducción a la medicina genómica y la farmacogenética. 05 feb 2021
- Programa de Especialización internacional en Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas con mención en Farmacogenómica y farmacocinética clínica 1-30 junio 2021 sociedad de farmacología molecular de Perú.
- Congreso ExpoBioterios Virtual 17-18 sep 2021
- Curso-Taller "Introducción a la Biología Molecular: extracción de ADN, PCR y electroforesis" 11-17 oct 2021
- Curso básico de autoaprendizaje en farmacovigilancia 20 dic2021



5. Publicaciones

- Cobar, O., Vargas, R. (2021). La acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos in silico: Revisión". Ciencia, Tecnología y Salud 7(3). <https://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas/index.php/cytes/article/view/1002/719>
- Cobar, O., Vargas, R. (2021). Opinion: The Need to Access biological samples in Latin America. Frontiers in Pharmacology. Doi: 10.3389/fphar.2021.620043. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.620043/full>
- "Medicamentos inductores a reacciones cutáneas severas reportados en países de Iberoamérica" Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy (ILAPHAR), Agosto 2021. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2021/08/REV-Medicamentos-inductores.pdf>



NOTAS INFORMATIVAS REALIZADAS EN 2021



LOGROS AÑO 2022



1. Investigación

- Participación en proyecto CYTED No. 219RT0572: "Red Latinoamericana de implementación y validación de guías clínicas farmacogenómicas-RELIVAF-" MSc. L. Xajil y PhD. R. Vargas.
- Ejecución del Proyecto DIGI: "Frecuencia de polimorfismos genéticos de CYP3A5 en pacientes guatemaltecos receptores de trasplante renal en terapia inmunosupresora con tacrolimus"
- Aprobación y ejecución de proyecto CONCYT: "Determinación de mutaciones del gen CFTR en pacientes guatemaltecos diagnosticados con fibrosis quística. Bases para el diseño de un programa en farmacogenética en salud pública"
- Participación en la noche iberoamericana de investigadoras: "Distribución de polimorfismos asociados a metabolizadores pobres de CYP2C19 en grupos poblacionales de Guatemala y su implicación en farmacovigilancia" MSc. L. Xajil
- Tesis: "Desarrollo de un método de genotipificación de variantes alélicas en el gen CYP3A5 para monitoreo farmacogenético de medicamentos utilizados en Guatemala" en fase de informe final Br. O. Sandoval, asesorada por MSc. L. Xajil
- Se trabaja en otras propuestas de investigación: Farmacogenómica de anticoagulantes orales, anticonvulsivantes en pacientes pediátricos y modelo farmacocinético poblacional para implementación de medicina de precisión en inmunoterapia con tacrolimus.

2. Docencia

Los miembros de la unidad participaron brindando las siguientes capacitaciones:

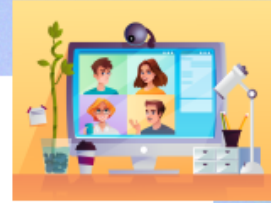
- Charla corta: "De las estructuras orgánicas al medicamento" 24 Agosto 2022. PhD. R. Vargas.
- Charla corta: "Desarrollo de Medicamentos: de la actividad biológica al paciente" 09 sept 2022. M. A. Aylin Santizo.



3. Notas informativas

Se publicaron tres notas informativas en la página de facebook; relacionadas con los mecanismos de acción de la quimioterapia; el ácido ribonucleico y la farmacogenética.

LOGROS AÑO 2022



4. Formación

Los miembros de la Unidad han tenido la oportunidad de participar en una serie de oportunidades de capacitación; que permitirán el fortalecimiento y formulación de proyectos colaborativos a futuro, como por ejemplo:

- Estancia de Investigación en la Academia de Genómica, Laboratorio de Farmacogenómica y Biomedicina Molecular del CIDIIR (Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional) del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Durango-México, dirigida por el Dr. Ismael Lares Asseff y su equipo de investigación. MSc. L. Xajil
- Programa internacional en Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas; organizado por RELIVAF, CYTED y la Universidad de Costa Rica. Agosto-Dic 2022. MSc. L. Xajil; M. A. A. Santizo; Br. O. Sandoval.
- Organización de la Charla: "Introducción a la biología molecular" Impartida por Dr. Jorge Hernández-Bello; Universidad de Guadalajara
- Organización de la charla corta: "Farmacocinética en la práctica clínica" Dr. Alfonso Gándara; Instituto Politécnico Nacional-IPN-Durango.
- Organización de la Charla dirigida a estudiantes y profesionales: "Genética de la obesidad y trastornos metabólicos" Dra. Verónica Loera CIIDIR-IPN Durango
- Organización de la charla dirigida a estudiantes y profesionales: "Farmacogenómica de la Leucemia Linfoblástica Aguda" Dr. Julio da Luz. Laboratorio en Genética Molecular Humana. Universidad de la República de Uruguay.

5. Vinculación

Se ha creado una vinculación en trabajo colaborativo con los laboratorios:

- Inmunología de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital San Juan de Dios.
- Inmunogenética del Hospital Roosevelt
- Hospital Juan Pablo II
- Laboratorio de Farmacogenómica y Biomedicina Molecular de la Academia de Genómica, Instituto Politécnico Nacional, Durango México.



INFORMACIÓN DE CONTACTO



DIRECCIÓN

- Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Campus Central USAC zona 12, Ciudad de Guatemala, Guatemala City, Guatemala.



SITIO WEB

<https://iiqb.ccqqfar.usac.edu.gt/unidad-de-farmacogenetica-y-farmacogenomica-2>



REDES SOCIALES

@Unifarmagen-USAC



@Unifarmagen-USAC



La Dirección de Escuela de Química Farmacéutica se encuentra ubicada en los edificio T-12, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Ciudad Universitaria, zona 12.

Teléfono: 24189414

Correo electrónico: direccionescuelaqf@gmail.com

<http://eqf.ccqqfar.usac.edu.gt>