

Primer Simposio:

*Nuevos fármacos de origen natural y sintético
y nuevas metodologías de descubrimiento y desarrollo, 2012*

First Symposium:

*New drugs of natural and synthetic and new methods
of discovery and development, 2012*

27 de febrero al 01 de marzo de 2012

Resúmenes de los Trabajos

Abstracts of the Papers

**Grupo de Investigación Dermatológica (GRID),
Universidad de Antioquia**

Medellín (Antioquia), Colombia

PRIMER SIMPOSIO

NUEVOS FÁRMACOS DE ORIGEN NATURAL Y SINTÉTICO Y NUEVAS METODOLOGÍAS DE DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO, 2012

Universidad de Antioquia

Medellín (Antioquia), Colombia

Introducción

Del 27 de febrero al 01 de marzo de 2012, el Grupo de Investigación Dermatológica (**GRID**), realizó el Primer Simposio sobre “**Nuevos fármacos de origen natural y sintético y nuevas metodologías de descubrimiento y desarrollo**”, que contó con la participación de importantes investigadores en el ámbito nacional e internacional, dedicados a la investigación de nuevas alternativas terapéuticas basadas en la búsqueda de fármacos de origen natural y sintético, así como en la aplicación de técnicas innovadoras para su estudio y desarrollo.

Este evento se llevo a cabo con la finalidad de mostrar, mediante las charlas magistrales impartidas por los doctores Arturo San Feliciano, de la Universidad de Salamanca (España); Liliana Amparo Betancur Galvis, Mauricio Rojas López, Juan Carlos Gallego Gómez de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia) y; Vladimir Kouznetsov de la Universidad Industrial de Santander (Santander, Colombia), diversos aspectos relacionados con las nuevas estrategias en la búsqueda y evaluación de candidatos a fármacos, tales como el análisis o cribado de alto rendimiento (*high-throughput screening*), citometría de flujo e imagenología de células vivas. Además, a través de los trabajos de tesis presentados por los estudiantes de maestría y doctorado del Grupo GRID-UdeA y el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (**LQOBio**) de la Universidad Industrial de Santander (**UIS**), se expusieron resultados preliminares de la evaluación in vitro de la actividad antitumoral, antiviral y antimicótica de moléculas híbridas de la combretastatina-A4, y derivados quinónicos (terpenil-1,4-nafto y -1,4-antracenedionas), compuestos que en diversas publicaciones han develado un amplio espectro de actividad biológica.

Finalmente, este primer encuentro permitió actualizar la cooperación ya existente entre las diferentes instituciones e investigadores participantes en el Simposio y analizar las posibilidades de consolidar el trabajo interinstitucional, interdisciplinario, formativo y de cooperación científica entre grupos de investigación, cuyo objetivo es avanzar en estrategias innovadoras, con el fin de obtener nuevos productos de interés terapéutico, susceptibles de protección legal y transferencia tecnológica.

Liliana Amparo Betancur Galvis

Coordinadora de la línea de investigación ABPN del grupo **GRID**

Universidad de Antioquia

Medellín (Antioquia), Colombia

1er simposio

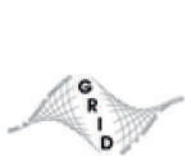
27 Feb-01 Marz

NUEVOS FÁRMACOS DE ORIGEN NATURAL Y SINTÉTICO, Y NUEVAS METODOLOGÍAS DE DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO

Auditorios 1 y 2
Sede de Investigación universitaria SIU
(Carrera 53 N° 61-30)
9:00am - 12:00m
Inscripciones: lineaabpn@gmail.com
Telf: 219 60 64

Invitan:

GRID
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
CCBB
Universidad Industrial de Santander
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
COLCIENCIAS COLOMBIA



**PRIMER SIMPOSIO:
"Nuevos fármacos de origen natural y sintético y nuevas metodologías
de descubrimiento y desarrollo"**

PROGRAMACIÓN

Lunes 27 de febrero

Hora	Presentación	Expositor(a)	Grupo de investigación	Duración
9:00-9:20	Bienvenida, introducción y presentación de invitados	Dr. Juan C. Gallego	Neurociencias. Universidad de Antioquia, Colombia	20 min
Charlas magistrales				
9:20-10:00	Los productos naturales en la terapéutica del siglo XXI	Dr. Arturo San Feliciano	Dpto. de Química Farmacéutica. Grupo DOMOBIO. Universidad de Salamanca, España.	40 min
10:00-10:40	Búsqueda de fármacos antivirales por imagenología de células vivas	Dr. Juan C. Gallego	Neurociencias. Universidad de Antioquia, Colombia	40 min
10:40-10:50	Preguntas de la sesión	Todos los presentes		10 min
Receso				
11:00-11:40	Virus dengue y biología celular, en la búsqueda de esperanzas terapéuticas	Dr. Juan C. Gallego	Neurociencias. Universidad de Antioquia, Colombia	40 min
11:40-11:50	Preguntas de la sesión	Todos los presentes		10 min

Martes 28 de febrero

Hora	Presentación	Expositor(a)	Grupo de investigación	Duración
Charlas magistrales				
9:40-10:20	Retos y perspectivas de la biología química, una exitosa área multidisciplinaria de ciencias exactas y naturales	Dr. Vladímir V. Kouznetsov	Lab. de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), Esc. de Química, Univ. Industrial de Santander, Colombia	40 min
10:20-10:30	Preguntas de la sesión	Todos los asistentes		10 min
Receso				
10:40-11:20	Ensayos biológicos revelados mediante citometría de flujo en la búsqueda de compuestos activos	Dr. Mauricio Rojas	Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Colombia	40 min
11:20-11:50	Qué hay de nuevo en la evaluación de moléculas con actividad biológica-combretastatinas	Dra. Liliana Betancur	Línea Actividad Biológica de Productos Naturales (ABPN)- GRID, Univ. de Antioquia, Colombia	30 min
11:50-12:00	Preguntas de la sesión	Todos los presentes		10 min





PRIMER SIMPOSIO: "Nuevos fármacos de origen natural y sintético y nuevas metodologías de descubrimiento y desarrollo"
PROGRAMACIÓN

Miércoles 29 de febrero

Hora	Presentación	Expositor(a)	Grupo de investigación	Duración
Charlas magistrales				
9:00-9:40	La patentabilidad de compuestos naturales y derivados	Dr. Arturo San Feliciano	Dpto. de Química Farmacéutica, Grupo DOMOBIO. Univ. de Salamanca España	40 min
9:40-9:50	Preguntas de la sesión.	Todos los asistentes		10 min
Presentación de trabajos de tesis estudiantes de maestría y doctorado				
9:50-10:10	Modelo de pez cebra y pequeñas moléculas heterocíclicas: actualidades y futuro	Carlos E. Puerto-Galvis	Lab. de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), Esc. de Química, Univ. Industrial de Santander, Colombia	20 min
10:10-10:30	Nuevas librerías de las (tetrahydro) quinolinas funcionalizadas como agentes antivirales y antitumorales	Diego R. Merchán-Arenas	Lab. de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), Esc. de Química, Univ. Industrial de Santander, Colombia	20 min
10:30-10:40	Preguntas de la sesión.	Todos los asistentes		10 min
10:40-10:50	Receso			
10:50-11:10	Evaluación de la actividad antiherpética in vitro de moléculas híbridas de la combretastatina A4 y diterpenos	Lee S. Agudelo-Gómez	Línea Actividad Biológica de Productos Naturales (ABPN)- GRID. Univ. de Antioquia, Colombia	20 min
11:10-11:30	Actividad citotóxica de híbridos de la combretastatina A4	Julieth B. Correa-Royero	Línea Actividad Biológica de Productos Naturales (ABPN)- GRID. Univ. de Antioquia, Colombia	20 min
11:30-11:50	Evaluación in vitro de la actividad antimicótica y antiviral de derivados de terpenyl-1,4-naphtho- y 1,4-anthracenedione	Vicky C. Roa-Linares	Línea Actividad Biológica de Productos Naturales (ABPN)- GRID. Univ. de Antioquia, Colombia	20 min
11:50-12:10	Actividad antimicótica y citotóxica de híbridos de la combretastatina A4	Verónica Tangarife	Línea Actividad Biológica de Productos Naturales (ABPN)- GRID. Univ. de Antioquia, Colombia	20 min
12:10-12:20	Preguntas de la sesión.	Todos los asistentes		10 min
12:20-12:30	Conclusiones y clausura	Dra. Liliana Betancur	Línea Actividad Biológica de Productos Naturales (ABPN)- GRID. Univ. de Antioquia, Colombia.	



Los productos naturales en la terapéutica del siglo XXI

Arturo San Feliciano-Martín

*Departamento de Química Farmacéutica. Grupo de Diseño y Obtención de Moléculas Bioactivas (DOMOBIO).
Universidad de Salamanca, España.*

Conferencia Magistral

Se realiza una revisión histórica simple del uso de las plantas medicinales y los productos naturales en la terapéutica y se analiza la evolución hacia el uso de sustancias naturales puras y sus derivados. Se considera la etapa desde la Antigüedad hasta el siglo XIX como una fase de observación empírica y de ensayo-error. El aislamiento de principios activos principales, como la morfina, a comienzos del siglo XIX determina la racionalidad del uso y el comienzo de la validación fármaco-toxicológica de las plantas medicinales y de los compuestos naturales bioactivos contenidos en sus extractos. La determinación estructural de los principios activos, llevada a cabo principalmente durante el siglo XX, conlleva la posibilidad de aplicación controlada de la química de transformación y de síntesis a los compuestos naturales. Se argumenta la necesidad de mejorar su bioactividad y su perfil farmacológico, mientras que se han de corregir los “defectos” representados por su toxicidad y sus reacciones adversas en el paciente, dando pie al nacimiento del diseño molecular como herramienta para la construcción de nuevos y mejores fármacos. El descubrimiento a lo largo del siglo pasado de nuevos compuestos naturales de gran importancia para la salud, como la penicilina, la estreptomina y otros antibióticos, sumado al progreso en las ciencias biológicas y más concretamente el de la Farmacología y la competencia y seguridad de la Química aplicada al desarrollo de nuevos medicamentos, han permitido alcanzar la situación actual, en el establecimiento de los mecanismos de acción, además de la constatación de la eficacia real de los fármacos y de la ausencia de efectos adversos importantes, constituyen condiciones fundamentales para el registro de un nuevo medicamento. Se examinan a continuación para las dos últimas décadas, los niveles de introducción de sustancias naturales, sus derivados y análogos, en la clínica y el mercado farmacéutico y se culmina con la presentación de los datos y novedades más recientes, para finalizar con la predicción - perspectiva sobre el papel relevante que los medicamentos de procedencia natural, van a continuar ostentando en el próximo futuro.

Agradecimientos. A la Universidad de Salamanca, España; por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas); y a la Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas (UdeA)

Búsqueda de fármacos antivirales por imagenología de células vivas

Juan C. Gallego-Gómez

*Viral Vector Core and Gene Therapy. Grupo de Neurociencias de Antioquia.
Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.*

Conferencia Magistral

Existen varios métodos sensibles y específicos para examinar candidatos antivirales in vitro, pero no siempre aportan datos sobre la arquitectura y funcionamiento celular adecuado. Por ello, es una alternativa la imagenología celular o el uso de sistemas/tecnologías para visualizar poblaciones de células, células individuales o estructuras subcelulares, combinado con las herramientas del análisis de imágenes cuyos datos cuantitativos, son la clave para probar la hipótesis mecanicista de procesos moleculares y celulares. Las células tienen una organización espacio-temporal muy compleja, requerida para ejecutar diversas funciones (detección, procesamiento y propagación de señales, movimientos, absorción de nutrientes y metabolitos, etc.). El éxito en todas esas complejas funciones, depende de la transferencia de información altamente dinámica, entre distintas regiones y compartimentos intracelulares. Pero todos esos eventos y compartimentos en células vivas eran totalmente invisibles, hasta el desarrollo de sensores/sondas fluorescentes, conjuntamente con las técnicas de imagenología de células vivas (**LCI**, *Live Cell Imaging*), que hace ahora posible complementar la investigación sobre la propagación de señales, en las células vivas con altas resoluciones espaciales y temporales. Se mostraron los resultados experimentales de Martínez-Gutiérrez et al., en el 2010, en donde se muestra que el bloqueo de un enclave molecular, con diversas funciones y actores celulares puede tener actividad antiviral específica, independientemente de otros blancos secundarios. Es el caso del bloqueo de la enzima HMG-CoA reductasa (Hidroximetil-glutaril coenzima A), implicada en la vía biosintética del mevalonato para la producción de colesterol, geranylgeraniol, farnesol, escualeno y dolicol, y que además, inhibe el ensamblaje del virus dengue (**DENV**), aun cuando su acción es pleiotrópica, porque participa en una serie de diversos procesos celulares. La bondad de las estatinas —drogas que bloquean la enzima HMG-CoA reductasa— como antivirales se ha evidenciado en recientes años, existiendo ya, ensayos clínicos con pacientes infectados con HIV, HCV y otros virus de alta prevalencia y patogenicidad. Nuestra estrategia para la búsqueda de fármacos anti-DENV, entre otras, es usar RNA interferente (**RNAi**), para identificar blancos celulares y moleculares eucariotas, esenciales en el ciclo replicativo del virus. Seleccionaremos tres genes para silenciar por RNAi: c-ABL (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*), CDK5 (*quinasa dependiente de ciclina 5*) y BACE1 (*beta-secretasa 1*), que al estar implicados en varias funciones celulares (supervivencia, autofagia, metabolismo de lípidos, reorganización del citoesqueleto y tráfico de vesículas) podrán ser rastreados por LCI; ya que tales mecanismos celulares son usados por el DENV.

Agradecimientos a Colciencias por los proyectos financiados (11150418079, 111540820511, 111545921525, 111554531592 y 111554531621).

Virus dengue y biología celular en la búsqueda de esperanzas terapéuticas

Juan C. Gallego-Gómez

Viral Vector Core and Gene Therapy. Grupo de Neurociencias de Antioquia. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Conferencia Magistral

Estudios evolutivos de otros grupos y nuestros, han revelado una diversidad genética del virus dengue (**DENV**) en aumento, lo que unido al hecho de que cepas naturales difieren entre sí en virulencia, por lo cual estaremos expuestos a virus con un rango expandido de propiedades patogénicas. Diversificación de genotipos y re-introducciones desde el continente asiático, han producido un complicado panorama evolutivo, en donde tenemos co-circulación de algunos genotipos distintos del mismo serotipo, orígenes polifiléticos de genotipos, y al final, una diversificación que hace cada día más difícil, enfrentarnos con vacunas que cubran ese amplio repertorio de variantes. Igualmente las drogas antivirales, que van dirigidas a genes o proteínas específicas virales, tampoco parecen ofrecer una buena alternativa por la alta tasa de mutación de los virus RNA, puesto que frecuentemente se seleccionan mutantes virales con resistencia a los fármacos. Resulta atractivo entonces buscar en las células hospederas, blancos celulares y moleculares modulables por fármacos, agentes o principios activos. Los genes celulares eucariotas al ser replicados por DNA polimerasas, no tienen las mismas tasas de mutación que los virus RNA. Recientemente, hemos encontrado que el citoesqueleto coordinadamente con sus efectores e interruptores moleculares (ROCK y Rho GTPasas) corriente arriba, y con cascadas de señalización de quinasas (PI3K y AKT), son todos actores funcionales en el ensamblaje del DENV. Hemos encontrado que bloqueando la isoprenilación de Rho GTPasas, usando lovastatina que inhibe la enzima HMG-CoA reductasa, en la biosíntesis del mevalonato, se produce alteración en el ensamblaje del DENV. Esta nueva aproximación (biología celular de la infección viral), considera a la célula como la unidad estructural y funcional de la infección, buscando por ello en tal correlato las explicaciones en la íntima relación virus-célula hospedera. Existen creencias científicas relacionadas con la especificidad de los blancos celulares/moleculares, que es importante ir erradicando porque nacen de la comunidad científica básica, quienes no están en la cotidianidad de los estudios de farmacocinética, especificidad tisular y mecanismos de acción de medicamentos. Nos referimos a la preocupación altamente difundida entre científicos básicos, que el bloqueo de quinasas o enzimas celulares con acciones maestras, las cuales tienen diversos blancos corriente abajo, tendrán efectos colaterales supuestamente por la multiplicidad de procesos implicados. Si ello fuera así el bloqueo producido por el tadalafil —enzima que está en casi todo el endotelio de la microvasculatura humana—, no presentaría un efecto tan específico en los cuerpos cavernos relacionados con la disfunción eréctil.

Agradecimientos a Colciencias por los proyectos financiados (11150418079, 111540820511, 111545921525, 111554531592 y 111554531621).

Del producto natural iberoamericano al candidato a fármaco

Arturo San Feliciano-Martín

*Departamento de Química Farmacéutica. Grupo de Diseño y Obtención de Moléculas Bioactivas (DOMOBIO).
Universidad de Salamanca, España.*

Conferencia Magistral

Se presenta el estudio de composición y bioactividad de un helecho andino, denominado cuti-cuti (*Notholaena nivea*, var. *nivea*. Fam. *Polypodiaceae*) con interés por su uso como antidiabética en la medicina tradicional peruana, llevado a cabo en colaboración de nuestro grupo con los de dos universidades peruanas. Además de llevar a cabo el estudio fitoquímico completo de su extracto, se identificaron los flavonoides antihiperlipémicos que validaban la utilidad terapéutica de la especie citada. Sobre el componente mayoritario, el ácido isonotholaénico, no antidiabético, se llevó a cabo una prospección de actividades antineoplásica, antiadrenérgica y antiparasitaria, que ha conducido al diseño y síntesis de numerosas sustancias con actividades diversas y generación de nuevas moléculas líderes en vasodilatación y ansiólisis, y al descubrimiento de nuevas moléculas líderes anti-plasmodio con potencia similar a cloroquina, leishmanicidas y más potentes que la pentamidina, y trypanocidas más potentes que benznidazol y violeta de genciana. A partir de podofilotoxina, reconocida como componente de otra especie venezolana, *Plumeria púdica* (Apocynaceae) se han diseñado y obtenido un conjunto de derivados sustituidos en la posición C-7, de naturaleza pinacólica, alquilidénica y alquímica, que han llegado a resultar más potentes que el modelo natural tanto en su potencia antineoplásica, como en su capacidad de inhibir la polimerización de la tubulina, la diana específica de este tipo de lignanos, determinada mediante citometría de flujo. También se pudo demostrar el mecanismo de la acción antimitótica, derivada de la interacción de los compuestos en el sitio de la colchicina, mediante ensayos de "binding" y desplazamiento reversible del ligando comercial MTC [2-methoxy-5-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-2,4,6-cycloheptatrien-1-one]. La investigación permitió descubrir un nuevo tipo de molécula líder, con potencia antitubulina de rango de concentración nM y más de un orden de magnitud superior a la de la podofilotoxina, lo que abre un campo de investigación hacia la síntesis y evaluación antineoplásica de una nueva serie de derivados. En resumen, en el estudio fitoquímico bioguiado sobre las dos especies iberoamericanas se consiguió aislar e identificar las sustancias responsables de sus respectivas actividades, se mejoraron las cualidades farmacológicas de una de ellas mediante modificaciones estructurales y, sobre el compuesto mayoritario inactivo de la otra especie, se consiguió inducir sintéticamente varios tipos de actividad farmacológica y utilidad quimioterápica inexistentes en el producto natural.

Agradecimientos. A la Universidad de Salamanca, España; por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas); y a la Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas (UdeA).

Retos y perspectivas de la biología química, una exitosa área multidisciplinaria de ciencias exactas y naturales

Vladimir V. Kouznetsov

*Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular. Facultad de Ciencias.
Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.*

Conferencia magistral

Introducción. Hace muchos años la Biología “se ha movido” desde el nivel descriptivo (fenomenológico) hasta el nivel molecular creando nuevas disciplinas (Biología estructural, Biología molecular) que ahora forman parte indiscutible y contribuyen al desarrollo de las ciencias naturales. Al profundizar los estudios sobre los sistemas vivos y sus procesos bioquímicos, surgió una necesidad de tener medios accesibles para poder perturbar estos sistemas y por ende, encontrar una nueva información más profunda y detallada sobre el funcionamiento de los sistemas vivos. Uno de estos estudios recién nacidos, involucra la intervención de las moléculas “pequeñas” en lugar de la intervención genética reconociéndose o denominándose como genética química o biología química. **Materiales y métodos.** Se discuten objetos, objetivos, métodos principales y las perspectivas de la biología química. Como un objetivo central de la biología química es aprovechar el poder de la química orgánica sintética para descubrir y aclarar las vías moleculares fundamentales en la biología celular, molecular y estructural, se necesitan métodos modernos de preparación de nuevas moléculas “pequeñas” que serán principales instrumentos en estos estudios. En esta charla se presta atención a los aspectos centrales de esta emergente área de las ciencias de la vida: el espacio químico, la librería de moléculas “pequeñas” y la sensibilización química (microensayos de moléculas “pequeñas”). El fin principal de la presente charla es estimular el interés a los jóvenes investigadores y estudiantes de las universidades de Colombia hacia la interfase química orgánica sintética–biológica. También se plantea el problema educativo de la interfase entre química y biología, tratando de responder por qué y cómo educar a los futuros biólogos químicos.

Agradecimientos. El LQOBio agradece por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

La citometría de flujo como herramienta en el análisis de las esperanzas basadas en productos naturales potencialmente bioactivos

Mauricio Rojas-López

*Unidad de Citometría de Flujo y Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética.
Sede de Investigación Universitaria (SIU). Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.*

Conferencia Magistral

Si usted quiere hacer una disección profunda de lo que está pasando con las células o quiere analizar grandes números de poblaciones celulares en pocos segundos después de exponerlas a los productos naturales promisorios o después de infectarlas, la citometría de flujo le ofrece una de las más sensibles y específicas herramientas en el análisis a nivel de una sola célula. La citometría de flujo puede ser el complemento fundamental para análisis basados en conjugados fluorescentes, sean estos anticuerpos, sondas dirigidas a organelas específicas, ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos. En la actualidad es posible hacerlo de manera separada o integrando en unos pocos pasos el análisis simultáneo de varios parámetros en las mismas células. Dentro de los varios procedimientos establecidos en nuestra Unidad, en el marco de proyectos financiados por COLCIENCIAS y la Universidad de Antioquia y apoyados por distintos grupos de investigación, hemos logrado analizar efectos sobre la diferenciación de monocitos a macrófagos, separar electromagnéticamente diversas subpoblaciones celulares con alta pureza para posteriores análisis moleculares y celulares. Analizamos los efectos sobre el ciclo celular y la proliferación, el potencial daño sobre las mitocondrias, el tipo de muerte, la movilización de calcio y otros iones, la capacidad fagocítica, el estrés oxidativo y el reductivo; la expresión de marcadores que definen un acervo celular desde el punto de vista de su función y fenotipo. Muchos de estos análisis no solamente se hacen en células eucarióticas, también en protoplastos vegetales, levaduras, virus, analitos, productos celulares solubles que se atrapan en esferas, etcétera. Desde el punto de vista de nuestra Unidad, consideramos que nuestra misión y vocación están encaminadas a apoyar proyectos de investigación básica y aplicada en los cuales se quieran hacer análisis finos y robustos de diversos efectos sobre una sola célula.

Agradecimientos. Por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

¿Qué hay de nuevo en la evaluación de moléculas con actividad biológica-combretastatinas?

Liliana A. Betancur-Galvis

Grupo de Investigación Dermatológica (GRID). Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Conferencia Magistral

En las últimas dos décadas han surgido tecnologías novedosas para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que están siendo incorporadas como práctica común a nivel de la industria farmacéutica. Una de ellas es la evaluación biológica de un gran número de moléculas en corto tiempo, llamado "Cribado de Alto Rendimiento" o *High-Throughput Screening (HTS)*. Para iniciar un programa HTS, se requiere contar con una mínima biblioteca química, además, tener la posibilidad de realizar síntesis dirigida, con el fin de obtener moléculas más activas. Por otro lado es imperativo estar continuamente renovando la biblioteca con nuevos esqueletos carbonados activos, los cuales, en su mayoría, han resultado de los estudios

realizados en productos naturales de plantas reportadas con alguna información etnofarmacológica. En cuanto a las estrategias para la búsqueda de moléculas y nuevos blancos antivirales, dilucidar mecanismos que permiten a su vez encontrar elementos comunes en la forma como virus DNA y RNA infecta la célula, es una aproximación lógica que acortaría el tiempo requerido para el desarrollo de nuevos medicamentos antivirales. En los recientes estudios realizados por la línea ABPN, del grupo **GRID**, se demostró que derivados e híbridos fusionados del ácido gálico, que conllevan a la estructuración de un núcleo carbonado derivado de la combretastatina —agente citotóxico que actúa como inhibidor de la polimerización de la tubulina—, muestran tanto actividad antitumoral como anti-herpética. La actividad anti-herpes que ejercen inhibidores de microtúbulos, puede deberse en parte, a la inhibición del reordenamiento del citoesqueleto que los virus inducen durante su infección, y deberían ser objeto de estudio para otros virus, entre estos, flavivirus tales como el virus dengue. Finalmente, para la evaluación de la actividad antiviral in vitro de virus que requieren largos periodos de incubación se están implementando métodos por HTS que ofrecen sistemas basados en replicones, y virus recombinantes, que reducen el tiempo de la evaluación.

Agradecimientos. Por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

La patentabilidad de compuestos naturales y derivados

Arturo San Feliciano-Martín

*Departamento de Química Farmacéutica. Grupo de Diseño y Obtención de Moléculas Bioactivas (DOMOBIO).
Universidad de Salamanca, España.*

Conferencia Magistral

La naturaleza en sí misma y los bienes que directamente nos proporciona no son patentables, aunque se puedan diseñar, organizar y poner en marcha procesos productivos basados en ellos y comercializarlos posteriormente con los beneficios que su venta pueda proporcionar. Sin embargo, cuando esos bienes no son directamente obtenibles de la naturaleza o, aun siéndolo, precisan de una manipulación o un tratamiento específico que los transforma en productos más eficaces como medicamentos o alimentos, o que sirva para asociarles justificadamente una nueva actividad o una nueva utilidad, los productos derivados de esos tratamientos pueden llegar a ser patentables. En esta presentación se analizan las posibilidades de alcanzar la protección legal para diversas materias naturales bioactivas obtenidas de plantas medicinales u otros organismos, en virtud de las manipulaciones o tratamientos que se precise aplicar para potenciar su utilidad o definir un uso nuevo. Así mismo, se analizan las posibilidades de patentar los derivados semisintéticos obtenidos a partir de compuestos naturales y los análogos estructurales que puedan obtenerse por síntesis total, en caso de que mejoren las propiedades del producto original e incorporen modificaciones estructurales apreciables a juicio del evaluador experto. La presentación se ilustra con ejemplos reales de protecciones legales alcanzadas para algunas sustancias obtenidas por el grupo DOMOBIO-USAL. Se presentan ejemplos de patentes internacionales aprobadas de invención o innovación que demuestran la posibilidad de proteger la fracción bioactiva útil de un extracto natural que, en formato global, ya se encontraba autorizado para un uso terapéutico definido. También se presentan ejemplos de patentes reconocidas para sustancias

derivadas de compuestos bioactivos ya establecidos, y de otras sustancias estructuralmente relacionadas con modelos naturales y generadas mediante diseño y síntesis total, una vez demostrada su eficacia y utilidad terapéutica, mediante los procesos de bioevaluación apropiados e incluyendo los estudios de ausencia de toxicidad apreciable. Finalmente, se presenta y analiza la posibilidad de obtener la protección para una nueva utilidad terapéutica en el caso de un fármaco en uso clínico muy prolongado para otras patologías.

Agradecimientos. A la Universidad de Salamanca, España; por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas); y a la Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas (UdeA).

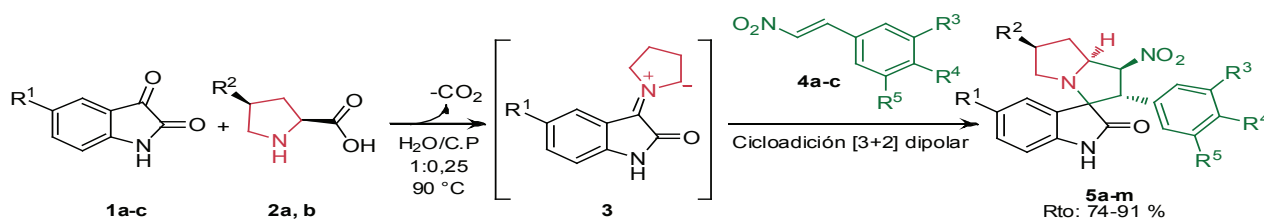
Modelo de pez cebra y pequeñas moléculas heterocíclicas actualidades y futuro

Carlos E. Puerto-Galvis y Vladimir V. Kouznetsov

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Universidad Industrial de Santander, Cra 27 Calle 9, A.A. 687, Bucaramanga, Colombia.

Introducción. En la actualidad el diseño de nuevas estrategias de síntesis que permitan potencializar los efectos biológicos de los fármacos conocidos, se centra en la preparación de híbridos moleculares a partir de las principales unidades farmacóforas de derivados naturales y sintéticos reconocidos. Iniciado el camino hacia el desarrollo de un fármaco con el diseño y la preparación de nuevas librerías de compuestos, la evaluación biológica de estos productos representa nuevos retos para la química medicinal al desarrollar nuevas técnicas que disminuyan los tiempos de análisis y costos, sin afectar la confiabilidad y reproducibilidad de los datos. Surge así el modelo del pez cebra (*Danio rerio*), especie que al poseer una alta homología genética con el hombre permite evaluar los procesos ADME-Tox sobre un sistema in vivo y correlacionarlos con los mismos procesos biológicos en el hombre. **Objetivo.** Profundizar en el desarrollo de cicloadición [3+2] dipolar en la síntesis de híbridos moleculares con los fragmentos: pirrolizidina, isatina y combretastatina A4 y su evaluación biológica empleando el modelo del pez cebra. **Metodología.** Haciendo uso de iluros de azometino **3**, generados in situ tras la condensación de derivados de la isatina **1** con L-prolina **2**, y dipolarofilos pobres como los β -nitroestirenos **4a-c** bajo condiciones de química verde se preparó una librería de pequeñas moléculas heterocíclicas **5a-m** (esquema 1). Se emplearon los embriones del pez cebra después de su fertilización (hpf) como objetos de estudio (dianas) de las moléculas sintetizadas para estudiar los cambios fenotípicos inducidos por moléculas **5a-m** sobre los principales órganos durante el desarrollo del pez. **Resultados.** Todos los compuestos sintetizados **5a-m** fueron obtenidos en buenos rendimientos y se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja (**IR**) y de resonancia magnética nuclear (experimentos ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HSQC). Los ensayos preliminares sobre los embriones del pez cebra revelaron una leve toxicidad de los compuestos **5a-m** a las concentraciones evaluadas (1-200 μM), afectando negativamente el desarrollo normal de los embriones (figura 1).

Agradecimientos. El LQOBio agradece por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).



Esquema 1: Síntesis de las nitropirrolizinas **5a-m** como híbridos moleculares

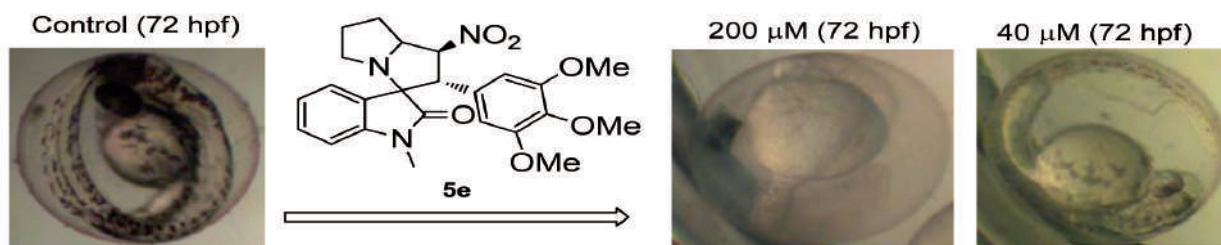


Figura 1 . Embriones de pez cebra tratados con el compuesto **5e** a 200 μM y 40 μM

Nuevas librerías de tetrahydroquinolinas funcionalizadas como agentes antivirales y antitumorales

Diego Merchán-Arenas y Vladimir V. Kouznetsov

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Universidad Industrial de Santander, Cra 27 calle 9, Bucaramanga, Colombia.

Introducción. Los alcaloides quinolínicos y tetrahydroquinolínicos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y presentan gran variedad de actividades biológicas como antibióticos, anticolinérgicos, antivirales, antiparasitarios y antitumorales. Teniendo como inspiración los alcaloides naturales, se han diseñado diversidad de (tetrahydro)quinolinas igualmente activas in vitro e in vivo, su importancia, en especial como antitumorales y antivirales, ha llevado a la obtención de compuestos líderes cabeza de serie que presentan características estructurales comunes. Algunos motivos sulfonamida, guayacoílo, imidazoílo y esqueletos rígidos poliaromáticos, son parte del mapa estructural de las (tetrahydro)quinolinas activas contra líneas celulares tumorales y el virus VIH (figura). **Materiales y métodos.** Debido a la necesidad de obtener este sistema nitrogenado, se empleó la reacción de cicloadición [4+2], reacción de imino Diels-Alder como la herramienta más poderosa para acceder al anillo de la (tetrahydro)quinolina y su diversificación. Asimismo, por medio de una oxidación de la THQ se logró obtener el anillo quinolínic. Se sintetizaron una librería de 180 moléculas nuevas con el núcleo tetrahydro(quinolínico) aplicando la metodología *diversity oriented synthesis* (**DOS**). Éstas han presentado actividades contra virus, cáncer de mama y parásitos. De igual forma se han adelantado estudios de relación estructura actividad (**SAR**) y sus propiedades antitumorales están relacionados con la inhibición a topoisomerasas (topo I y II), intercalación del ADN e inhibición de enzimas como la timidilato sintasa (activa en células tumorales) (figura). En el caso de los antivirales, su actividad es asociada a la inhibición de factores de transcripción (sp1).

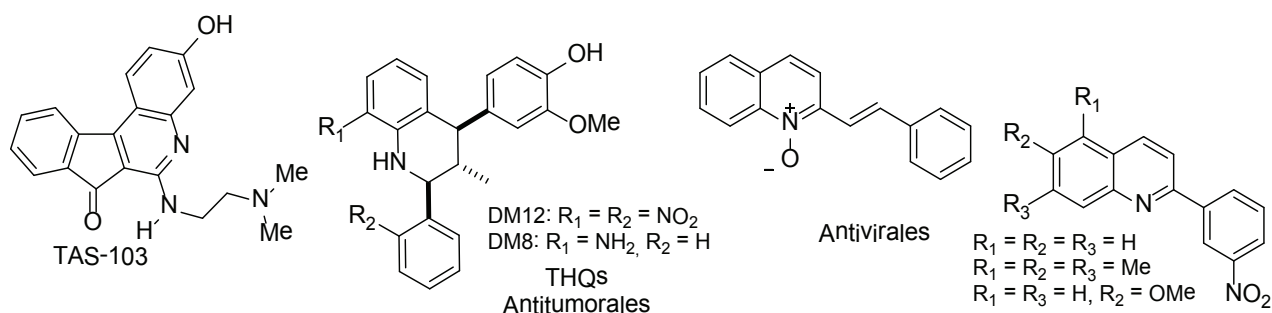


Figura. (Tetrahydro) quinolinas sintéticas con actividad antiviral y antitumoral

Agradecimientos. El LQOBio agradece por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

Evaluación de la actividad antiherpética in vitro de moléculas híbridas de la combretastatina A4 y diterpenos

Lee S. Agudelo-Gómez¹, Yaneth Miranda-Brand¹, David Pérez-Guaita², Miguel A. González-Cardenete², Liliana A. Betancur-Galvis¹

¹ Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Dermatológica.

² Universidad de Valencia, Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química.

Introducción. Las combretastatinas son principios activos aislados de la corteza del árbol *Combretum caffrum*. La combretastatina A-4 (llamada **CA-4**), es un agente citotóxico que actúa como inhibidor de la polimerización de la tubulina. Recientemente, nuevos derivados de la CA-4 han evidenciado causar detención del ciclo celular. Los herpes simplex virus 1 (HHV-1) y 2 (HHV-2), son virus persistentes y ejercen latencia en neuronas sensoriales, característica clínicamente importante en infecciones de: neonatos, pacientes trasplantados e inmunocomprometidos. La presencia de cepas HHV-resistentes a aciclovir con una prevalencia del 4 al 7%, complican el manejo a nivel clínico. Asimismo, en pacientes con trasplante de médula ósea, se ha observado resistencia al aciclovir con cifras entre el 14 y 30%. **Objetivo.** Evaluar la actividad anti HHV-1 y HHV-2 in vitro de moléculas híbridas derivadas de CA-4 y diterpenos. **Materiales y métodos.** La evaluación in vitro de la actividad anti-herpética de los derivados hemisintéticos se realizó mediante la técnica de titulación del punto final (**EPTT**), en células Vero infectadas con una dosis infecciosa cultivo celular 50% (**1DICC₅₀**) de HHV-1 y HHV-2. **Resultados.** Los diterpenos, CA-4s, e híbridos evaluados presentaron mayor actividad frente a HHV-2 que para HHV-1. El labdadienedial y la CA-4 redujeron 100 veces (R_f de 1×10^2) la carga viral de 1DICC₅₀ de HHV-2 en concentraciones $\leq 25 \mu\text{g}/\text{mL}$. El híbrido de síntesis entre el labdadienedial y la CA-4 redujo también 100 veces la carga viral de 1DICC₅₀ de HHV-2 en concentraciones menores que las cabezas de serie ($3,125 \mu\text{g}/\text{mL}$). Los controles positivos, sulfato de heparina y aciclovir, redujeron el título viral con valores de R_f , en orden, de 1×10^2 y 1×10^4 , respectivamente.

Agradecimientos. Por los recursos económicos a la UdeA-CODI mediana cuantía N.º 2515; por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas); y al *Programa enlaza mundos* de la Alcaldía de Medellín.

Actividad citotóxica de híbridos de la combretastatina A4

Julieth Correa-Royero¹, Carlos Puerto³, Vladimir Kouznetsov³, Mauricio Rojas-López², Liliana Betancur-Galvis¹

¹ Grupo de Investigación Dermatológica, Universidad de Antioquia, Colombia;

² Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Colombia;

³ Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Introducción. Algunos compuestos que dañan microtúbulos como vinblastina y taxol, se utilizan en la quimioterapia del cáncer, pero estos presentan alta toxicidad, que ha limitado la administración de la dosis efectiva. Adicionalmente, se ha presentado resistencia a algunos de estos compuestos, lo que ha estimulado la búsqueda de nuevas moléculas efectivas y menos tóxicas. Entre estas nuevas moléculas se encuentran las combretastatinas —un grupo de compuestos aislados del árbol *Combretum caffrum*—, donde la combretastatina A4 ha presentado mayor citotoxicidad y ha sido tomada como referencia para el diseño de nuevos derivados sintéticos. Se ha demostrado que esta molécula, inhibe la polimerización de tubulina e induce apoptosis en células H460, a través de la translocación de la proteína Bim a mitocondria y activación de caspasa 3. Por otro lado, hace algunos años se ha considerado que en el caso de la quimioterapia, podría ser ideal que el tipo de muerte fuera por apoptosis inmunogénica. Algunos estudios muestran que los compuestos capaces de inducir apoptosis previa exposición de calreticulina, estimulan la absorción de los cuerpos apoptóticos y la presentación de antígenos correspondientes por las células dendríticas, favoreciendo de este modo el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa. **Objetivo.** Identificar moléculas híbridas de la combretastatina A4 activas y selectivas con capacidad para regular blancos de acción antitumorales. **Metodología.** La citotoxicidad en las células tumorales HeLa, Jurkat y HepG2 versus células no tumorales Vero, se realizará mediante MTT. El potencial mitocondrial, la integridad de membrana, la exposición de calreticulina, el contenido relativo de DNA y distribución en el ciclo celular, se realizará por citometría de flujo. **Resultados esperados.** Identificar moléculas activas que presenten una citotoxicidad selectiva hacia células tumorales y sean inmunogénicas.

Agradecimientos. Por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

Evaluación in vitro de la actividad antimicótica y antiviral de derivados de terpenil-1,4-nafto- y 1,4-antracenediona

Vicky C. Roa-Linares¹, Verónica Tangarife-Castaño¹, Bibiana Zapata¹, Ana C. Mesa- Arango¹, Liliana A. Betancur-Galvis¹, Arturo San Feliciano²

¹ Grupo de Investigación Dermatológica. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, CIETUS. Campus Unamuno. 37007-Salamanca, España.

Introducción. El marcado incremento de la infecciones a nivel mucocutáneo por agentes micóticos como *Candida albicans*, *C. krusei*, *Fusarium oxysporum*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y los virus del herpes simplex, HHV-1 y HHV-2; así como la resistencia que estos presentan a los tratamientos de uso rutinario, los cuales provocan gran variedad de efectos adversos en los pacientes, ha llevado a indagar sobre nuevas alternativas terapéuticas con base en compuestos de origen natural, que exhiban mecanismos de acción alternos a los medicamentos de uso actual. Las quinonas y sus derivados (Naftoquinonas y Antracenedionas), son compuestos aromáticos polihidroxilados de origen natural que han mostrado un amplio espectro de actividad biológica, capaces de inducir la muerte celular en diferentes líneas tumorales, mediante un mecanismo que conlleva la caída del potencial de membrana mitocondrial. **Objetivo.** Encontrar nuevos compuestos de origen natural y evaluar su posible mecanismo de acción, como alternativa terapéutica frente a agentes micóticos y virales, causales de enfermedad mucocutánea. **Metodología.** La actividad antimicótica y antiviral in vitro se evaluó según lo descrito en el protocolo M38-A y la técnica de Titulación de punto final, respectivamente. La actividad citotóxica se evaluará mediante la técnica del MTT y se calculará el índice de selectividad (IS); el mecanismo de acción del compuesto promisorio se evaluará por determinación de la caída de potencial mitocondrial por Citometría de flujo. **Resultados.** Las quinonas se consideraron activas a una concentración $\leq 32 \mu\text{g/ml}$. Un total de 36 muestras fueron evaluadas, el 36 y 42% mostraron actividad antimicótica y antiviral, respectivamente. El compuesto más activo para ambos casos fue S3 (1,4-antracenediona) en un rango de concentración de 2.0-20.16 $\mu\text{g/ml}$, frente a todas las especies de hongos y 6,25 $\mu\text{g/ml}$ frente a HHV-1. Este y otros compuestos activos serán seleccionados para determinar el IS y su posible mecanismo de acción.

Agradecimientos. Por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-245-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

Actividad antimicótica y citotóxica de híbridos de la combretastatina A4

Verónica Tangarife-Castaño¹, Bibiana Zapata¹, Liliana A. Betancur-Galvis¹, Miguel A. González²;
Ana C. Mesa-Arango¹.

¹ Grupo de Investigación Dermatológica. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna.
Universidad de Antioquia. Medellín (Antioquia), Colombia.

² Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia. Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot (Valencia), España.

Introducción. El estudio de la actividad biológica de derivados de plantas como fuente de nuevos antifúngicos ha sido de gran interés. La actividad biológica de *Combretum caffrum*, cuyos componentes principales son las combretastatinas, ha sido previamente demostrada. Se evaluó la actividad de la combretastatina A4 (CA4), pirogalol, ácido gálico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico y tres híbridos de combretastatina sobre *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *Candida parapsilosis*, *C. krusei*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Fusarium oxysporum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum*. **Materiales y métodos.** Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) siguiendo las técnicas EUCAST para las especies de *Candida* y M38-A para los hongos filamentosos. Las moléculas se evaluaron entre 6,25 y 100 µg/ml. La actividad citotóxica se evaluó sobre la línea celular Vero por la técnica MTT y se calculó la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) y el índice de selectividad (IS). **Resultados.** La CA4 y el pirogalol fueron activos sobre *A. fumigatus* (CMI 50 y 396,9 µg/ml, respectivamente), *T. rubrum* (CMI 19,8 y 25 µg/ml, respectivamente) y *T. mentagrophytes* (CMI 15,8 y 25 µg/ml, respectivamente); el ácido gálico sobre los dermatofitos (rango de CMI 39,69-50 µg/ml) mientras que el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico no mostró actividad sobre ningún hongo. Dos híbridos de combretastatina fueron activos, siendo el híbrido de combretastatina-furano el de mayor actividad sobre *A. fumigatus*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y *A. terreus* (CMI 19,8, 15,7, 15,8 y 63,0 µg/ml, respectivamente), no fue citotóxico sobre células Vero (IC₅₀ > 4) y demostró ser selectivo (IS > 1). Estos hallazgos demuestran que los híbridos de combretastatinas tienen un efecto antimicótico de amplio espectro y podrían ser utilizados para el desarrollo de nuevos antifúngicos, menos tóxicos y más efectivos.

Agradecimientos. Al Ministerio Español de Ciencia y Educación, financiación “Ramón y Cajal”, a la Generalitat Valenciana (proyecto GV/2007/007); a la Universidad de Antioquia; y por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

Primer Simposio:

Grupo de Investigación Dermatológica (*GRID*), Universidad de Antioquia

Medellín (Antioquia), Colombia

Índice de autores

Agudelo-Gómez, Lee S.	128	Miranda-Brand, Yaneth	128
Betancur Galvis, Liliana A.	124, 128, 129, 130, 131	Pérez-Guaita, David	128
Correa-Royero, Julieth	129	Puerto-Galvis, Carlos E.	126, 129
Gallego-Gómez, Juan Carlos	120, 121	Roa-Linares, Vicky C.	130
González-Cardenete, Miguel A.	128, 131	Rojas-López, Mauricio	123, 129
Kouznetsov, Vladimir V.	123, 126, 127, 129	San Feliciano-Martín, Arturo	119, 122, 125, 130
Merchán-Arenas, Diego	127	Tangarife-Castaño, Verónica	130, 131
Mesa-Arango, Ana C.	130, 131	Zapata, Bibiana	130, 131