

Asignatura: *Química Farmacológica*

Carreras: Licenciatura en Ciencias Biológicas/Licenciatura en Ciencias Químicas/Posgrado
Aclaración: Debido a la emergencia nacional la materia se dictará en modalidad 100% a distancia

Duración de la asignatura (en semanas)	16
-----------------------------------------------	-----------

ACTIVIDAD	Horas semanales	Número de semanas	Horas totales
Teóricas	4	10	40
Trabajos prácticos a distancia	26	3	26
Laboratorios	Se ofrecerá en forma optativa una pasantía en los laboratorios de investigación en fecha a confirmar durante 2021		
Seminarios	6	9	54
Carga horaria semanal	10		
Carga horaria total:	120		

Asignaturas correlativas:	<u>Química Biológica</u>
Forma de Evaluación:	2 parciales (modalidad a distancia, oral) + 1 trabajo final. Promoción 8 puntos

OBJETIVOS

Que los estudiantes adquieran conocimientos de Farmacología general enfocados a comprender las bases bioquímicas, celulares y moleculares de la acción de mediadores químicos y fármacos en órganos y sistemas y conocer tópicos de química farmacológica en lo que respecta a la validación de nuevos blancos y la relación estructura-actividad para el diseño de nuevos medicamentos.

CONTENIDOS MÍNIMOS

Principios generales de Farmacología. Principios de Farmacología clínica y desarrollo de nuevos medicamentos. Fases del desarrollo de medicamentos. Aspectos éticos y regulación de su estudio y comercialización. 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. Mecanismos de inhibición enzimática por fármacos. Reacciones adversas a fármacos. Tipos y mecanismos. Variación poblacional del efecto de drogas. Farmacogenética. Factores fisicoquímicos asociados al pasaje a través de membranas. Atrapamiento iónico. Absorción. Biotransformación. Parámetros farmacocinéticos. Cinéticas de eliminación y de acumulación. Modelos. Sistemas de transporte de drogas y drogas

que interactúan con proteínas transportadoras. Formas farmacéuticas modernas. Bases bioquímicas, celulares y moleculares de la acción de fármacos en órganos y sistemas. Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. Antimetabolitos, análogos de bases, antimicóticos y anticuerpos monoclonales. Introducción a la Farmacología del proceso inflamatorio. Blancos moleculares en uso y potenciales. Antiinflamatorios no esteroides, glucocorticoides, inmunosupresores y fármacos alternativos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas. Farmacodinamia de drogas con acción en el sistema nervioso autónomo. Fármacos con acción en el sistema nervioso central. Mecanismos de tolerancia y farmacodependencia. Identificación de blancos y desarrollo de drogas para trastornos de la función vascular. Bases bioquímicas y celulares de las interacciones farmacológicas. Tópicos de química farmacológica. 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.

PROGRAMA ANALÍTICO

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

1. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª Edición. McGraw Hill. 2012.
2. B.G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica. 13ª Edición. McGrawHill. 2016.
3. H.P. Rang, M.M. Dale. Farmacología. Elsevier. 8a Edición 2016.
4. Crawley JN. What's Wrong With My Mouse? Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout Mice, 2nd ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2007.
5. 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/>
6. 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/>
7. Artículos publicados y Editoriales en revistas especializadas en Farmacología y Medicina
8. Resoluciones y Publicaciones de las Agencias Regulatorias ANMAT, FDA, EMA
9. Publicaciones de Organismos Internacionales de Salud (OMS, OPS)

Profesores/as a cargo: Adali Pecci; Claudia Pérez Leirós; Rosana Ramhorst; Flavia Eugenia Saravia

CONTENIDOS DESGLOSADOS

a) Clases de Problemas:

Se describen en Clase de Seminarios, están incorporados los problemas ahí.

b) Prácticos de Laboratorio modalidad virtual:

Trabajo práctico de Farmacodinamia (FD) (se modificó para su dictado a distancia): Se trabajará con resultados obtenidos de cursadas anteriores. Se realizan curvas Concentración vs. Respuesta del antineoplásico Doxorubicina, en presencia de distintos agentes a fin de evaluar posibles interacciones farmacológicas. Se determina proliferación celular mediante la técnica de MTT en cultivo de células.

Práctico Seco: Farmacodinamia/Farmacocinética (FD/FC): Se caracteriza la actividad antagonista de distintas drogas mediante el análisis de resultados de ensayos de unión y FD. Se calculan los distintos parámetros utilizando programas de análisis de datos.

Trabajo Práctico de acción de Glucocorticoides (se modificó para su dictado a distancia): Se trabajará con resultados obtenidos de cursadas anteriores. Se ensaya la capacidad de distintos esteroides de inducir la actividad glucocorticoide mediante ensayo de actividad del gen reportero Luciferasa, en una línea celular derivada de epitelio mamario humano que expresa en forma estable luciferasa bajo el control del promotor del virus de tumor mamario de ratón (MMTV) que responde a glucocorticoides. Paralelamente se evalúa la capacidad de los distintos esteroides de estimular la translocación del receptor de glucocorticoides de citoplasma a núcleo. El ensayo se realiza en una línea celular que expresa el receptor de glucocorticoides fusionado a la proteína GFP.

Práctico Seco: El receptor de glucocorticoides y análogos esteroidales. Interacciones droga-receptor y mecanismo molecular de acción. Se utiliza el programa VDM para analizar estructuras cristalinas del receptor de glucocorticoides e investigar las diferentes conformaciones que explora

cuando uno de los diferentes ligandos. Se ejercitan los siguientes conceptos: Interacción droga-receptor, modo de unión al ligando, Relación estructura-actividad y Bases Moleculares de Acción.

Práctico Seco: Evaluación de potencia de un fármaco antidepressivo en roedores. Se emplea la prueba de natación forzada en ratones, cuantificando en los videos el tiempo de inmovilidad, en sumatoria de segundos. Esta prueba permite evaluar la potencia de un fármaco antidepressivo, analizando el comportamiento de los ratones en un cilindro conteniendo agua, situación considerada hostil y de la que el roedor intenta nadar y salir de la misma. Se evaluarán dos condiciones experimentales distintas.

c) Seminarios:

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

Desarrollo de fármacos: Se analizan 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.

Farmacología Clínica: Se discute 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 analiza 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. Se aborda a partir de resultados de distintos trabajos.

Modificaciones estructurales y farmacéuticas: Se analiza como mínimas modificaciones de grupos funcionales de una molécula farmacológicamente activa permite mejorar la biodisponibilidad y caracterizar y validar el blanco de acción.

Drogas con acción vascular: Se analiza el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que constituye uno de los primeros ejemplos de estrategia de desarrollo de fármacos mediante diseño racional a partir de la estructura química del blanco. Se discute 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, antimetabólicos y anticuerpos contra marcadores de células inmunes. Se hace especial énfasis en el desarrollo de las moléculas y los mecanismos de acción.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se resumen los métodos más aceptados para ensayar la FD y FC de AINES y se comenta acerca de la normativa regulatoria en el desarrollo de nuevos AINES.

Glucocorticoides: Se discute la estrategia de disociar las dos actividades moleculares de los glucocorticoides: la transactivación y la trans-represión para el diseño racional de nuevos glucocorticoides que permitan disociar efectos deseados de no deseados con el objetivo de generar drogas con mejor índice terapéutico.

Otros inflamatorios. Medicamentos Biológicos: Se analizan aspectos farmacocinéticos, mecanismos de algunas interacciones farmacológicas y de reacciones adversas. Además, se utilizan prospectos de varios de estos medicamentos para analizar la información y las fuentes de dicha información.

Drogas con acción en SNA: Se trabaja sobre las primeras publicaciones de la caracterización farmacológica de receptores beta adrenérgicos y se calculan los distintos parámetros FD.

d) Teóricos:

Principios generales de farmacología y química farmacológica.

Aspectos éticos y regulación del desarrollo y comercialización de medicamentos.

Farmacodinamia.

Farmacocinética.

Efectos adversos e interacciones farmacológicas.

Validación de blancos. Efectos de modificaciones estructurales y farmacéuticas.

Farmacología de la función renal y vascular.

Quimioterápicos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Anti-inflamatorios no esteroides.

Glucocorticoides.

Inmunofarmacología: Otros antiinflamatorios. Nuevos blancos. Medicamentos Biológicos.

Relación estructura-actividad para el diseño de drogas.

Drogas con acción en el sistema nervioso autónomo (SNA).

Drogas con acción en el sistema nervioso central (SNC).

Farmacología de las drogas de abuso.

Nuevas tecnologías aplicadas al desarrollo de nuevos fármacos.

ANEXO II
Cronograma

Materia optativa de grado para alumnos de Química y Biología y de posgrado para graduados de Química, Biología, Biotecnología, Medicina, Bioquímica y afines.

16 semanas de duración, 120 horas, segundo cuatrimestre.

Materias correlativas: Química Biológica. Modalidad: promocional con 8 (ocho) puntos.

Organización:

Clases teórico-prácticas: 20 clases teóricas de 2 h, 18 seminarios de 3 h

Trabajos Prácticos: 3 TP (26 h).

Seminario final: presentación oral por grupos de alumnos (4 h).

Evaluaciones: 2 parciales, examen final y seminario final

Martes y Jueves de 14.00 a 19.00 h

Sem. del	Día	Tema/Actividad	Tema/Actividad
31/8	01/9	Presentación de la materia. Principios generales de farmacología y química farmacológica. Aspectos éticos y regulación del desarrollo y comercialización de medicamentos	Organización y Guía General -
	03/9	Farmacología Clínica	Seminario 1 Desarrollo de fármacos
07/9	08/9	Desarrollo y Farmacología Clínica aplicada a Covid-19	Seminario 2 Farmacología Clínica
	10/9	Farmacodinamia (FD) I	Seminario 3 Farmacología Clínica aplicada a Covid-19
14/9	15/9	Farmacodinamia II	Seminario 4 FD
	17/9	Farmacocinética I	Seminario 5 FD (continuación)
21/9	22/9	Farmacocinética II	Seminario 6 FC I
	24/9	Efectos adversos e interacciones farmacológicas	Seminario 7 FC II
28/9	29/9	Validación de blancos. Efectos de modificaciones estructurales y farmacéuticas	Seminario 8 Efectos adversos e interacciones farmacológicas
	01/10	Seminario 9 Modificaciones estructurales y farmacéuticas Explicación TP FD	
05/10	06/10	TP de FD	

		Explicación del TP FC	
	08/10	TP de FC	
12/10	13/10	TP seco FD/FC	
		Simulación ADME	
	15/10	Informes y Conclusiones de TPs	
19/10	20/10	Consultas Primer Parcial	
	22/10	Primer Parcial	
26/10	27/10	Drogas con acción en el sistema nervioso autónomo (SNA)	Seminario 10 Drogas con acción en SNA
	29/10	Drogas con acción en SNC	Seminario 11 Drogas con acción en SNC
02/11	03/11	Farmacología de las drogas de abuso	TP seco SNC
	55/11	Anti-inflamatorios no esteroides	Seminario 12 AINEs
09/11	10/11	Inmunofarmacología: Otros antiinflamatorios. Medicamentos Biológicos	Seminario 13 Otros antiinflamatorios. Medicamentos Biológicos
	12/11	Glucocorticoides	Seminario 14 Glucocorticoides
16/11	17/11	Quimioterápicos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas	Seminario 15 Antineoplásicos
	19/11	Farmacología de la función renal y vascular	Seminario 16 Drogas con acción vascular
23/11	24/11	Relación estructura actividad para el diseño de drogas Nuevos blancos.	Explicación TP seco modelado
	26/11	TP seco modelado	
30/11	01/12	Nuevas tecnologías aplicadas al desarrollo	Seminario 17 Nuevas Tecnología - Bioinformática aplicada al diseño de fármacos
	03/12	Consultas Segundo Parcial	

7/12	08/12	Segundo Parcial
	10/12	Presentación de Seminario Final por los alumnos
14/12	15/12	Presentación de Seminario Final por los alumnos
	17/12	Recuperatorios
