



1821 Universidad de Buenos Aires

Resolución Consejo Directivo

Número:

Referencia: EX-2022-03406474- -UBA-DMESA#FCEN Tópicos en Química Farmacológica posgrado sesión 05/09/2022

VISTO:

La nota presentada por la Dirección del Departamento de Química Biológica, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado Tópicos en Química Farmacológica para el año 2022,

CONSIDERANDO:

lo actuado por la Comisión de Doctorado,

lo actuado por la Comisión de Posgrado,

lo actuado por la Comisión de Presupuesto y Administración,

lo actuado por este Cuerpo en la sesión realizada en el día 05 de septiembre de 2022,

en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo 113° del Estatuto Universitario,

EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD

DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
R E S U E L V E:

ARTÍCULO 1º: Aprobar el nuevo curso de posgrado Tópicos en Química Farmacológica de 120 horas de duración, que será dictado por la Dra. Adalí Pecci con la colaboración de las Dras. Claudia Pérez Leirós, Flavia Saravia, Rosanna Ramhorst, Elisa Lombardo y María del Carmen Martínez.

ARTÍCULO 2º: Aprobar el programa del curso de posgrado Tópicos en Química Farmacológica que como anexo forma parte de la presente Resolución, para su dictado en el segundo cuatrimestre de 2022.

ARTÍCULO 3º: Aprobar un puntaje máximo de cinco (5) puntos para la Carrera del Doctorado.

ARTÍCULO 4º: Establecer un arancel de CATEGORÍA 7 estableciendo que dicho arancel estará sujeto a los descuentos y exenciones estipulados mediante la Resolución CD N° 1072/19. Disponer que los fondos recaudados ingresen en la cuenta presupuestaria habilitada para tal fin, y sean utilizados de acuerdo a la Resolución 072/03.

ARTÍCULO 5º: Disponer que de no mediar modificaciones en el programa, la carga horaria y el arancel, el presente Curso de Posgrado tendrá una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la presente Resolución.

ARTÍCULO 6º: Comuníquese a todos los Departamentos Docentes, a la Dirección de Estudiantes y Graduados, a la Dirección de Movimiento de Fondos, a la Dirección de Presupuesto y Contabilidad, a la Biblioteca de la FCEyN y a la Secretaría de Posgrado con copia del programa incluida. Cumplido, pase QBIOLÓGICA#FCEN y resérvese.

ANEXO

Programa

Tópicos en Química Farmacológica

Unidad 1: Principios generales. Principios de Farmacología clínica y desarrollo de nuevos medicamentos. Fases del desarrollo de nuevos medicamentos. Aspectos éticos y regulación del estudio y comercialización de medicamentos.

Unidad 2: Farmacodinamia y farmacocinética. Interacción droga-receptor. Unión específica: cuantificación de la relación concentración-efecto y análisis de datos.

Blancos moleculares de la acción de drogas. Transducción de señales y efecto farmacológico. Actividad intrínseca de las drogas. Mecanismos de inhibición enzimática por fármacos. Variación poblacional del efecto de las drogas. Farmacogenética. Factores fisicoquímicos asociados al pasaje a través de membranas. Atrapamiento iónico. Absorción. Biotransformación. Cinéticas de eliminación y de acumulación. Sistemas de transporte de drogas y drogas que interactúan con proteínas transportadoras. Formas farmacéuticas modernas.

Unidad 3: Fármacos y mediadores químicos que actúan en órganos y sistemas.

Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. Mecanismos de interacción de drogas con el ADN. Farmacología del proceso inflamatorio. Anti-inflamatorios no esteroides, glucocorticoides, inmunosupresores y fármacos alternativos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune. El proceso inflamatorio subyacente en trastornos hematopoyéticos y neoplásicos. Farmacología del sistema nervioso. Farmacodinamia de psicofármacos. Mecanismos de tolerancia y farmacodependencia. Interacciones inmunes-neuroendócrinas. Fármacos y mediadores en desórdenes neuroinflamatorios y neurodegenerativos. Fármacos para trastornos de la función renal y cardiovascular. Bases bioquímicas y celulares de las interacciones farmacológicas.

Unidad 4: Relación estructura-actividad: Modelado molecular y su aplicación al desarrollo de nuevos medicamentos. Relaciones estructura-función en el mecanismo de acción, el metabolismo y la detoxificación de agentes terapéuticos. Prodrogas y

estrategias farmacológicas y farmacéuticas para modificar el efecto o el metabolismo de drogas. Físicoquímica de macromoléculas. Identificación de motivos repetidos en una secuencia y empleo de algoritmos para su resolución.

Unidad 5: Validación de nuevos blancos moleculares para su investigación como posibles blancos terapéuticos. Métodos de screening. Bioinformática como complemento del trabajo de laboratorio para la búsqueda de nuevos blancos, nuevos mecanismos de acción y nuevas aplicaciones. Aplicaciones a células, tejidos, órganos y sistemas del nuevo paradigma para el desarrollo y descubrimiento de drogas a partir de

la genómica: Comprensión del papel del gen o la proteína candidatos a blancos terapéuticos en el proceso y los mecanismos moleculares de enfermedad. Innovación farmacológica. Proyectos de investigación y desarrollo de fármacos en la Argentina.

BIBLIOGRAFIA

Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª Edición. McGraw Hill. 2012.

1.

B.G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica. 13ª Edición. McGrawHill. 2016.2.

H.P. Rang, M.M. Dale. Farmacología. Elsevier. 8a Edición 2016.3.

Crawley JN. What's Wrong With My Mouse? Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout Mice, 2nd ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2007.

1.

Guidelines for the Care and Use of Mammals in Neuroscience and Behavioral Research. Washington, DC: The National Academies Press; 2003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43327/>

2.

Castagne V, Moser P, Porsolt RD. Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. In: Buccafusco JJ, editor. Methods of Behavior Analysis in Neuroscience. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press, 2009. Chapter 6.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5222/>

3.

Artículos publicados y Editoriales en revistas especializadas en Farmacología y Medicina

4.

Resoluciones y Publicaciones de las Agencias Regulatorias ANMAT, FDA, EMA5.

Publicaciones de Organismos Internacionales de Salud (OMS, OPS)6.

PRÁCTICOS DE LABORATORIO:

Trabajo práctico de Farmacodinamia:

Efecto de antineoplásicos sobre células tumorales. Evaluar la potencia y eficacia de metotrexato y doxorubicina, solos y en combinación con dexametasona.

Construir y analizar los gráficos Dosis- Respuesta, determinando viabilidad celular. Este TP introduce al alumno en el uso y manipulación de cultivos celulares en condiciones de esterilidad.

•

Estudio de la selectividad y potencia de distintos antagonistas sobre receptores de membrana (rPGD2). Caracterizar la actividad antagonista mediante el análisis de resultados de FD, realizar los gráficos que permitan analizar los resultados, calcular los EC50 para cada ligando en ausencia y presencia de los antagonistas

Estudio in vitro de interacciones farmacológicas: Caracterizar el tipo de interacción entre dos fármacos con la misma actividad terapéutica (TP seco).

•

Trabajo práctico de Farmacocinética:

- Estudio de la incorporación de Doxorubicina a células tumorales. Analizar mediante citometría de flujo la cinética de incorporación de Doxorubicina en células A549 en ausencia y presencia de inhibidores de proteínas de múltiple resistencia a drogas (MRP).
- Interacciones farmacológicas: Caracterizar el tipo de interacción entre dos fármacos con la misma actividad terapéutica (TP seco).

Glucocorticoides:

Efecto de distintas concentraciones de dexametasona y otros corticoides sobre la actividad transcripcional del GR. Evaluar el efecto de los GC sobre células T47D transfectadas de manera estable con el plásmido reportero MMTV-Luciferasa.

Construir y analizar las curvas Dosis- Respuesta.

•

Efecto de diferentes glucocorticoides sobre la traslocación del GR de citoplasma a núcleo. Realizar gráfico de Farmacodinamia/Farmacocinética mediante la interpretación de imágenes de células que expresan GFP-GR. Analizar el comportamiento de los distintos ligandos (TP seco).

•

Sistema Nervioso

Evaluación de la potencia de un fármaco antidepresivo en roedores. Se evalúa el

test TST (Tail Suspension Test) de 'suspensión de la cola" mediante videos donde se cuantifica el tiempo total

de inmovilidad durante la prueba. También se introducen otras pruebas validadas como el FST (Forced Swimming Test) de natación forzada y el complementario de campo abierto (Open Field). Es una aproximación a evaluar parámetros emotivos propios de humanos en modelos animales de roedores (TP seco).

SEMINARIOS

Consisten en la resolución de situaciones problemáticas y la discusión de trabajos seleccionados.

Desarrollo de fármacos: Se analizarán trabajos sobre estrategias de desarrollo de fármacos, en especial los diuréticos a partir del precursor sulfanilamida; los antagonistas H2 por diseño a partir de su receptor y los inhibidores de la actividad tirosina-quinasa de Bcr-Abl identificando a un nuevo blanco. Se incluye en este seminario el Taller de bioinformática #1: Imatinib: Análisis de la estructura de Imatinib de Pubchem y en complejos proteicos cristalizados. Caracterización de la estructura midiendo ángulos diedros. Optimización de energía. HyperChem.

Farmacología Clínica: Se discutirá cómo se regula la investigación clínica (guías ICH, Disposiciones ANMAT y modificatorias de Buenas Prácticas en Investigación Clínica, Guías de Buenas Prácticas, Nómina de Ensayos Clínicos, Editorial sobre Registro Ensayos Clínicos N Engl J Med 352:2436- 2438, 2005).

Farmacodinamia: Se ejercitan problemas de farmacodinamia basados en artículos publicados.

Farmacocinética: Se ejercitan problemas de farmacocinética basados en artículos publicados.

Efectos adversos-Interacciones farmacológicas. En el desarrollo de medicamentos resulta de gran utilidad la evaluación conjunta de propiedades FC y FD por lo que se analizará cómo se obtiene y presenta esa información en distintos trabajos. Por otra parte, el estudio de las reacciones adversas a los fármacos así como la variación poblacional en los efectos terapéuticos y adversos tiene una amplia aplicación clínica y sanitaria. Estos estudios, encargados por farmacólogos clínicos especializados en farmacotoxicología y farmacoepidemiología, están relacionados estrechamente con las propiedades FD y FC de las drogas y se abordarán a partir de resultados de distintos trabajos.

Modificaciones estructurales y farmacéuticas: Se analizan modificaciones de grupos

funcionales de una molécula farmacológicamente activa para mejorar la biodisponibilidad y caracterizar y validar el blanco de acción.

Drogas con acción vascular: Se eligieron fármacos antihipertensivos diseñados sobre la base de dos estrategias. El caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) constituye uno de los primeros ejemplos de estrategia de desarrollo de fármacos mediante diseño racional a partir de la estructura química del blanco. Se comenta el desarrollo de diuréticos.

Antineoplásicos: Los trabajos elegidos ilustran algunas de las múltiples estrategias empleadas en el tratamiento del cáncer, en especial antimetabolitos, análogos de bases, antimitóticos y anticuerpos contra marcadores de células inmunes. Se hace especial énfasis en el desarrollo de las moléculas y los mecanismos de acción. Se incluye en este seminario el Taller de bioinformática #2: ABL – Imatinib: Base de datos PDB. Análisis de la interacción ligando-receptor. Identificación de enlaces de hidrógeno e interacciones aromáticas. Análisis de mutaciones que crean resistencia. Alineamiento estructural.

VMD.

Antiinflamatorios no esteroideos: Se exponen los resultados obtenidos al probar un nuevo compuesto, el CS706, según el trabajo publicado por Ushiyama et al. que resume los métodos más aceptados para ensayar la FD y FC de anti-inflamatorios. Luego, con el trabajo de Riendeau et al. analizaremos el perfil preclínico de etoricoxib, un anti-inflamatorio de reciente generación. Finalmente se dispondrá de una revisión de Grosser et al sobre mecanismos de coxibs en el riesgo cardiovascular y comentarios editoriales publicados a propósito de la regulación de nuevos coxibs. Se incluye en este seminario el Taller de bioinformática #3: Docking AINES Cox1/Cox2: Búsqueda y obtención de estructuras de COX-1 y COX-2. Inspección del modo de unión del ác. meclofenámico. Docking de otros AINES: análisis de resultados. ¿Cómo diseñar un nuevo AINE?.

Autodock4 y VMD.

Glucocorticoides: Cómo disociar efectos benéficos de dañinos - Desarrollo de glucocorticoides disociados. La estrategia de disociar las dos actividades moleculares de los glucocorticoides: la transactivación y la trans-represión para el diseño racional de nuevos glucocorticoides surgió como propuesta hace ya varios años con el objetivo de generar drogas con mejor índice terapéutico. Se incluye en este seminario el Taller de bioinformática #4: Simulación por MD de glucocorticoides y GR Análisis de las trayectorias de GR/DEX (MD convencional) para caracterizar el comportamiento dinámico del modo de unión y de GR/RU486 (MD dirigida) para explorar los mecanismos de acción. VMD.

Otros antiinflamatorios. Medicamentos Biológicos: Se enfocarán los medicamentos biológicos, se analizarán aspectos farmacocinéticos, mecanismos de algunas interacciones farmacológicas y de reacciones adversas. Además, se aprovechará la disponibilidad de prospectos de varios de estos medicamentos para analizar la

información que se expone, las fuentes de dicha información y las diferencias con los prospectos de fármacos comunes (conocidos como moléculas pequeñas').

Drogas con acción en SNA y SNC: Se trabajará sobre los resultados de Williams et al que describieron por primera vez la presencia de receptores beta adrenérgicos en linfocitos humanos; y con resultados de otros trabajos relacionados, donde se analizará el cálculo de distintos parámetros FD