



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE
MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**



**Perfil proteómico del suero de jóvenes varones universitarios antes y
después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*.**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGIA-
MICROBIOLOGÍA - PARASITOLOGÍA.**

AUTOR

Br. César Augusto Peña Llontop

ASESOR

Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio

**Lambayeque, Perú
2022**

Perfil proteómico del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*.

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGIA-
MICROBIOLOGÍA - PARASITOLOGÍA.**

Aprobada por:

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
PRESIDENTA



Dra. Ana María del Socorro Vásquez Del Castillo
SECRETARIA



Lic. Julio César Silva Estela
VOCAL



Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio
ASESOR



**Lambayeque, Perú
2022**

DEDICATORIA

La concepción de esta tesis, está dedicada principalmente, a Dios, artífice de mis éxitos y origen de mi amor, quien me brindó fortaleza y sensatez para continuar día a día, a mis padres y hermano, quienes han velado por mi salud, integridad y educación, siendo mi punto de apoyo para seguir adelante, y a mi comunidad. Aunque se presenten adversidades, prometo que mantendré mi corazón ardiendo, seguiré avanzando para cumplir mis objetivos, así como también darle valor y nobleza a mi vida.

Con amor y gran estima

César Peña

AGRADECIMIENTO

Doy las gracias a todas las personas que de cierta manera formaron parte para la culminación de este trabajo, quienes con su ayuda, aliento y paciencia me permitieron lograr este objetivo, especialmente a mis padres que estuvieron día a día dándome su apoyo, al Dr. Pedro Chimoy, quien creyó en mi capacidad e incentivó a que llevara a cabo esta investigación, orientándome sin interés alguno y brindándome su amistad.

Agradezco a mi alma máter Universidad Pedro Ruiz Gallo, a mi Facultad de Ciencias Biológicas, a sus docentes quienes me compartieron su conocimiento, experiencias y consejos para formarme como profesional. Y finalmente al resto de mi familia, colegas, amigos, con quienes compartí diversas anécdotas, y una especial gratitud a mi mejor amigo, compañero de estudios, de éxitos y fracasos.

Con un profundo respeto y admiración

César Peña

“Larga vida y sensatez para vivirla”

Ben-Hur

INDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	11
Antecedentes de la investigación	11
Bases teóricas.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS	16
1. Población y muestra	16
2. Aprobación del proyecto de tesis.....	16
3. Materiales	16
4. Técnicas de estudio.....	17
4.2. Tipo de estudio y diseño de contrastación de hipótesis	17
4.3. Obtención de las muestras sanguíneas	17
4.4. Prueba de susceptibilidad al veneno de abeja o apitoxina	17
4.5. Tratamiento	18
4.6. Determinación de los niveles de inmunoglobulinas, proteínas totales, albúmina y perfil proteómico.....	18
4.7. Análisis estadístico	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	30
RECOMENDACIONES	31
REFERENCIAS	32
ANEXOS	38
ANEXO A.....	38
ANEXO B	39
ANEXO C.....	40

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. A) Clasificación taxonómica de <i>Apis mellifera</i> . B) Ejemplar de <i>Apis mellifera</i> (Obrera)	16
Figura 2. Esquema del diseño de contrastación.....	17
Figura 3. SDS-PAGE de las proteínas séricas del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de <i>Apis mellifera</i> . Tinción Coomassie blue-Plata.	23

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Niveles promedio de Inmunoglobulinas del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de <i>Apis mellifera</i>	19
Tabla 2. Niveles promedio de proteínas totales y albúmina del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de <i>Apis mellifera</i>	20
Tabla 3. Niveles de Proteínas totales y albúmina del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de <i>Apis mellifera</i>	20
Tabla 4. Niveles de inmunoglobulinas del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de <i>Apis mellifera</i>	21
Tabla 5. Edad, Peso, talla, IMC de estudiantes varones de la FCCBB – UNPRG	39

RESUMEN

El veneno de abeja o apitoxina ha sido empleado por el hombre para su beneficio debido a su amplio abanico de efectos sobre diversas enfermedades como la artritis reumatoide, la escoliosis, las lumbalgias, las tendinitis, el glaucoma, las várices, la hipertensión, la soriasis. El presente trabajo pretende estudiar el efecto benéfico de la picadura de abeja en estudiantes universitarios varones de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. El objetivo general fue determinar el perfil proteómico del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*. Se cuantificaron los niveles de Inmunoglobulinas (IgE, IgG, IgM e IgA), albúmina y proteínas totales. El perfil proteómico del suero fue determinado por electroforesis 1D y la identificación de proteínas diferenciales fue por espectrometría de masas. Se evaluaron 25 sueros, el efecto del veneno de abeja no mostró diferencia significativa sobre Ig G ($p=0.74$), proteínas totales ($p=0.55$) y albúmina ($p=0.21$), sin embargo, sí hubo significancia en los niveles de Ig M ($p=0.00$), Ig E ($p=0.04$) e IgA ($p=0.04$). El perfil proteico de los sueros de los estudiantes mostró modificación en la concentración de las proteínas I (TRFE), II (HPT), III (IGHG4), IV (IGHG1), V (APOA1), VI (IGKC). Ningún estudiante mostró reacciones que necesitaran de intervención médica. El veneno de abeja afecta de manera heterogénea las concentraciones de proteínas séricas e interactúa con el sistema inmunológico a nivel humoral y mejora la respuesta inmune.

Palabras claves: *Apis mellifera*, Veneno de abeja, apitoxina, inmunoglobulinas, IgE, IgG, IgM, IgA, proteínas totales, albúmina, proteómica

ABSTRACT

Bee venom or apitoxin has been used by man for his benefit due to its wide range of effects on various diseases such as rheumatoid arthritis, scoliosis, low back pain, tendinitis, glaucoma, varicose veins, hypertension, psoriasis. The present work intends to study the beneficial effect of bee stings in male university students of the Pedro Ruiz Gallo National University. The general objective was to determine the proteomic profile of the serum of young university men before and after exposure to the apitoxin of *Apis mellifera*. Immunoglobulin levels (Ig E, Ig G, Ig M and Ig A), albumin and total protein were quantified. The proteomic profile of the serum was determined by 1D electrophoresis and the identification of differential proteins was by mass spectrometry.

25 sera were evaluated, the effect of bee venom did not show significant difference on IgG ($p=0.74$), total proteins ($p=0.55$) and albumin ($p=0.21$), however, there was significance in the levels of Ig M ($p=0.00$), IgE ($p=0.04$) and IgA ($p=0.04$). The protein profile of the students' sera showed changes in the concentration of proteins I (TRFE), II (HPT), III (IGHG4), IV (IGHG1), V (APOA1), VI (IGKC). No student showed reactions that required medical intervention. Bee venom heterogeneously affects serum protein concentrations and interacts with the immune system at the humoral level and enhances the immune response.

Keywords: *Apis mellifera*, Bee venom, apitoxin, immunoglobulins, IgE, IgG, IgM, IgA, total proteins, albumin, proteomics

INTRODUCCIÓN

La apiterapia es un tratamiento que algunos remontan al Antiguo Egipto, Roma, Grecia o China (Seok-hwa y Seong-Soo, 2001) el cual consiste en el uso de los productos de las abejas (Kavurmaci y Tan, 2019), que pueden ir desde la miel, la jalea real o el propóleo hasta la apitoxina o veneno de abejas que se inyecta a través del aguijón de estos himenópteros con el objetivo de tratar diversos padecimientos. Se ha pensado que este tenía efectos beneficiosos en el dolor crónico y mejoraba la digestión (Hauser et al., 2004). La evolución vincula las toxinas animales con los humanos, por lo que estudiar las múltiples combinaciones e interacciones dadas entre los elementos de nuestro organismo y las toxinas permitirán comprender la interacción evolutiva que existe entre ambos (Zhang, 2015).

El uso del veneno de abeja o apitoxina en la medicina tradicional está aumentando debido a sus inesperados efectos beneficiosos en el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades (Zhang et al., 2019) y afecciones patológicas, por ejemplo, Esclerosis Múltiple (EM) (Hauser et al., 2004) Artritis Reumatoidea (Ali et al., 2017), Parkinson, Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica (Wehbe et al., 2019), Fibrosis Hepática, Aterosclerosis, enfermedades de la piel, tumores cancerosos (Kim et al., 2019; Lee y Park, 2015), además de poseer efectos antiinflamatorios, antiapoptosis, antibacterianos, antivirales, antifúngicos (Kim et al., 2019; Zhang et al., 2018), entre otros; sin embargo, la sensibilización al veneno de abeja supone un importante problema de salud, no solo por su prevalencia sino por el riesgo de desencadenar una reacción anafiláctica cuando un individuo es expuesto al veneno de estos himenópteros (de Roodt et al., 2005).

Cada persona es parecida genéticamente a las demás pues somos de la misma especie, pero únicos como individuo (Beyer, 2002), en stricto sensu no somos clones, por esa razón, no todos presentan las mismas reacciones frente a determinados eventos. Siendo preciso evaluar la relación existente entre la variabilidad cualitativa y cuantitativa de las proteínas séricas frente a la posible heterogeneidad de la apitoxina; ya que, a medida que el análisis del veneno de la abeja se ha ido profundizando, se han encontrado que existen muchos más componentes proteicos que pueden desencadenar una respuesta inmune en el organismo. El análisis proteómico de plasma y suero se ha convertido en una importante herramienta para el descubrimiento de marcadores proteicos, a nivel de su expresión y de sus cambios químicos o estructurales en dependencia del contexto biológico, por lo que una caracterización integral y sistemática del proteoma plasmático

o sérico en estados sanos y enfermos podría facilitar en gran medida la detección de biomarcadores para el diagnóstico temprano de la enfermedad, el pronóstico y monitoreo terapéutico (Buela y Martínez, 2005; Castellanos et al., 2004; Million et al., 2011).

Mientras que el genoma de un organismo es sustancialmente constante en el transcurso de toda la vida, el proteoma es más dinámico: la expresión de proteínas cambia en diferentes etapas del ciclo celular pero también en respuesta a acciones externas (Castellanos, González, y Padrón, 2004), como la inoculación de la apitoxina. Al formular datos preliminares para futuras investigaciones donde se detallen las interacciones entre el veneno de abeja y las proteínas séricas, pone en manifiesto la posibilidad de emplear estas variaciones como biomarcadores de importancia y dianas terapéuticas.

Actualmente, en el Perú los trabajos de investigación sobre la interacción entre el veneno de abeja y el perfil proteómico humano son escasos y desactualizados.

Debido a esto, se planteó la siguiente interrogante, ¿Presenta variación el perfil proteómico del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*? Por lo que se planificó la presente investigación con el objetivo general de determinar el perfil proteómico del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*. Los objetivos específicos fueron cuantificar los niveles de inmunoglobulinas (Ig A, Ig G, Ig M e Ig E) en el suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*, determinar los niveles de proteínas totales y albúmina en el suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*, determinar el perfil proteómico, por PAGE-SDS, del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera* y examinar por espectrometría de masas la(s) banda(s) diferencial (es) del perfil proteómico por PAGE-SDS.

El presente trabajo evaluó la posible relación emergente entre el perfil proteómico de los voluntarios y la apitoxina debido a las propiedades inmunógenas de esta última, permitiendo examinar los mecanismos biológicos que se desencadenan en el ser humano como producto de la exposición al veneno de abeja.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la investigación

Light et. al., (1977) midieron los niveles de inmunoglobulinas E y G específicas (S-Ig E y S-Ig G) para el veneno de abeja en apicultores, individuos alérgicos a insectos y personas sanas con poca frecuencia a presentar reacciones adversas después de alguna picadura, con la finalidad de reportar las aplicaciones clínicas. Reportaron que los apicultores presentaban niveles de S-Ig G superiores a los niveles de S-Ig E, mientras que las personas alérgicas al veneno de abeja presentaban niveles elevados de S-Ig E sugiriendo la existencia de una base inmunológica para la anafilaxia del veneno de abeja y a la inmunidad relativa hacia las picaduras. Proponen que la relación relativa entre la S-Ig G y S-Ig E determinan la respuesta clínica y que el veneno de abeja es útil para el diagnóstico y la terapia de sensibilización.

Zalat et al.,(1991) reportaron, en modelo murino, que el veneno de abeja de *Apis mellifera* no afecta significativamente los parámetros hematológicos (niveles de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de la hemoglobina corpuscular media) y la fragilidad osmótica de los eritrocitos, pero sí demostraron una disminución significativa en el nivel de albúmina plasmática.

Sang-Mi et al., (2006) compararon los efectos de la inyección subcutánea de veneno de abeja (VI) y la acupuntura con veneno de abeja (VA), ambas de *Apis mellifera*, sobre el aumento de peso corporal, la tasa de crecimiento y las características hematológicas de lechones. Observaron que el aumento de peso y la capacidad de supervivencia se vieron afectados por VI y VA. Los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos, linfocitos, monocitos, proteína sérica total y concentración de albúmina no se vieron afectados por VI y VA, pero sí reportaron un aumento significativo con respecto al grupo control en los niveles de IgG. No se encontraron diferencias significativas entre los efectos de VI y VA. Concluyeron que el uso del veneno de abeja puede usarse de manera efectiva para aumentar la productividad.

González-Buitrago et al., (2008) presentaron el estado actual de la proteómica clínica en el descubrimiento de nuevos biomarcadores en los líquidos biológicos y afirmaron que la proteómica abrirá nuevas vías para el descubrimiento en los líquidos

orgánicos de marcadores biológicos proteínicos o peptídicos de enfermedad que puedan emplearse para el diagnóstico, el pronóstico o el seguimiento de las enfermedades. Disponen que la combinación de varios biomarcadores proteínicos o peptídicos en un patrón específico o «huella molecular» probablemente definirá con mayor precisión una determinada enfermedad o una situación clínica específica. Además, la proteómica permitirá encontrar nuevas dianas terapéuticas que puedan conducir a un tratamiento individualizado de los pacientes.

Chimoy y Acosta (2011) estudiaron la respuesta inmunológica analizando el patrón de inmunoglobulinas en personas voluntarias diagnosticadas con artritis, artrosis, hipertensión o estrés frente al veneno de abeja. Mediante electroforesis 1D detectaron las proteínas de los sueros sanguíneos extraídos de los voluntarios antes del tratamiento y las del veneno de abeja. Con el resultado de la electroforesis de las muestras después del tratamiento, concluyeron que independiente del contenido proteico del veneno de abeja se produce un incremento considerable en todas las inmunoglobulinas, además, la electroforesis del veneno demostró que el contenido proteico del veneno exhibe cuatro patrones de proteínas, dando a entender que no existe un único patrón.

Sabah et al., (2013) estudiaron el efecto de la inyección de veneno de abeja de *Apis mellifera* en treinta pacientes con Hepatitis C crónica, dos veces por semana durante doce meses. Evaluaron la eficacia del veneno de abeja en el tratamiento del virus de la Hepatitis C (VHC). Los resultados revelaron un incremento significativo en el nivel promedio de plaquetas, glóbulos blancos y linfocitos, mientras que no hubo cambios significativos en la Hemoglobina, niveles de glóbulos rojos o el recuento de granulocitos, de igual forma una disminución significativa de enzimas hepáticas. También observaron un incremento en los niveles de IgG y una disminución de IgE después de 6 y 12 meses de tratamiento. Los niveles detectados de ARN del VHC mediante QRT-PCR antes y después del tratamiento con terapia con veneno de abeja mostraron una alta disminución significativa después de 6 y 12 meses de tratamiento. Concluyeron que el uso del veneno de abeja para el tratamiento de VHC es útil para mantener el estado de salud y el sistema inmune de los pacientes.

Huang et. al., (2016) detallaron que la heterogeneidad de las proteínas en distintos tejidos da como resultado una población incompleta del proteoma completo, lo que inevitablemente limita su práctica clínica. Determinaron que el proteoma plasmático es uno de los proteomas más complejos del cuerpo humano ya que contiene proteínas

secretadas que se originan en múltiples órganos y tejidos, lo que lo convierte en una matriz favorable para el descubrimiento completo de biomarcadores. Discutieron sobre los roles del perfil de proteoma plasmático en el descubrimiento y validación de biomarcadores de cáncer, y destacaron las ventajas y desventajas inherentes a estos y que las perspectivas futuras se deben basar en optimizar la extracción y la conservación del plasma, desarrollar métodos y tecnologías novedosas para la extracción del proteoma además de encontrar métodos más rigurosos para dar respaldo y validación a potenciales biomarcadores.

Ali et al., (2017) en su estudio realizado sobre la inmunología del veneno de abeja determinaron que la Ig E específica para el veneno de abeja es un arma de doble filo, ya que es un poderoso mediador para desencadenar eventos alérgicos, pero también se aplica con éxito en el diagnóstico del paciente alérgico al veneno. La capacidad curativa del veneno de abeja se ha redescubierto en condiciones controladas por los laboratorios utilizando modelos animales y cultivos celulares. Agregaron que, sin lugar a dudas, tener conocimientos sobre las interacciones inmunológicas entre los componentes del veneno de abeja y las células inmunes innatas / específicas, tanto local como sistemáticamente, contribuirá al desarrollo de estrategias inmunológicas específicas y basadas en epítomos.

El-Hanoun et al., (2020) investigaron los efectos del veneno de *Apis mellifera* sobre el rendimiento reproductivo y el sistema inmune en conejos machos de la línea V. Fueron separados en 4 grupos de 12 conejos cada uno (3 grupos fueron inyectados con diferentes concentraciones de veneno de abeja y un grupo control). Los grupos que fueron tratados con el veneno de abeja mostraron cambios significativos en la libido y otros índices de calidad del semen, de igual forma en índices antioxidantes, los niveles de testosterona, glucosa, proteínas totales y albúmina fueron más altos que los del grupo control, de igual forma con los niveles de IgA e IgM. Concluyeron que el veneno de abeja causó un impacto positivo significativo en parámetros bioquímicos sanguíneos, contenido de antioxidantes en la sangre, biomarcadores de peroxidación lipídica y respuesta inmune en conejos machos de la línea V.

El-Komy et al., (2021) estudiaron el efecto a largo plazo del veneno de abeja (VA) de *Apis mellifera* sobre el desempeño reproductivo, el estado inmunológico y salud en conejas de la línea V española y su efecto en sus camadas. Fueron divididas en 4 grupos, 3 grupos fueron inyectados dos veces por semana con diferentes concentraciones de VA, recibiendo 0.2; 0.4 y 0.6 mg de VA/ conejo a la semana, respectivamente, y un grupo

control. El tamaño de la camada al nacer, el peso de esta y la tasa de supervivencia a la edad del destete, así como la producción de leche, aumentaron significativamente en los grupos tratados con VA. En las conejas tratadas con VA mostraron un aumento significativo en los niveles de estradiol sérico, proteínas totales, glucosa, albúmina, la capacidad antioxidante, niveles de enzimas antioxidantes, niveles de IgG, IgM e IgA, en las tasas de concepción y fertilidad, además reportaron una disminución significativa en los niveles de progesteron sérica, lípidos totales, colesterol, úrea, malondialdehído, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y en la actividad de enzimas hepáticas. Sugirieron que el VA pueden utilizarse para mejorar ciertos rasgos reproductivos, la respuesta inmune y la salud.

Bases teóricas

El sistema inmunitario es responsable de la capacidad de los organismos (huésped) de resistir eficazmente la agresión de agentes extraños. Esta capacidad está dada por una intrincada red de células y moléculas con funciones especializadas en la defensa del huésped. Cuando se rompe la barrera física de la inmunidad por cualquier sustancia (antígeno) inoculada por medio de traumatismos, picaduras u otro procedimiento y esta llega al torrente sanguíneo, se desencadena una respuesta humoral y celular cuya finalidad es la de contrarrestar los efectos de esta sustancia.

El veneno de abeja (apitoxina) es una mezcla compleja de componentes biológicamente activos como proteínas, péptidos, enzimas y aminos biogénicas. La Melitina es el principal componente activo y el principal alérgeno es la fosfolipasa A2. La apitoxina contiene además adolapina, noradrenalina, apamina, hialuronidasa, dopamina, histamina, epinefrina, péptido desgranulador de mastocitos (MCD) y componentes no peptídicos que tienen una variedad de propiedades farmacéuticas (Ali et al., 2017; Son et. al., 2007).

La Melitina y la fosfolipasa A2 son los componentes principales y más abundantes, cerca del 75%, en una relación 3:1. La Melitina se adhiere a las membranas de los glóbulos rojos, produciendo hemólisis; la fosfolipasa A2, el mayor de los alérgenos del veneno actúa como agente bloqueador que puede provocar parálisis respiratoria. La apamina representa cerca del 2% del veneno total; es menos tóxica que los compuestos anteriores y se comporta como neurotoxina de acción motora; además de desencadenar un efecto cardioestimulante parecido al de las drogas adrenérgicas, tiene propiedades

antiarrítmicas. Un 2% del veneno lo constituye el péptido MCD o factor desgranulador de los mastocitos, uno de los compuestos responsables de la liberación de histamina y serotonina (Valderrama, 2003).

Las picaduras de los insectos pueden provocar en el huésped efectos tanto locales, por la producción de toxinas, como sistémicos, por la respuesta inmunológica relacionada a los alérgenos, siendo estos últimos los más graves (Ali et al., 2017).

Los estudios realizados en base a la acción biológica de la apitoxina nacen de la idea de que los insectos existen para el beneficio del hombre. Los insectos mismos parecen constituir una fuente muy importante de recursos para la investigación farmacológica debido a su historia coevolutiva con las plantas y productos defensivos que estas producen (Costa et al., 2006).

El diagnóstico de la alergia al veneno de insectos y la indicación de una inmunoterapia específica se basan en la historia clínica, las pruebas cutáneas y la presencia de anticuerpos Ig E específicos frente al veneno de himenópteros (Eberlein-König et al., 2006).

El potencial de la apitoxina puede validarse desde distintos tipos de acción, se ha reportado en la literatura el marcado efecto estimulante del sistema inmunológico, que se manifiesta en la formación de células multinucleares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B además de reducir el contenido de proteína en el plasma sanguíneo por la variación de la permeabilidad de los vasos, así como el ritmo cardíaco y la presión arterial (de Felice y Padin, 2012).

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población y muestra

El universo estuvo conformado por aproximadamente 13 mil jóvenes universitarios, de ambos sexos, de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. La población estuvo circunscrita a los 500 estudiantes en la Facultad de Ciencias Biológicas (FCCBB) en la cual se publicó una invitación para participar en esta investigación. La muestra estuvo conformada por 25 estudiantes varones, los que, de manera voluntaria, se dirigieron al laboratorio de Bioquímica de la facultad. Luego fueron evaluados por un médico e informados de los beneficios y riesgos de la investigación. Finalmente emitieron su consentimiento informado firmado (Unidad de Investigación FCCBB-UNPRG). (Anexo A)

2. Aprobación del proyecto de tesis

Proyecto aprobado por Resolución N° 016-2020-VIRTUAL-FCCBB-UI. El presente proyecto estuvo financiado por los responsables de la investigación y a su vez, es parte del trabajo de investigación del Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio (RENACYT POO14846). Los resultados obtenidos de este proyecto se difundirán en una Revista Científica.

3. Materiales

Material Biológico

Abejas (*Apis mellifera*) (Figura 1) cultivadas por el Ing. Rogelio Acosta Vidaurre de la Facultad de Ingeniería Zootecnia.

Figura 1.

A) Clasificación taxonómica de *Apis mellifera*. B) Ejemplar de *Apis mellifera* (Obrera)

A)

Orden	Hymenoptera
Suborden	Apocrita
Legión	Aculeata
Superfamilia	Apoidea
Familia	Apidae
Subfamilia	Apinae
Género	Apis
Especie	<i>A. mellifera</i>



4. Técnicas de estudio

4.1. Variables de estudio

Independiente: Apitoxina de *Apis mellifera*.

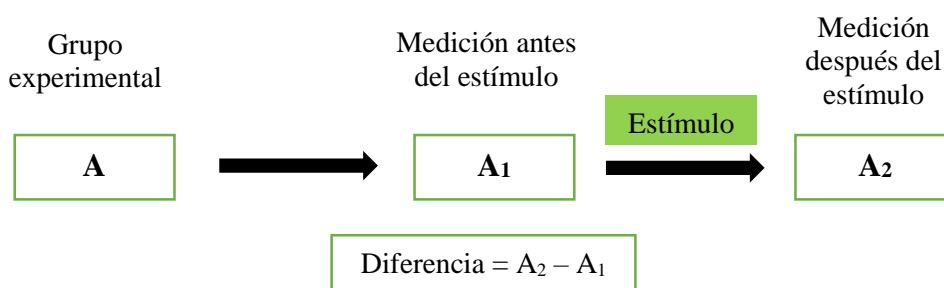
Dependientes: Niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), niveles de proteínas totales, niveles de albúmina, perfil electroforético de proteínas séricas.

4.2. Tipo de estudio y diseño de contrastación de hipótesis

La investigación fue cuasi-experimental y se aplicó el diseño de contrastación en sucesión o línea (antes y después) (Campbell y Stanley, 1966; Goode y Hatt, 1984).

Figura 2.

Esquema del diseño de contrastación



Fuente: Goode y Hatt (1984)

4.3. Obtención de las muestras sanguíneas

Antes de realizar la prueba de susceptibilidad al veneno de abeja, se extrajo sangre (6 mL) a los estudiantes por punción venosa empleando el sistema Vacutainer en un tubo con gel separador sin anticoagulante. A partir de esta muestra se obtuvo suero que se guardó a -20°C para cuantificar Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), proteínas totales y albúmina. Después de 24 horas de haber recibido la última picadura (fin del tratamiento), a los estudiantes se les extrajo nuevamente la misma cantidad de sangre, en las mismas condiciones y se cuantificó las mismas variables.

4.4. Prueba de susceptibilidad al veneno de abeja o apitoxina

Antes del tratamiento, cada estudiante participante fue picado por una abeja en la parte interna media del codo izquierdo. En la investigación fueron incluidos aquellos

estudiantes que no presentaron inflamación (edema >10 cm) después de 72 horas de la picadura (Light et al., 1977).

4.5.Tratamiento

El tratamiento consistió en doce (12) picaduras interdiarias por una abeja en los músculos trapecios, una región bien irrigada que facilitó la difusión de la apitoxina (Tortora y Derrickson, 2014).

4.6.Determinación de los niveles de inmunoglobulinas, proteínas totales, albúmina y perfil proteómico.

Las inmunoglobulinas fueron cuantificadas, antes y después de las picaduras, empleando kits comerciales de ABCAM® basados en el Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) indicado por Mathew, Biju, & Thapalia, (2005). Las proteínas totales y albúmina, fueron cuantificadas siguiendo las instrucciones del fabricante, antes y después, con los kits comerciales de QCA® usando los reactivos de Biuret y verde de Bromocresol, respectivamente.

El perfil proteómico fue registrado y analizado en dos etapas: 1) El patrón de proteínas antes y después fue ejecutado en un gel 1D SDS-PAGE como lo indicado por Weber y Osborn (1969). 2) Se recortaron aquellas bandas que presentaron una marcada variación en su intensidad y color, luego fueron colocadas en un tubo Eppendorf para ser analizadas por espectrometría de masas para su identificación, de acuerdo con Shevchenko et. al. (1996), en un espectrómetro micrOTOF-QII-Bruker Daltonics. Estas pruebas fueron analizadas en el laboratorio del profesor Richard Garratt en el Instituto de Física de Sao Carlos-Universidad de Sao Paulo-Brasil.

4.7.Análisis estadístico

El diseño experimental fue un antes y después. Cada estudiante se registró en una hoja de cálculo con un código que garantizó su privacidad (H1, H2..., H25), se registró su edad, talla, peso e índice de masa corporal (IMC) (Anexo B), así como los valores de las variables analizadas, antes y después del tratamiento. La normalidad de estos datos fue determinada con el test de Shapiro-Wilk. Se estableció la significancia estadística, entre los valores de las variables antes y después, con los estadísticos t-student y v-wilcoxon; para los datos paramétricos y no paramétricos, respectivamente.

RESULTADOS

En el presente estudio participaron 25 estudiantes voluntarios que recibieron las picaduras interdiarias de una abeja (aprox. 120 uL, 50 ug). Todos los participantes completaron el tratamiento y ninguno mostró sensibilidad o alergia a la apitoxina.

Los participantes tuvieron una edad promedio de 21 \pm 2.20 años, un peso de 66.0 \pm 8.12 Kg, una estatura de 1.70 \pm 0.0478 m, e IMC de 22.7 \pm 2.87.

Antes de la exposición al veneno de abeja, a los 25 participantes se les cuantificó los niveles de las Inmunoglobulinas IgA, IgE, IgG e IgM. También fueron cuantificados los niveles de proteínas totales y albúmina.

Antes de la exposición a la apitoxina, los participantes tenían los niveles promedio: de IgG de 1280 \pm 174 mg/dL, IgA de 260 \pm 82.0 mg/dL, IgM de 82.9 \pm 35.7 mg/dL, IgE de 406 \pm 443 IU/mL (Tabla 1), y proteínas totales de 7.67 \pm 0.7 gr/dL y albúmina de 4.13 \pm 0.9 gr/dL (Tabla 2).

Tabla 1.

Niveles promedio de Inmunoglobulinas del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de Apis mellifera.

	IgG		IgA		IgM		IgE	
(N=25)	A	D	A	D	A	D	A	D
Media	1280	1290	260	262	82.9	93.0	406	493
(DS)	(174)	(196)	(82.0)	(90.9)	(35.7)	(34.5)	(443)	(551)
Mediana	1290	1240	230	233	79.0	87.0	151	249
[Min, Max]	[890, 1620]	[993, 1710]	[161, 486]	[111, 513]	[32.0, 152]	[43.0, 148]	[9.28, 1620]	[12.9, 1830]
IQR.75	179	213	110	105	56	56	510	736
%								

A: Antes, D: Después, DS: Desviación estándar

Fuente: Base de datos del autor. Peña (2020).

Tabla 2.

Niveles promedio de proteínas totales y albúmina del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de Apis mellifera.

PROTEÍNAS TOTALES			ALBÚMINA	
(N=25)	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
Media	7.67	7.33	4.13	4.05
(DS)	(0.7)	(0.9)	(0.9)	(1.2)
Mediana	7.52	7.51	4.66	4.72
[Min,	[6.56,	[4.44,	[2.72,	[2.45,
Max]	9.64]	8.29]	5.01]	5.21]
IQR.75%	0.48	0.65	1.95	2.36

DS: Desviación estándar

Fuente: Base de datos del autor. Peña (2020).

Los rangos de referencia (RR) para las inmunoglobulinas fueron IgG (700 - 1600 mg/dL), IgA (70 – 400 mg/dL), IgM (40- 230 mg/dL), IgE (< 100 IU/mL), proteínas totales (6.0 - 8.0 gr/dL) y albúmina (3.5 - 5.5.g/dL)

Antes del tratamiento se encontraron estudiantes con valores por encima del RR: el 4% de estudiantes para IgG, 8% para IgA, 76% para IgE y 20% para proteínas totales; y por debajo: el 8% estudiantes para IgM y 36% para albúmina (Tabla 3 y 4).

Tabla 3.

Niveles de Proteínas totales y albúmina del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de Apis mellifera.

Código	Proteínas Totales [g/dL]		Albúmina [g/dL]	
	Antes	Después	Antes	Después
H1	8.26	5.82	2.94	2.48
H2	8.98	7.86	2.94	2.60
H3	9.06	8.29	2.93	2.66
H4	6.95	6.32	2.80	2.53
H5	7.31	7.04	2.72	2.51
H6	8.17	5.96	2.99	2.45

H7	9.64	7.26	3.07	2.56
H8	7.57	4.44	2.88	2.66
H9	6.56	7.28	2.86	2.64
H10	7.71	7.83	4.90	4.93
H11	7.29	7.20	4.79	4.74
H12	7.52	7.32	4.93	4.50
H13	7.52	7.51	4.81	4.87
H14	7.67	7.98	4.89	5.00
H15	7.77	8.29	4.94	5.08
H16	7.21	7.35	4.66	4.72
H17	7.38	7.58	4.87	5.07
H18	7.87	7.47	4.97	4.55
H19	7.74	7.97	4.79	5.04
H20	7.36	7.51	4.95	4.91
H21	7.52	7.56	5.01	5.21
H22	7.41	7.42	4.72	4.69
H23	6.92	7.99	4.60	4.74
H24	7.21	7.91	4.66	5.01
H25	7.21	8.02	4.66	5.19

Fuente: Base de datos del autor. Peña (2020).

Tabla 4.

Niveles de inmunoglobulinas del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de Apis mellifera.

Código	Ig G mg/dl (A)	Ig G g/dl (D)	Ig A mg/dl (A)	Ig A mg/dl (D)	Ig M mg/dl (A)	Ig M mg/dl (D)	Ig E IU/ml (A)	Ig E IU/ml (D)
H1	1564	1705	394	412	83	73	21.9	35.1
H2	1434	1571	278	289	71	72	125.3	109.8
H3	1259	1233	224	233	113	119	296	373.9
H4	1165	1204	288	306	102	112	16.9	21.3
H5	1293	1211	216	197	152	129	43.7	44.9
H6	1081	1187	277	301	65	75	150.8	150.7

H7	1273	1346	486	513	113	148	673	1605
H8	1360	1517	172	192	133	138	145.7	161
H9	890	996	161	173	87	99	128.9	249.1
H10	1592	1584	196	218	122	147	529.1	516.7
H11	1011	993	273	281	62	87	220.2	262.3
H12	1251	1143	230	253	73	118	1185	1351
H13	1314	1286	181	196	136	137	610.8	668
H14	1287	1230	228	212	57	61	1146	1288
H15	1332	1335	203	232	79	95	1615	1833
H16	1123	1011	316	302	42	47	100.8	143.3
H17	1234	1136	263	248	79	78	17.23	21.83
H18	1288	1273	197	198	39	49	739.3	1089
H19	1485	1544	307	327	45	43	976.9	882.1
H20	1381	1250	212	203	83	92	592.6	444.6
H21	1210	1150	190	195	61	63	127.7	134.2
H22	1624	1576	164	178	53	58	9.28	12.85
H23	1338	1363	333	388	32	52	43.3	85.18
H24	1181	1150	403	392	149	146	545.2	820.9
H25	1123	1244	316	111	42	86	100.8	15.01

A: Antes, D: Después

Fuente: Base de datos del autor. Peña (2020).

Después de la exposición a la apitoxina, los participantes tenían los niveles promedio de: IgG de 1290 +/- 196 mg/dL, IgA de 262 +/- 90.9 mg/dL, IgM de 93.0 +/- 34.5 mg/dL, IgE de 493 +/- 551 IU/mL (Tabla 1), proteínas totales de 7.33 +/- 0.873 gr/dL y albúmina de 4.05 +/- 1.15 gr/dL (Tabla 2).

Después del tratamiento se encontraron estudiantes con valores por encima del RR: 4% estudiantes para IgG, 8% para IgA, 72% para IgE y 12% para proteínas totales. Por debajo: ningún estudiante para IgM y 36% para albúmina (Tabla 3 y 4).

El análisis estadístico mostró que no hubo diferencia significativa antes y después del tratamiento para la IgG (p=0.74), proteínas totales (p=0.55) y albúmina (p=0.21), sin

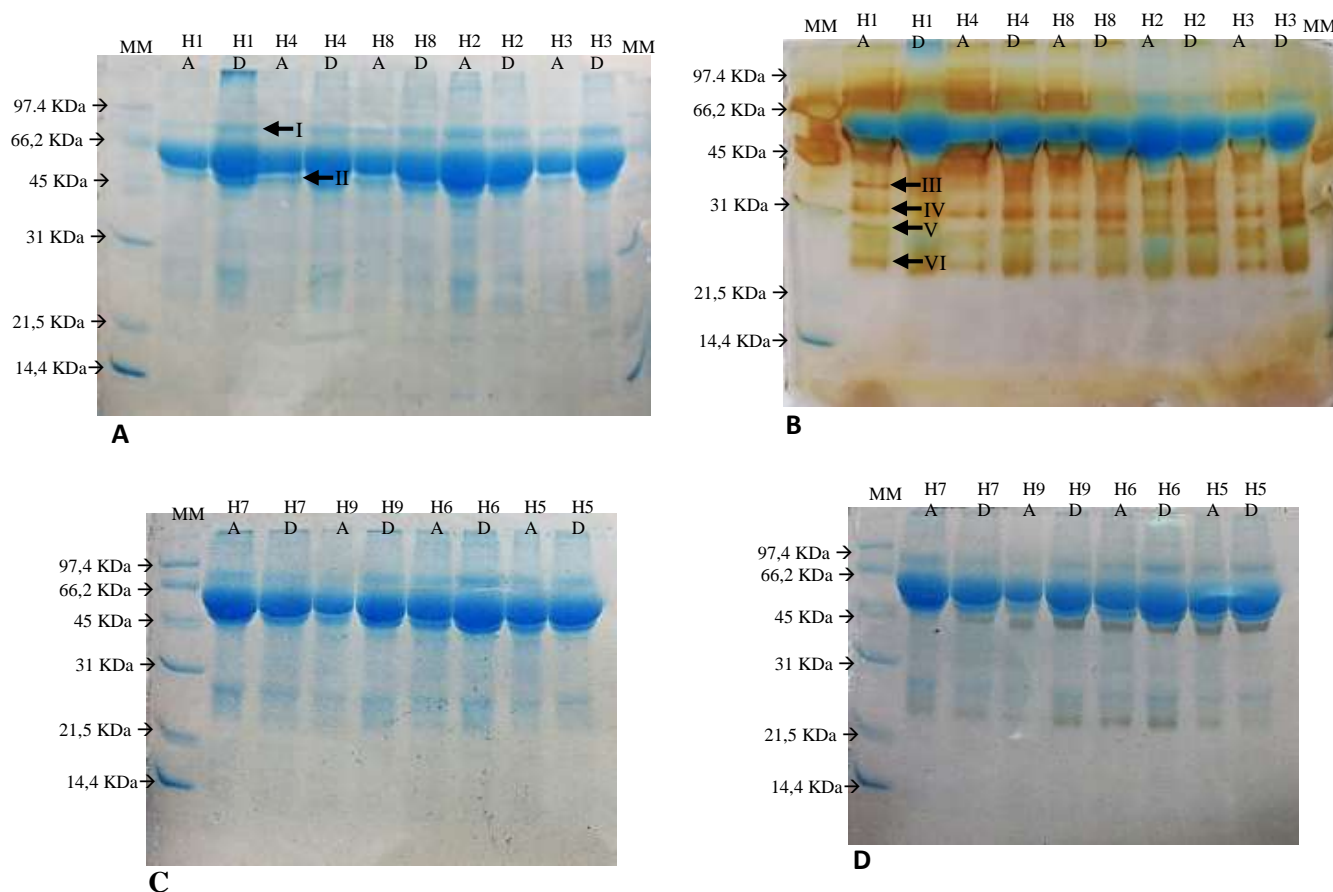
embargo, sí hubo diferencia significativa para la IgM ($p=0.00$), IgE ($p=0.04$), e IgA ($p=0.04$).

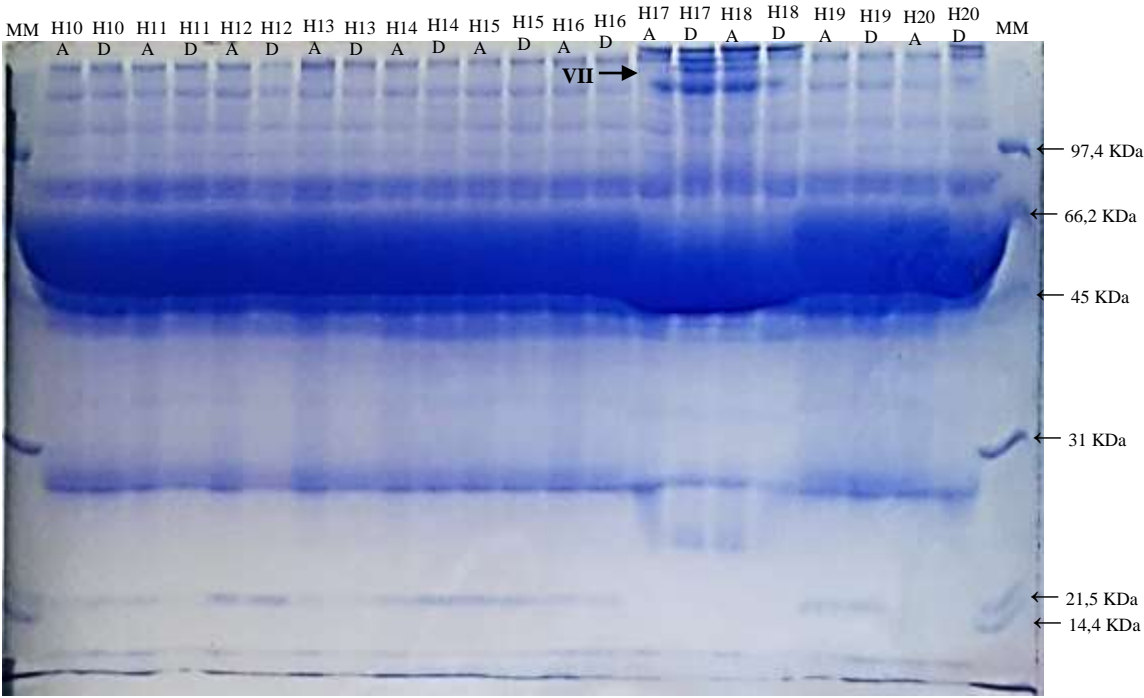
Los resultados de los análisis de proteínas totales y albúmina antes y después del tratamiento se muestran en la Tabla 3.

El perfil proteico del suero de los estudiantes antes y después del tratamiento reveló que algunas proteínas sufrieron modificaciones con respecto a su concentración como se muestra en la figura 3.

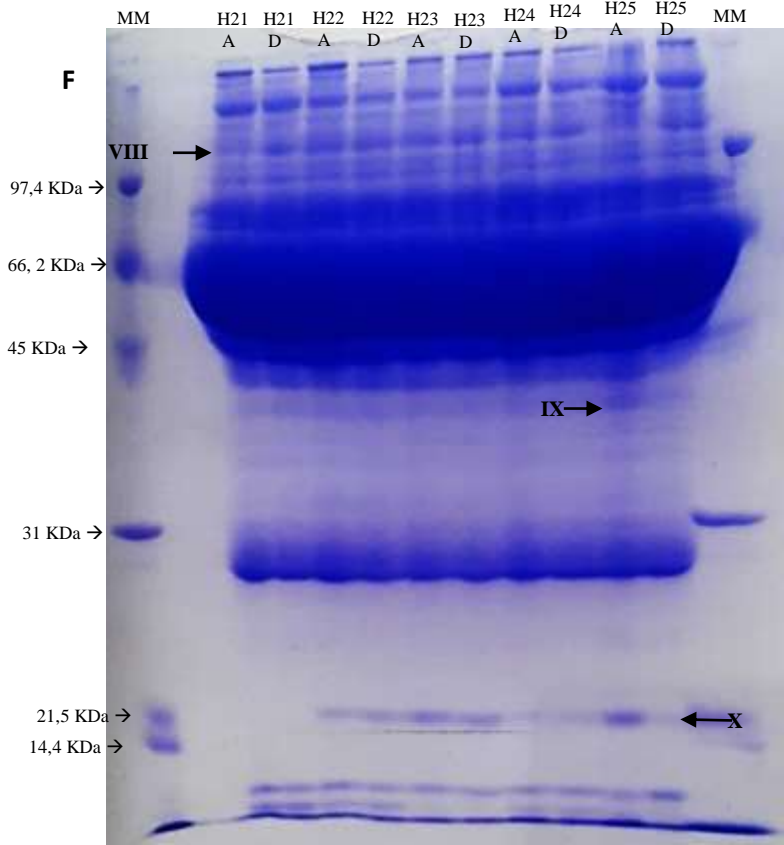
Figura 3.

SDS-PAGE de las proteínas séricas del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de Apis mellifera. Tinción Coomassie blue-Plata.





E



F

A: Antes, D: Después

Fuente: Base de datos del autor. Peña (2020).

A y B muestran los perfiles de proteínas de los estudiantes H1, H4, H8, H2, H3. C y D muestran los perfiles correspondientes a H7, H9, H6 y H5. E muestra los perfiles de H10, H11, H12..., H20. F muestra los perfiles de H21, H22..., H25. Resalta la abundancia de la albúmina.

Las proteínas señaladas con los números I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X mostraron modificación en su concentración después del tratamiento. Así tenemos que, la proteína I en las muestras H1, H4, H8, H9 y H6 aumentó, mientras que disminuyó en H2, H7, en H5 hubo una ligera variación. La proteína II se incrementó notablemente después del tratamiento en H1, H4, H6, H8, H3 y H9. Mientras que hubo poca variación en H7, H6 y H5 en tanto que H2 disminuyó.

La proteína III disminuyó en H, aumentó en H3, H4, H8, se mantuvo en H2. La proteína IV se mantuvo en H1, H9, H7, H6, H5, aumento en H4, H8, H2, H3. La proteína V se mantuvo igual en H1, H7, H5 y aumentó en H4, H8, H2, H9 y H6. La proteína VI se mantuvo en H8 y H7, aumentó en H1, H4, H2, H3, H9, H6 y disminuyó en H5.

La proteína VII en la muestra H17 aumentó, disminuyó en H18 mientras que en H13 se observa una ligera disminución. La proteína VIII en H21 y H25 aumentó. La proteína IX en H25 disminuyó. La proteína X en H25 disminuyó, mientras que en H22, H23 y H24 se muestra un poco de variación.

Las bandas después de la espectrometría de masas se determinaron que correspondían a las siguientes proteínas:

- I. Serotransferrina (TRFE)
- II. Haptoglobina (HPT)
- III. Ig gamma-4 cadena C (IGHG4)
- IV. Ig gamma-1 cadena C (IGHG1)
- V. Apolipoproteína A-I (APOAI)
- VI. Ig kappa cadena C (IGKC)

DISCUSIÓN

El hombre está expuesto a agresiones exógenas, al desarrollarse en un ambiente lleno de microbios, y endógenas, debido a alteraciones genéticas o metabólicas, por lo que ha desarrollado un sistema encargado de proteger la identidad biológica de este, denominado sistema inmunológico, siendo sus principales funciones la defensa contra los microbios y la inmunovigilancia. Para llevar a cabo estas funciones, el sistema inmunológico posee dos mecanismos de defensa que son la respuesta inmune innata o natural y adaptativa o específica (Abbas et al., 2016; Du Pasquier, 2001; Toche, 2012).

Las inmunoglobulinas (Ig) son el principal componente de la respuesta inmune humoral específica en los vertebrados producidas por células plasmáticas (Lomonte et al., 1985) secretadas en la sangre y en los líquidos de las mucosas con la finalidad de detectar y neutralizar el efecto de antígenos (Ag) que invaden el organismo del huésped (Abbas et al., 2016). Existen 5 tipos de Ig: IgA, IgM, IgG, IgD e Ig E con diferentes roles (Vega, 2009).

La apitoxina o veneno de abeja (VA) es una mezcla compleja de componentes bioactivos (péptidos, enzimas y compuestos de bajo peso molecular) (Moreno y Giralt, 2015) siendo los principales alérgenos la fosfolipasa A2 (Api m1), hialuronidasa (Api m2) y Melitina (Api m4) (Hirata et al., 2019; Ruiz et al., 2016).

Considerando el rango referencial de IgE total (IgEt) < 100 IU/mL, el 76% de los sujetos en este estudio tenían elevados los niveles de IgE con una media de 406 ± 443 IU/mL antes del tratamiento. Los niveles de IgEt no mantienen una distribución normal en la población, aunque la mayor parte de esta presente niveles de IgEt inferiores a 100-150 IU/mL, no es infrecuente que una parte significativa de sujetos normales presenten valores de IgEt superiores a este límite (Vidal et al., 2007). Sharma et al., (2006) encontraron una amplia superposición entre los niveles de IgE en pacientes alérgicos y sujetos sanos, también demostrado por Fajraoui et al., (2008) cuyos grupos controles presentaban niveles de IgEt por encima de los rangos referenciales, por lo que IgEt es un marcador no específico para el descarte de trastornos alérgicos (Fajraoui et al., 2008; Khajuria, 2015; Sharma et al., 2006), sugiriendo que los niveles altos de IgEt en los sujetos de estudio se debería principalmente a una predisposición de padecer enfermedades atópicas (Baillieu, 2015; Vidal et al., 2007).

En el hombre, inmediatamente después de la picadura de abeja, el sistema inmunológico es alertado por la apitoxina (Al Naggar et al., 2021; Chimoy y Acosta, 2011), lo que se refleja en el aumento, posterior a la exposición de la apitoxina, del nivel promedio de IgEt 493 ± 551 IU/mL, debido a que los componentes de la apitoxina promueven la producción de IgE (Elieh-Ali-Komi et al., 2018), aumentando en un inicio los niveles de IgEt seguido de un paulatino descenso (Baillieu, 2015), y mejoran significativamente la diferenciación de células T reguladoras (Caramalho et al., 2015) y en la diferencia significativa en los niveles de IgEt ($p=0.04$), coincidiendo con Chimoy y Acosta, (2011) quienes observaron un incremento en el nivel de todas las inmunoglobulinas pero difiriendo con Matysiak et al., (2015) que reportan no significancia, al igual que El-Abd et al., (2013) quienes demostraron una disminución significativa. A pesar de que los niveles de IgEt no son específicos para el tamizaje de alergias, sí lo es para establecer la sensibilización de los sujetos frente a determinados antígenos (Calderón-Trejos et al., 2020).

Los cambios en la expresión de citocinas pueden ser responsables de los aumentos subsiguientes de IgG específica de alérgeno y de la disminución de la producción de IgE, pero en nuestros sujetos los niveles promedios de IgEt se mantuvieron elevados al finalizar el tratamiento con VA. (Elieh-Ali-Komi et al., 2018; Kasozi et al., 2020; Meiler et al., 2008; Ozdemir et al., 2011,)

La IgG es el principal anticuerpo diana para la investigación inmunológica y el diagnóstico clínico (Marco y Pérez-González, 2003), por lo que su estudio debe abordarse en toda investigación que involucre la respuesta inmunológica.

Los niveles de IgG total (IgGt) reportados en este trabajo no mostraron significancia, a diferencia de lo encontrado por Sang-Mi, et al., (2006), Chimoy y Acosta, (2011) y El-Abd et al., (2013) quienes reportan un incremento significativo en los niveles de IgG. Sabah et al., (2013) señala un aumento significativo de los niveles de IgG y disminución de IgE, difiriendo con nuestros resultados. Pelaez, (1990) reporta un aumento de IgGt al inicio de la inmunoterapia con veneno de abeja con un posterior descenso progresivo en sus niveles séricos. Esto puede explicarse porque la principal subclase de IgG producida en contra del VA es IgG4 específica a sus antígenos, esta subclase está relacionada a las reacciones alérgicas, la cual representa del 2 al 6% de la concentración total de IgG (Marco y Pérez-González, 2003; Thermo Fisher Scientific, s.f.). Es necesario que se realicen estudios que evalúen los niveles de Ig G específica al VA total o a sus alérgenos.

La disminución en la cantidad de sujetos con IgEt elevado después de la apitoxina (de 76% a 72%) demuestra una posible sensibilización previa al VA, ya que pacientes reexpuestos al VA con altos niveles de IgG específica no muestran un aumento significativo en los niveles de IgE, mientras que aquellos con bajos niveles de IgG muestran un aumento considerable de IgE específica al veneno de abeja. (Müller et al., 1979).

No existe información suficiente en la literatura sobre la interacción en humanos entre IgA, IgM y VA. En este trabajo sí encontramos diferencia significativa (IgM ($p=0.00$), e IgA ($p=0.04$)), al igual que lo hallado por El-Hanoun, et al., (2020) y El-Komy et al., (2021) quienes reportan, en conejos, diferencia significativa entre sus grupos tratamiento y control.

Sang-Mi, et al., (2006) reportan que el VA no afecta los niveles de proteínas totales y albúmina coincidiendo con lo hallado en esta investigación (($p=0.55$), ($p=0.21$); respectivamente), pero no acorde con la diferencia significativa reportada por El-Hanoun et al., (2020) y Zalat et al., (1991). De igual forma, El-Komy et al., (2021) reportan un incremento significativo en los niveles de proteínas totales y albúmina.

Proponemos que VA activa de manera integral al sistema inmunológico y lo estimula a producir IgM, desencadenando un efecto “shotgun”, teniendo en cuenta que VA tiene tres alérgenos bien estudiados (Api m1, Api m2, Api m4) (Hirata et al., 2019; Ruiz et al., 2016). Sin embargo, se requieren más estudios, particularmente conocer el efecto de VA sobre IgM.

El análisis de los sueros por SDS-PAGE, antes y después de la picadura de la abeja, no muestra una nueva banda, pero si están alterados las concentraciones de algunas proteínas a juzgar por la intensidad del color (Figura 3), como la Serotransferrina (TRFE), Haptoglobina (HPT), Ig gamma-4-cadena C4 (IGHG4), Ig gamma-4-cadena C1 (IGHG1, apolipoproteína AI (APOAI) e Ig kappa cadena C (IGKC). Los estudiantes no desarrollaron un patrón común después de ser picados por las abejas, en algunos aumentó en otros disminuyó y en pocos se mantuvieron. Así, TRFE (una globulina, siderofilina) transporta hierro, y participa en el metabolismo de la hemoglobina su deficiencia (genética autosómica) conduce a una sobrecarga de hierro y anemia hipocrómica microcítica (UNIPROT, 2002). El aumento de TRFE indica que los estudiantes necesitaban captar más oxígeno por la hemoglobina. La disminución de TRFE podría

orientar a un problema genético. Hay una correlación de eventos en la captación de oxígeno. Otra proteína implicada es Haptoglobina (HPT), que se une a la hemoglobina, evitando pérdida de hierro y daño renal. Además, HPT es un antioxidante, tiene actividad antibacteriana. Hay 3 fenotipos principales de Haptoglobina: Hp (1-1), Hp (2-1) y Hp (2-2). La expresión de un fenotipo particular se ha asociado con una variedad de trastornos comunes (p. Ej., Enfermedades cardiovasculares, trastornos autoinmunes, malignidad) (Wassell, 2000). Las alteraciones de TRFE y HPT conducen a que como efecto de la picadura se activa un engranaje para asegurar la captación de oxígeno por la hemoglobina.

La apolipoproteína A-1 (APOAI) una lipoproteína de alta densidad participa en el transporte y metabolismo del colesterol y en la patogénesis de la aterosclerosis. APOAI promueve el flujo de colesterol celular, une lípidos y activa la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) y forma HDL madura (Gursky y Atkinson, 1996). Estos resultados estarían indicando un aumento del recambio celular, necesitando colesterol para estabilizar las membranas celulares.

Debido a la inmovilización impuesta por el gobierno ante el estado de emergencia por la COVID-19, no nos permitió caracterizar por espectrometría de masas las proteínas correspondientes a las bandas VII, VIII, IX y X.

CONCLUSIONES

- 1) El veneno de abeja afecta significativamente los niveles de IgM, IgE, IgA, pero no a IgG, proteínas totales y albúmina.
- 2) El veneno de abeja alerta el sistema inmunológico a nivel humoral, en jóvenes, estableciendo así una alternativa para mejorar la respuesta inmune.
- 3) Si bien la población estudiada es limitada, es relevante indicar que el tratamiento con veneno de abeja no produjo anafilaxia, a pesar que los niveles de IgE en algunos jóvenes ya tenían concentraciones altas (>100 IU/mL) de esta inmunoglobulina.
- 4) El veneno de abeja afecta, variadamente, los niveles de Serotransferrina (TRFE), Haptoglobina (HPT), Ig gamma-4 cadena C (IGHG4), Ig gamma-1 cadena C (IGHG1), Apolipoproteína A-I (APOAI) y Ig kappa cadena C (IGKC), en algunos estudiantes los aumentó, en otros los disminuyó y algunos se mantuvieron. Estas variaciones estarían indicando que se altera la captación de oxígeno y aumenta el recambio celular.

RECOMENDACIONES

Realizar electroforesis 2D para mejorar la detección e identificación de variaciones en las proteínas.

Caracterizar las proteínas correspondientes a las bandas VII, VIII, IX y X mostradas en la electroforesis 1D.

Cuantificar parámetros hematológicos (hemograma completo) y controlar biomarcadores de recambio celular.

Cuantificar niveles de Ig E específica a los alérgenos principales del veneno de abeja, de igual forma los niveles de Ig G4 específica al veneno de abeja.

REFERENCIAS

- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2016). *Inmunología Básica: Funciones y trastornos del sistema inmunitario*. España: ELSEVIER.
- Al Naggar, Y., Giesy, J., Abdel-Daim, M., Ansari, M., Al-Kahtani, S., & Yahya, G. (2021). Fighting against the second wave of COVID-19: Can honeybee products help protect against the pandemic? *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28, 1519-1527.
- Ali, D., Shafaghat, F., & Zwiener, R. (2017). Immunology of Bee Venom. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 386-396. doi:10.1007/s12016-017-8597-4
- Baillieu, F. (2015). INMUNOGLOBULINA E: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE SU ROL EN LA SALUD Y ENFERMEDAD. *ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA*, 46(2), 54-66.
- Beyer, M. (2002). *Gen o no gen. El dilema del conocimiento genético* (Primera ed.). México: Lectorum.
- Buela, L., & Martínez, A. (2005). Las ómicas. genómica, proteómica, citómica y metabolómica. (*Monografía*). Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid, España. Obtenido de <https://www.analesranf.com/index.php/mono/issue/view/112>
- Calderón-Trejos, O., Monge-Ocampo, J., & Barahona, S. (2020). COMPORTAMIENTO DE LA IGE TOTAL Y DE MARCADORES ESPECÍFICOS DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA EN UNA POBLACIÓN DEL VALLE COSTA RICA. *Revista Ciencia & Salud: Integrando Conocimiento*, 4(1). doi:10.34192/cienciaysalud.v4i1.110
- Campbell, D., & Stanley, J. (1966). *EXPERIMENTAL AND QUASI-EXPERIMENTAL DESIGNS FOR RESEARCH*. USA: Houghton Mifflin Company.
- Caramalho, I., Melo, A., Pedro, E., Barbosa, M., Victorino, R., Pereira-Santos, M., & Sousa, A. (2015). Bee venom enhances the differentiation of human regulatory T cells. *Allergy*, 70, 1340-1345.
- Castellanos, L., González, L., & Padrón, G. (2004). Capítulo 20: Proteómica. En *Combinatoria Molecular* (Primera ed., págs. 367-403). La Habana, Cuba: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Obtenido de Elfos Scientiae: <https://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Muestras/chapter20.pdf>
- Chimoy, P., & Acosta, R. (2011). Patrón de inmunoglobulinas en personas tratadas con veneno de *Apis mellifera* "abeja". *Ciencia, Tecnología y Humanidades*, 2(1), 41-45. doi: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.18801.76645>
- Costa, E., Ramos-Elorduy, J., & Pino, J. (2006). Los insectos medicinales de Brasil: primeros resultados. *Boletín Sociedad Entomológica Aragonesa*(38), 395-414.

- de Felice, L., & Padin, J. (s.f.). *Apitoxina, su preparado, especificaciones y farmacología*. Ediciones Argentinas & Americanas.
- de Roodt, A., Salomón, O., Orduna, T., Robles, L., Paniagua, J., & Alagón, A. (2005). Envenamamiento por picadura de abeja. *Gaceta Médica de México*, 141(3), 215-222. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000300008
- Du Pasquier, L. (2001). The immune system of invertebrates and vertebrates. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 129(1).
- Eberlein-König, B., Schmidt-Leidescher, C., Rakoski, J., Behrendt, H., & Ring, J. (2006). In vitro basophil activation using CD63 expression in patients with bee and wasp venom allergy. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 16(1), 5-10.
- El-Abd, S., Elfiky, A., & Mashhoor, E.-E. A. (2013). STUDY OF THE IMMUNOLOGICAL EFFECT OF BEE VENOM ON CHRONIC DISEASES IN HUMAN. *BENHA VETERINARY MEDICAL JOURNAL*, 25(1), 183-191.
- El-Hanoun, A., El-Komy, A., El-Sabrou, K., & Abdella, M. (2020). Effect of bee venom on reproductive performance and immune response of male rabbits. *Physiology & Behavior*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112987>
- Elieh-Ali-Komi, D., Shafaghat, F., & Zwiener, R. (2018). Immunology of Bee Venom. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54, 386-396.
- El-Komy, A., El-Hanoun, A., Abdella, M., & El-Sabrou, K. (2021). Improving the reproductive, immunity and health status of rabbit does using honey bee venom. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. doi:10.1111/jpn.13552
- Fajraoui, N., Ridha-Charfi, M., Khouani, H., Abouda, M., Kerkenil, Y., & Zouari, B. (2008). Contribution of serum total immunoglobulin E measurement in the diagnosis of respiratory allergic diseases. *La Tunisie médicale*, 86(1).
- González-Buitrago, J., Ferreira, L., & Del Carmen-Muñiz, M. (2008). Proteómica clínica y nuevos biomarcadores en los líquidos biológicos. *Medicina Clínica*, 131(11), 426-434. doi:10.1157/13126219
- Goode, W., & Hatt, P. (1984). *Methods in Social Research*. EEUU: McGraw-Hill Book Company.
- Gursky, O., & Atkinson, D. (1996). Thermal unfolding of human high-density apolipoprotein A-1: implications for a lipid-free molten globular state. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(7), 2991-2995. doi:10.1073/pnas.93.7.2991
- Hauser, R., Daguió, M., Wester, D., Hauser, M., Kirchman, A., & Skinkis, C. (2004). Bee-venom therapy for treating multiple sclerosis- a clinical trial. *Alternative & Complementary Therapies*, 7(1), 37-46. doi:10.1089/107628001300000714

- Hirata, H., Sato, K., Ogasawara, T., Funakoshi, T., Shima, D., Tatewaki, M., . . . Fukushima, Y. (2019). Sensitization to Api m 1, Api m 2, and Api m 4 in Japanese beekeepers who had experienced systemic reactions to honeybee stings. *Allergy International*, 68(2). doi:<https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.08.008>
- Huang, Z., Ma, L., Huang, C., Li, Q., & Nice, E.-C. (2016). Proteomic profiling of human plasma for cancer biomarker discovery. *PROTEOMICS*, 17(6), 1600240. doi:10.1002/pmic.201600240
- Kasozzi, K., Niedbala, G., Alqarni, M., Zirintunda, G., Ssempijja, F., Musunguzi, S., . . . Welburn, S. (2020). Bee Venom- A Potential Complementary Medicine Candidate for SARS-CoV-2 Infections. *Frontiers in public health*, 8. doi:10.3389/fpubh.2020.594458
- Kavurmaci, M., & Tan, M. (2019). Determination of knowledge and attitudes of nurses about apitherapy. complementary therapies in clinical practice. *ELSEVIER*, 36, 39-42. doi:10.1016/j.ctcp.2019.05.001
- Khajuria, A. (2015). Total Immunoglobulin E: Clinical Utility and Measurement. *MOJ Immunology*, 2(3). doi:10.15406/moji.2015.02.00049
- Kim, H., Park, S.-Y., & Lee, G. (2019). Potential therapeutic applications of bee venom on skin disease and its mechanisms: a literature review. *Toxins*, 11, 374-403. doi:10.3390/toxins11070374
- Láñez, E. (2003). *CURSO DE INMUNOLOGÍA GENERAL: 5. Inmunoglobulinas y otras moléculas de células B*. Obtenido de Biotecnología y Microbiología: https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_05.htm
- Lee, W.-R., Pak, S., & Park, K.-K. (2015). The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases. *Toxins*, 4758-4772. doi:10.3390/toxins7114758
- Light, W., Reisman, R., Shimizu, M., & Arbesman, M. (1977). Clinical application of measurements of serum level of bee venom-specific Ig E and Ig G. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 59(3), 247-253.
- Lomonte, B., Bonilla, C., & Castro, E. (1985). NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS SERICAS (IgG, IgA e IgM) EN ADULTOS JOVENES SANOS, POR EL METODO DE INMUNODIFUSION RADIAL. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 6(4), 183-190. Obtenido de <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v6n4/art3.pdf>
- Marco, Y., & Pérez-González, J. (2003). Niveles de subclases de IgG en la patología alérgica respiratoria infantil. *Allergologia et Immunopathologia*, 31(1), 18-30.
- Mathew, B.-C., Biju, R.-S., & Thapalia, N. (2005). An overview of electrochemiluminescent (ECL) technology in laboratory investigations. *Kathmandu University Medical Journal*, 3(1), 91-93.
- Matysiak, J., Swiatly, A., Hajduk, J., Matysiak, J., & Kokot, Z. (2015). Influence of Honeybee Sting on Peptidome Profile in Human Serum. *Toxins*, 7(5), 1808-1820. doi:<https://doi.org/10.3390/toxins7051808>

- Meiler, F., Zumkehr, J., Klunker, S., Rückert, B., Akdis, C., & Akdis, M. (2008). In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *Journal of Experimental Medicine*, 205(12), 2887-2898. doi:10.1084/jem.20080193.
- Millioni, R., Tolin, S., Puricelli, L., Sbrignadello, S., Fadini, G.-P., Tessari, P., & Arrighi, G. (2011). High abundance proteins depletion vs low abundance proteins enrichment: comparison of methods to reduce the plasma proteome complexity. *PLoS ONE*, 6(5), e19603. doi:10.1371/journal.pone.0019603
- Moreno, M., & Giralt, E. (2015). Three Valuable Peptides from Bee and Wasp Venoms for Therapeutic and Biotechnological Use: Melittin, Apamin and Mastoparan. *Toxins*, 7(4). doi:https://doi.org/10.3390/toxins7041126
- Müller, U., Thurnheer, U., Patrizzi, R., Spiess, J., & Hoigné, R. (1979). Immunotherapy in Bee Sting Hypersensitivity: Bee Venom Versus Wholebody Extract. *Allergy*, 34, 369-378.
- Ozdemir, C., Kucuksezer, U., Akdis, M., & Akdis, C. (2011). Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clinical and Experimental Allergy*, 41(9), 1226-1234. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03812.x.
- Pelaez, R. (1990). Estudio de la hipersensibilidad al veneno de himenopteros. (tesis de doctorado). Universitat de València, Valencia.
- Ruiz, B., Serrano, P., & Moreno, C. (2016). IgE-Api m 4 Is Useful for Identifying a Particular Phenotype of Bee Venom Allergy. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 26(6). doi:10.18176/jiaci.0053
- Sabah, F., Abir, A., & Essam-Eldin, A. (2013). STUDY OF THE IMMUNOLOGICAL EFFECT OF BEE VENOM ON CHRONIC DISEASES IN HUMAN. *BENHA VETERINARY MEDICAL JOURNAL*, 25(1), 183-191.
- Sang-Mi, H., Kwang-Gill, L., Joo-Hong, Y., HaeYong, K., Baeg-Young, O., Yun-Geun, L., . . . Soon-Tae, K. (2006). Effects of Honeybee (*Apis mellifera* L.) Venom Injection on the Growth Performance and Hematological Characteristics in Pigs. *Korean Journal of Veterinary Service*, 29(3), 287-295.
- Secretaría de Salud del Estado de Veracruz. (2014). *Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por picadura de abeja*. Veracruz: Centro de Información Toxicológica de Veracruz. Obtenido de <https://www.ssaver.gob.mx/citver/files/2014/03/Picadura-de-Abeja.pdf>
- Seok-hwa, C., & Seong-Soo, K. (2001). Therapeutic effect of bee venom in sows with hypogalactia syndrome. *Journal of Veterinary Science*, 2(2), 121-124.
- Sharma, S., Kathuria, P., Gupta, C., Nordling, K., Ghosh, B., & Singh, A. (2006). Total serum immunoglobulin E levels in a case-control study in asthmatic/allergic patients, their family members, and healthy subjects from India. *Clinical and Experimental Allergy*, 36, 1019-1027. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02525.x

- Shevchenko, A., Wilm, M., Vorm, O., & Mann, M. (1996). Mass spectrometric sequencing of proteins silver-stained polyacrylamide gels. *Analytical Chemistry*, 68(5), 850-858. doi:10.1021/ac950914h
- Son, D., Lee, J., Lee, Y., Song, H., Lee, C., & Hong, J. (2007). Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & Therapeutics*, 115(2), 246-270. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.04.004
- Thermo Fisher Scientific. (s.f.). *Immunoglobulin IgG Class*. Obtenido de <https://www.thermofisher.com/pe/en/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/immunoglobulin-igg-class.html>
- Toche, P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446-457.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2014). Principles of anatomy and physiology. En *The muscular system* (14 ed.). USA: John Wiley & Sons.
- UNIPROT. (2002). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/P02787>
- Valderrama, R. (2003). Aspectos toxinológicos y biomédicos del veneno de las abejas *Apis mellifera*. *LATREIA*, 16(3), 217-227.
- Vega, G. (2009). Anticuerpos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*(3), 136-138. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un093j.pdf>
- Vidal, C., González-Quintela, A., & Gude, F. (2007). *Tratado de Alergología* (Primera ed.). (A. Peláez, & I. Dávila, Edits.) Madrid: Ergon.
- Wassell, J. (2000). Haptoglobin: function and polymorphism. *Clinical Laboratory*, 46, 547-552.
- Weber, K., & Osborn, M. (1969). The Reliability of Molecular Weight Determinations by Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *The Journal of Biological Chemistry*, 244(16), 4406-4412.
- Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M., El Obeid, D., Sabatier, J.-M., & Fajloun, Z. (2019). Bee Venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, 24(16), 2997-3010. doi:10.3390/molecules24162997
- Zalat, S., Nabil, Z., Hussein, A., & Rakha, M. (1991). Biochemical and haematological studies of some solitary and social bee venoms. *Egyptian Journal of Biology*.
- Zhang, S., Liu, Y., Ye, Y., Wang, X.-R., Lin, L.-T., Xiao, L.-Y., . . . Liu, C.-Z. (2018). Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon*, 148, 64-73. doi:10.1016/j.toxicon.2018.04.012
- Zhang, W., Wang, X., Yang, S., Niu, Q., Wu, L., Li, Y., & Zgou, J. (2019). Simultaneous quantification of five biogenic amines based on LC-MS/MS and its application in honeybee venom from different subspecies. *Biomedical Chromatography*. doi:10.1002/bmc.4740

Zhang, Y. (2015). Why do we study animal toxins? *Zoological Research*, 36(4), 183-222.
doi:10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.183

ANEXOS

ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTO DE LA PICADURA DE ABEJA (*Apis mellifera*) EN JÓVENES VARONES

Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio; Dr. Jorge Luis Chicchón Peralta; Ing. Rogelio Acosta Vidaurre; Est. César Augusto Peña Llontop; Est. Luis Alberto Valverde Fernández

Invito a usted a participar del presente estudio que consiste en un tratamiento de apiterapia llevado a cabo por la picadura de una abeja en el trapecio doce (12) veces de manera interdiaria, además de otorgar una muestra de sangre antes y después de la picadura para realizar investigación básica la cual no involucra ningún procedimiento peligroso: análisis proteómico, niveles de malonaldehído, creatin kinasa, albumina sérica, proteínas totales, hemograma completo, por lo que su muestra será conservada para dichos estudios, respetando confidencialmente sus datos personales..

Los investigadores le informarán sobre las razones por las cuales usted podría participar en el estudio que durará aproximadamente 30 días calendario. Usted podrá realizar las preguntas necesarias que crea conveniente al personal del estudio.

Yo _____
identificado con DNI (carné de extranjería o pasaporte para extranjeros) N° _____
manifiesto que he sido informado por los investigadores acerca del tratamiento de la apiterapia y de los fines que persigue la investigación.

En forma consiente y voluntaria doy mi consentimiento:

A ser parte del tratamiento	
Proporcionar una muestra de sangre (8.5 mL)	
Llenar las encuestas	
Participar responsablemente y que mi muestra sea usada para investigación básica.	
Autorizo a que se use y comparta mi información de mi estado de salud según la forma descrita en este formulario	

Teniendo conocimiento de los posibles riesgos, complicaciones y beneficios que se podrían desprender en el desarrollo de la investigación y habiendo realizado las preguntas oportunas siendo absueltas y respondidas de manera suficiente y aceptable, **BRINDO MI CONSENTIMIENTO.**



HUELLA DIGITAL DEL VOLUNTARIO



HUELLA DIGITAL DEL IVESTIGADOR

FIRMA Y DNI DEL VOLUNTARIO

FIRMA DEL INVESTIGADOR

ANEXO B

Tabla 5.*Edad, Peso, talla, IMC de estudiantes varones de la FCCBB – UNPRG*

Código	Edad	Peso	Talla	IMC
H1	23	67.0	1.79	20.91
H2	22	66.0	1.64	24.54
H3	24	63.0	1.71	21.55
H4	22	68.0	1.68	24.09
H5	22	56.0	1.66	20.32
H6	20	55.0	1.68	19.49
H7	20	80.0	1.68	28.34
H8	21	62.0	1.69	21.71
H9	22	55.0	1.72	18.59
H10	20	72.0	1.76	23.24
H11	20	61.0	1.73	20.38
H12	20	60.0	1.72	20.28
H13	20	78.0	1.69	27.31
H14	20	59.4	1.68	21.05
H15	18	62.6	1.74	20.68
H16	22	59.7	1.59	23.62
H17	18	73.0	1.70	25.26
H18	18	62.3	1.72	21.06
H19	18	58.2	1.74	19.22
H20	26	72.0	1.76	23.24
H21	21	75.0	1.79	23.41
H22	19	72.0	1.62	27.43
H23	25	84.0	1.73	28.07
H24	20	58.0	1.69	20.31
H25	24	70.0	1.70	24.22

IMC: índice de masa corporal

Fuente: Base de datos del autor. Peña (2020)

ANEXO C

INFORME DE ORIGINALIDAD			
14%	14%	5%	4%
ÍNDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
FUENTES PRIMARIAS			
1	www.elsevier.es Fuente de Internet	3%	
2	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%	
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%	
4	www.scielo.org.co Fuente de Internet	1%	
5	elfosscientiae.cigb.edu.cu Fuente de Internet	1%	
6	www.culturaapicola.com.ar Fuente de Internet	1%	
7	othes.univie.ac.at Fuente de Internet	1%	
8	www.analesranf.com Fuente de Internet	1%	
9	repositorio.unprg.edu.pe Fuente de Internet	1%	

10	revistaalergia.mx Fuente de internet	<1 %
11	www.jiaci.org Fuente de internet	<1 %
12	fr.scribd.com Fuente de internet	<1 %
13	Helvia.uco.es Fuente de internet	<1 %
14	qdoc.tips Fuente de internet	<1 %
15	studylib.es Fuente de internet	<1 %
16	revistas.uss.edu.pe Fuente de internet	<1 %
17	Submitted to Universidad San Francisco de Quito Trabajo del estudiante	<1 %
18	Joan Clària. "La aplicación de las ómicas para comprender la base molecular de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica", Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio, 2021 Publicación	<1 %
19	dspace.ucuenca.edu.ec Fuente de internet	<1 %

20	repositorio.unprg.edu.pe:8080 Fuente de Internet	<1 %
21	www.alergoaragon.org Fuente de Internet	<1 %
22	repositorio.uchile.cl Fuente de Internet	<1 %
23	www.areamedlab.it Fuente de Internet	<1 %
24	www.youscribe.com Fuente de Internet	<1 %
25	Elena Gonzalo-Gil, María Galindo-Izquierdo. "Papel del factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β) en la fisiopatología de la artritis reumatoide", Reumatología Clínica, 2014 Publicación	<1 %
26	www.alfaorionis.com.br Fuente de Internet	<1 %
27	www.cliniqa.com Fuente de Internet	<1 %



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega:	César Augusto Peña Llontop
Título del ejercicio:	Tesis
Título de la entrega:	Informe final Tesis Licenciado
Nombre del archivo:	TESIS_INFORME_FINAL_CESAR_AUGUSTO_PE_A_LLONTOP.docx
Tamaño del archivo:	40.55M
Total páginas:	44
Total de palabras:	11,337
Total de caracteres:	64,070
Fecha de entrega:	11-jul.-2022 08:19p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega:	1869431876



PCHE.28-22

Lambayeque, julio 14, 2022.

Dr. Eduardo Julio Tejada Sánchez

Director de la Unidad de Investigación
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo

Asunto: Informe final Tesis de César A. Peña Llontop

Estimado profesor:

Me dirijo a Usted, a fin de entregar el Informe Final del trabajo de tesis del Bachiller César A. Peña Llontop para su revisión por los miembros del jurado a fin de que formulen sus observaciones, las que después de ser levantadas por el tesista se determinará fecha y hora para su sustentación. Finalmente, comunico a ustedes que el informe presentado tiene un porcentaje de similitud de 14% (recibo digital TURNITIN 1869431876).

Sin otro particular hago propicia la oportunidad para expresarle mis consideraciones más distinguidas.

Atentamente:



Pedro J. Chimoy Effio, Dr.
Prof. Prin. DE – UNPRG

adj.: Informe y recibo digital TURNITIN
Informe final



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUÍZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN



ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACION VIRTUAL N° 021-2022-FCCBB-UI

Siendo las 17:00 horas del día 10 de agosto de 2022, se reunieron vía plataforma meet google meet.google.com/cha-jma-udm los Miembros del Jurado evaluador de la tesis titulada **“Perfil proteómico del suero de jóvenes varones universitarios antes y después de la exposición a la apitoxina de *Apis mellifera*”** designados por Resolución 013-2020-UI-FCCBB/D de fecha 11 de febrero de 2020, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza	Presidenta
Dra. Ana Maria del Socorro Vásquez Del Castillo	Secretaria
Lic. Julio César Silva Estela	Vocal
Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio	Asesor

Acto de sustentación fue autorizado por Resolución N° 202-2022-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 08 de agosto de 2022.

La Tesis presentada y sustentada por el **Bachiller CÉSAR AUGUSTO PEÑA LLONTOP** tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurado; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de **(19) (MUY BUENO)** en la escala vigesimal.

Por lo que el Bachiller **CÉSAR AUGUSTO PEÑA LLONTOP** queda **APTO** para obtener el título profesional de Licenciado en Biología – Microbiología - Parasitología, de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las 19:22 se dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad al presente acto, con la firma de los miembros del jurado.

Firman


Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza
Presidenta


Dra. Ana Maria del Socorro Vásquez Del Castillo
Secretaria


Lic. Julio César Silva Estela,
Vocal


Dr. Pedro Jorge Chimoy Effio,
Asesor