

X

SIMPOSIO

Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos



Carteles
Estudiantiles

Junio 13 • 2024

14:00 a 16:00 h, Vestíbulo del Edificio A

En honor al

Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Evaluación *in silico* de derivados de 1,2,3-triazina sobre tripanotión sintetasa de *Trypanosoma cruzi*

18 José Miguel Quintero Solano, Diana Victoria Navarrete Carriola, Alonzo González González, José Alfredo Guevara Torres, Rut Mara Arteaga Ojeda, Eyrá Liliana Ortíz Pérez, Lorenzo Ulises Osuna Martínez, Gildardo Rivera Sánchez

Instituto Politécnico Nacional

La enfermedad de Chagas es una enfermedad tropical desatendida que afecta a más de 8 millones de personas a nivel mundial. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar mediante acoplamiento molecular 56 derivados de 1,2,3-triazina sobre la enzima tripanotión sintetasa de *Trypanosoma cruzi*. 7 derivados de 1,2,3-triazina presentaron mejores puntajes de acoplamiento que el ligando natural (glutacionilperimidina) de la enzima, compartiendo un perfil de interacciones con los residuos Leu610 y Glu611. Lo anterior sugiere el potencial de estos derivados para evaluarse *in vitro* como nuevos agentes tripanocidas e inhibidores de la enzima tripanotión sintetasa.

Cribado Virtual de Nuevos Inhibidores al Sitio ATPasa de la DNA Girasa de *Acinetobacter baumannii*

19 Didier Nivón Ramírez, Francisco Gonzalez Marquez, Rodolfo Gómez Balderas

FES Cuautitlán, UNAM

La resistencia bacteriana es un tema de interés, debido a la baja efectividad de los antibióticos convencionales en el organismo infectado. A consecuencia de esto, las investigaciones se han movilizadas en el diseño racional de fármacos, utilizando como diana biológica el sitio ATPasa de la DNA girasa. Empleando metodologías computacionales de cribado virtual, se realizó la búsqueda y filtrado de nuevas moléculas químicas, seleccionando aquellas que cumplieran con los criterios propuestos. A partir de una serie de cálculos computacionales, se encontraron 4 moléculas con una alta susceptibilidad al sitio ATPasa y que pueden emplearse para ser evaluadas en ensayos biológicos.

Inteligencia artificial, Quimiinformática y diseño de fármacos asistido por computadora

20 Jazmín Miranda Salas, José Luis Medina Franco

Facultad de Química, UNAM

Este trabajo analiza cómo la quimiinformática y la inteligencia artificial (IA) están revolucionando el diseño de fármacos en Latinoamérica. Utilizando técnicas computacionales avanzadas, esta combinación mejora la investigación farmacéutica y ofrece soluciones innovadoras para enfermedades prevalentes. El objetivo es discutir el estado y progreso de la quimiinformática en América Latina, destacando investigaciones de los últimos doce años, colaboraciones internacionales, contribuciones a herramientas de acceso abierto y eventos educativos como conferencias científicas. Se proporciona una perspectiva del autor sobre estos avances y su impacto en la región.

Diseño, síntesis y evaluación del efecto antialodínico de un antagonista de los receptores sigma-1

21 Diana Karen Morales-Galindo, Gabriel Navarrete-Vázquez, Vinicio Granados-Soto, Janet Siles Guevara, Myrna Déciga-Campos

Instituto Politécnico Nacional

El receptor sigma-1 (σ_1) modula el dolor al actuar como chaperona multifuncional en el retículo endoplásmico. Se ha demostrado que los antagonistas σ_1 , como el haloperidol, reducen el dolor neuropático. En el presente estudio se diseñó, sintetizó y caracterizó el compuesto LMH-3 (bencilpiperidina), análogo de haloperidol. El análisis de consenso farmacológico *in silico* sugirió que LMH-3 tiene actividad antinociceptiva. En un modelo de dolor neuropático se demostró el efecto antialodínico dependiente de la concentración de LMH-3 en ratas hembra. Se sugiere que LMH-3 antagoniza el σ_1 y es una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento del dolor neuropático.

Reposicionamiento de fármacos FDA como potenciales inhibidores de la β -anhidrasa carbónica de *Entamoeba histolytica*

22 Anyela Milena Velasco Estévez, Eyrá Liliana Ortiz Pérez, Gilberto Vargas Salas, José Miguel Quintero Solano, José Alfredo Guevara, Bryan German Pineda Cagua, Gildardo Rivera

Centro de Biotecnología Genómica, IPN

La β -anhidrasa carbónica de *Entamoeba histolytica* (β -ACEhi) es considerada una diana terapéutica debido a su alta actividad catalítica para generar $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, la cual contribuye al mantenimiento del pH intracelular y el transporte de iones. En este estudio se realizó un cribado virtual por acoplamiento molecular de compuestos aprobados por la FDA de la base de datos del DrugBank como potenciales inhibidores de la β -ACEhi. A través del análisis del perfil de interacciones proteína-ligando y la energía libre de unión, se propone que los compuestos Ten (-7.28 kcal/mol) y Ven (-7.13 kcal/mol) son potenciales inhibidores selectivos de β -ACEhi.

Construcción de una quimioteca de productos naturales de Latinoamérica

23 Alejandro Gómez García, José Luis Medina Franco

Facultad de Química, UNAM

Latinoamérica alberga un tercio de la biodiversidad global, por tanto, es una fuente de moléculas bioactivas que podrían ser empleadas en el diseño de nuevos fármacos. LaNaPDB: Latin American Natural Product Database, es la primera base de datos unificada de PNs de Latinoamérica. LANaPDB es de acceso libre y actualmente ha sido publicada la segunda versión de la base de datos. Dentro de las actividades que se han y se están llevando a cabo está la clasificación estructural, cálculo de propiedades fisicoquímicas, representación en el espacio químico, determinación de la complejidad, diversidad y factibilidad sintética.

24 Estudio de las interacciones del complejo cobre-ibuprofeno sobre la enzima COX-2, empleando la metodología QM/MM

Francisco González Márquez, Didier Nivón Ramírez, Rodolfo Gómez Balderas

FES Cuautitlán, UNAM

El uso constante de Anti Inflamatorios No Esteroidales (AINE's), ha favorecido la generación de efectos adversos en los pacientes. Como solución a esta problemática, se ha propuesto la modificación de estos fármacos mediante la adición de centros metálicos, que puedan potenciar el efecto desinflamatorio y reducir los efectos toxicológicos en el organismo. En este trabajo, se realizó el acoplamiento molecular del complejo cobre-ibuprofeno, evaluando sus interacciones con aminoácidos clave de la enzima COX-2, mediante una metodología basada en mecánica cuántica y mecánica molecular (QM/MM).

25 Diseño, síntesis, biosimulación y bioevaluación de bencimidazoles con efecto vasorrelajante y antihipertensivo

Abraham Alberto Gutiérrez-Hernández, Carlos Martínez-Conde, José Luis Medina-Franco, Emanuel Hernández-Núñez, Maximiliano Ibarra-Barajas, Patricia Castro-Moreno, Emmanuel Gaona-Tovar, Samuel Estrada-Soto, Gabriel Navarrete-Vázquez

Facultad de Farmacia, UAEM

En este trabajo se sintetizaron siete compuestos bencimidazólicos con efecto vasorrelajante y antihipertensivo. A través de biosimulación predictiva se estimaron los perfiles biofarmacéuticos, farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicológicos, clasificando a los compuestos como *hits* computacionales seguros. A partir de un análisis de consenso farmacológico, se eligieron a los mejores candidatos para su bioevaluación. El compuesto GAA-1 mostró efecto vasorrelajante multitarget, como bloqueador parcial de los canales de Ca⁺⁺ y como antagonista de los receptores AT1 de AngII mediante ensayos ex vivo. In vivo, GAA-1 (20 mg/kg IP) disminuyó en un 25% la presión arterial sistólica en ratas SHR.

26 Síntesis de o-hidroxi y o-aminobenzamidas derivadas del ácido cinámico como potenciales inhibidores de histonas desacetilasas, con efecto citotóxico selectivo

Luis Fernando Estrada-Ruiz, Carlos Martínez-Conde, Emanuel Hernandez-Nuñez, Gabriel Navarrete-Vázquez

Facultad de Farmacia, UAEM

El objetivo del proyecto fue sintetizar y evaluar *in silico* mediante un análisis de consenso farmacológico, 4 compuestos del tipo o-aminobenzamida derivadas del ácido cinámico, como potenciales inhibidores de la enzima HDAC2 con efecto citotóxico selectivo; debido a que la búsqueda por nuevos tratamientos para el cáncer sigue siendo una necesidad actualmente, a través de nuevos objetivos terapéuticos y por medio de fármacos con el menor número de efectos toxicológicos. Los resultados del análisis de consenso y acoplamiento molecular determinaron que los compuestos 1 y 2 presentan adecuadas propiedades farmacodinámicas y ADMET, se sintetizaron los 4 compuestos.

27 Aplicación del modelado farmacofórico basado en estructura para la identificación de potenciales inhibidores de CDKs con actividad anticancerígena

Diana Evelyn Sosa Rojas, Humberto L. Mendoza-Figueroa, Juan Benjamín García Vázquez, Nadia J. Jacobo Herrera

Escuela Superior de Medicina (ESM-IPN), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ)

Las Cinasas Dependientes de Ciclina (CDK) son reguladores críticos de la transición del ciclo celular, su expresión está controlada por una compleja red de mecanismos epigenéticos, que se desregulan durante la progresión del cáncer; su inhibición conduce al arresto del ciclo celular e inducción de la apoptosis. Empleando modelado farmacofórico basado en estructura, se identificaron las interacciones moleculares que determinan la afinidad y actividad de inhibidores conocidos. A través de *screening* virtual se identificaron fármacos-FDA como posibles inhibidores. Los *hits* moleculares mostraron actividad antiproliferativa sobre células cancerígenas MDA-MB-231 y U373, promoviendo la muerte por apoptosis determinada por citometría de flujo.

28 Efecto de mutaciones no sinónimas de ABCC4 sobre la conformación de MRP4 y la unión a sustratos: un enfoque *in silico*

Valeria Jacqueline Soto Ontiveros, Giovanni Aguilera Durán, Guadalupe García Alcocer, Edgardo Becerra Becerra, Alicia Irasema Mendieta Trejo, Laura Cristina Berumen Segura, Antonio Romo Mancillas

Universidad Autónoma de Querétaro

El objetivo del presente trabajo fue comparar el efecto de dos variantes no sinónimas de MRP4 (F368W y R375S) sobre la estructura del transportador y los cambios en la afinidad por sustratos endógenos y fármacos con respecto a la proteína de tipo salvaje (WT). Se utilizaron herramientas de química computacional como el modelado por homología, el acoplamiento molecular y la dinámica molecular. Los resultados mostraron que el modelo F368W afecta mayoritariamente el transporte de fármacos, demostrando la relevancia mecanística de este aminoácido en el transporte diferencial y su importancia en el desarrollo de inhibidores específicos de MRP4.

29 Optimización mediante cálculos alquímicos de energía libre de derivados de quinazolina como inhibidores de EGFR con actividad citotóxica en líneas celulares de CPCNP con mutación en EGFR

Ulises Martínez-Ortega, Estefany Damaris Guerrero-Molina, Rodrigo Aguayo-Ortiz, Dolores Aguilar-Cazares, Adriana Moreno-Rodríguez, José Sullivan López-González y Francisco Hernández-Luis

Facultad de Química, UNAM

En esta investigación, sintetizamos cinco derivados de quinazolina. Evaluamos su actividad inhibitoria contra EGFR y células cancerosas. El compuesto 8a mostró mayor potencia contra EGFR, con efectos citotóxicos resaltables. Mediante cálculos alquímicos, optimizamos su potencia contra EGFR dando lugar a NCU00 y NCU01. Estos compuestos mostraron notable efecto citotóxico contra las líneas celulares HCC827 y H1975. Simulaciones de dinámica molecular resaltaron interacciones cruciales para mejorar la actividad inhibitoria. No se observaron efectos tóxicos y teratogénicos del compuesto NCU01 mediante evaluaciones en ratones y pez cebra. Este estudio destaca la utilidad de métodos alquímicos en la optimización de inhibidores de EGFR.

30 Desarrollo y análisis de la biblioteca de productos naturales derivados de plantas estudiadas en la región del Eje Cafetero, Colombia (NPDBEjeCol)

Johny Roberto Rodríguez Pérez, Héctor F. Cortes-Hernández, Hoover A. Valencia-Sanchez, Oscar M. Mosquera y José L. Medina-Franco

Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia | Facultad de Química, UNAM

Esta investigación enfoca la identificación y organización de moléculas de productos naturales de plantas del eje cafetero en Colombia. Se recopiló información de bases de datos y grupos de investigación de universidades locales. Se calcularon descriptores moleculares y se visualizó el espacio químico de los compuestos. Además, se creó una interfaz web gratuita. El objetivo a largo plazo es mantener un inventario actualizado y abierto de estas moléculas para diversas aplicaciones.

31 Desarrollo de vacunas y moléculas para combatir al patógeno *Pseudomonas aeruginosa*

Selene García Reyes, Corina-Diana Ceapă

Instituto de Química, UNAM | CONAHCYT, Programa de Investigadoras e Investigadores por México

En el Instituto de Química, UNAM hemos comenzado a explorar el diseño de vacunas y la aplicación de diferentes moléculas químicas para prevenir y/o tratar las infecciones por la bacteria patógena multirresistente a los antibióticos *Pseudomonas aeruginosa*. Se plantean diferentes enfoques para el desarrollo de antígenos que logren despertar una respuesta inmunológica en el huésped. Por otro lado, probar la actividad antimicrobiana de diferentes compuestos sintéticos elaborados por el Instituto de Química, representan otra opción para atacar a esta bacteria.

32 Diseño de derivados quinolónicos. Poderosos antioxidantes con actividad poligénica.

Luis Felipe Hernández Ayala

CONAHCYT UAM-Iztapalapa

La molécula de quinolina tiene pocas aplicaciones en Química Medicinal, sin embargo, se ha propuesto como un marco privilegiado ya que sus derivados presentan una amplia gama de actividades farmacológicas. En este trabajo, se diseñaron sistemáticamente 8536 derivados quinolónicos utilizando el protocolo CADMA-Chem. El espacio químico fue reducido a 25 compuestos mediante funciones de selección y eliminación. La actividad antioxidante fue estimada mediante mapas eH-DAMA y el potencial neuroprotector con simulaciones de acoplamiento y dinámica molecular. Las quinolinas seleccionadas presentaron un mayor potencial antioxidante que Trolox y α -Tocoferol.

33 Diseño y síntesis de nuevos inhibidores de la polimerización la tubulina con posible actividad contra *Toxoplasma gondii*

Alan Hernández Sánchez, Rodrigo Aguayo-Ortiz, Alicia Hernández-Campos

Facultad de Química, UNAM

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria de interés mundial, causada por el protozoo parásito *Toxoplasma gondii*. En el presente trabajo, se realizó el diseño asistido por computadora, mediante acoplamiento y dinámica molecular, de nuevas moléculas con potencial actividad antiprotozoaria, tomando como base estudios realizados por nuestro grupo de investigación sobre la orizalina en la α -tubulina, así como del nuevo inhibidor de la polimerización, el totalam. Se diseñaron un total ocho compuestos bencimidazólicos que cumplen con las características estructurales para unirse a la tubulina de *T. gondii*, y, actualmente, se encuentran en proceso de síntesis para su futura evaluación.

34 Diseño *in silico* de análogos del imatinib con potencial actividad inhibitoria de la actividad de la cinasa MAPK14

M. Andrés Velasco-Saavedra, Ulises Martínez-Ortega, Francisco Hernández-Luis, Rodrigo Aguayo-Ortiz

Facultad de Química, UNAM

Actualmente, el cáncer es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. La cinasa MAPK14 está estrechamente implicada en el avance de este tipo de enfermedades, ya que está involucrada en la supervivencia, migración y resistencia de células tumorales. Sin embargo, a la fecha no existe un fármaco aprobado que esté dirigido a esta cinasa. En este trabajo, se llevaron a cabo cálculos de transmutación atómica sobre la estructura base del imatinib para la generación de nuevos análogos con mayor afinidad al blanco. Asimismo, se determinó el tiempo de residencia de los compuestos diseñados para conocer su perfil cinético.