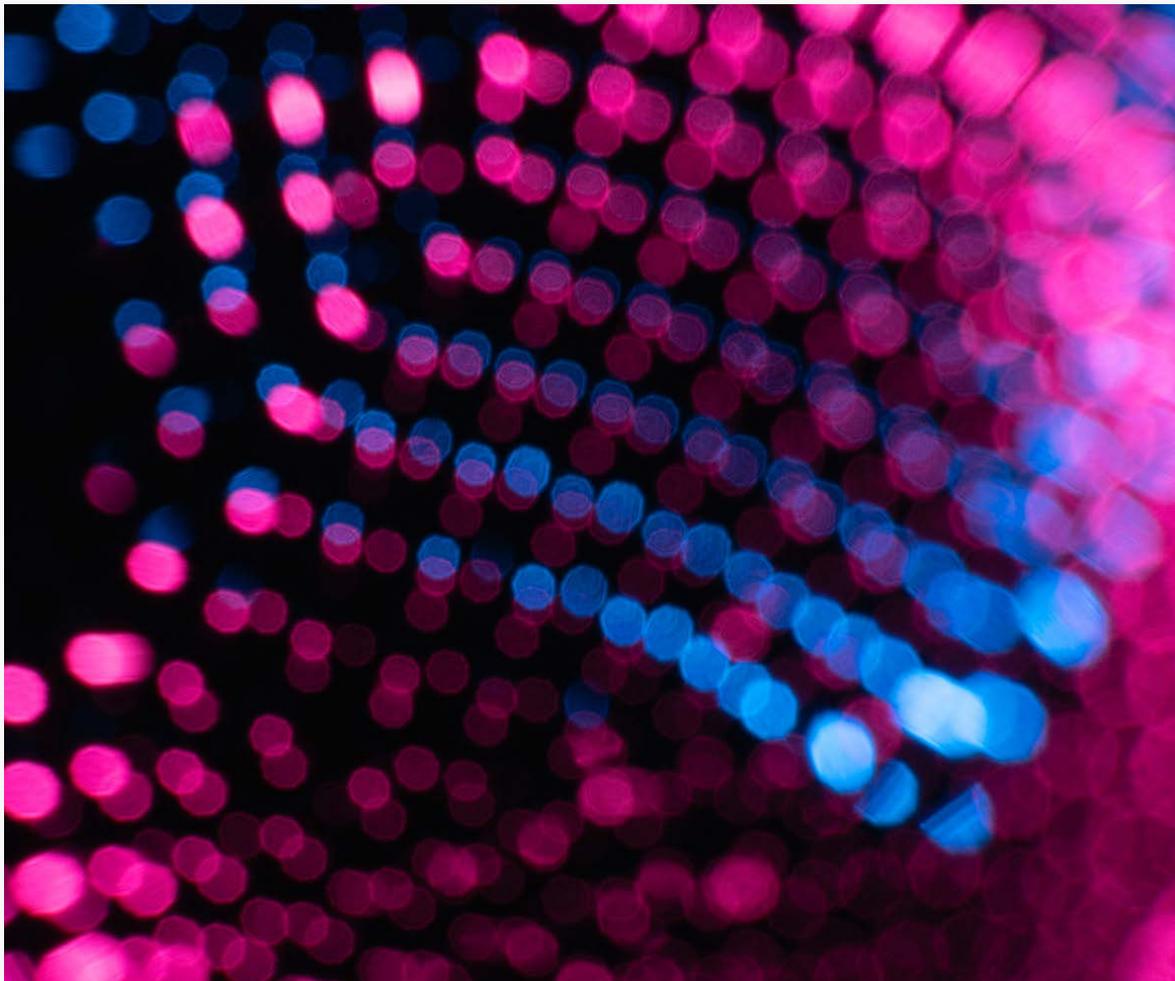


FNBT 2022

FRONTERAS EN NANOBIOTECNOLOGÍA III

WORKSHOP INTERNACIONAL / 20 AL 22 DE JULIO DE 2022

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES



FNBT 2022

FRONTERAS EN NANOBIOTECNOLOGÍA III

WORKSHOP INTERNACIONAL / 20 AL 22 DE JULIO DE 2022
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Una gran oportunidad para que los diversos grupos que se encuentran trabajando en nanobiotecnología compartan sus proyectos y avances para establecer vínculos y comenzar a formar una comunidad con una mayor interacción.

El workshop cuenta con la participación de conferencistas nacionales e internacionales, lo cual permite interactuar y establecer lazos con grupos de gran prestigio.

COMITÉ CIENTÍFICO Y ORGANIZADOR

Jimena Cazenave

Marcela Fernández van Raap

Galo Soler Illia

Martin Bellino

Marina Simian

Paolo Catalano

Daniel Olmedo

Sara Bilmes

Pablo Evelson

Guillermo Castro

Martin Desimone

AUSPICIAN:



PROGRAMA

FNBT FRONTERAS EN
NANOBIOTECNOLOGÍA III
WORKSHOP INTERNACIONAL 20 AL 22 DE JULIO DE 2022
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA - UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

20 de Julio		
Hora	Orador	Tema
8 a 9hs	Inauguración por parte del Comité organizador y autoridades de la Facultad de Farmacia y Bioquímica	
9 a 10 hs	<p>Conferencia Plenaria 1: Dr. Gorka Orive (España) Nuevas estrategias en el campo de la medicina regenerativa: terapias celulares y biológicas</p> <p>Moderador: Martín Desimone</p>	
10 a 10:30hs	café	
10:30 a 12 hs	<p>Comunicaciones orales de 25 minutos. Coordinador: Marcela Fernández Van Raap</p> <p>1: Sheilla Ons. Funcionalización de nanopartículas magnéticas para la purificación de ácidos nucleicos o proteínas.</p> <p>2: Ana Paula Domínguez Rubio. Vesículas extracelulares bacterianas como nanovehículos biogénicos implicados en la comunicación microbiota-hospedador</p> <p>3: Pablo Antezana. Hidrogeles de colágeno cargados con nanopartículas de plata y aceite de Cannabis sativa</p>	
12 a 13hs	<p>Conferencia Plenaria 2: Dr. Niki Baccile (Francia) Microbial Biosurfactants: the next generation of biobased functional amphiphiles</p> <p>Moderador: Galo Soler Illia</p>	
13 a 14 hs	almuerzo libre	
14 a 15hs	<p>Conferencia Plenaria 3: Dr. Akhilesh Gaharwar (Estados Unidos) Engineered Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration</p> <p>Moderador: Paolo Catalano</p>	
15 a 16h	Café y Posters	
16 a 17:30hs	<p>Presentaciones orales de 15 min Coordinador: comité organizador</p> <p>Castañeda Cataña, M. Alejandra. Nanopartículas de albúmina sérica bovina para la entrega efectiva de antivirales de amplio espectro.</p> <p>Muñoz Medina, Guillermo Arturo. Preparación de nanopartículas tipo core/shell (Fe/FeOx) por mecanosíntesis y posterior oxidación en condiciones ambientales</p> <p>Amanda de S. Martinez de Freitas. Síntesis de nanopartículas de cobre e incorporación en películas de biopolímeros para aplicación en apósitos antimicrobianos</p> <p>Agustina Alaimo. Nanogeles de quitosano de alto PM como sistemas de entrega ocular de resveratrol</p> <p>Celene Sánchez Holmedilla. Aislamiento de bacterias degradadoras de aceites de origen vegetal provenientes de sitios contaminados.</p>	

PROGRAMA

FNBT **FRONTERAS EN**
2022 **NANOBIOTECNOLOGÍA III**
WORKSHOP INTERNACIONAL 20 AL 22 DE JULIO DE 2022
 FACULTAD DE FARMACIA Y BIOTECNOLOGÍA - UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

21 de Julio		
Hora	Orador	Tema
9 a 10 hs	Conferencia Plenaria 4: Dra. Carole Aime (Francia) Generation of ovarian tumor spheroids and invasion on-a-chip Moderador: Martín Desimone	
10 a 10:30hs	café	
10:30 a 12 hs	Comunicaciones orales de 25 minutos. Coordinador: Pablo Evelson 1: Mariana Garcés. Evaluación del impacto sobre la salud de nanopartículas inorgánicas 2: M. A. Daza Millone. Efecto de toxinas, fármacos y contaminantes en sistemas miméticos de membranas biológicas 3: Analía Ale. Nano-ecotoxicidad de nanopartículas de plata.	
12 a 13hs	Conferencia Plenaria 5: Dra. Maria Laura Foresti (Argentina) Nanocelulosa bacteriana: producción, propiedades y aplicaciones Moderador: comité organizador	
13 a 14 hs	almuerzo libre	
14 a 15hs	Conferencia Plenaria 6: Dra. Helena Pardo (Uruguay) Inmuno-nanopartículas funcionalizadas con anticuerpos Chi-Tn. Moderador: comité organizador	
15 a 16h	Café y Posters	
16 a 17:30hs	Presentaciones orales de 15 min Coordinador: comité organizador J. S. Cisneros. Biosensor de impedancia electroquímica para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en muestras clínicas Guillermo Bracamonte. In Flow Escherichia Coli bacteria detection: from single Metal Enhanced Fluorescence Nano-Biostructures towards higher sized Ultraluminescent assemblies Luis A. Villarruel. Nanocompositos de silica-colágeno para la liberación prolongada de hormona de crecimiento humana recombinante. Catalina Von Bilderling. Sustratos responsivos de propiedades mecánicas sintonizables basados en nanoarquitecturas poliméricas.	



22 de Julio		
Hora	Orador	Tema
9 a 10 hs	<p>Conferencia Plenaria 7: Dra. Sylvie Begin (Francia) Engineering of magnetic-based nanoplatfoms for theranostic. Moderador: Marcela Fernández Van Raap</p>	
10 a 10:30hs	café	
10:30 a 12 hs	<p>Comunicaciones orales de 25 minutos. Coordinador: Daniel Olmedo 1: Agustin Blachman. Complejos polielectrolíticos de dermatán sulfato/quitosano como estrategia de distribución de compuestos bioactivos a través del receptor CD44 2: Inés Alvarez Echazú. Compósitos biopoliméricos con partículas de sílica para ingeniería tisular ósea 3: Eva C. Arrua. Diseño experimental y optimización de un sistema de doble liberación con potencial terapéutico frente a la infección causada por Helicobacter pylori</p>	
12 a 13hs	<p>Conferencia Plenaria 8: Dra. Carla Giacomelli (Argentina) Transfección celular: el desafío de atravesar barreras biológicas Moderador: comité organizador</p>	
13 a 14 hs	almuerzo libre	
14 a 15hs	<p>Conferencia Plenaria 9: Dr. Utkan Dimirci (Estados Unidos) Microfluidic label free sorting technologies for applications in medicine: From Isolation of Extracellular Vesicles in Biological Fluids to Microswimmers Moderador: Paolo Catalano</p>	
15 a 16h	Café y Posters	
16hs a 17:30hs	<p>Coordinador: Galo Soler Illia Presentación de empresas nanotecnológicas Laura Toledo. Vicedirectora de la FAN. Directora de Fondo Argentino Sectorial · Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación Diego Comerci. Chemtest Luis Pierpauli. Gisens Carla Giacomelli. Nanotransfer Galo Soler Illia. Hybridon</p>	
17:30hs a 18.30hs	Entrega de premios y conclusiones.	



Engineered Biomaterials for *In Situ* Tissue Regeneration

Dr. Akhilesh K. Gaharwar

Associate Professor, Department of Biomedical Engineering

Faculty Member, Interdisciplinary Graduate Program in Genetics
Affiliated Faculty, Department of Materials Science and Engineering
Member, Center for Remote Health Technologies and Systems
Texas A&M University

Email: gaharwar@tamu.edu

Web: <https://gaharwar.engr.tamu.edu/>

Twitter: [@AKGaharwar](https://twitter.com/AKGaharwar)

Abstract

Biomaterials engineered with tunable biophysical properties, specific biochemical cues, and complex architecture have emerged as powerful tools for regeneration medicine. These cues are required to induce regeneration by modulating extracellular microenvironment for in situ tissue repair. In this talk, I will outline some of the biomaterial approaches that we have developed to control and direct the body's regenerative capacity for tissue-specific regeneration. Specifically, we have utilized genome wide sequencing assays (transcriptomics) to understand complex cell-biomaterials interactions. These omics-based approaches provide an unbiased global view of the cellular activity with pivotal insights about the affected cellular pathways to optimize synthetic biomaterials for tissue engineering. In addition, I will discuss biomaterials loaded with bioactive cues that prime endogenous cells to perform tissue-specific regeneration. Furthermore, I will also show some of our recent work on 3D bioprinting to develop physiologically relevant tissue structures for disease modeling (vascular pathophysiology) and tissue engineering (bone and cartilage regeneration).



Biosketch

Dr. Akhilesh K. Gaharwar is an Associate Professor and Vice Chair of Graduate Program in the Department of Biomedical Engineering at Texas A&M University. He has joint appointment in the Faculty of Genetics and Department of Materials Science and Engineering. He received his Ph.D. in Biomedical Engineering from Purdue University and completed his postdoctoral training from Massachusetts Institute of Technology (MIT) and Harvard University. The primary goal of his lab is to understand the cell-nanomaterials interactions and to develop bioengineered strategies for modulating stem cell behavior for repair and regeneration of damaged tissue. In particular, his lab is leveraging principles from materials science, stem cell biology, additive biomanufacturing and high throughput genomics to design smart and responsive biomaterials, with wide-ranging applications in the field of regenerative medicine, therapeutic delivery and additive manufacturing. He co-authored 130+ journal articles in high impact journals including Nature Review Materials, PNAS, Advanced Materials, ACS Nano, and Biomaterials. He has been cited >12,000 times and has an H-index of 60. He serves as an associate editor for ACS Applied Materials and Interfaces, as well as the editorial board of multiple leading bioengineering journals including Bioprinting, Advanced NanoBioMed Research, and Regenerative Medicine. He has received several distinctions, including the NIH New Innovator Award (DP2), Dean of Engineering Excellence Award, TEES Research Impact Award, CMBE-BMES Rising Star Award, CMBE Young Innovator Award, and Dimitris Chorafas Foundation Award. Gaharwar's research is supported by the National Institute of Health (NIH), the National Science Foundation (NSF), the Department of Defense (DoD), TAMU President's Excellence Funds, and Industry.

Microbial Biosurfactants: the next generation of biobased functional amphiphiles

Niki Baccile

Chimie de la Matière Condensée de Paris, Sorbonne Université/CNRS, Paris, France

e-mail: niki.baccile@sorbonne-universite.fr

Microbial amphiphiles, known as microbial biosurfactants, are key molecules for the future of surfactants and amphiphiles, not only for their sustainable process of synthesis and production, but also for their chemical functionalities. Due to more and more stringent EU regulations, multinational chemical companies like Evonik and BASF [1] develop strategic production and partnerships for a long-term investment in this field. Why? Their phase behaviour in water is both rich and astonishing because of their responsiveness to external stimuli. [2] Introducing responsive chemical groups in classical amphiphiles generally requires a tedious number of chemical steps, while microbial biosurfactants naturally have freely accessible chemical functions, which can be exploited as such, but also further modified through very simple chemical steps, so to broaden the family of active compounds. [3]

Knowledge of the phase behavior and solution properties of surfactants is critical to conceive their application plan, as done for classical surfactants and lipids in the past fifty years. However, study of the phase behaviour of microbial biosurfactants is only a recent trend in the field. [2] Recent studies from our and other groups have indeed shown the dual surfactant-lipid nature of these molecules. The properties of these molecules are in fact quite astonishing and in this communication I will highlight a broad set of examples in the field of colloid science and soft matter: fibrillar and lamellar, as well as pH- and metal-responsive hydrogels, soft solid foams, complex coacervation, surface self-assembly and surface antimicrobial properties (Figure 1).

Keywords: Biosurfactants, Microbial amphiphiles, Microbial Surfactants

References

- [1] <https://corporate.evonik.com/misc/micro/biosurfactants/index.en.html> ; <https://www.basf.com/global/en/who-we-are/sustainability/whats-new/sustainability-news/2021/basf-strengthens-position-in-biosurfactants-for-personal-care-home-care-and-industrial-formulators-with-distinct-partnerships.html>
 [2] N. Baccile, C. Seyrig, A. Poirier, S. Alonso-de-Castro, S. Roelants, S. Abel, *Green Chem.*, 2021, DOI: 10.1039/d1gc00097g
 [3] N. Baccile, E. Delbeke et al. *J. Phys. Chem. B*, 2019, 123, 3841–3858

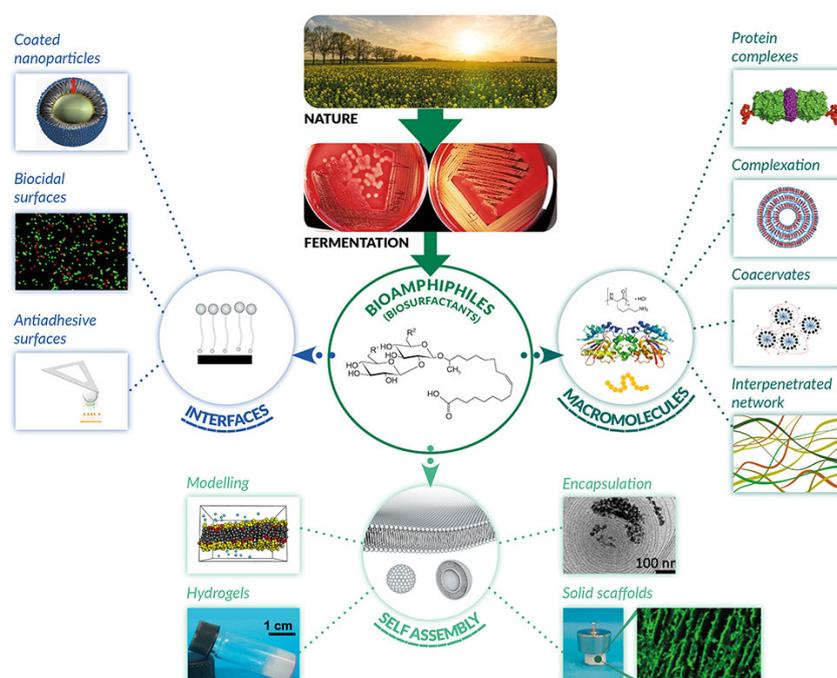


Figure 1. Broad overview of the domains where microbial amphiphiles are studied. From *Green Chem.*, 2021, DOI: 10.1039/d1gc00097g

Nuevas estrategias en el campo de la medicina regenerativa: terapias celulares y biológicas

Gorka Orive

*NanoBioCel Research Group, School of Pharmacy, University of the Basque Country (UPV/EHU),
01006 Vitoria-Gasteiz, Spain*

A lo largo de las dos últimas décadas se ha producido un importante avance en el uso terapéutico de células y factores de crecimiento con fines terapéuticos. El desarrollo de tecnologías y terapias avanzadas y personalizadas representa todo un mito en el campo de la medicina regenerativa y ingeniería de tejidos. En la presente comunicación se detallarán la experiencia en el uso de células encapsuladas para la liberación sostenida de principios activos o en el uso de aproximaciones biológicas autólogas para la mejora funcional de tejidos y órganos.

Inmuno-nanopartículas funcionalizadas con anticuerpos Chi-Tn

Helena Pardo

*Área de Nanotecnología del Instituto Polo Tecnológico de Pando,
Facultad de Química, Universidad de la República. Uruguay.*

Los nanosistemas de encapsulación de fármacos sirven como reservorios y transportadores de los principios activos que contienen, a los cuales les brindan protección contra su degradación al evitar que interactúen indeseadamente con los componentes del medio biológico por donde está circulando.

El propio tamaño nanométrico de estos sistemas en muchos casos los habilita a atravesar barreras biológicas, permitiendo su transporte y mejorando su captura tisular. Además, pueden ser sintetizados con una composición química y funcionalización superficial específica de forma de permitir la liberación controlada de dichos principios activos.

De este modo, los nanosistemas pueden tomar ventaja de la vectorización pasiva presente en el microambiente tumoral. Asimismo, la vectorización activa puede lograrse mediante la conjugación de los nanosistemas con ligandos específicos, tales como anticuerpos, lo que permite el transporte del activo dirigido a las células o zonas afectadas proporcionando un tratamiento más efectivo y con menos efectos secundarios. Incluso, la conjugación con un anticuerpo monoclonal capaz de intensificar la respuesta antitumoral del propio sistema inmunitario puede permitir sumar al sistema esta potencialidad.

En este caso, se presentará el trabajo de formulación, síntesis y evaluación de las características físico-químicas y biológicas de dos nanosistemas poliméricos cargados con docetaxel y funcionalizados con el anticuerpo Chi-Tn. El anticuerpo Chi-Tn es un anticuerpo quimérico ratón/humano específico para el antígeno Tn, siendo el antígeno Tn un biomarcador temprano de cáncer.

Generation of ovarian tumor spheroids and invasion on-a-chip

Changchong Chen¹, Ambroise Lambert², Yong Chen¹ and Carole Aimé^{1*}

¹ PASTEUR, Département de chimie, École Normale Supérieure, PSL University, Sorbonne Université, CNRS, 75005 Paris, France; ² ERRMECe, Equipe de Recherche sur les Relations Matrice Extracellulaire-Cellules (EA1391), Université de Cergy-Pontoise, 95001 Neuville sur Oise Cedex, France.

e-mail: carole.aimé@ens.psl.eu

Abstract

Progress in cancer research relies partially on our ability to provide relevant in vitro models, which recapitulate important features of tumor growth and metastasis. We developed an invasion assay by using microfabricated culture devices. First, ovarian tumor spheroids were generated with a culture device consisting of an agarose membrane on a gelatin nanofiber backbone. We show how to tune the number of cells in, and the size of the spheroids so as to reproduce metastasis evolution during different stages of ovarian cancer. Second, another microfabricated culture device was coated with extracellular matrix proteins to tune the topology, the stiffness and the adhesion properties of the substrate. We use a combination of type I and type IV collagen and laminin to recapitulate both connective tissues and basal membrane. This device effectively allows to monitor the invasive behavior of SKOV-3 human ovarian cancer cells in the chip providing a unique insight into cells transitioning within the epithelial to mesenchymal transition spectrum. Finally, by the integration of the two culture devices into microfluidic chips, we can form a close loop to simulate the tumor microenvironment and apply different stimuli such as shear stress, growth factors, and drugs. This on-chip process is straightforward and spheroid type independent and should be applicable to other cancer types, as well as assays under microfluidic conditions, thereby holding the potential for use in tumor modeling and anti-cancer drug development.

Biography

Carole Aimé is a CNRS researcher working at the Chemistry Department of the Ecole Normale Supérieure in Paris-France. After a PhD in Bordeaux University-France, on self-assembling amphiphilic systems, she joined Kyushu University-Japan, where she designed functional coordination nanoparticles from nucleotides and lanthanide ions. She got a CNRS position working on the engineering of biomaterials and bionanocomposites combining inorganic nanoparticles with collagen at the Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris-Sorbonne University-France. She moved to ENS in 2018 to develop integrative in vitro models for biological and biomedical research.

Nanocelulosa bacteriana: producción, propiedades y aplicaciones

Patricia Cerrutti, Jimena Bovi, Ema Cavallo, Juan Francisco Delgado, Ezequiel Rossi, Cristian López Rey, Victoria Fernández Corujo, Danna Corzo Salinas, Andrea Sordelli, Guillermo Gueglio, Ana Morales, María Inés Errea, Celina Bernal, **María Laura Foresti**.

En los últimos años las llamadas nanocelulosas (elementos de celulosa con al menos una dimensión en el rango de 1 a 100 nm) han despertado un enorme interés académico e industrial como resultado de sus destacadas propiedades y numerosas aplicaciones de interés tecnológico. La nanocelulosa bacteriana (BNC) es un tipo de nanocelulosa producida con elevada pureza por bacterias GRAS. En esta presentación se resumen las principales formas de obtención, propiedades y aplicaciones de las nanocelulosas, con especial atención en la producción y desarrollos en base a BNC realizados en los últimos años en el grupo de Biotecnología y Materiales Biobasados del Instituto de Tecnología en Polímeros y Nanotecnología (UBA-CON-ICET). Se abordan aplicaciones en los campos de biomedicina, envases biodegradables y restauración.

Microfluidic label free sorting technologies for applications in medicine: From Isolation of Extracellular Vesicles in Biological Fluids to Microswimmers

Utkan Demirci, PhD

Professor, Department of Radiology at Stanford University School of Medicine Interim Chief, Director of the Canary Center at Stanford for Cancer Early Detection

Abstract

Micro- and nano-scale technologies can have a significant impact on medicine and biology in the areas of cell manipulation, diagnostics and monitoring. At the convergence of these new technologies and biology, we research for enabling solutions to real-world problems at the clinic. Emerging nano-scale and microfluidic technologies integrated with biology offer innovative possibilities for creating intelligent, mobile medical lab-chip devices that could transform diagnostics and monitoring, microrobotics, tissue engineering and regenerative medicine. We will present interesting applications of microfluidic technologies in IVF, cancer detection via the isolation of extracellular vesicles and microswimmers. Some of these innovative microfluidic devices have been translated into FDA approved and CE marked products, where they have been widely used by fertility clinics around the world to serve patients, leading to an estimated thousands of live births globally.



Bio

Dr. Utkan Demirci is a professor with tenure at Stanford University School of Medicine and serves as the interim director and division chief at the Canary Center for Cancer Early Detection in the Department of Radiology. He also was a faculty member earlier at the Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School at the Harvard-MIT Health Sciences and Technology division prior to his appointment at Stanford. His group is focused on the development of point-of-care technologies and creating microfluidic platforms for sorting rare cells and exosomes for infectious diseases and cancer. Dr. Demirci is a fellow-elect of the American Institute of Medical and Biological Engineering, elected in 2017. He received his PhD from Stanford University in Electrical Engineering in 2005 as well as M.S. degrees in 2001 in Electrical Engineering, and in Management Science and Engineering in 2005. He has published over 200 peer-reviewed articles, 300 abstracts and proceedings, 24 book chapters and editorials, four edited books, over 25 patents pending or granted, and serves as an editorial board member for various peer-reviewed journals. His group focuses on developing innovative point-of-care technologies and creating microfluidic platforms for cancer with broad applications to multiple diseases. Dr. Demirci's seminal work in microfluidics has led to the development of innovative platform technologies in medicine. His inventions have been licensed to numerous companies. He has co-founded several startups and serves as advisor to multiple companies including DxNow, LevitasBio, and Koek Biotech. He has translated several FDA approved and CE marked technologies.

Engineering of magnetic-based nanoplatforms for theranostic

Barbara Freis^{1,2}, Maria de Los Angeles, Mariana Tasso³, Celine Kiefer¹, Sonia Furgiuele⁴, Christine Af-folter-Zbaraszczuk⁵, Sebastien Harlepp⁶, Céline Henoumont², Sebastien Boutry⁷, Florent Meyer⁵, Sophie Laurent², Sylvie Bégin-Colin^{1}*

(1) University of Strasbourg, CNRS, Institut de Physique et Chimie des Matériaux, UMR CNRS-UdS 7504, 23 Rue du Loess. BP 43, 67034 Strasbourg, France.

(2) Laboratory of NMR and Molecular Imaging., University of Mons, Avenue Maistriau 19, B-7000 Mons, Belgium.

(3) Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata - CONICET, Diagonal 113 y 64. 1900 La Plata, Argentina

(4) Service d'Anatomie Humaine et d'Oncologie Expérimentale Pentagone 2E, Avenue du Champs de Mars 6, 7000 Mons

(5) Inserm U1121, Faculté de médecine, 11 rue Humann. 67000 Strasbourg

(6) Inserm U1109, Tumor Biomechanics, 67000 Strasbourg

(7) CMMI, Centre de Microscopie et d'Imagerie moléculaire, rRue Adrienne Bolland 8, 6041 Charleroi, Belgique

In nanomedicine, the goal is to develop multimodal nanoparticles (NPs) to speed up targeted diagnosis, to increase its sensitivity, reliability and specificity for a better management of the disease (patient's care) and to treat the disease in a specific personalized manner in feedback mode. Combination of therapies to target individual cancer-specific vulnerabilities is a way to increase the efficacy of anticancer treatment. Therefore, besides precision diagnosis, challenges for personalized nanomedicine are to develop multifunctional theranostic nanoplatforms to be able to target specifically tumoral cells, to test quickly different treatments and to follow-up the effect(s) of the treatments by imaging. The selective accumulation of NPs in diseased organs to enable precise diagnosis and targeted therapy remains also an important issue. Most of developed NPs accumulate, after intravenous injection, in eliminatory organs and only low amounts are seen accumulating in tumours. For a precise treatment, active targeting with affinity ligands to achieve tumor specificity is crucial. Among NPs developed for nanomedicine, superparamagnetic iron oxide nanoparticles (IONPs) are promising as they may be designed to display multimodal therapy. Indeed, besides being excellent T2 contrast agents for MRI, IONPs are promising as therapeutic agents by magnetic hyperthermia when correctly designed. To be a good heating agent, IONPs have to display a high magneto-cristalline anisotropy and ways to increase it are to tune the NPs size and shape. IONPs have also an interest for photothermal treatment as they express a good photothermal response to laser irradiation.

In that context, we have developed IONPs coated with an original dendron molecule (DNPs) which have been demonstrated in several in vitro and in vivo studies to display antifouling properties (no strong RES accumulation). With their favourable biodistribution and bioelimination profile, dendronized NPs (DNPs) are very well adapted for investigating affinity targeting. First targeting experiments have demonstrated that, after intravenous injection in melanoma mice model, DNPs coupled with a melanin targeting ligand were specifically uptaken by melanoma tumor cells with very favorable biodistribution and biokinetic properties. Recently, we have studied the targeting of head and neck cancer cells by coupling selected targeting ligands on DNPs' surface and demonstrated the strong specificity of GE11-like peptide for internalizing high amount of DNPs. The coupling method of targeting ligands and their grafting yield were important issues to face.

Then, IONPs with different sizes and shapes have been designed by using the thermal decomposition synthesis method to evaluate their potential to combine different therapeutic modes. We have tuned different synthesis parameters and IONPs with different shapes were thus synthesized and dendronized. The effect of the NPs size and shape on magnetic hyperthermia and photothermia has been investigated allowing to establish the optimal NPs design to combine therapies.

The rational design of IONPs as contrast agents for MRI and heating agent and the implementation of targeting strategies are of key importance to face the actual needs on the development of better performing nanoplatforms for nanomedicine. Such smart approach, when translated to clinical uses, would have a great impact on the cancer management to improve patient survival and quality of life.

Transfección celular: el desafío de atravesar barreras biológicas

Carla E. Giacomelli

*INFIQC. Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.*

En términos generales, la transfección consiste en la modulación intencional de la expresión de un gen en células eucariotas, tanto en líneas celulares, como en terapias génicas ex vivo e in vivo. En cualquiera de estos casos, la introducción del material genético exógeno para lograr dicha modulación, implica sortear una cascada de pasos extra e intracelulares que incluyen: transporte, internalización celular, escape endosomal, traslocación nuclear y transcripción y traducción eficiente. El transporte del material genético se realiza utilizando distintos tipos de portadores (virales y no virales) que, además evitan la degradación enzimática y pueden ser modificados para lograr especificidad tisular. De modo tal que los portadores deben reunir determinados requerimientos en cuanto a estructura, tamaño y propiedades interfaciales que sean adecuados para ser funcionales en los otros procesos. En este sentido, se han utilizado diferentes tipos de portadores no virales como liposomas, micelas poliméricas, dendrímeros, nanopartículas de óxidos, metálicas o híbridas orgánico-inorgánico.

El objetivo de esta presentación es discutir las ventajas y desventajas del uso de nanopartículas de óxidos para lograr transfección celular, sobre la base de las propiedades fisicoquímicas de los nanoportadores y su comportamiento en sistemas biológicos. Abordar el desafío de atravesar las barreras biológicas que impone la transfección celular involucra un estudio exhaustivo de los nanoportadores en las condiciones biológicas adecuadas y su respuesta frente a células.

Funcionalización de nanopartículas magnéticas para la purificación de ácidos nucleicos o proteínas

Sheila Ons. *Centro Regional de Estudios Genómicos. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata-CENEXA-CONICET.*

Claudia Rodríguez Torres. *Instituto de Física de La Plata- Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata-CONICET.*

Pedro Mendoza Zélis. *Instituto de Física de La Plata- Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata-CONICET.*

Natalia Capriotti. *Centro Regional de Estudios Genómicos. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata-CENEXA-CONICET.*

Odín Vazquez Robaina. *Instituto de Física de La Plata- Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata-CONICET.*

Luciana Juncal. *Instituto de Física de La Plata- Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata-CONICET.*

Elisa de Sousa. *Instituto de Física de La Plata- Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata-CONICET.*

Resumen

Los procesos de extracción, purificación y/o concentración de biomoléculas a partir de mezclas complejas constituyen entre el 50 y el 90% de los costos en industria farmacéutica y biotecnología. Las **nanopartículas magnéticas** (NPM), funcionalizadas a fin de adsorber moléculas biológicas de manera eficiente y específica, han despertado interés en vista de su bajo costo de producción y de la posibilidad de ser separadas por un campo magnético. Se estima que el mercado global de nanomedicina será de 300 mil millones de USD en 2022, con una tasa de crecimiento anual del 15%. Las NPM forman parte de este mercado como una herramienta prometedora en diagnóstico, tratamiento e industria farmacéutica. A raíz de la necesidad de contar con tecnologías de alto rendimiento para el diagnóstico molecular suscitada por la pandemia por COVID-19, conformamos un grupo interdisciplinario que desarrolló NPM recubiertas con alta eficiencia y sensibilidad para la extracción de ácidos nucleicos. Se optimizaron protocolos de síntesis de nanopartículas y de purificación de ácidos nucleicos a partir de distintas matrices, incluyendo tejidos y células en cultivo. Hemos validado el método en muestras de hisopados naso-faríngeos provenientes de la red de diagnóstico de COVID-19 de la Provincia de Buenos Aires. Las nanopartículas sintetizadas demostraron una eficiencia similar a los métodos de purificación en uso, con ventajas de nuestro método en cuanto a costos y/o procesividad. Posteriormente, hemos comenzado un desarrollo para la purificación de proteínas recombinantes, y realizado adelantos para la purificación de anticuerpos mediante nanopartículas unidas covalentemente con proteínas funcionales. Los resultados pueden tener un impacto relevante en el reemplazo de importaciones en insumos de diagnóstico molecular y otras aplicaciones de purificación de biomoléculas.

Hidrogeles de colágeno cargados con nanopartículas de plata y aceite de Cannabis sativa

Pablo Edmundo Antezana ¹, Sofia Municoy ¹, Claudio Javier Pérez ², Martin Federico Desimone ¹.

¹Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, Buenos Aires 1113, Argentina. ²Grupo Ciencia y Tecnología de Polímeros, Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA), Universidad Nacional de Mar del Plata, Juan B. Justo 4302, Mar del Plata 7600, Argentina

Email: pablo.e.antezana@gmail.com

Resumen

Las heridas dérmicas representan un problema sanitario importante, especialmente en las infecciones hospitalarias en las que a menudo están implicadas cepas resistentes a múltiples fármacos. Hoy en día, los biomateriales con moléculas terapéuticas juegan un papel activo en la cicatrización de heridas y la prevención de infecciones.

Los biomateriales a base de colágeno son ampliamente utilizados para tratar las heridas ya que el colágeno favorece la cicatrización de las mismas. Sin embargo, los hidrogeles de colágeno son mecánicamente frágiles. En este contexto, las nanopartículas pueden funcionar como rellenos inorgánicos y contribuir a mejorar las propiedades mecánicas de los hidrogeles.

Las nanopartículas metálicas se han utilizado ampliamente en el diseño de biomateriales, principalmente debido a su actividad antimicrobiana. En este sentido, las nanopartículas de plata (AgNPs) son conocidas por su actividad antimicrobiana, incluidas las bacterias resistentes a los antibióticos. El mecanismo de la actividad antimicrobiana de la plata implica la acción sobre múltiples objetivos, esto dificulta la aparición de cepas resistentes.

Alternativamente, productos naturales como los extractos obtenidos de plantas surgieron como verdaderos candidatos en las terapias locales de cicatrización de heridas, debido a sus propiedades antioxidantes, antimicrobianas y antiinflamatorias. Cannabis sativa L. (cáñamo) es una planta de la familia Cannabaceae. Trabajos recientes demostraron la eficacia de las terapias a base de Cannabis para tratar el dolor, la inflamación y la cicatrización de heridas.

En este trabajo se describe el desarrollo de hidrogeles de colágeno cargados con nanopartículas de plata y extracto de aceite de Cannabis sativa con el objetivo de lograr un biomaterial con múltiples propiedades, desde capacidad antimicrobiana y antioxidante hasta la estimulación de cicatrización de heridas tisulares.

En primer lugar, se sintetizaron y caracterizaron las AgNps. Las propiedades ópticas de las suspensiones de AgNps fueron estudiadas por espectroscopía de UV-visible, pudiendo observar el plasmón de superficie distintivo de las AgNPs con un máximo alrededor de los 400 nm. Su morfología se estudió por medio de microscopía electrónica de transmisión (TEM). El análisis de la distribución de tamaño mostró nanopartículas esféricas, no aglomeradas con un diámetro predominante de 10 y 15 nm.

Por otro lado, el colágeno se obtuvo a partir de colas de rata y los geles (Col) se prepararon exponiendo la solución ácida de colágeno en una atmósfera de amoníaco. Para obtener geles antimicrobianos, las AgNps fueron añadidas a los geles (Col-AgNps). La microestructura de Col y de los biocompuestos Col-AgNPs fue analizada por microscopía electrónica de barrido (SEM). Se observó que las AgNPs se mantienen unidas a las fibras de colágeno y se esparcieron por todo el material luego de haber sido adsorbidas en los geles.

Las propiedades mecánicas y la estabilidad de Col-AgNps también fueron estudiadas a temperatura corporal (37 °C). Se determinó que Col-AgNPs era 2 veces más elástico que Col, y más estable frente a la degradación de la colagenasa. Luego, se evaluó el efecto antimicrobiano de Col-AgNPs en función del tiempo. Como resultado, el compuesto presentó actividad bactericida superior a los 7 días contra *P. aeruginosa* (Gram-negativa) y *S. aureus* (Gram-positiva).

La incorporación del aceite de Cannabis sativa al hidrogel (Col-CS-AgNPs) mejoró con éxito la biocompatibilidad y la actividad antimicrobiana de Col-AgNPs. Además, Col-CS-AgNPs presentó elevada capacidad antioxidante

En conclusión, estos resultados sugieren que este nuevo biomaterial nanocompuesto es una alternativa prometedora a los tratamientos comunes de infecciones y cicatrización de heridas.

Vesículas extracelulares bacterianas como nanovehículos biogénicos implicados en la comunicación microbiota-hospedador

Ana Paula Domínguez Rubio ^{1,2*}, Cecilia L. D'Antoni ^{1,2}, Mariana Piuri ^{1,2}, Antonio Marcilla ^{3,4}, Oscar E. Pérez ^{1,2}

¹ Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. ² Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina. ³ Área de Parasitología, Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia, Universitat de València, Burjassot, Valencia, Spain. ⁴ Joint Research Unit on Endocrinology, Nutrition and Clinical Dietetics, Health Research Institute La Fe, Universitat de Valencia, Valencia, Spain.

*apaudr@qb.fcen.uba.ar

El rol de los alimentos funcionales como los probióticos es propiciar la salud humana más allá de otorgar los beneficios nutricionales básicos. En este marco, la comunicación interreino (transkingdom) procariotas-eucariotas cobra relevancia ya que aún no existe una comprensión uniforme de la misma. Lo que hasta el momento está claro es que las vesículas extracelulares (VEs) bacterianas son producidas constantemente y, por lo tanto, se les ha atribuido participación en la comunicación entre las bacterias de la microbiota y el hospedador.

Nuestros resultados indican que en las VEs de la bacteria *Lactobacillus casei* BL23 se encuentran en la nanoscala (50 ± 3 nm) y que su concentración varía a lo largo de las fases de cultivo (Nano Tracker Analysis). En cuanto a su contenido, contienen ADN, ARN y proteínas. Por análisis proteómicos demostramos que el contenido proteico de las VEs no es estocástico y hemos identificado proteínas asociadas a la actividad probiótica¹. A su vez, resultados de Microscopía Confocal mostraron que las VEs, son internalizadas por la línea celular de epitelio intestinal Caco-2 y su contenido de ARN se libera en el núcleo, mientras que su membrana permanece en el citosol. Por otro lado, resultados con las VEs de la bacteria *Bacillus subtilis* 168 (115 ± 27 nm) mostraron que son internalizadas y transportadas desde la cara apical a la basal de manera tiempo dependiente (Microscopía Confocal y Nano Tracker Analysis). Las VEs intactas tardaron en ser transportadas 60-120 min con una eficiencia de absorción del 30%. A su vez, demostramos que el transporte de las VEs a través de la monocapa de células polarizadas es dosis-dependiente (Nano Tracker Analysis). Por otro lado, las VEs bacterianas no afectaron la proliferación celular, ni la viabilidad, ni presentaron efectos citotóxicos en las células de la línea celular Caco-22.

El transporte a través del epitelio intestinal podría ser el primer paso que le permitiría a las VEs bacterianas llegar al torrente sanguíneo para luego poder ser transportadas y liberar su contenido a los tejidos y órganos extraintestinales donde ha demostrado el efecto benéfico de los probióticos. A futuro, la expresión y encapsulación de pequeños ARN, proteínas y/o antígenos en las VEs de bacterias probiótica podría representar una novedad científica con aplicaciones en terapias clínicas.

Referencias:

1. Domínguez Rubio, A. P. *et al.* *Lactobacillus casei* BL23 produces microvesicles carrying proteins that have been associated with its probiotic effect. *Front. Microbiol.* **8**, 1–12 (2017).
2. Domínguez Rubio, A. P. *et al.* Transcytosis of *Bacillus subtilis* extracellular vesicles through an in vitro intestinal epithelial cell model. *Sci. Rep.* 1–12 (2020). doi:10.1038/s41598-020-60077-4

Evaluación del impacto sobre la salud de nanopartículas inorgánicas

Mariana Garcés¹, Natalia Magnani¹, Pablo Evelson¹

e-mail: mgarces@ffyb.uba.ar

La nanotecnología es una ciencia emergente que involucra la manipulación de la materia a escala nanométrica. Estos materiales se utilizan con fines comerciales ya que se incorporan a los artículos de uso cotidiano a un ritmo cada vez mayor. Se incluyen dentro de esta última categoría productos farmacéuticos, cosméticos, alimentos, y productos para el hogar, entre otros. Las propiedades únicas fisicoquímicas que hacen que las nanopartículas (NP) sean tan atractivas desde el punto de vista comercial, podrían a su vez estar asociadas con efectos potencialmente peligrosos. Por ello, el estudio del potencial toxicológico de los nanomateriales hizo que una rama particular de la nanotecnología, la nanotoxicología, emergiera unos años después de que comenzaran los primeros desarrollos nanotecnológicos. En este sentido, la nanotoxicología avanzó en el desarrollo de estrategias específicas para evaluar las interacciones de las NP con sistemas biológicos, siendo su objetivo principal dilucidar si las propiedades de las NP producen efectos no deseados en el medio ambiente o los seres vivos. Numerosos estudios han evidenciado que diferentes NP pueden presentar propiedades fisicoquímicas diferentes, como composición, tamaño, forma, carga o recubrimiento, y esto afecta no solo su interacción con otros materiales, sino también tienen su biodistribución y unión con los sistemas. En lo que refiere a los posibles mecanismos toxicológicos iniciados por la exposición a NP, los estudios in vivo como in vitro muestran que la toxicidad de las NP está estrechamente asociada con la capacidad de aumentar los niveles de especies activas del oxígeno intracelulares modificando el estado redox celular, y/o los niveles de mediadores proinflamatorios. Tanto el pulmón como la piel constituyen las principales vías de entrada de NP, ya sea por el uso directo de las mismas o por su presencia en el ambiente. Este trabajo resume la importancia de una caracterización fisicoquímica exhaustiva y la importancia de establecer una correlación entre estas propiedades y los efectos toxicológicos en los sistemas biológicos, con especial énfasis en las NP de origen inorgánico como las de plata, oro, hierro y níquel tanto en modelos in vivo como in vitro. Los resultados presentados contribuyen a la comprensión de los mecanismos subyacentes en el aumento de patologías asociadas a la exposición a NP en el sistema cardiorrespiratorio y la piel. A nivel pulmonar, las características fisicoquímicas de las NP le confieren la capacidad de alterar el metabolismo del O₂, iniciando daño oxidativo y cambios del epitelio pulmonar que llevarían a alteraciones en la función pulmonar. Además, la respuesta a nivel local puede generar una respuesta fisiopatológica en órganos a distancia mediante una respuesta sistémica. Los resultados sugieren que las NP de oro serían más seguras mientras que, en las de plata, hierro y níquel debería tenerse en cuenta la dosis y el tiempo de exposición.

Nano-ecotoxicidad de nanopartículas de plata

Analía Ale¹, Victoria S. Andrade¹, Martín F. Desimone², Jimena Cazenave^{1,3}

¹Instituto Nacional de Limnología (INALI-CONICET-UNL), Santa Fe, Argentina. ²Universidad de Buenos Aires, Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina. ³Facultad de Humanidades y Ciencias, UNL, Paraje El Pozo, Ciudad Universitaria UNL, Santa Fe, Argentina.

e-mail: aale@inali.unl.edu.ar

Resumen

Las nanopartículas de plata (AgNP), o nanoplata, son uno de unos de los nanomateriales (NM) más producidos a nivel mundial, principalmente debido a sus eficientes propiedades biocidas. Por lo tanto, la demanda de AgNP por parte de diferentes sectores industriales aumenta de manera exponencial, como así también sus aplicaciones en diferentes nanoproductos (con énfasis en aquellos pertenecientes al sector de “salud y fitness”). Sin embargo, aún no existen regulaciones internacionales o nacionales que controlen y estimen certeramente tanto la cantidad de AgNP aplicada en los nanoproductos, como aquella liberada al ambiente en el ciclo de vida de las mismas, es decir desde su síntesis hasta su disposición final. Consecuentemente, se ha generado una gran preocupación respecto al destino de las AgNP cuando ingresan a los ambientes naturales e interaccionan con organismos no target. Entonces, nuevas áreas de conocimiento, tales como la “nano-ecotoxicología”, emergieron para abordar el estudio sobre los riesgos toxicológicos en organismos expuestos a concentraciones de NM ambientalmente relevantes (en el orden de los $\mu\text{g L}^{-1}$, según los últimos análisis basados en predicciones). Dado que los cuerpos de agua constituyen los sumideros finales de todos los contaminantes, el objetivo de esta propuesta radica en presentar diferentes escenarios de exposición de AgNP en organismos acuáticos (peces, moluscos, microcrustáceos y nemátodos) desde un abordaje multi-biomarcador. A la fecha, varios resultados obtenidos han demostraron que las concentraciones de nanoplata en el rango de $\mu\text{g L}^{-1}$ produjeron daños en los organismos a nivel enzimático, tisular, inmunológico e incluso poblacional (entre otros). Por lo tanto, se considera de gran necesidad continuar y profundizar estudios que generen información ambientalmente relevante sobre la ecotoxicidad de las AgNP con el fin de contribuir a un desarrollo sostenible de la industria nanotecnológica.

Efecto de toxinas, fármacos y contaminantes en sistemas miméticos de membranas biológicas

M. A. Daza Millone^{1,*}, R. Vázquez², S. Maté² y M. E. Vela¹

¹ Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA-UNLP-CONICET), La Plata, Argentina.

² Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP-UNLP-CONICET), La Plata, Argentina.

* e-mail: dazamillone@inifta.unlp.edu.ar

Desde hace décadas, las bicapas lipídicas soportadas (SLBs) se han empleado como modelo de membranas biológicas para el estudio tanto de estructura, composición y dinámica de las fases lipídicas así como para el estudio de unión y distribución de componentes tanto endógenos como exógenos. Los modelos basados en SLBs no sólo brindan la facilidad de su preparación y versatilidad en composición lipídica sino también la capacidad de ser compatibles con múltiples técnicas empleadas para el estudio de superficies. En particular, técnicas como resonancia de plasmones superficiales (SPR) y microscopia de fuerzas atómicas (AFM) proveen información en tiempo real sin necesidad de marcado con sondas y con la posibilidad de estudiar estos sistemas en condiciones fisiológicas.

En este trabajo se comentarán distintos proyectos en los cuales se emplearon SLBs para comprender el mecanismo de acción o el efecto producido por distintos compuestos en su contraparte celular. En el estudio de toxinas hemolíticas (α -hemolisina de *E. coli*), se intenta comprender qué secciones de la proteína son esenciales para su asociación a la membrana y, a su vez, la preferencia por asociación a dominios o composición lipídica. Esta información, además de contribuir a la descripción del sistema, puede proveer estrategias en cuanto a cómo neutralizar su efecto en pacientes afectados. Por otra parte, en el estudio de fármacos (ciclodextrinas) o componentes empleados en formulaciones (Bz-Arg-NHC10 y Bz-Arg-NHC12), las SLBs se emplean como plataformas para evaluar el efecto dosis/respuesta y correlacionarlo con los estudios realizados en células (glóbulos rojos). Por último, se comentarán los estudios evaluando el efecto de contaminantes como pesticidas (2,4-D y Thiram) y nanopartículas de plata (AgNPs), en los cuales se intenta correlacionar los efectos medidos en SLBs y su citotoxicidad (MTT, cometa) con el fin de implementar plataformas de screening para toxicidad basadas en SLBs.

Diseño experimental y optimización de un sistema de doble liberación con potencial terapéutico frente a la infección causada por *Helicobacter pylori*

Eva C. Arrua^{a,b}, Sofía V. Sanchez^{b,c,d}, Valeria Trincado^b, Antonio Hidalgo^e, Andrew F. G. Quest^{c,e}, Javier O. Morales^{b,c,d}

^aCentro de Investigación y Desarrollo en Materiales Avanzados y Almacenamiento de Energía de Jujuy (CIDMEJu), Universidad Nacional de Jujuy, Argentina

^bDrug Delivery Laboratory, Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas, Universidad de Chile, Chile

^cAdvanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Santiago 8380492, Chile

^dCenter of New Drugs for Hypertension (CENDHY), Santiago 8380492, Chile

^eLaboratory of Cellular Communication, Center for the study of Exercise, Metabolism and Cancer (CEMC), Program in Cell and Molecular Biology, Institute of Biomedical Sciences (ICBM), Faculty of Medicine, Universidad de Chile, Santiago 8380453, Chile

e-mail: arruacarolina@gmail.com; caroarrua@cidmeju.unju.edu.ar

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria microaerófila Gram-negativa involucrada en la patogénesis de gastritis atrófica, úlceras, cáncer gástrico, anemia por deficiencia de hierro y deficiencia de vitamina B12, entre otras. La infección por *H. pylori* es la condición crónica más común en humanos, afectando aproximadamente a 4.4 billones de personas en el mundo. Para colonizar la mucosa gástrica *H. pylori* requiere motilidad, mecanismos de adhesión y de la enzima ureasa. La actividad ureasa es crucial ya que las bacterias solo pueden sobrevivir en un rango de pH de 4-8, la enzima cataliza la hidrólisis de urea en amoníaco y CO₂, aumentando el pH del microambiente de *H. pylori*. Además, la forma helicoidal de la bacteria facilita la penetración, permitiéndole residir en la profundidad del mucus gástrico, por ello, se requiere una exposición prolongada y localizada del fármaco en el sitio de infección. El uso clínico de los tratamientos con antibióticos se ve obstaculizado por limitaciones como: degradación del fármaco por ácidos o enzimas en el entorno gástrico, problemas en la administración del fármaco en concentraciones adecuadas en el sitio de colonización por *H. pylori*, efectos secundarios no deseados y resistencia bacteriana por su escasa especificidad. El objetivo de este estudio fue optimizar el proceso de formulación de nanotransportadores lipídicos cargados con claritromicina e incorporarlos en microcápsulas para la liberación localizada del fármaco al pH específico del microambiente de *H. pylori* para obtener una formulación sensible al pH. Se aplicó un diseño Plackett-Burman para identificar el efecto de 5 factores (posiblemente significativos para la formulación) en 3 respuestas (tamaño de partícula, dispersión y estabilidad). Posteriormente, se usó un diseño central compuesto para optimizar el proceso. Las nanocápsulas cargadas con claritromicina optimizadas se emplearon para formar microcápsulas mediante diferentes metodologías (secado por atomización y gelación iónica). Tanto las nano como las microcápsulas fueron caracterizadas *in vitro*. Las condiciones se optimizaron para obtener nanocápsulas de alrededor de 100 nm mediante un proceso basado en inversión de fase modificada. Se logró una alta homogeneidad del tamaño de partícula y una elevada estabilidad. A 4 °C las nanocápsulas lipídicas optimizadas se mantuvieron estables durante al menos 365 días. Adicionalmente, la incorporación de claritromicina en el nanotransportador fue efectiva. Luego, los dos tipos de micro-recubrimientos fueron evaluados en cuanto a su sensibilidad al pH. Las microcápsulas de secado por atomización exhibieron perfiles de liberación similares tanto a pH 2 como a 7,4. Por el contrario, al generar micro-recubrimientos con microencapsulador por gelación iónica, la liberación fue insignificante a pH 2, mientras que a pH 7,4 se desencadenó la liberación, siendo más apropiada para formular microcápsulas que liberaran los nanotransportadores en condiciones de pH características del microambiente de *H. pylori*, lo que sugiere que esta podría ser una estrategia eficaz para la administración del fármaco en el microambiente de la bacteria. Finalmente, las nanocápsulas de claritromicina demostraron *in vitro* una alta actividad anti-*H. pylori*.

Complejos polielectrolíticos de dermatán sulfato/quitosano como estrategia de distribución de compuestos bioactivos a través del receptor CD44

Agustin Blachman¹, Ariadna M. Birocco¹, Sofia Curcio¹, Silvia A. Camperi², Romina Glisoni², Sergio Moya³, Alejandro Sosnik⁴, Graciela C. Calabrese¹.

e-mail: agustinblachman@gmail.com

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Biología Celular y Molecular, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Nanobiotecnología (NANOBIOTEC) UBA-CONICET. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales (CIC biomaGUNE), Basque Research and Technology, Alliance (BRTA), Donostia-San Sebastián, España.

⁴Laboratory of Pharmaceutical Nanomaterials Science, Department of Materials Science and Engineering, Technion-Israel Institute of Technology Technion City, Haifa, Israel.

Nuestro grupo de trabajo ha reportado la obtención de complejos polielectrolíticos (PECs) de dermatán sulfato de bajo peso molecular (DS) y quitosano (QT) por medio de un método sencillo y reproducible. El objetivo principal del presente trabajo es estudiar la interacción selectiva que tienen estos nanosistemas con diferentes tipos celulares para poder ser empleados como plataforma de distribución del tripéptido antiinflamatorio Ile-Arg-Trp (IRW).

El IRW fue producido mediante síntesis peptídica en fase sólida. Los PECs DS/QT-IRW 50 μ M fueron obtenidos mediante gelificación inotrópica y caracterizados mediante dispersión dinámica de la luz (DLS), presentando un diámetro hidrodinámico de 442 (\pm 43) nm, con un índice de polidispersión de 0.366 (\pm 0.031) y un potencial Z de +37 (\pm 1)mV. La estructura y composición de los PECs DS/QT-IRW fue estudiada mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM), demostrando una estructura esférica por parte de dichos complejos. Con el fin de estudiar la interacción selectiva entre los PECs y las células endoteliales injuriadas, la línea celular murina H5V injuriada con lipopolisacárido bacteriano (LPS) (1.5 μ g/ml) fue incubada 2 hs frente a los nanosistemas marcados con FITC. Los resultados obtenidos muestran una mayor interacción de los PECs con el endotelio injuriado. Para estudiar las moléculas involucradas en dicha interacción, se incubó a la línea celular H5V frente a DS de bajo peso molecular o frente al anticuerpo anti-CD44 previo al agregado de PECs-FITC, confirmando que el DS y el receptor CD44 son los responsables de la interacción selectiva con las células endoteliales. Dicha interacción fue posteriormente confirmada en cultivos primarios de células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC). El efecto antiinflamatorio de los PECs DS/QT-IRW sobre el endotelio injuriado fue estudiado mediante el análisis de la distribución subcelular del factor transcripcional NF κ B y ensayos de actividad de metaloproteinasas (MMPs) por zimografía. Los resultados muestran la inhibición de translocación al núcleo del factor transcripcional, y la disminución en la actividad de la metaloproteinasas proinflamatorias MMP-9 en presencia de los nanosistemas.

Finalmente, considerando la expresión e importancia del CD44 en células tumorales, se analizó la interacción de los complejos con células epiteliales tumorales de cáncer colorrectal, Caco-2 y HCT116, confirmando la interacción de los nanosistemas con células epiteliales tumorales de cáncer colorrectal.

Como conclusión, los PECs DS/QT han demostrado ser una eficiente plataforma de distribución del tripéptido antiinflamatorio hacia el endotelio vascular mediante el selectivo reconocimiento entre el DS y CD44, siendo capaces de modular la respuesta inflamatoria.

Los resultados obtenidos en las células epiteliales tumorales confirman la posibilidad de utilizar dichos complejos como plataforma de distribución en otros tipos de patologías.

Compósitos biopoliméricos con partículas de sílica para ingeniería tisular ósea

Inés Alvarez Echazú^{1,2}, Sandra Renou¹, Christian Olivetti², Gisela Alvarez²,
Martin Desimone², Daniel Olmedo^{1,3}

¹Cátedra de Anatomía Patológica, FOUBA, CABA, C1122AAH, Argentina. ² Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina. ³ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

e-mail: inesalvarezchazu@gmail.com

La utilización de biomateriales es una alternativa terapéutica para el tratamiento de defectos óseos. El tejido óseo está compuesto por hidroxiapatita, componentes orgánicos mixtos (colágeno tipo I, lípidos y proteínas no colágenas) y agua. Por ello para el desarrollo de un biomaterial es lógico incluir una combinación de materiales para desarrollar un andamio compuesto que potencialmente permita bioactividad y biomimetismo estructural. En el caso de materiales orgánicos se han utilizado matrices formadas por biopolímeros como quitosano y colágeno. Los biopolímeros como materiales poseen varias ventajas para la reparación ósea ya que están constituidos por cadenas hidrofílicas y pueden proporcionar ambientes adecuados para el crecimiento celular. Respecto de los componentes inorgánicos, existen materiales como la hidroxiapatita, fosfato cálcico y sílica, que han demostrado buenas perspectivas en el área de regeneración de tejido óseo. La combinación de colágeno o quitosano y partículas de sílica generarían biomateriales con óptimas propiedades para su utilización en ingeniería ósea. Es de destacar, la importancia de la caracterización fisicoquímica y biológica de estos biomateriales en modelos experimentales in vivo para evaluar las ventajas y limitaciones del uso de estos biomateriales como potenciales sustitutos óseos.

En este trabajo se presentan la síntesis y evaluación de cuatro biocomposites: *colágeno-sílica* sólida, *quitosano-sílica* sólida, *colágeno-sílica mesoporosa* y *quitosano-sílica mesoporosa* en una proporción 50:50. Primeramente, se efectuó una caracterización de la ultraestructura, citotoxicidad y el perfil de hinchamiento. Posteriormente, se realizaron ensayos in vivo utilizando un modelo murino para evaluar la biocompatibilidad. A nivel ultraestructural, todos los biomateriales mostraron una matriz biopolimérica con partículas de sílica de aproximadamente 500 nm. Según el perfil de hinchamiento, todos los biomateriales absorbieron una gran cantidad de agua, siendo esto clave para la difusión de nutrientes y adhesión celular necesaria para la regeneración ósea. Adicionalmente, de acuerdo al ensayo de citotoxicidad frente a la línea celular murina 3T3 de fibroblastos, todos los biomateriales evaluados resultaron adecuados para su aplicación en el área biomédica. En relación a la caracterización biológica a los 14 días postimplantación ninguno de los biomateriales presentó histológicamente infiltrado inflamatorio ni células gigantes multinucleadas. Además, se evidenció en los biocomposites de *colágeno-sílica* sólida, *quitosano-sílica* sólida y *colágeno-sílica mesoporosa* la neoformación de tejido óseo de tipo reticular (inmaduro), en sectores en íntimo contacto con el biomaterial (oseointegración). Es de destacar que en el biocomposite quitosano-sílica mesoporosa se evidenció la formación de tejido de granulación reparativo con abundantes fibroblastos sin neoformación de tejido óseo.

Además, en todos los casos se observó histológicamente aglomerados de partículas (sílice) a nivel de la interfaz biomaterial-tejido y en la médula ósea. Se requieren estudios a tiempos experimentales más prolongados para evaluar la respuesta tisular en relación al comportamiento biológico de los biocomposites, el reemplazo del tejido óseo de tipo reticular por tejido óseo laminar y la capacidad de las partículas de sílice observadas en la médula ósea para promover la neoformación de ósea.

Síntesis de nanopartículas de cobre e incorporación en películas de biopolímeros para aplicación en apósitos antimicrobianos

Amanda de S. Martinez de Freitas^{(1)*}; Marystela Ferreira⁽²⁾; Ana Paula Lemes⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Laboratorio de Tecnología de Polímeros y Biopolímeros (TecPBio), Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP), Calle Talim, 330, São José dos Campos, SP, Brasil*

⁽²⁾ *Centro de Ciencia y Tecnología para la Sostenibilidad (CCTS), Universidad Federal de São Carlos (UFS-Car), Carretera João Leme dos Santos, SP-264, Km 110, Sorocaba, SP, Brasil*

e-mail: asmfreitas@unifesp.br

El tratamiento y/o protección de lesiones cutáneas con apósitos transdérmicos es una práctica muy habitual. Desarrollar materiales alternativos a los apósitos tradicionales, biodegradables, con buenas propiedades de desempeño, bajo costo, fácil procesamiento y posibilidad de incorporar nanomateriales funcionales. Este sentido se hizo mediante la síntesis de nanopartículas de cobre, se utilizó una solución de sulfato de cobre pentahidratado como precursor del metal. En solución, se añadió gota a gota, bajo agitación, una solución de ácido ascórbico, utilizada como estabilizador para la oxidación y la aglomeración, y como agente reductor para la solución precursora. Luego, se ajustó el pH a 11, con solución de hidróxido de sodio. Después de alcanzar el pH deseado, la mezcla se dejó enfriar a $80 \pm 1^\circ\text{C}$, con agitación a 150 rpm, durante 1 hora. Como indicación de la formación de nanopartículas de cobre (NPCuO), se observó que el color de la solución cambió a marrón oscuro. Después de la centrifugación, se eliminó el sobrenadante y se descartó adecuadamente. El precipitado formado con las NPCuO se reservó. Para algunas caracterizaciones, el precipitado fue secó durante 24 horas en estufa a 60°C , para obtener un sólido, pero para el resto se utilizó como suspensión obtenida. Para verificar la formación de NPCuO, se realizaron mediciones de espectroscopia ultravioleta no visible y espectroscopia Raman. El tamaño de las partículas obtenidas se analizó mediante un estudio de difracción de rayos-X y microscopía electrónica de barrido. Las nanopartículas fueron analizadas mediante termogravimetría y espectroscopia infrarroja transformada de Fourier. Los análisis confirmarán la síntesis de las partículas y presentarán resultados compatibles con la literatura. El espectro presenta tres picos Raman ubicados en 279, 331 y 613 cm^{-1} , con números de onda cercanos a los presentados en la literatura, en base a los picos asignados se puede decir que se trata de nanopartículas de óxido de cobre. Los resultados de DRX mostraron que el ensanchamiento de los picos sugiere el tamaño a nano escala de los cristalitas de cobre, por lo que el tamaño de los cristalitas de las nanopartículas se calculó utilizando la ecuación de Debye Scherrer, con un valor encontrado de aproximadamente 25 nm, un valor cercano al encontrado en la literatura para este tipo de nanopartículas. Las partículas nanométricas sintetizadas todavía se incorporan a soluciones compostadas de almidón de papas, glicerol, nanocristales de celulosa y alcohol polivinílico. Los nanobiocompuestos se obtienen por procesamiento húmedo (*Casting*). Los bioplásticos obtenidos se caracterizan por centrarse en su aplicabilidad como apósitos transdérmicos.

Nanopartículas de albumina sérica bovina para la entrega efectiva de antivirales de amplio espectro

Castañeda Cataña, M. Alejandra^{1,2}; Dodes Traian, Martín M.^{1,2}; Carlucci Josefina^{1,2}; Damonte E^{1,2}; Pérez, Oscar E.^{1,2}; Sepúlveda, Claudia S.^{1,2}.

¹Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica, Buenos Aires, Argentina.

²CONICET-Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

email: may.aleja.cc@gmail.com

Las infecciones virales son un problema de salud pública ampliamente distribuidas a nivel global ya que nuevas poblaciones virales emergen periódicamente y las viejas evolucionan para evadir los efectos de los antivirales en uso. Por lo tanto, el desarrollo de drogas antivirales es un desafío permanente. En este contexto surge el uso de fármacos antivirales de amplio espectro que tienen como blanco proteínas o estructuras celulares para ejercer su acción antiviral. El ácido micofenólico (MPA) y la ribavirina (RBV) son drogas con actividad antiviral de amplio espectro que han sido estudiadas ampliamente, sin embargo, ambas drogas presentan problemas de solubilidad, biodisponibilidad y efectos adversos no deseados al momento de ser administradas.

Es aquí donde nace la necesidad de mejorar la farmacocinética y farmacodinamia de estas drogas. Es por eso el interés en el uso de sistemas coloidales que permitan obtener nanopartículas que sean capaces de encapsular estos fármacos para realizar una entrega efectiva de la droga en su sitio de acción. Nuestro trabajo se enfoca en la encapsulación de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos con actividad antiviral en nanopartículas poliméricas de albúmina sérica bovina (Np-BSA).

Los resultados obtenidos hasta el momento mostraron que se obtiene un 90% de inhibición viral usando 100 veces menos fármaco en NP-BSA cargadas con RBV (51 ng NP-BSA-RVB versus 490 ng de fármaco libre) y 200 veces menos cargadas con MPA (0,7 ng de NP-BSA-MPA versus 160 ng de fármaco libre), en modelos de infección in vitro con virus de genoma de RNA como Zika y Junín. Además, las Np-BSA no presentaron toxicidad en las líneas celulares utilizadas a las concentraciones evaluadas. Nuestro estudio evidencia que una entrega efectiva de los fármacos usando nanopartículas mejora la biodisponibilidad de las drogas.

Keywords: ácido micofenólico (MPA), ribavirina (RBV), Antivirales de amplio espectro, nanopartículas.

Nanogeles de quitosano de alto PM como sistemas de entrega ocular de resveratrol

Agustina Alaimo, Oscar Edgardo Pérez

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, IQUIBICEN-CONICET

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una de las principales causas de ceguera en adultos mayores. Se caracteriza por el deterioro del epitelio pigmentario retiniano (EPR) y alteraciones en los capilares coroidales, lo que produce muerte de los fotorreceptores y por ende, pérdida de la visión central. Actualmente, no existe una cura concluyente para la DMAE, sino más bien, tratamientos paliativos orientados a retrasar su avance mediante la administración oral de cápsulas con suplementos anti-oxidantes, aunque, por esta vía, es insuficiente el nivel de medicación que alcanza a la retina. Por otra parte, el tratamiento de la forma más agresiva, consiste en inyecciones intravítreas de anti-angiogénicos y corticoides. Estas últimas, son tratamientos invasivos, frecuentes, de alto costo y que pueden generar efectos adversos. Así, queda vislumbrado que las administraciones oculares es un área de rápido crecimiento en la industria farmacéutica, pero también es uno de los mayores desafíos. El Resveratrol (RSV) es un polifenol con propiedades anti-oxidante, anti-inflamatorio, anti-angiogénico, analgésico y neuroprotector, características que lo proponen como un bioactivo potencialmente terapéutico para la DMAE¹. Sin embargo, pese a sus efectos citoprotectores, el RSV presenta baja solubilidad en agua y fotosensibilidad, lo que favorecen a su oxidación y baja vida media útil. A fin de superar las limitaciones mencionadas, en el presente trabajo, se han desarrollado nanogeles (NG) poliméricos a base de Quitosano (QS) de alto PM entrecruzado con tripolifosfato de sodio (2,4:1) (método: gelificación iónica) para el encapsulamiento del RSV. Resultados: La distribución de tamaños de los NG presentó una población monomodal cuyo valor promedio era de 144nm, un índice de polidispersidad de 0.561 y un potencial ζ de +32mV, lo que indica que la suspensión era estable. Asimismo, la ultraestructura de los NG fue caracterizada por microscopía electrónica de transmisión (TEM) y de fuerza atómica (AFM). Las imágenes obtenidas denotan una forma esférica y tamaño equivalente a los resultados obtenidos por DLS. Por otra parte, la eficiencia de encapsulación del RSV fue de $59 \pm 1\%$. Además, los NGs proporcionaron protección al RSV frente al daño por luz UV (30 y 90min, 15mW/cm²). Los ensayos de biocompatibilidad fueron desarrollados en células ARPE-19 por ser una línea popular en la investigación de células del EPR humano y representa al tejido de la retina en el segmento posterior del ojo. Los estudios demostraron que los NG resultaron ser bien tolerados en un rango de concentraciones comprendido entre 50-1000 μ g/ml (ensayo de MTT), al mismo tiempo que no generaron respuesta inflamatoria (IL-6 e IL-8, ensayo de ELISA). Por último, el análisis de co-localización de señales, demostró que tras la internalización celular, los NG acoplados con cianina (λ_{ex} : 650nm) escapaban de la degradación en los compartimentos ácidos de la vía endo / lisosomal (LysoTracker Green DND-26 (λ_{ex} : 504nm)²). En conclusión, los NG podrían brindar la oportunidad de superar las barreras oculares y permitir la administración de bioactivos de manera más eficaz, sobre todo en lo que concierne a patologías del segmento posterior del ojo, como lo es la DMAE.

1. Alaimo, A. *et al.* Toxic effects of A2E in human ARPE - 19 cells were prevented by resveratrol : a potential nutritional bioactive for age - related macular degeneration treatment. *Arch. Toxicol.* 94, 553–562 (2020).
2. Buosi, F. S. . *et al.* Resveratrol encapsulation in high molecular weight chitosan-based nanogels for applications in ocular treatments: Impact on human ARPE-19 culture cells. *Int. J. Biol. Macromol.* 165, 804–821 (2020).

Aislamiento de bacterias degradadoras de aceites de origen vegetal provenientes de sitios contaminados

Celene Sánchez Holmedilla^{1*}, Gabriela Piperata², Debora Conde Molina¹.

1-Grupo de Biotecnología y Nanotecnología Aplicada, Facultad Regional Delta, Universidad Tecnológica Nacional, Campana, Argentina.

2-Termoeléctrica Manuel Belgrano S.A., Campana, Argentina.

* e-mail: ce.elian@hotmail.com.ar

El medio ambiente es impactado negativamente al recibir vertidos ocasionales de la actividad industrial. Cuando dichos vertidos contienen compuestos insolubles como grasas y aceites resultan ser contaminantes de gran impacto. Este trabajo se plantea a partir una problemática medioambiental del polo industrial de Campana, Buenos Aires, donde el vertido no controlado por parte de una empresa que realiza tratamientos de residuos de la industria aceitera generó una importante descarga de desechos en la Laguna 3 de la reserva natural privada El Morejón. Es por ello que surge la necesidad de abordar estrategias de biorremediación para el saneamiento del área. El objetivo de este trabajo es aislar bacterias degradadoras de aceites autóctonas de la Laguna 3 y evaluar el crecimiento de las mismas.

El aislamiento de las bacterias se llevó a cabo a partir de 4 muestras tomadas de la Laguna 3. Se emplearon cultivos de enriquecimiento en Erlenmeyer conteniendo 50 mL de medio salino mínimo + mezcla de aceites (5 %v/v), con pH inicial 7, e incubados a 135 rpm, 25°C. Se obtuvieron 4 cultivos bacterianos mixtos que se denominaron L3-M1, L3-M2, L3-M3 y L3-M4. Los mismos fueron cultivados en las mismas condiciones que las del aislamiento, y se tomaron muestras durante 12 días para la evaluación de biomasa, pH y tensión superficial como una medida indirecta de producción de biosurfactantes.

Las curvas de crecimiento para cada cultivo bacteriano mixto mostraron desarrollos similares, alcanzando la fase estacionaria a los 5 días de incubación, con valores de biomasa de 6 g/L. La evolución del pH se mantuvo entre 7 y 8. Los valores de tensión superficial disminuyeron hasta 30 mN/m a los 2 días y se mantuvieron debajo de este valor a lo largo de los 12 días para todos los casos, excepto L3-M1 que presentó un descenso más lento a lo largo del periodo de incubación. Esto indicaría que los cultivos en estudio presentan la capacidad de producir moléculas surfactantes.

Concluimos que los cultivos bacterianos mixtos presentaron la habilidad de metabolizar aceites de origen vegetal, ya que tuvieron la capacidad de crecer en un medio donde la única fuente de carbono era una mezcla de aceites. Asimismo, los cultivos estudiados mostraron un buen desempeño en la producción de biomasa. Por lo tanto, estas bacterias autóctonas presentan un gran potencial para ser aplicadas como bioaumentación en estrategia de biorremediación sitio específica para el saneamiento de la Laguna 3.

Preparación de nanopartículas tipo core/shell (Fe/FeOx) por mecano-síntesis y posterior oxidación en condiciones ambientales

Muñoz Medina, Guillermo Arturo⁽¹⁾; Meyer, Marcos⁽¹⁾; Pasquevich, Gustavo Alberto⁽¹⁾ ;
Juncal, Luciana⁽¹⁾; de Sousa, Elisa⁽¹⁾; Sánchez, Francisco H.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Instituto de Física de La Plata (IFLP), Universidad Nacional de La Plata, Diagonal 113 y 64 s/n, Buenos Aires, Argentina.

* e-mail: guillermoamm19@fisica.unlp.edu.ar, sanchez@fisica.unlp.edu.ar

Las nanopartículas (NPs) Fe/FeOx (FeOx: óxido de Fe) presentan gran interés para aplicaciones en biomedicina y remediación ambiental, porque permiten combinar la gran respuesta magnética de su carozo metálico con una capa superficial de óxido biológicamente amigable y que puede ser adaptada para la captura selectiva de contaminantes. En un trabajo previo[1] se obtuvo este sistema core/shell coprecipitando FeOx, de forma selectiva sobre carozos de Fe metálico, que habían sido previamente fabricados por mecano-síntesis. La segunda etapa dio lugar a una sensible reducción de tamaño de los carozos, de 35 a 10 nm, por causa de su disolución parcial en el medio ácido de la reacción de coprecipitación. Si bien los coloides acuosos preparados por esa ruta presentaron una excelente respuesta magnética[1-2], la drástica reducción del carozo de Fe, limita las posibilidades de optimizar sus propiedades y encarar diseños orientados a diferentes aplicaciones.

Presentamos un estudio de la oxidación de los carozos de Fe a temperatura ambiente y al aire libre. Este es el primer paso de un proyecto en marcha, que busca implementar un proceso sencillo para fabricar (NPs) Fe/FeOx con un diseño eficiente de la relación de tamaño capa a carozo. El mecanismo de formación de la capa FeOx dependerá de las condiciones experimentales. En este avance exploramos dos situaciones: (1) La exposición atmosférica de un polvo de carozos de Fe, y de granos de NaCl y MgCl₂ (el producto de la mecano-síntesis). (2) La exposición del polvo de carozos desnudos, luego de lavar repetidamente el producto de Fe y sales con agua miliQ. La cinética de la reacción se siguió mediante gravimetría magnética (midiendo la fuerza entre la muestra y un imán permanente en una geometría fija), y mediante espectrometría de efecto Mössbauer. En nano2022 se darán detalles de la caracterización de las NPs core/shell.

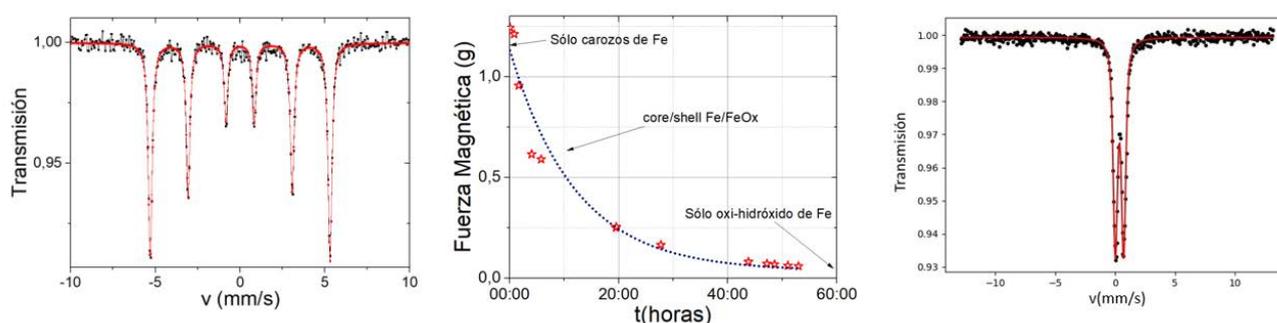


Figura 1. Izq: Polvo original conteniendo carozos de Fe () y sales. Centro: evolución de la fuerza magnética. Der: Polvo expuesto al aire más de 60 hs.

Referencias

- [1] G. A. Muñoz Medina et al., JMMM., 508, 166759, 2020, doi: 10.1016/j.jmmm.2020.166759
- [2] G.A. Muñoz Medina. Propiedades de ferrofluidos con potencial aplicación biomédica: Preparación, estudio y optimización de su respuesta a campos magnéticos estáticos y alternos. Tesis doctoral. 2017.

Biosensor de impedancia electroquímica para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en muestras clínicas

J. S. Cisneros^{1*}, C. Y. Chain¹, M. A. Daza Millone¹, C. A. Labriola², K. Scollo³, A. M. Ruiz³, P. Estrela⁴ y M. E. Vela¹

1 Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA-UNLP-CONICET), La Plata, Argentina.

2 Fundación Instituto Leloir, Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IIBB-CONICET), Universidad Nacional de Buenos Aires, Argentina.

3 Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fátala Chabén" - Administración Nacional de Institutos y Laboratorios de Salud (ANLIS), Buenos Aires, Argentina.

4 Centre for Biosensors, Bioelectronics and Biodevices (C3Bio) and Department of Electronic & Electrical Engineering, University of Bath, Claverton Down, Bath BA2 7AY, United Kingdom.

* e-mail: sebacisneros@gmail.com

Resumen

La enfermedad de Chagas (EC) fue descrita por primera vez por Carlos Chagas y actualmente es una de las principales enfermedades tropicales desatendidas, afectando a 7 millones de personas en todo el mundo. En sus comienzos, la EC era una condición endémica en Sudamérica, Centroamérica y México y la principal vía de transmisión era a través de insectos hematófagos infectados con *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Hoy en día, la EC está muy extendida en regiones no endémicas, incluidos países europeos, Canadá y EE. UU. y la transmisión vertical de la enfermedad (de una madre infectada a un niño en el útero) es responsable de muchos casos nuevos de EC.

El diagnóstico de la EC se basa, en la mayoría de los casos, en la detección de anticuerpos específicos (anti-*T. cruzi*) en suero que aparecen precozmente tras la infección del paciente por el parásito. Los métodos serológicos comúnmente utilizados para detectar EC son la hemaglutinación indirecta (IHA), la inmunofluorescencia indirecta (IFF) y el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), la mayoría de los cuales se basan en extractos crudos o semi-purificados del parásito o proteínas recombinantes como ligandos. Las proteínas purificadas aisladas del parásito no se utilizan con frecuencia como ligandos, aunque tienen todos los sitios antigénicos nativos, a diferencia de las proteínas recombinantes que solo imitan a las macromoléculas naturales.

En este estudio, describimos una nueva plataforma de biosensores para la detección rápida de la EC, a partir de muestras de suero. A diferencia de la mayoría de los métodos serológicos para el diagnóstico de EC, este inmunoensayo se basa en una proteína altamente antigénica y aislada del parásito (cruzipaína -CrP-). La CrP de *T. cruzi* se inmovilizó covalentemente en electrodos de oro a través de una monocapa autoensamblada mixta de ácido 11-mercaptoundecanoico y 6-mercapto-1-hexanol. Se obtuvieron diferentes superficies sensoras basadas en CrP y se caracterizaron cualitativa y cuantitativamente mediante voltamperometría cíclica y Resonancia de Plasmones Superficiales. Se utilizó espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS) para detectar la presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* en muestras de suero archivadas de pacientes positivos y negativos para EC. La resistencia a la transferencia de carga de los biosensores aumentó un 20 % aproximadamente en presencia de las muestras positivas, mientras que las muestras negativas dieron lugar a un pequeño aumento de alrededor del 6 %. Se obtuvo una excelente selectividad a muestras clínicas de pacientes infectados con *T. cruzi*. La clara diferencia de señal obtenida para muestras clínicas positivas y negativas destaca la aplicabilidad de los sensores para el diagnóstico de EC en el punto de atención.

In Flow Escherichia Coli bacteria detection: from single Metal Enhanced Fluorescence Nano-Biostructures towards higher sized Ultraluminous assemblies

Luna R. Gomez Palacios¹, Carina Salinas¹, M. Valeria Ame³, A. Guillermo Bracamonte^{1, 2}

¹*Instituto de Investigaciones en Físico Química de Córdoba (INFIQC), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.*

email: infiqc@fcq.unc.edu.ar

²*Departement de chimie and Centre d'optique, photonique et laser (COPL), Université Laval, Québec (QC), Canada, G1V 0A6.*

email: copl@copl.ulaval.ca

³*Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.*

email: secbioclin@fcq.unc.edu.ar

Abstract

In this presentation it is showed Research and Development related with the design and synthesis of Ultraluminous Nano-emitters based on Metal Enhanced Fluorescence (MEF) phenomena. It is showed gold Core-shell Nanoparticles with silica spacers and modified Fluorescent Silica shells with Enhanced and stable Luminescent properties. These Nano-emitters were used as Nanolabellers for Escherichia Coli bacteria. In this manner it was achieved Bright and Ultraluminous Nano-Biostructures that afforded to faster detection within low bacteria concentrations at the level of single bacterium detection by Laser Fluorescence Microscopy. In this context it is highlighted and discussed the importance of the Optical properties of Nano-labellers and Biostructures for targeted applications from the Nano-Biostructure formation. Thus, it is showed Laser Fluorescence Microscopy imaging, and In Flow Cytometry detection of Nano-Biostructures at varied levels of concentration^{1, 2}.reover, it was evaluated In Flow Bio-assays with potential applications to record additional Biophotonic information by Targeted Light Delivery through Biostructures.³

References

"In Flow Metal Enhanced Fluorescence for Biolabelling and Biodetection", D. Gontero, A. V. Veglia, A. G. Bracamonte*, Photochemical & Photobiological Sciences, RSC-Springer Nature 19 (2020) 1168–1188.

"Self-assembly Dynamics and effect on synthetic Nano-Bio-Optical properties by Silica Nanoparticle labeling of Escherichia Coli bacteria", Luna R. Gomez Palacios, Carina Salinas, Alicia V. Veglia, Maria Valeria Ame, A. Guillermo Bracamonte* (Journal of Nanophotonics, Submitted in April, 2022, JNP 22039G. Status: In Review) (2022).

"Development of Nano-, Microdevices for the next generation of Biotechnology, Wearables and miniaturized Instrumentation", Luna R. Gomez Palacios, A. G. Bracamonte*, RSC Adv., 12 (2022) 12806–12822.

Nanocompositos de sílica-colágeno para la liberación prolongada de hormona de crecimiento humana recombinante

Luis A. Villarruel ^{1,2}, Belén Brie ³, Sofía Municoy ⁴, Damasia Becú-Villalobos ³,
Martín F. Desimone ⁴, Paolo N. Catalano ^{1,2,5}

1 Instituto de Nanociencia y Nanotecnología (CNEA - CONICET), Nodo Constituyentes, Av. Gral. Paz 1499 (B1650KNA), San Martín, Buenos Aires, Argentina.

2 Departamento de Micro y Nanotecnología, Gerencia de Desarrollo Tecnológico y Proyectos Especiales, Gerencia de Área de Investigación y Aplicaciones No Nucleares, Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica, Av. Gral. Paz 1499 (B1650KNA), San Martín, Buenos Aires, Argentina.

3 Instituto de Biología y Medicina Experimental, CONICET. Vuelta de Obligado 2490 (C1428ADN), Buenos Aires, Argentina.

4 Universidad de Buenos Aires (UBA), CONICET, Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica. Junín 954 (1113) Buenos Aires, Argentina.

5 Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junin 954 (1113) Buenos Aires, Argentina.

email: luisvillarruelmendoza@gmail.com

La deficiencia de la hormona del crecimiento se presenta como un problema que pueden padecer tanto niños como adultos. Esta patología se ha tratado mediante la administración diaria de hormona de crecimiento humana recombinante (hGH) durante décadas. El cumplimiento del paciente con este tratamiento generalmente es incompleto debido a los desafíos asociados a la frecuencia de la dosis y la falta de beneficios percibidos. Se ha demostrado que los tratamientos en los que la hGH se ha aplicado mediante formulaciones cuyo esquema de administración es semanal o quincenal presentan una eficacia comparable con el tratamiento de inyección diaria, aunque aún no se ha desarrollado un sistema que satisfaga plenamente las necesidades de este nicho de mercado para todos los países. Esto promueve la investigación de nuevas formulaciones para reducir el número de administraciones periódicas. En este estudio, se evaluó la carga y liberación de hGH en nanopartículas de sílica (con y sin modificaciones superficiales) y nanocompositos de sílica-colágeno. Las nanopartículas sin modificaciones superficiales mostraron una mayor capacidad de adsorción de hGH que las partículas de tamaños similares modificadas con grupos tiol e isobutilo. El seguimiento de los cambios en la conformación de la proteína unida evidenció la estabilidad de la estructura de la hGH cuando se la absorbió en nanopartículas de sílica y sugirió la ausencia de alteraciones en la actividad de la hormona. Las partículas cargadas de hGH incorporadas en matrices de colágeno (nanocompuestos de sílica-colágeno) mostraron un perfil de liberación progresiva de la hormona, diferente del observado para las nanopartículas de sílica cargadas de hGH y las matrices de colágeno cargadas con la misma hormona. Mientras que los sistemas de nanopartículas de sílica por un lado y de colágeno por otro alcanzaron una liberación del 100% después de 4 y 7 días respectivamente, los nanocompositos de sílica-colágeno mostraron una liberación bifásica prolongada de hGH que alcanzó aproximadamente el 80% después de 15 días. Estos hallazgos sugieren que nanocompositos de sílica-colágeno biocompatibles podrían utilizarse como vehículos para la administración prolongada de hGH, lo que podría conducir a una posible reducción en el número de administraciones periódicas de la hormona.

Sustratos responsivos de propiedades mecánicas sintonizables basados en nanoarquitecturas poliméricas

Catalina von Bilderling, Juan M. Giussi, Laia León Boigués, Eliana Maza, Lorena Cortez, Miguel Pasquale, Lorena Sigaut, Carmen Mijangos, Lía I. Pietrasanta, Omar Azzaroni.

Laboratorio de Materia Blanda, INIFTA (CONICET-UNLP), La Plata.

e-mail: catalinavonbilderling@conicet.gov.ar

El diseño de sustratos responsivos con propiedades mecánicas sintonizables (como adhesión o dureza) resulta de interés para aplicaciones biomédicas, en ingeniería de tejidos o para la manipulación de la adhesión celular. La Poly (N-isopropilacrilamida) (PNIPAm) es uno de los materiales termorresponsivos más estudiados: las cadenas de PNIPAm son solubles en agua por debajo de 32° y se contraen por encima de esta temperatura, lo que modula fuertemente sus propiedades mecánicas produciendo cambios en su rigidez. En esta charla voy a contar avances en el diseño, fabricación y caracterización nanomecánica de sustratos termorresponsivos basados en diferentes nanoarquitecturas de PNIPAm.

Por un lado, investigamos nanopilares basados en PNIPAm mostrando que presentan un cambio abrupto en su hidrofobicidad y en sus propiedades mecánicas al cambiar la temperatura por encima de su temperatura mínima crítica de transición (LCST). Estos cambios en las propiedades superficiales de los nanopilares se ven amplificados por ejemplo al incorporar en los pilares nanopartículas de Fe_3O_4 , las que les confieren también una respuesta magnética. Cambiando además la composición de los nanopilares podemos sintonizar estas propiedades e incluso su LCST.

Por otra parte, estudiamos sustratos basados en micro-nano esferas de PNIPAm (microgeles), que fueron ensamblados capa-por-capa utilizando como contraíón PDADMAC. Estos films resultan de particular interés ya que permiten desacoplar propiedades superficiales normalmente en conflicto: presentan un incremento en su hidrofobicidad, dureza y adhesión por encima de su LCST, pero sin modificar la permeabilidad del film. Esta característica los hace atractivos para modular mecanorespuestas en células vivas, las cuales estamos comenzando a estudiar.

Encapsulación de biocidas naturales para prevención de crecimiento de biofilms

M. L. García Fernández¹, Débora Salustro¹, I. K. Levy¹, D. H. Murgida¹, R. M. Negri¹,
L. M Saleh Medina¹

¹ *Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física - Instituto de Materiales, Medioambiente y Energía, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires*

Resumen

Introducción

El crecimiento de biofilms sobre distintas superficies expuestas a condiciones desfavorables es un gran problema para industrias como la marítima y de petróleo y gas, que genera pérdidas económicas de magnitud. Una de las estrategias para controlar la formación de los mismos es mediante el agregado de sustancias denominadas biocidas que limitan el crecimiento del biofilms.

Metodología

Se disolvieron polivinilalcohol (PVA), ácido cítrico y agua o extracto de cáscaras de limón. La mezcla se batió formando una espuma que fue posteriormente liofilizada. A continuación, se realizó una infiltración en vacío del material obtenido con polidimetilsiloxano (PDMS), mezclando el polímero base, entrecruzante (Sylgard 184) y hexano durante 4 hs. Se dejó curar a 60 °C durante otras 4 hs. Las muestras se caracterizaron por FTIR, Raman, TGA, ángulo de contacto e isothermas de adsorción-desorción de N₂. Se realizaron ensayos de prevención, colocando los materiales (0,5 x 0,5 x 0,1 cm) en 1 ml de solución de medio LB y con inóculo.

Resultados

Mediante FTIR y TGA se pudo determinar la presencia y cuantificación del recubrimiento de PDMS, el cual las hace estables frente al agua. La incorporación del extracto de cáscaras de limón se observa mediante simple observación visual debido a su coloración amarilla y su cinética de liberación se estudia en agua y se analiza en función de la concentración de ácido cítrico y PDMS. Los ensayos de prevención de crecimiento muestran una clara disminución de las señales de biofilm (detectadas mediante espectroscopía Raman) sobre las esponjas que contiene el biocida natural como así una disminución de la absorbancia a 600 nm, asociada al crecimiento de bacterias plantónicas.

Conclusiones

El extracto de limón encapsulado en matrices de PVA-PDMS tiene acción biocida, disminuyendo la concentración de bacterias plantónicas en el medio y limita el crecimiento de biofilm en su superficie. El extracto se libera casi en su totalidad a las 24 hs y depende de la cantidad de PDMS incorporado.

Las esponjas son capaces de retener tanto agua como aceite de girasol luego de dejarlas en contacto durante 1 día, si bien el porcentaje de absorción para ambos líquidos disminuye cuando la esponja es preparada con extracto. De esta forma, su aplicación como soporte de biocida puede darse tanto en ambientes acuosos como oleofílicos.

Nanoformulaciones tópicas de azul de metileno para terapia fotodinámica contra la Leishmaniasis Cutánea

Pablo S. Ifran^{(1)*}; Laura P. Astorga⁽¹⁾; Daniela Maza Vega^(2,3); Cristian Lillo⁽¹⁾; Jorge Montanari⁽¹⁾; M. Natalia Calienni^(1,2,3)

⁽¹⁾ Laboratorio de Nanosistemas de Aplicación Biotecnológica, Universidad Nacional de Hurlingham, Tte. Origone 151, Villa Tesei, Buenos Aires, Argentina.

⁽²⁾ Laboratorio de Bio-Nanotecnología, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Roque Sáenz Peña 352, Bernal, Buenos Aires, Argentina.

⁽³⁾ Grupo de Biología Estructural y Biotecnología, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, CONICET CCT-La Plata, Calle 526 y Camino Gral. Belgrano, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

*correo electrónico: pabloifran73@gmail.com

RESUMEN

La Leishmaniasis Cutánea (LC) es una enfermedad parasitaria que es endémica en el norte de Argentina. No se cura espontáneamente y, después de tratamientos prolongados y dolorosos, la enfermedad puede evolucionar hacia una forma desfigurante e incapacitante. El presente trabajo tiene como objetivo obtener nanoformulaciones de aplicación tópica para terapia fotodinámica (TFD) contra la LC. Estas nanoformulaciones consisten en liposomas y etosomas ultradeformables (UD), dos tipos de nanotransportadores de drogas especialmente diseñados para la vía tópica cutánea, que encapsulan el fotosensibilizador azul de metileno. Mediante estas nanoformulaciones se busca hacer llegar al azul de metileno a la epidermis viable de la piel, sitio donde se ubican las células infectadas, para luego activarlo con luz de manera que produzca toxicidad sitio-específica mediante la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) [1],[2].

Los liposomas UD se prepararon con fosfatidilcolina de soja (FCS) y colato de sodio por métodos tradicionales mediante evaporación rotatoria en vacío y resuspensión de la película lipídica obtenida. Mientras que los etosomas UD fueron preparados con FCS, Tween 80 y etanol. Estos últimos, fueron obtenidos mediante emulsificación y posterior dispersión con Ultraturax. Las nanoformulaciones se caracterizaron fisicoquímicamente mediante dispersión dinámica de la luz y medición de potencial Zeta. También se determinó la eficiencia de encapsulación y el consumo de oxígeno por generación de oxígeno singlete, un tipo de ERO, luego de la fotoactivación con un láser rojo.

En el futuro se estudiarán los efectos citotóxicos y antiparasitarios de ambas nanoformulaciones cargadas con azul de metileno en oscuridad y después de la fotoactivación. Asimismo, se estudiará su perfil de penetración cutánea en piel humana *ex vivo*. Por lo que se espera contribuir con nuevas terapias menos invasivas contra esta enfermedad desatendida.

REFERENCIAS

- [1]. Aureliano et al., 2018. Photodiagnosis Photodyn Ther.
- [2]. Cabral et al., 2020. Journal of Photochemistry & Photobiology.

Estructuras multicelulares 3D cargadas con nanopartículas magnéticas

Capdet, Nadia ⁽¹⁾; Tasso, Mariana ⁽²⁾ *, Fernández van Raap, Marcela ^{(1), (3)} *

⁽¹⁾ Instituto de Física La Plata (IFLP) – CONICET – UNLP, Diagonal 113 entre 63 y 64 s/n, La Plata, Argentina.

⁽²⁾ Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA) - CONICET – UNLP, Diagonal 113 y 64 s/n, La Plata, Argentina.

⁽³⁾ Laboratorio de Biotecnología, Universidad ORT Uruguay, Mercedes 1237, 11100 - Montevideo, Uruguay.

* e-mail: mtasso@inifta.unlp.edu.ar, raap@fisica.unlp.edu.ar

Los esferoides multicelulares tumorales (EMTs) forman tumores avasculares y presentan un conjunto específico de características también presentes en los tumores sólidos in vivo, logrando de esta manera mimetizarlos parcialmente.[1] La hipertermia magnética (HM) emplea nanopartículas magnéticas (NPMs) que pueden transformar la energía electromagnética de un campo magnético alterno (CMA) en calor y dispara procesos de muerte celular. Las nanopartículas empleadas en este trabajo conforman nanoflores de fase magnetita de 23 nm de diámetro con una magnetización de saturación de 93.3 emu/gFe y están electrostáticamente estabilizados con citrato de sodio.[2] Estas NPMs son biocompatibles en bajas cantidades ya que su degradación alimenta el ciclo metabólico normal del hierro.[3] El tamaño en la escala nanométrica las dota de una alta susceptibilidad magnética y, al ser superparamagnéticas, están desmagnetizadas en ausencia de un CMA.[4] Tanto la composición química de las NPMs como el hecho de que estén desmagnetizadas en ausencia de CMA es de gran importancia para las aplicaciones médicas.

El objetivo de este trabajo es contribuir al establecimiento de las bases preclínicas para la HM en tumores sólidos, aquí modelados mediante esferoides de la línea celular humana de cáncer de colon HCT116 expuestos a NPMs. Inicialmente, se establecieron las condiciones de crecimiento temporal de los EMTs, dando EMTs de 0.9 μm tras 5 días de incubación. También fue definida la máxima concentración de NPMs que no afecta significativamente la viabilidad celular en monocapa, resultando en 250 $\mu\text{gFe/mL}$. Con el objeto de conocer la incorporación celular de NPMs, fueron estudiadas distintas estrategias de incubación con NPMs y hambreado del cultivo celular. La carga de NPMs fue evaluada por magnetometría dc y por espectrofotometría. Asimismo, fue analizada la carga de NPMs en distintas configuraciones, obtenidas por formación del EMT seguida de exposición a las NPMs (A), formación en presencia de las NPMs (B) y formación a partir de células previamente cargadas (C), con el fin de establecer el rol de la distribución de NPMs en la estructura tridimensional de los EMTs sobre la eficacia del tratamiento hipertérmico (estudio de viabilidad celular de EMT tras aplicación de un CMA).

Los resultados indican que:

- La incorporación de NPMs en EMTs afectó su morfología.
- Las tres configuraciones de EMTs contienen NPMs, alcanzando hasta 1 $\mu\text{gFe/EMT}$.
- La aplicación de un CMA de características biomédicas (100kHz y 9.3kA/m) sobre esferoides en las configuraciones A y B dio lugar a diferencias significativas de viabilidad celular en relación con el control.

De este estudio se concluye que el modo de la incorporación de las NPMs al esferoide influye sobre la eficacia de la HM medida en términos de la pérdida de viabilidad celular.

Referencias

1. Nath S., Devi G. Pharmacol. Ther., 163 (2016) 94-108.
2. Coral D., Soto PA. et al. Nanoscale, 10 (2018) 21262-21274.
3. Martín-Saavedra FM, Ruíz-Hernández E. Acta Biomater. 6 (2010) 4522-31.
4. Fernández van Raap MB, Coral D. F., et al. Phys. Chem. Chem. Phys. 19 (2017) 7176-7187

Incorporación de nanohilos de celulosa y nanopartículas de plata a hidrogeles de quitosano/pectina

Micaela Ferrante^{*(1)}, Vera Alvarez⁽¹⁾, Jimena Gonzalez⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA), Universidad Nacional de Mar del Plata, CONICET, Colón 10890, CP7600, Mar del Plata, Argentina.

*micaela.ferrante@gmail.com

La incorporación de nanohilos de celulosa (NC) a hidrogeles permitiría mejorar sus propiedades mecánicas y térmicas [1,2]. Por otro lado, hay evidencia del efecto antimicrobiano de las nanopartículas (NPs) de plata [3], por lo que su presencia en los hidrogeles podría ser beneficiosa en este sentido.

En el presente trabajo se obtuvieron NC mediante síntesis verde partiendo de microcelulosa cristalina. Las NPs de plata fueron obtenidas a partir de reducción química mediante hongos. Las nanopartículas se caracterizaron y se incorporaron a hidrogeles de quitosano/pectina con el fin de analizar las modificaciones en sus propiedades.

La incorporación de los NC se realizó siguiendo dos vías distintas: adición a la red polimérica mediante hinchamiento de los hidrogeles ya formados o por agregado a la solución madre previa al entrecruzamiento de los polímeros. Este último método de incorporación se realizó también con las NPs de plata. Se observaron las características macroscópicas de los hidrogeles formados, sus propiedades térmicas, antimicrobianas y mecánicas.

Las propiedades térmicas de los hidrogeles con o sin NPs de plata fue similar. En cuanto a la actividad antimicrobiana todos los geles mostraron halo inhibitorio para *E. coli* y *S. aureus* sin cambios significativos con la incorporación de NPs de plata, probablemente debido a la actividad antimicrobiana del quitosano. Se concluye entonces que la adición de NPs de plata es factible pero más apropiada para hidrogeles formulados con otros polímeros. La incorporación de NC mejoró las propiedades térmicas de los hidrogeles, si bien no presentó mejoras en las propiedades mecánicas analizadas, aunque éstas fueron acordes a la potencial aplicación de los geles para vendajes de heridas.

Referencias:

- [1] S.K. Bajpai, V. Pathak, B. Soni, Y.M. Mohan, CNWs loaded poly(SA) hydrogels: Effect of high concentration of CNWs on water uptake and mechanical properties, *Carbohydrate Polymers*. 106 (2014) 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.02.069>.
- [2] Y. Bao, H. Zhang, Q. Luan, M. Zheng, H. Tang, F. Huang, Fabrication of cellulose nanowhiskers reinforced chitosan-xylan nanocomposite films with antibacterial and antioxidant activities, *Carbohydrate Polymers*. 184 (2018) 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.051>.
- [3] B. Boonkaew, P. Suwanpreuksa, L. Cuttle, P.M. Barber, P. Supaphol, Hydrogels containing silver nanoparticles for burn wounds show antimicrobial activity without cytotoxicity, *Journal of Applied Polymer Science*. 131 (2014). <https://doi.org/10.1002/app.40215>.

Elaboración óptima de una superficie SERS para la detección de bajas concentraciones de Histamina

Etcheverry, María Eugenia^{(1)*}; **Iván, Urbina**⁽¹⁾; **Cristian, Villa**⁽¹⁾; **Melisa, Nicoud**⁽²⁾; **Vanina, Medina**⁽²⁾; **Daniel, Schinca**⁽¹⁾

⁽¹⁾ Centro de Investigaciones Ópticas (CCT-CONICET La Plata, UNLP y CIC-BA), Gonnet, La Plata, Argentina.

⁽²⁾ Laboratorio de Biología Tumoral e Inflamación. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Pontificia Universidad Católica Argentina. Edificio San José - Av. Alicia Moreau de Justo 1600, 3° piso. C1107AFF - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*correo electrónico: mariaeugeniae@ciop.unlp.edu.ar

La espectroscopia Raman se basa en la medición de la dispersión inelástica, con un gran auge en los últimos tiempo en aplicaciones biomédicas [1][2], tales como métodos diagnósticos en tejido [3] o en fluidos biológicos [4-6], debido a que la radiación dispersa medida es única para cada biomolécula. Como la señal Raman presenta una intensidad de señal débil, combinando la muestra de interés con nanopartículas - técnica SERS (Surface-enhanced Raman spectroscopy)- se logra amplificar el campo eléctrico y por ende la intensidad en la señal lo cual es útil para la detección de concentraciones bajas.

El objetivo primario de estudiar cualquier fluido biológico con la espectroscopia Raman es la determinación de anomalías o cambios bioquímicos comparadas con muestras normales, teniendo en cuenta que la mayoría de los componentes biológicos presentan una concentración fisiológica que va del orden del mmolL^{-1} al nmolL^{-1} .

En este trabajo se elaboraron distintas superficies reproducibles y practicas para optimizar la señal SERS, combinando nanopartículas de plata cuya longitud de onda plasmónica esta en los 800 nm, con celulosa sobre aluminio; y medir la histamina a distintas concentraciones.

La histamina es una amina biogénica que está implicada tanto en procesos fisiológicos, tales como la modulación del sistema inmune y la neurotransmisión, como en aquellos fisiopatológicos incluyendo reacciones alérgicas, asma, inflamación y cáncer. En este sentido numerosos ensayos clínicos y preclínicos han demostrado que el uso de la histamina en combinación con terapias antitumorales (radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia) pueden resultar en un beneficio para el paciente [7].

REFERENCIAS

- 1 Freddy Celis, Macarena Garcia, Guillermo Diaz-Fleming and Marcelo Campos-V, *J. Chil. Chem. Soc.*, **62**: 3 (2017)
- 2 Luca Guerrini, Eduardo Garcia-Rico, Ana O’Loughlen, Vincenzo Giannini and Ramon A. Alvarez Puebla, *Cancers* **13**(2021) 2179.
- 3 Sevda Mert, Emin Özbek, Alper Ötünçtemur, and Mustafa Çulha, *Journal of Biomedical Optics* **20**:4 (2015) 047002-1.
- 4 Shangyuan Feng, Shaohua Huang, Duo Lin,Guannan Chen, Yuanji Xu, Yongzeng Li, Zufang Huang, Jianji Pan, Rong Chen, Haishan Zeng, *International Journal of Nanomedicine* **10** (2015) 537.
- 5 Jennifer M. Connolly, Karen Davies, Agne Kazakeviciute, Antony M. Wheatley, Peter Dockery, Ivan Keogh, Malini Olivo, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* (2016)
- 6 Fang Sun, Hsiang-Chieh Hung, Andrew Sinclair, Peng Zhang, Tao Bai, Daniel David Galvan, Priyesh Jain, Bowen Li, Shaoyi Jiang and Qiuming Yu, *NATURE COMMUNICATIONS* **7**:13437(2016)
- 7 María de la Paz Sarasola, Mónica A. Táquez Delgado, Melisa B. Nicoud, and Vanina A. Medina, *Pharmacol Res Perspect.* **9**:5(2021) e00778

Extractos naturales autóctonos para la síntesis de micropartículas metálicas

Fátima Ibarra¹, Sofia Municoy¹, Martin Federico Desimone¹, Pablo Santo Orihuela¹.

¹Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, Buenos Aires 1113, Argentina.

e-mail: ibarrafatima5@gmail.com

Resumen

La síntesis verde de micropartículas es una herramienta excepcional y en continuo crecimiento que permite disminuir el uso de contaminantes químicos. También, contribuye al “safety-by-design” al que se viene apostando en los últimos años y, por otro lado, permite abaratar los costos en los procesos de síntesis. En este trabajo exponemos tres síntesis verdes de micropartículas de cobre a partir de extractos acuosos de plantas conocidas, y de fácil acceso en la región, como lo son: *Ilex paraguariensis* (de ahora en adelante yerba mate), y *Aloysia polystachya* (de ahora en adelante burrito).

Las micropartículas de Cu obtenidas se caracterizaron utilizando Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y Trasmisión (TEM) y Espectroscopía de Infrarrojo (IR). Las imágenes mostraron micropartículas esféricas y porosas para las síntesis con yerba mate y burrito en presencia de NaCl. Mientras que las obtenidas desde el extracto de yerba mate y con agregado de NaCl (A) presentaron una distribución de tamaño homogénea de alrededor de $5,3 \pm 0,4 \mu\text{m}$, las obtenidas a partir del extracto de burrito con adición de NaCl (B) mostraron una mayor dispersión de tamaño, con una población predominante de $2,3 \pm 0,3 \mu\text{m}$. Por otro lado, las micropartículas obtenidas a partir del extracto de burrito sin la adición de NaCl (C) no presentaron porosidad, sino que mostraron una estructura esférica compacta de alrededor de $2,4 \pm 0,4 \mu\text{m}$ conformada por partículas de menor tamaño. Además, se estudió el rendimiento de las síntesis mediante la técnica de Absorción Atómica (AA). Se halló un rendimiento del 50 % para la síntesis A, 70 % para la síntesis B y 20 % para C. Por otro lado, se analizó la capacidad antioxidante de las micropartículas utilizando el ensayo de DPPH. El porcentaje de inhibición del radical libre producido por las micropartículas A fue de 51%, mientras que para las obtenidas en la síntesis B y C fue de 61% y 71 %, respectivamente.

Nos permitimos con estos resultados comparar de manera sencilla tres síntesis verdes de metodología similar, pero utilizando diferentes condiciones. Se puede interpretar de esta comparación que el extracto y la sal (NaCl) son factores determinantes en cuanto a la morfología, tamaño y propiedades de las micropartículas que se obtienen. Esto podría venir determinado, por la diferente y compleja composición de las plantas y sus extractos, y, su capacidad de actuar como agente de protección, absorbiendo y finalmente estabilizando superficies específicas de las partículas metálicas.

Nanopartículas magnéticas con un ligando peptídico inmovilizado para purificar bevacizumab

Gabriela R Barredo-Vacchelli^{1,2}, Juan F Orłowski², Silvana L Giudicessi^{1,2}, Silvia A Camperi^{*1,2}

[*scamperi@ffyb.uba.ar](mailto:scamperi@ffyb.uba.ar)

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Biotecnología, Junín 956, (1113) CABA, Argentina.

²Instituto NANOBIOTEC UBA-CONICET, Junín 956, (1113) CABA, Argentina.

El bevacizumab se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) bloqueando su acción angiogénica, por lo que se lo aplica en el tratamiento de determinados tipos de cáncer. Es producido en células CHO y purificado por cromatografía de afinidad (AC) con proteína A inmovilizada. La AC requiere un paso previo de clarificación del caldo de cultivo celular, para evitar la obstrucción de la columna. La proteína A es un ligando altamente costoso y las condiciones extremadamente ácidas de elución dañan tanto al mAb a purificar como a la proteína A. Alternativamente, las nanopartículas magnéticas (NPM), forman suspensiones coloidales estables y tienen una alta área superficial por unidad de volumen, lo que aumenta su capacidad de adsorción. Se pueden mezclar directamente con la muestra sin previa clarificación. El complejo magnético se remueve fácilmente utilizando un separador magnético. Asimismo, los péptidos cortos son ideales como ligandos para separaciones industriales ya que pueden sintetizarse a gran escala y a bajo costo, son mucho más estables que los ligandos proteicos y permiten condiciones moderadas de elución.

En el presente trabajo se desarrolló una estrategia de purificación de bevacizumab basada en un ligando peptídico unido a NPM.

En base a estudios previos de la interacción entre bevacizumab y el VEGF-A, se evaluó por dinámica molecular (MD) la interacción del fragmento 85-PHQGQHIG-92 del VEGF-A con el bevacizumab fuera de la estructura proteica. Contar con las estructuras cristalográficas del complejo proteico, junto con estudios previos de MD, permitieron identificar los aminoácidos de bevacizumab involucrados en la interacción con el péptido PHQGQHIG, hallándose modelos con buena performance en el acoplamiento molecular al ser evaluados por su energía de unión. Los estudios in silico demostraron así que PHQGQHIG podría ser un ligando adecuado para su aplicación en AC.

Posteriormente, se sintetizó químicamente el péptido Ac-PHQGQHIGVSK mediante síntesis en fase sólida (SPPS) utilizando la química Fmoc/tBu y se lo analizó por RP-HPLC y MALDI MS. La Lys actuó de brazo espaciador, junto con Val-Ser, y permitió unir al péptido a NPM activadas con el éster N-hidroxisuccinimidilo (NHS) a través del ϵ amino. Las NPM con el péptido inmovilizado se añadieron a una muestra de bevacizumab de un cultivo de células CHO en microtubos. Las NPM se separaron utilizando una gradilla magnética y luego se eluyeron las proteínas adsorbidas. Las muestras se evaluaron mediante SDS-PAGE, lo que demostró que las NPM pueden adsorber bevacizumab de forma selectiva.

NPM con el ligando peptídico inmovilizado podría aplicarse para la purificación de bevacizumab a partir de medios de cultivo sin clarificación previa. Además, podría utilizarse para facilitar la toma de muestras para el control de calidad del mAb durante su proceso de producción.

Diseño de nanopartículas inmunogénicas constituidas por epitopes de toxinas de arácnidos para la producción de antivenenos

Jésica A. Rodríguez^{1,2}, Lucía C. Iglesias-García^{1,2}, Gabriela R. Barredo-Vacchelli^{1,2}, Birocco Ariadna³, Blachman Agustín³, Graciela C. Calabrese³, Silvia A. Camperi^{*1,2}

[*scamperi@ffyb.uba.ar](mailto:scamperi@ffyb.uba.ar)

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Biotecnología, Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Nanobiotecnología (NANOBIOTEC) UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

³Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Ciencias Biológicas, Junín 956, C1113AAD Ciudad Autónoma de Buenos Aires,

Argentina.

Existen en Argentina especies de arácnidos de importancia médica capaces de provocar envenenamiento en humanos, afectando principalmente el sistema cardiovascular y pulmonar. Para su tratamiento, se administran antivenenos cuya producción requiere la captura de los arácnidos y la extracción de sus venenos por electroestimulación, un método engorroso, peligroso y de bajo rendimiento. Dichos venenos son luego inyectados en caballos para la producción de sueros antivenenos. Gran parte de los compuestos responsables de los síntomas de envenenamiento por arácnidos son péptidos con gran cantidad de puentes disulfuro altamente estables y difíciles de degradar por las células presentadoras de antígenos (péptidos con nudos de Cys) por lo que son poco inmunogénicos.

En el presente trabajo, utilizando la herramienta “*MHC-II Binding Predictions*” del “*Immune Epitope Database Analysis Resource*”, se identificaron los epitopes de las principales toxinas responsables del envenenamiento causado por *Phoneutria nigriventer* y *Tityus trivittatus*. Los epitopes identificados se sintetizaron en fase sólida usando química Fmoc/tBu. Para aumentar la inmunogenicidad de los pequeños péptidos, se desarrollan nanopartículas de manera de aumentar su tamaño utilizando estrategias alternativas: a) péptidos ramificados (dendrimeros) y b) péptidos lineales y ramificados unidos a ácidos grasos.

Se estudió la pureza, identidad y citotoxicidad de los péptidos sintetizados. Su pureza y correcta síntesis fue verificada por RP HPLC y ESI MS, donde las m/z de los picos obtenidos correspondieron a los péptidos sintetizados. La citotoxicidad de los péptidos fue estudiada sobre la línea de monocitos de ratón (Raw 264.7) evaluando la actividad de la 4-succinato dehidrogenasa (ensayo de MTT), demostrándose su falta de toxicidad.

Sobre la base de los resultados obtenidos se realizarán los estudios de activación de monocitos para evaluar su inmunogenicidad relativa con el objetivo de desarrollar inmunógenos adecuados para la producción de antivenenos a gran escala y así satisfacer las demandas a nivel nacional y regional.

Nanosistemas Híbridos Responsivos para la liberación de fármacos

Amendola, Ivana F^{(1)*}; Soler Illia, Galo J. A. A. ⁽¹⁾ ; Contreras, Cintia B. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Instituto de Nanosistemas, Universidad Nacional de San Martín, Av. 25 de Mayo 1021, Buenos Aires, Argentina.

*correo electrónico: iamendola@unsam.edu.ar

Los materiales inteligentes son gran interés debido a sus propiedades ajustables y gran versatilidad. Se caracterizan por una transición con un cambio abrupto físico o químico, generado por un estímulo presente en su entorno, como pH, temperatura, luz, entre otros (1). Esto hace que tengan un enorme potencial de aplicación en numerosos campos, especialmente en el transporte y la liberación controlada de principios activos. La obtención de materiales inteligentes requiere desarrollar estrategias sintéticas para generar dominios espaciales con propiedades ajustadas, que puedan adaptarse al ambiente y a los estímulos externos de manera autónoma (2).

Luego de varios años de investigación, se obtuvo un nanosistema híbrido inteligente (NHI), cuya activación para la liberación de principios activos se genera gracias a condiciones ácidas de pH (pH 4) y a temperaturas por encima de su $LCST^1$ (32°C). Los NHI empleados combinan dos bloques de construcción: partículas densas de SiO₂ y un recubrimiento polimérico de respuesta dual a temperatura y pH. Dicho recubrimiento ha sido sintetizado en forma de microgel con distintos tamaños de poros, al cambiar el contenido de agente entrecruzante.

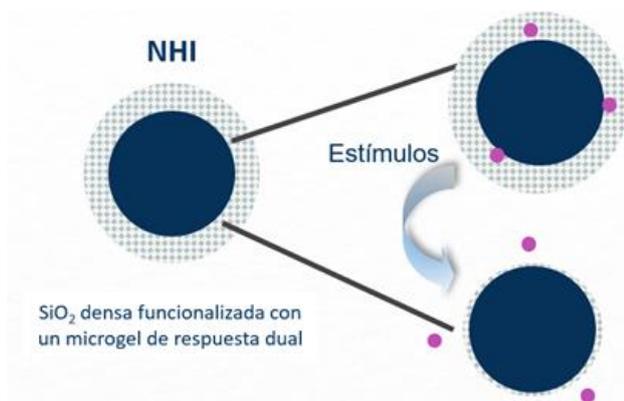


Figura 1 – Sistemas en estudio y su funcionamiento.

La capa del microgel actúa como hospedadora para diferentes fármacos, y está compuesta por un copolímero de N-isopropilacrilamida (termoresponsivo) y ácido acrílico (pH-responsivo). Se estudió su capacidad de manipular el flujo de fármacos (absorción/liberación) a partir del cambio estructural que tiene lugar cuando la temperatura o pH del entorno cambia. Se evaluó la carga y liberación de dos fármacos modelo, uno de carga positiva (Rodamina B) y otro de carga negativa (Sulforodamina B). Se comparó la eficiencia del NHI en la capacidad de carga de estos fármacos a pH 8 y de su liberación con control remoto a pH 4 y 45°C.

Los resultados obtenidos evidenciaron que la carga se produce cuando el fármaco empleado tiene una interacción electrostática favorable con el microgel, es decir, cuando su carga es opuesta. Mientras que cuando el fármaco es de la misma carga que el microgel, las fuerzas de repulsión electrostática impiden su carga. De esta manera, se demostró que es posible el diseño y la producción de NHI y su aplicación en sistemas de liberación controlada de fármacos.

REFERENCIAS

- (1) W. Lee, D. Kim, S. Lee, J. Park, S. Oh, G. Kim, J. Lim, J. Kim, Nano Today 2018, 23, 97.
- (2) C. B Contreras, et al. 2019 In: David L. Andrews, Robert H. Lipson and Thomas Nann (eds.), Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology, Second Edition, Vol. 1, 331–348. Oxford: Academic Press.

¹ Temperatura de Transición Conformacional

Uso de biopolímeros como matriz soporte de emulsiones O/W con nanopartículas de plata

Sosa Ayelen M.^{1,2}, Cottet Celeste³, García Lorena^{1,2}, Ocampo Alejandro^{1,2}, Alonso Silvia del V.^{1,2}, Peltzer Mercedes A.³, Prieto Jimena M.^{1,2}, Martínez Carolina S.^{1,2}

- 1- Universidad Nacional de Quilmes, Departamento de Ciencia y Tecnología, Laboratorio de Bio-Nanotecnología (LBN), Bernal, Buenos Aires, Argentina.
- 2- Grupo de Biología Estructural y Biotecnología (GBEYB), IMBICE (Conicet, CCT-La plata), Buenos Aires, Argentina.
- 3- Universidad Nacional de Quilmes, Departamento de Ciencia y Tecnología, Laboratorio de Obtención, Modificación, Caracterización y Evaluación de Materiales (LOMCEM), Bernal, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Los hidrogeles y films para tratamientos cutáneos están siendo de interés dada la gran variedad de combinaciones entre biopolímeros y principios activos que pueden utilizarse. En particular, los sistemas con nanocompuestos con función antimicrobiana son útiles para controlar infecciones^[1]. Las nanopartículas de plata poseen una capacidad bactericida excepcional, y su encapsulación en sistemas *delivery* como emulsiones aceite en agua (o/w) podría mejorar su biodisponibilidad y evitar su desestabilización frente a factores fisicoquímicos^[2]. El objetivo de este trabajo es la selección de materiales biopoliméricos para la incorporación de una emulsión o/w que contiene agentes bactericidas y cicatrizantes para el tratamiento de lesiones de piel. Se buscó encontrar una matriz compatible con el sistema hidrocoloidal que sea estable en el tiempo y funcional a los fines perseguidos. Se elaboraron films de alginato, alginato/almidón y gelatina con emulsión sin y con principios activos (SPA y CPA, respectivamente) en distintas proporciones 1:1, 5:1, 3:2 y 10:1 (solución filmogénica:emulsión) mediante la técnica de casting. Aquellos films con emulsión SPA se consideraron films control. Para ello se preparó una solución filmogénica al 1,5% p/v de alginato, 0,03% p/v de CaCl₂ y 0,6g/g_{alginato} de glicerol a 70°C durante 30 minutos. Concluido el tiempo de reacción, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se incorporaron las emulsiones. Luego, 7g se vertieron en placas de Petri de 90 mm de diámetro y se dejaron secar por 18h a 40°C. Posteriormente, se embebieron en una solución de CaCl₂ al 3% para favorecer el *crosslinking* y nuevamente se secaron por 15 h, esta vez a 30°C. Asimismo, se preparó una solución filmogénica de alginato-almidón en proporción másica 1:2 y 0,6g/g_{alginato} de glicerol a 85°C durante 40 minutos. Por otra parte, se preparó una solución filmogénica de gelatina al 3% p/v y 0,5g/g_{gelatina} de glicerol a 70°C durante 20 min. Las dispersiones se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente y se incorporaron las emulsiones, se plaquearon y se dejaron secar 18 h a 40°C y 7 días a temperatura ambiente, respectivamente. Los distintos films obtenidos fueron analizados macroscópicamente seleccionando aquellos que incorporaron la emulsión en su interior. Se analizaron sus propiedades mecánicas, estabilidad térmica (TGA) y propiedades antimicrobianas frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Como resultado, se descartaron los films con *crosslinking* dado que eran muy rígidos sin posibilidad de manipularlos. Los films de almidón-alginato se descartaron dado que la emulsión no se incorporaba en el interior del polímero quedando ésta en la superficie de los mismos. Los films de alginato y gelatina presentaron halos de inhibición frente a los microorganismos seleccionados, sin embargo, los primeros exudaron aceite en el tiempo de estudio y presentaron propiedades mecánicas menos favorables que los films de gelatina, los cuales incorporaron adecuadamente la emulsión en su interior. En conclusión, la gelatina es la matriz más adecuada para el estudio de su aplicación en lesiones de la piel.

Bibliografía:

- 1- Rhim, J. W., Wang, L. F., & Hong, S. I. (2013). Preparation and characterization of agar/silver nanoparticles composite films with antimicrobial activity. *Food Hydrocolloids*, 33(2), 327-335.
- 2- Peng, K., Huang, Y., Peng, N., & Chang, C. (2022). Antibacterial nanocellulose membranes coated with silver nanoparticles for oil/water emulsions separation. *Carbohydrate Polymers*, 278, 118929.

Nanoformulaciones basadas en quitosano para la protección y suministro de betanina

Ramón Silva Nieto¹, Cecilia Samaniego López^{1,2}, Marcela A. Moretton³, Diego A. Chiappetta³, Agustina Alaimo¹, Oscar E. Pérez¹

¹ Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. IQIBICEN-CONICET. Argentina.

² Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. CI-HIDECAR-CONICET. Argentina.

³ Departamento de Tecnología farmacéutica, Facultad de farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Las remolachas (*Beta vulgaris*) contienen betalaínas, una clase única y poderosa de antioxidantes. Estas se clasifican en dos grupos: betacianinas (coloración rojo-violeta), y betaxantinas (coloración amarillo-naranja). El extracto de remolacha se ha utilizado como pigmento en las industrias cosmética, farmacéutica y alimenticia. Es un colorante aprobado bajo el código 73.40 por la FDA y designado por la UE con el número E162. La betanina (BET) es un pigmento natural que se encuentra de manera abundante en extracto de remolacha y que posee propiedades beneficiosas para el organismo dada su gran capacidad antioxidante y anti-inflamatoria. Además, se destaca por ser soluble en agua y estable en el rango de pH 3-7. No obstante, es susceptible a la luz y a los cambios de temperatura, lo cual limita su uso en las industrias alimenticias y farmacéuticas. Los bioactivos, como la betanina, pueden ser preservados utilizando diversas técnicas de encapsulación, lo que contribuye a protegerlos del medio que los rodea hasta su liberación controlada. En este caso realizamos la encapsulación de BET con quitosano (QS). Este biopolímero se caracteriza por ser biocompatible, biodegradable, no tóxico, antimicrobiano, con solubilidad en múltiples medios y mucoadhesivo. En este trabajo, se empleó un QS de alto PM nacional obtenido a partir de la desacetilación de la quitina extraída del exoesqueleto del langostino *Pleoticus muellieri*. Se desarrollaron diferentes nanoformulaciones (NFs) de QS por entrecruzamiento con tripolifosfato de sodio (TPP) mediante la técnica de gelificación iónica. Cada una de las NFs fueron sometidas a un proceso de ultrasonido durante 10min (Cole-Parmer, 750W, 20KHz, A = 20%). Luego, a través del análisis por dispersión dinámica de la luz (DLS; Malvern Zetasizer) se determinó el tamaño medio de partículas presentes en las NFs cargadas con BET en función de la relación QS:TPP. Los valores fueron: NF-2:1 ($130.3 \pm 7.9\text{nm}^a$), NF-3:1 ($157,2 \pm 5.6\text{nm}^b$), NF-4:1 ($170.1 \pm 2.5\text{nm}^c$), NF-5:1 ($182.3 \pm 4.1\text{nm}^d$). Por su parte, la NF-3:1 *per se* presentaba un tamaño significativamente mayor a su equivalente con bioactivo encapsulado ($170.3 \pm 1.3\text{nm}^c$). Cabe destacar que todas las NFs presentaron un perfil de monodispersidad con PDI bajos (NP: $0,16 \pm 0,03$; NP-BET: $0,22 \pm 0,02$; $p < 0,01$). Por otra parte, se determinó la eficiencia de encapsulación (%EE) de la BET de manera indirecta cuantificando su absorbancia ($\lambda = 536$, Jasco V-570 UV-Vis) en el sobrenadante de las NFs previamente centrifugadas (9000 rpm, 10min). Los %EE fueron: NF-2:1 (15 ± 9^a), NF-3:1 (40 ± 3^b), NF-4:1 (41 ± 4^b), NF-5:1 (42 ± 5^b). A partir de los datos obtenidos, se eligió trabajar con la NF-3:1 considerando que es la que permite maximizar el %EE al mismo tiempo que presenta el menor tamaño con respecto a las otras NFs. Así, se determinó que la NF-3:1 presentaba un potencial ζ de $+37,6 \pm 6,7$, el cual disminuyó significativamente en presencia de BET ($+28,1 \pm 5,2$; $p < 0,01$). El análisis de ultraestructura (TEM) permitió identificar partículas con formas esféricas. Conclusiones: las NFs basadas en QS serían un óptimo sistema para la protección y suministro de BET.

Superficies de interés biomédico funcionalizadas con película de hidrogel de Quitosano/B-Glicerol fosfato de sodio conteniendo agentes antimicrobianos

Sille, Irene E.^{(1)*}; **Ghilini, Fiorela**⁽¹⁾; **Schilardi Patricia**⁽¹⁾

⁽¹⁾ Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET- Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Diagonal 113 esq. 64 s/n, (1900) La Plata, Buenos Aires, Argentina.

*correo electrónico: isille@quimica.unlp.edu.ar

Las superficies de dispositivos biomédicos, como los implantes de titanio, son muy sensibles al ataque y persistencia de microorganismos. La contaminación de un implante por la adhesión bacteriana es el primer paso para el desarrollo de la infección sobre ese dispositivo. Se sabe que más del 65% de las infecciones bacterianas están ocasionadas por organismos que generan biofilms [1] que pueden provocar infecciones altamente persistentes. El aumento de la resistencia microbiana a múltiples antibióticos promueve la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos libres de resistencia y de nuevas estrategias para la inmovilización de los mismos sobre las superficies de interés.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de una metodología que permita recubrir superficies de titanio, material ampliamente utilizado en implantes, con una película de un hidrogel que sea biodegradable y biocompatible y que contenga en su matriz agentes antimicrobianos convencionales (antibióticos) y/o alternativos (nanopartículas de plata - AgNPs). La liberación de estos agentes permitiría obtener superficies autoesterilizables durante ciertos períodos de tiempo.

Se optimizó la síntesis de hidrogeles quitosano, y β -glicerol fosfato de sodio (CS/GP) según el procedimiento descrito por Cho et al. [2] y se desarrolló un protocolo para incorporar los agentes antimicrobianos al hidrogel. Se emplearon AgNPs sintetizadas según trabajos previos del grupo [3]. En una primera etapa se estudió la degradación del hidrogel masivo en función del tiempo, mediante la medida de la pérdida de masa en agua. Asimismo, se evaluó la liberación de plata total mediante ICP-OES.

En una segunda etapa se encontraron las condiciones que permiten una eficiente funcionalización de la superficie de titanio con la película del hidrogel y del hidrogel conteniendo agentes antimicrobianos. Se caracterizó esta película mediante microscopía óptica y AFM. Para evaluar las propiedades antibacterianas de las superficies modificadas se realizaron ensayos microbiológicos (halo de inhibición, recuento de bacterias viables) utilizando *S. aureus*. Se encontró que las superficies modificadas con el hidrogel cargado con AgNPs, gentamicina o ambas presentan una buena capacidad antimicrobiana, siendo más eficientes aquellas que contienen gentamicina.

Los ácidos húmicos y las algas mitigan la toxicidad de las nanopartículas de plata en el microcrustáceo *Chydorus eurynotus*

Andrade Victoria Soledad^a, Ale Analía^a, Antezana Pablo Edmundo^b, Desimone Martín Federico^b, Cazenave Jimena^{ac}, Gutierrez María Florencia^{ad}

^a Instituto Nacional de Limnología (CONICET-UNL), Santa Fe, Argentina. ^b Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA, CONICET-UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Química Analítica Instrumental, Buenos Aires, Argentina. ^c Departamento de Ciencias Naturales, Facultad de Humanidades y Ciencias, Universidad Nacional del Litoral (FHUC-UNL), Santa Fe, Argentina. ^d Escuela Superior de Sanidad "Dr. Ramon Carrillo" (FBCB-UNL), Santa Fe, Argentina.

e-mail: vandrade@inali.unl.edu.ar

Resumen:

Las nanopartículas de plata (AgNPs), ampliamente utilizadas en diversas industrias por su gran capacidad biocida, pueden llegar a los ambientes acuáticos por diferentes vías, interaccionar con diferentes factores (ej. ácidos húmicos -AH- y microorganismos como las algas), y ejercer efectos nocivos sobre la biota. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de la presencia de AH y de algas en la mortalidad y atributos de historia de vida del microcrustáceo dulceacuícola *Chydorus eurynotus* expuesto a AgNPs. Se realizaron: 1) ensayos agudos (48 h) para evaluar la mortalidad y crecimiento de neonatos (<24 h) expuestos a 5 concentraciones de AgNPs bajo los siguientes tratamientos: control, con algas, con AH y con algas+AH, analizando además el comportamiento de las AgNPs bajo estos tratamientos; y 2) ensayo crónico (10 d, renovación cada 48 h, con algas como alimento) con 2 concentraciones de AgNPs (0,7 y 1,5 µg/L) en presencia y ausencia de AH. Cada 48 h se registró el número de mudas, de crías y sus tallas, además de la talla de las adultas al final del ensayo. La CL50 de las AgNPs en el medio control fue 2,37 µg/L, aumentando un 24%, 150% y 211% en los tratamientos con algas, AH y algas+AH, respectivamente. Esto indica que estos compuestos aislados y en combinación mitigaron la letalidad de las partículas sobre *C. eurynotus*. Sin embargo, en todos los casos las AgNPs ejercieron efectos letales sobre *C. eurynotus* (CL50 ≤ 7,38 µg/L), por debajo de las concentraciones predichas para el ambiente. Con respecto a la talla de los organismos sobrevivientes al ensayo agudo, se observó una inhibición del crecimiento en el tratamiento con algas en concentraciones ≥ 2,5 µg/L de AgNPs. La presencia de AH mitigó este efecto, dado que no se observaron diferencias significativas en el tratamiento que incluyó algas y AH. En la exposición crónica, en ausencia de AH, se observó una disminución significativa de la talla de las adultas al final del ensayo y un menor número de mudas totales en la concentración más alta de AgNPs (1,5 µg/L). Estos efectos no fueron observados en los tratamientos con AH. La presencia de AH tendió a favorecer la reproducción de *C. eurynotus*, sin embargo, no se observaron patrones claros en esta variable con respecto a la concentración de AgNPs. Los AH y las algas mitigaron los efectos negativos de las AgNPs sobre la mortalidad y el crecimiento de *C. eurynotus*, lo que podría deberse a que estos factores pueden estabilizar las partículas por adsorción, disminuyendo la liberación de Ag⁺. Además, los AH podrían favorecer la aglomeración de las AgNPs, promoviendo su precipitación y disminuyendo su biodisponibilidad.

Dinámicas de Flujo y Transporte por Imbibición Nanofluídica en Películas Delgadas Mesoporosas

Pizarro, Agustín D.^{(1)*}; Soler-Illia, Galo J.A.A^{(1)*}; Bellino, Martín G.⁽²⁾

⁽¹⁾ Instituto de Nanosistemas, Escuela de Bio y Nanotecnologías, UNSAM-CONICET, Av. 25 de Mayo 1021, B1650KNA, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

⁽²⁾ Instituto de Nanociencia y Nanotecnología (CNEA-CONICET), Av. Gral. Paz 1499, San Martín, Buenos Aires, Argentina

*correo electrónico: apizarro@unsam.edu.ar

La nanofluídica es una disciplina que comprende la ciencia y la tecnología de manipulación de fluidos en dispositivos artificiales, donde los canales tienen diámetros nanométricos y los volúmenes involucrados son del orden del picolitro, características que dan potencial de aplicación en el desarrollo de sistemas bioinspirados, dispositivos de sensado y generación de energía. En particular, existe a nivel mundial un nicho de posibilidades para el aprovechamiento integral de las películas delgadas mesoporosas (PDM) funcionales a partir de su inserción en dispositivos microfluídicos. Estas PDMs pueden obtenerse con alta calidad óptica, libres de grietas y de manera reproducible, siguiendo protocolos bien establecidos¹, que combinan la química sol-gel con la estrategia de autoensamblado inducido por evaporación. Con esta plataforma, gracias a la capilaridad otorgada por la porosidad de las PDM es posible aprovechar los fenómenos de imbibición espontánea que ocurren para estudiar y explotar las dinámicas de infiltración y procesos de transporte de especies químicas en la matriz porosa. Solamente colocando una gota de líquido sobre la superficie del PDM, parte de esta ingresa a la red de nanoporos de

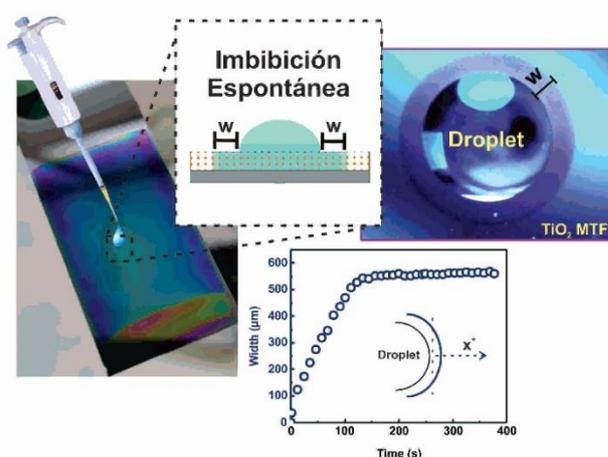


Fig. 1: Seguimiento de la Dinámica de Imbibición Nanofluídica por Microscopía de Luz Visible

espontáneamente, infiltrándose y produciendo un cambio en el índice de refracción -y por consiguiente un cambio de color significativo entre las zonas secas y mojadas - de la película, cuya dinámica puede seguirse en tiempo real por microscopía de Luz Visible. Las dinámicas de infiltración conocidas consisten en un avance que se produce por fuerzas capilares hasta que los efectos de la evaporación desde los nanoporos comienzan a compensarlas, llevando al frente de avance del fluido a alcanzar una posición de estado estacionario dentro del film. Existen modelos que contemplan el comportamiento observado en esta

plataforma y mediante ajuste permiten obtener parámetros nanofluídicos para comprender las fenomenologías observadas². La posibilidad de colocar cantidades ínfimas de fluido en entornos nanométricos de manera reproducible y comprender su comportamiento representa un gran valor en el desarrollo de plataformas bioinspiradas. En este trabajo se estudia la reproducibilidad de la plataforma y el comportamiento hidrodinámico de diferentes soluciones salinas, a partir de las dinámicas que se obtienen al variar su naturaleza y concentración.

REFERENCIAS

- 1) Soler-Illia, G.J.A.A., Angelomé, P.C., Fuertes, M.C., Calvo, A., Wolosiuk A., Zelcer, A., Bellino, M.G. & Martínez, E.D. Mesoporous hybrid and nanocomposite thin films. A sol-gel toolbox to create nanoconfined systems with localized chemical properties. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 57, 299-312 (2011).
- 2) Mercuri, M., Pierpauli, K., Bellino, M. G. & Berli, C. L. Complex filling dynamics in mesoporous thin films. *Langmuir*, 33, 152-157 (2017).

Caracterización del flujo de soluciones concentradas de maltooligosacáridos para el manejo de la disfagia

Clara Sillón¹, Abel Condori², Jorgelina Rodríguez Gastón³, Hernán Costa^{3,4}, María E. Farías^{1*}

1. Universidad Nacional de Luján. Departamento de Tecnología, Ruta 5 y 7, Luján, Pcia de Bs As, Argentina. 2. Becario EVC-CIN 2020, Universidad Nacional de Luján. 3. Universidad Nacional de Luján. Departamento de Ciencias Básicas, Ruta 5 y 7, Luján, Pcia de Bs As, Argentina. 4. INEDES, Instituto de Ecología y Desarrollo Sustentable (CONICET-UNLu), Ruta 5 y 7, Luján, Pcia de Bs As, Argentina.

e-mail: [*efarias@unlu.edu.ar](mailto:efarias@unlu.edu.ar)

Resumen

La disfagia es un trastorno de la deglución entre la cavidad bucal y el esófago asociado al envejecimiento de las personas o provocado por complicaciones neurológicas. El control de la viscosidad de los alimentos es el criterio más importante para desarrollar nuevos espesantes para pacientes con disfagia. El objetivo de este trabajo fue caracterizar el flujo de soluciones de maltooligosacáridos (MOS) obtenidos enzimáticamente usando la enzima Ciclodextrina Glucosiltransferasa (CGTasa) producida por la bacteria *Paenibacillus barengoltzii* cepa DF 9R. Los MOS están compuestos por 2 a 10 unidades de glucosa, unidas mediante enlaces glicosídicos α -1,4. Para la producción de los MOS a partir de almidón de mandioca, se utilizó glucosa como aceptor en una concentración optimizada que permite su mayor producción sin la detección de ciclodextrinas. Los MOS presentes en la mezcla de fueron identificados y cuantificados mediante HPLC, evidenciando un grado de polimerización comprendido entre 2 y 7 residuos de glucosa. La mezcla obtenida se liofilizó y posteriormente se agregó agua Milli Q hasta lograr una concentración total de azúcares reductores de 436 mg/ml. Se realizaron los barridos de flujo en un reómetro de Stress controlado Paar Physica MCR 301 (Anton Paar, Alemania). Se utilizó la punta CP50/TG. Se realizaron las curvas de flujo entre 0 y 1000 s⁻¹ a las temperaturas 15, 25, 35, 45 y 60 °C. Se determinó la energía de activación al flujo con la ecuación de Arrhenius se usó la velocidad de cizallamiento a 50 s⁻¹ la cual es la referencia establecida según la NDD (National Dysphagia Diet).

Se identificaron en las curvas de viscosidad vs velocidad de corte de las soluciones concentradas de MOS dos diferentes zonas a 25 °C. En la primera de ellas, hasta la velocidad de corte de 17 s⁻¹, el comportamiento fue pseudoplástico, la viscosidad disminuyó desde 0,01 hasta 0,002 Pa.s. La segunda zona, a partir de 17 s⁻¹ mostró una tendencia claramente dilatante donde se incrementó la viscosidad desde 0,002 hasta 0,1 Pa.s. La energía de activación de las muestras, considerando la velocidad de 50 s⁻¹, fue 27 ± 2 kJ mol⁻¹. Los resultados indican que las soluciones de MOS concentradas tienen una tendencia al autoensamblado cuando la velocidad de cizalla supera los 17 s⁻¹. Se concluye que las soluciones concentradas de MOS podrían ser un nuevo ingrediente para espesar alimentos para personas con disfagia.

Palabras clave: MOS, disfagia, reología de flujo, fluido dilatante, fluido pseudoplástico.

Autoensamblaje de un péptido bioactivo en presencia de calcio con potencial uso terapéutico

Karina G. Loria ^{1,2}, Ana M.R. Pilosof ³, María E. Farías ^{1,4}

¹ Universidad Nacional de Luján, Departamento de Tecnología, Ruta 5 y 7, Luján, 6700, Buenos Aires, Argentina. ² CONICET, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina. ³ ITAPROQ-CONICET, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Industrias, Ciudad Universitaria, Buenos Aires, 1428, Argentina. ⁴ CIC, Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Argentina

e-mail: [*efarias@unlu.edu.ar](mailto:efarias@unlu.edu.ar)

Resumen

La deficiencia de calcio conduce a enfermedades con graves consecuencias para la salud. Una forma de mejorar la ingesta de este mineral podría ser a través de la unión con un péptido que pueda vehiculizarlo. El caseinomacropéptido (CMP) es un péptido bioactivo producido durante la elaboración del queso que se encuentra en abundancia en el suero y tiene la capacidad de autoensamblarse. Se ha comprobado en estudios anteriores que soluciones acuosas de CMP pueden incorporar grandes cantidades de CaCl_2 , pero su mecanismo de interacción es desconocido. El objetivo de este trabajo fue evaluar el autoensamblaje del CMP en presencia de calcio a pH neutro. Las técnicas utilizadas fueron: determinación del tamaño de partículas por Dispersión Dinámica de Luz (DLS, de su sigla en inglés) (Zetasizer Nano, Malvern Instruments, Reino Unido) y construcción de isotermas electroquímicas de unión de Ca^{2+} con un electrodo de ión selectivo (Hanna Instruments, Romania). Los resultados del DLS indicaron que, en ausencia de calcio, el CMP tiene forma monomérica con un diámetro de partícula hidrodinámico $d(H)$ de 2,3 nm. Luego de la adición de CaCl_2 , el $d(H)$ se desplazó hacia valores más altos: 3,6 nm (dímeros), 4,8 nm (tetrámeros) y finalmente, el máximo valor obtenido fue 5,6 nm (hexámeros), indicando asociación molecular. Por otro lado, a partir de la construcción de las isotermas de unión de calcio se logró diferenciar dos zonas, una de alta y otra de baja afinidad, con una constante de asociación aparente de 1700 ± 300 L/mol y 132 ± 30 L/mol, respectivamente. La máxima cantidad de calcio unido fue de $0,93 \pm 0,04$ moles en el sitio de alta afinidad y de 8 ± 2 moles en el de baja afinidad.

Estos resultados permitieron entender mejor el mecanismo de interacción: la formación de estructuras asociadas de las moléculas del CMP en presencia de CaCl_2 es de a pares (desde monómeros a dímeros, tetrámeros, y finalmente hexámeros) y un mol de CMP une muy fuertemente un mol de calcio (relación 1:1) en un sitio de alta afinidad posiblemente relacionado con un residuo fosforilado (Ser). A concentraciones más altas de calcio en solución, el CMP puede unir más calcio, pero más débilmente. Se propone un modelo para explicar el autoensamblaje del CMP en presencia de CaCl_2 a pH neutro. Se concluye que el caseinomacropéptido tiene un potencial uso como fortificador de calcio en alimentos y/o de uso terapéutico constituyendo suplementos dietarios con este mineral.

Palabras clave: péptido quelante de calcio, autoensamblaje, isotermas de unión de calcio, caseinomacropéptido.

Aislamiento de una nueva población de vesículas extracelulares de *Lactocaseibacillus casei* BL23 mediante columna de filtración hidrostática

D'Antoni CL^{1,2}, Domínguez Rubio AP^{1,2}, Moretton MA^{3,4}, Chiappetta DA^{3,4}, Piuri M^{1,2}, Pérez OE^{1,2}

1- Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. 2- Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (IQUBICEN), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina. 3- Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Tecnología Farmacéutica I, Buenos Aires, Argentina; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina. 4- Universidad de Buenos Aires, Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB), Argentina.

email: cdantoni@qb.fcen.uba.ar

Las vesículas extracelulares (VEs) son nanovesículas formadas por una bicapa lipídica que contiene moléculas bioactivas. Las VEs liberadas por bacterias probióticas median, al menos parcialmente, los efectos benéficos de las bacterias en el huésped. El método convencional para aislar VEs es la ultracentrifugación (UC). Sin embargo, este método presenta múltiples desventajas, como la lisis de VEs por estrés mecánico y la alta contaminación con proteínas. Además, algunas subpoblaciones de VEs permanecen en el sobrenadante, impidiéndose su separación. El objetivo de este trabajo es comparar el método alternativo de filtración hidrostática (FH) para el aislamiento de VEs producidas por *Lactocaseibacillus casei* BL23 con el método tradicional de UC¹. Con este fin, se estimó la cantidad de VEs mediante cuantificación de proteínas y se obtuvo la distribución del tamaño de partícula mediante dispersión dinámica de luz (DLS).

Un cultivo de *L. casei* BL23 se centrifugó a 4500g para remover las células y el sobrenadante se filtró mediante membranas con tamaño de poro 0.8, 0.6 y 0.45 μm , respectivamente. Para el método de FH, el filtrado obtenido se colocó dentro de una membrana de diálisis de éster de celulosa (MWCO=1000kDa) cerrada en su extremo inferior e insertada verticalmente dentro de una columna. La presión hidrostática del líquido dentro de la membrana, empuja al solvente y analitos, como las proteínas, hacia fuera de la membrana. El segundo día, la membrana se rellenó con PBS. El tercer día, se realizó una diálisis en PBS por 3 hs a 4°C. Las muestras dializadas se concentraron utilizando centricones (MWCO=100kDa). Se comparó el patrón de bandas en SDS-PAGE teñido con Coomassie Blue obtenido por el método de FH con aquel obtenido por el método de UC, previamente puesto a punto en el laboratorio, y se cuantificaron proteínas como medida indirecta de la cantidad de VEs. A continuación, se midió el diámetro hidrodinámico y la distribución de tamaños de VEs mediante la técnica de dispersión dinámica de luz (DLS).

La muestra obtenida mediante FH resultó contener una cantidad de proteínas que superó más de 60 veces la cantidad de proteínas presentes en la muestra obtenida mediante UC. Al mismo tiempo, el patrón de bandas presente en el gel de poliacrilamida resultó similar para ambas muestras. La distribución de tamaños de VEs en las muestras obtenidas mediante FH mostró una distribución bimodal (15,9 nm y 91,1 nm) a diferencia de la muestra obtenida mediante UC, en la cual se observó solo una población de tamaño (62,3 nm).

La FH resultó un método más eficiente que la UC para el enriquecimiento de VEs producidas por *L. casei* BL23 en cuanto a la estimación de cantidad de VEs mediante cantidad de proteínas. En cuanto a los datos obtenidos mediante DLS, los resultados indican la presencia de dos subpoblaciones de VEs de diferente tamaño en las muestras obtenidas mediante FH, mientras sólo una subpoblación de VEs se recupera en el pellet de la UC. La presencia de diferentes subpoblaciones deberá ser confirmada mediante técnicas de microscopía electrónica y microscopía de fuerza atómica.

¹ Domínguez Rubio AP, Martínez JH, Martínez Casillas DC, Coluccio Leskow F, Piuri M, Pérez OE. Lactobacillus casei BL23 Produces Microvesicles Carrying Proteins That Have Been Associated with Its Probiotic Effect. Front Microbiol. 2017 Sep 20;8:1783. doi: 10.3389/fmicb.2017.01783. PMID: 28979244; PMCID: PMC5611436.

Desarrollo de nanopartículas lipídicas cargadas con aceite esencial de Romero con actividad antifúngica

Tejada Jacob, Guillermo^{1*}; Ladetto, María Florencia²; Islan, German²; Cuestas, María Lujan³; Castro, Guillermo R.^{2,4}; Alvarez, Vera A.¹

¹Grupo de Materiales Compuestos Termoplásticos (CoMP), Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA-CONICET), Av. Cristóbal Colón 10850, Mar del Plata, Argentina.

²Laboratorio de Nanobiomateriales, Centro de Investigación y Desarrollo en Fermentaciones (CINDEFI-CONICET), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (CCT La Plata), Calle 47 y 115, La Plata, Argentina.

³Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPaM), Universidad de Buenos Aires, CONICET, Buenos Aires, Argentina.

⁴Nanomedicine Research Unit (Nanomed), Center for Natural and Human Sciences (CCNH), Universidade Federal do ABC (UFABC), Santo André, SP, Brazil.

Email: guillermo.tejada@intema.gob.ar

Los aceites esenciales son mezclas complejas de compuestos volátiles producidos por organismos vivos o a partir de materiales vegetales aislados por medios físicos como el prensado y destilación. Durante muchos años se han asociado los aceites esenciales en los productos alimentarios, debido a que confieren muchos atributos sensoriales atractivos, como el aroma y el sabor. En los últimos años algunos aceites esenciales se han asociado a la función antimicrobiana y antioxidante. El aceite esencial de Romero (REO) ha sido estudiado y se ha podido observar que posee una fuerte actividad antifúngica en cepas de *Aspergillus* y *Candida spp.* Sin embargo, en general, la presencia de oxígeno perjudica la actividad biológica de los aceites esenciales, razón por la cual se hace relevante su encapsulación. En este sentido, las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) se preparan a partir de lípidos que, tanto a temperatura ambiente como a temperatura corporal, son sólidos. Las NLS poseen una elevada capacidad de carga de un activo, facilidad en la preparación, bajo costo, posibilidad de producción a gran escala, excelente estabilidad física, buen perfil de liberación, ausencia de solvente orgánico en la preparación, sin toxicidad del sistema de transporte de lípidos, biodegradabilidad de lípidos. El objetivo de este trabajo es el desarrollo de NLS cargadas con aceite esencial de Romero para tratamiento de candidiasis. Materiales y Métodos: NLS se prepararon por homogeneización mediante ultrasonido: se fundieron 400 mg de Cetil Palmitato (CP) en un baño de agua a 70 °C para alcanzar su fusión, seguido de la adición de 500 µL de REO. Al mismo tiempo, 20 ml de una solución acuosa termostatizada 0,3 % (p/v) de Poloxamer 188 (P188) se añadió a la fase lipídica. Inmediatamente la mezcla se sonicó a una amplitud del 65 % durante 10 minutos. Por último, la dispersión se enfrió a temperatura ambiente y se almacenó a 5 °C. Las NLS fueron caracterizadas en términos de tamaño e índice de polidispersidad a través de dispersión de luz dinámica (DLS). La caracterización físico-química incluyó análisis termogravimétricos y calorimetría diferencial de barrido. Finalmente se evaluó la actividad antifúngica de las NLS en un cultivo de *Candida spp.* Resultados: el tamaño de los sistemas desarrollados (descargados y cargados) varió entre 329,8 y 704,4 nm. En los ensayos físico-químicos se observaron corrimientos del máximo característico del REO, posiblemente debido a que el proceso de nanoencapsulación protegió al activo de la degradación térmica. La actividad antifúngica *in vitro* de las NLS se confirmó por ensayos de difusión en agar, mediante la generación de halos de inhibición luego de 24 y 48 h de ensayo. Conclusiones: Los ensayos demostraron que la actividad antifúngica del REO puede mantenerse en el tiempo mediante la nanoencapsulación del activo, demostrando su eficacia frente a tratamientos de enfermedades fúngicas y siendo una potencial alternativa a las terapéuticas convencionales con activos sintéticos comerciales.

8-Hydroxyquinoline platinum(II)-loaded Nanostructured Lipid Carriers targeted with Riboflavin: Synthesis and evaluation of the antitumoral activity

Boztepe, Tugce ^{(1)*}; Islan, Germán A. ⁽¹⁾; Gambaro, Rocio C. ⁽²⁾; Castro, Guillermo R. ^(3,4); León, Ignacio E. ^(5,6)

(1) Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI- Universidad Nacional de La Plata-CONICET (CCT La Plata), Argentina.

(2) Instituto de Genética Veterinaria (IGEVEV, UNLP-CONICET La Plata), Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Argentina.

(3) Max Planck Laboratory for Structural Biology, Chemistry and Molecular Biophysics of Rosario (MPLbioR, UNR-MPIbpC), Partner Laboratory of the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry (MPIbpC, MPG), Centro de Estudios Interdisciplinarios (CEI), Universidad Nacional de Rosario, Maipú 1065, S2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.

(4) Nanomedicine Research Unit (Nanomed), Center for Natural and Human Sciences (CCNH), Universidade Federal do ABC (UFABC), Santo André, SP, Brazil.

(5) CEQUINOR (UNLP, CCT-CONICET La Plata, Asociado a CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Blvd. 120 N° 1465, La Plata 1900, Argentina

(6) Cátedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 47 y 115, La Plata 1900, Argentina.

*e-mail: tugceboztepe@gmail.com

As anticancer agents, platinum-based compounds have been utilized in the treatment of various types of cancer including colorectal, bladder, cervical, ovarian, head and neck, lung, and testicular cancer. They showed their efficiency in clinical applications, however, long-term use can develop drug resistance and also dose-limiting side effects. The novel drug delivery carriers aim to overcome the disadvantages of anticancer drugs such as side effects related to the high doses used, chemoresistance, and poor water solubility. Nanostructured lipid carriers (NLC) are one of the most promising systems for drug delivery as they have a high capacity to load drugs and also increase their solubility, especially for the hydrophobic molecules. It has been reported that riboflavin transporters displayed up-regulation in several tumor types including breast, prostate, hepatocellular, and colon carcinoma cells. So, riboflavin (RFV) could be a potential targeting molecule for active drug delivery. The drug 8-hydroxyquinoline platinum(II) (8HQ-Pt) loaded, RFV-targeted NLC of myristyl myristate (MM) was synthesized by ultrasonication. Three different NLC formulations were designed with different ratios of RFV added to the lipidic or the aqueous phases. While RFV (10 mg) was added to the first formulation (R1-8HQ-Pt-NLC) into the aqueous phase, in the second formulation (R2-8HQ-Pt-NLC) the RFV (10 mg) was incorporated directly into the lipid phase, whereas in the third one (R3-8HQ-Pt-NLC) 5 mg of RFV was incorporated in the aqueous phase and 5 mg of RFV in the lipid phase before mixing. All three 8HQ-Pt-loaded formulations showed EE(%) higher than 70% and indicated a narrow size distribution in the range of 144 to 175 nm. The antitumor effect of the formulations on the HT-29 colon carcinoma cell line was compared with the free 8HQ-Pt compound. The hemotoxicity assay was conducted to determine the effect of the formulations on blood cells after their interactions. All the formulations demonstrated an acceptable and low range of hemotoxicity (less than 3.7% hemotoxicity).

Estudio de la formación de nanopartículas poliméricas por interacciones aromático – aromático

G. Alvarez-Acevedo^{1,2}, María Gabriela Villamizar-Sarmiento^{1,2}, F. Oyarzun-Ampuero^{1,2}
¹Universidad de Chile, Dr. Carlos Lorca 964, Independencia, Santiago, Chile. ²Advanced Center of Chronic Diseases, ACCDiS, Sergio Livingstone 1007, Independencia, Santiago, Chile
 gonzalvarez@um.uchile.cl

En el presente trabajo se muestra la síntesis y caracterización de formulaciones poliméricas combinando fármacos catiónicos y de bajo peso molecular: amlodipino y venlafaxina, y los polímeros aniónicos que presentan grupos aromáticos en su estructura poli (4-estirensulfonato de sodio) (PSS) e hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP).

Se ha demostrado que la interacción de moléculas con grupos funcionales amino, hidrofílicas, aromáticas y de bajo peso molecular, como muchos de los fármacos de síntesis química, y polímeros aniónicos que presentan estructuras aromáticas como el PSS permite la formación de complejos solubles¹ que poseen una interacción significativamente más fuerte cuando se compara con polímeros aniónicos que no poseen anillos aromáticos en su estructura. Esta interacción es capaz de mantenerse aún en presencia de una fuerza iónica igual o superior a la encontrada en el medio fisiológico, lo que sugiere una importante participación de las interacciones aromáticas además de las interacciones iónicas². Distintas combinaciones de fármaco y polímero son capaces de formar complejos solubles, nanopartículas y agregados basado en la interacción aromático – aromático y la relación entre las concentraciones de ambos. La estabilidad de esa interacción se ha asociado a una liberación prolongada de fármaco³.

Las formulaciones serán caracterizadas: en diámetro hidrodinámico y polidispersidad por análisis de difracción de luz dinámica, en potencial Zeta por velocimetría laser Doppler (Fig 1) y la concentración de partículas por rastreo de partículas. Además, se estudiarán los perfiles de liberación in vitro usando la técnica de diálisis. También fue cuantificada la eficiencia de encapsulación.

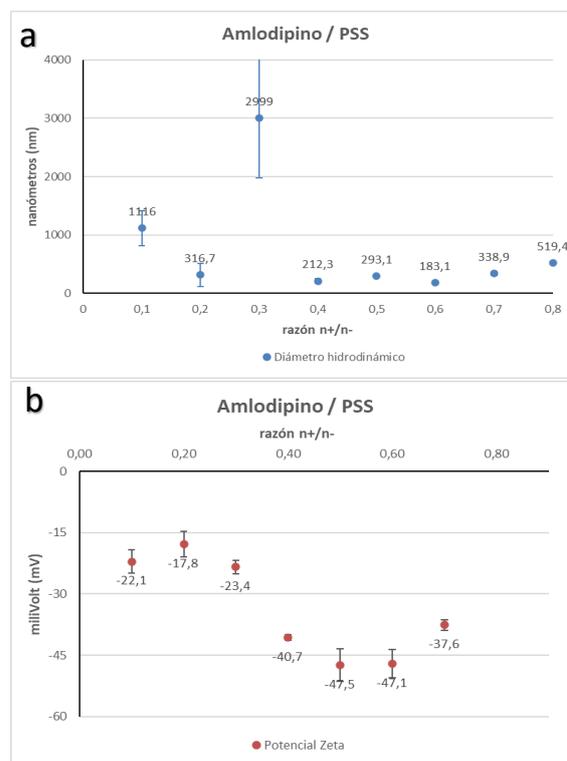


Fig 1. Distintas proporciones de Amlodipino/PSS
 a: diámetro hidrodinámico y b: potencial Zeta

Los resultados obtenidos de la presente propuesta de trabajo serán útiles para seguir elucidando las etapas críticas relacionadas con la formación de nanoestructuras en relación con la concentración y relación de sus componentes (fármaco – polímero). Los perfiles de liberación de las distintas formulaciones serán fundamentales para el desarrollo de sistemas de liberación controlada, así como para la vehiculización de fármacos para la obtención de nuevas formas farmacéuticas.

Referencias:

- Moreno-Villoslada, I. *et al.* Aromatic-aromatic interaction between 2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride and poly(sodium 4-styrenesulfonate). *J. Phys. Chem. B* **111**, 6146–6150 (2007).
- Moreno-Villoslada, I. *et al.* Binding of Methylene Blue to Polyelectrolytes Containing Sulfonate Groups. *Macromol. Chem. Phys.* **210**, 1167–1175 (2009).
- Villamizar-Sarmiento, M. G. *et al.* A New Methodology to Create Polymeric Nanocarriers Containing Hydrophilic Low Molecular-Weight Drugs: A Green Strategy Providing a Very High Drug Loading. *Mol. Pharm.* **16**, 2892–2901 (2019).

Agradecimientos:

Anid 21202337
 Fondecyt 1201899
 Fondecip EQM 160157

Nanoflores magnéticas incorporadas en tejido tumoral murino *ex vivo*: ciclos de histéresis magnéticos de radiofrecuencia

Basso, G. A.⁽¹⁾; Bruvera, I. J.^{(1)*}; Actis, D.G.⁽¹⁾; Soto, P.⁽²⁾; Blank V.⁽²⁾; Roguin, L.⁽²⁾;

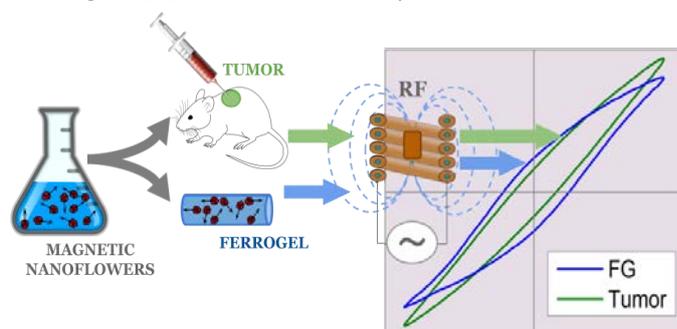
Fernández van Raap, M. B.⁽¹⁾; Mendoza Zélis, P.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Instituto de Física (IFLP), UNLP-CONICET. Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. diag 113 y 64, La Plata, Argentina.

⁽²⁾ Instituto de Química y Físicoquímica Biológica (IQUIFIB), Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. CONICET, Buenos Aires, Argentina

*correo electrónico: bruvera@fisica.unlp.edu.ar

La disipación de energía de nanopartículas magnéticas (MNP) expuestas a campos de radiofrecuencia (RF) permite el desarrollo de varias aplicaciones en biomedicina, como la liberación controlada de fármacos [1], el descongelamiento de tejidos criopreservados [2,3] y la termoterapia oncológica [4]. En todas estas aplicaciones, las MNP absorben energía del campo y la liberan a su entorno en forma de calor.



El factor de mérito en este proceso se denomina tasa de absorción específica (SAR) y se expresa como disipación de potencia por unidad de masa de nanopartículas magnéticas a una amplitud y frecuencia de campo de RF determinadas. El valor SAR de un conjunto de MNP depende no solo de los parámetros de RF sino también del medio de soporte y su distribución espacial, lo que determina las interacciones dipolares entre partículas.

El factor de mérito en este proceso se denomina tasa de absorción específica (SAR) y se expresa como disipación de potencia por unidad de masa de nanopartículas magnéticas a una amplitud y frecuencia de campo de RF determinadas. El valor SAR de un conjunto de MNP depende no solo de los parámetros de RF sino también del medio de soporte y su distribución espacial, lo que determina las interacciones dipolares entre partículas.

La determinación de la disipación de potencia de MNPs bajo RF se realizó haciendo uso de la recientemente desarrollada técnica ESAR (*Electromagnetic SAR*), que consiste en la medición inductiva del ciclo magnético de RF de la muestra [5, 6]. Este método inductivo no solo permite realizar mediciones muy rápidas (~2 s) en todo tipo de muestras, sino que también proporciona, junto con los valores SAR, la magnetización real frente al ciclo de campo de los MNP.

En este trabajo presentamos una comparación entre ciclos de RF de MNP soportados en una matriz de gel de agarosa (caracterización típica de modelo sólido) y MNP incorporados en tejido tumoral *ex vivo* de un modelo de melanoma murino. El lote de MNP de magnetita se usó para fabricar un ferrogel de agarosa y un FF de PBS para inyectarlo *in vivo* en un tumor de ratón con el fin de realizar un tratamiento de hipertermia como evaluación para aplicaciones oncológicas como se informa en [7]. Posteriormente, se extrajo el tumor y se midieron sus ciclos de RF para varias condiciones de campo. Los resultados se comparan con los obtenidos con muestras FG. Además, los ciclos se usaron para determinar y comparar el tiempo de relajación de los MNP para todas las muestras en todas las condiciones de campo.

DetECCIÓN DE BIOMARCADORES PROTEICOS A PARTIR DE UN MÉTODO RÁPIDO BASADO EN APTÁMEROS/CRISPR-CAS

Lautaro Otero Maffoni¹; Nerina Martinez²; Marcelo Kauffman^{2*}; Ana Sol Peinetti^{1*}

1. *INQUIMAE, Departamento Química Inorgánica, Analítica y Química Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*

2. *Instituto de Investigación y Medicina Traslacional, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina*

E-mail: lautimaffoni@gmail.com

Los métodos de diagnóstico clínico son esenciales para la identificación, tratamiento y prevención de muchas patologías, siendo en algunos casos el determinante entre la vida o la muerte del paciente. El diagnóstico de varias enfermedades o formas de una enfermedad es un desafío debido a que muchos síntomas son inespecíficos, el diagnóstico involucra biopsias invasivas o costosas técnicas de secuenciación de última generación. Avances en el campo de la metabolómica y proteómica han generado nuevas oportunidades para identificar moléculas pequeñas y proteínas que funcionan como biomarcadores de la enfermedad. Así, a través de la identificación y obteniendo los perfiles de concentración de estas moléculas que difieren entre los pacientes que presentan la enfermedad de los que no, es posible encontrar biomarcadores presentes en las etapas tempranas que permitan predecir cómo se desarrollará la enfermedad. Debido a ello es necesario el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan la detección y cuantificación de estos biomarcadores de manera rápida y sensible.

Los sistemas CRISPR/Cas son poderosas herramientas de edición de genes debido a su capacidad para reconocer y manipular con precisión los ácidos nucleicos. En los últimos años, además de la función de edición de genes, también muestran una gran promesa en aplicaciones de biodetección debido a su actividad secundaria de clivar ADN simple cadena (1, 2) specific, and rapidly field deployable. In this study, we demonstrate that the Cas13-based SHERLOCK (specific high-sensitivity enzymatic reporter unlocking) y a la posibilidad de acoplar ésta con diferentes formas de detección fluorescente y electroquímica (3–5) ISSN: 15205126, PMID: 31800219, abstract: Beyond its extraordinary genome editing ability, the CRISPR-Cas systems have opened a new era of biosensing applications due to its high base resolution and isothermal signal amplification. However, the reported CRISPR-Cas sensors are largely only used for the detection of nucleic acids with limited application for non-nucleic-acid targets. To realize the full potential of the CRISPR-Cas sensors and broaden their applications for detection and quantitation of non-nucleic-acid targets, we herein report CRISPR-Cas12a sensors that are regulated by functional DNA (fDNA). En este trabajo hemos diseñado y puesto a punto un método de detección y cuantificación de biomarcadores de origen proteico (en particular, trombina) basado en aptámeros altamente específicos a éstas proteínas que permiten regular la actividad secundaria de CRISPR-Cas 12 y cuantificar el analito en concentraciones del picomolar de manera fluorescente (Figura 1). La incorporación de las técnicas de amplificación aumenta en gran medida la sensibilidad y disminuyen los tiempos del ensayo. Por otro lado, el uso de aptámeros permite la detección muy selectiva y amplía el rango de *targets* detectables, expandiendo el uso de la tecnología CRISPR/Cas, a analitos que no son ácidos nucleicos, y permitiendo adaptar la misma estrategia a multiples proteínas con solo cambiar la secuencia del aptámero.

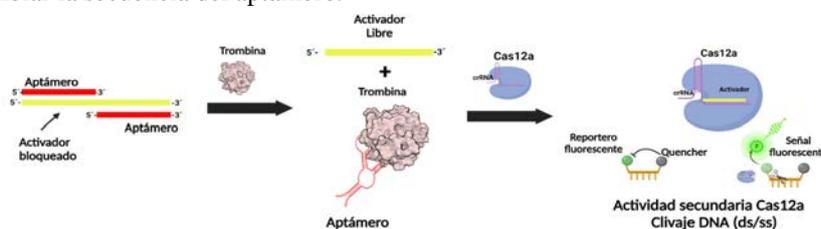


Figura 1: Esquema del sistema basado en Aptámeros/CRISPR-Cas

Referencias

1. C. Myhrvold, C. A. Freije, J. S. Gootenberg, O. O. Abudayyeh, H. C. Metsky, A. F. Durbin, M. J. Kellner, A. L. Tan, L. M. Paul, L. A. Parham, K. F. Garcia, K. G. Barnes, B. Chak, A. Mondini, M. L. Nogueira, S. Isern, S. F. Michael, I. Lorenzana, N. L. Yozwiak, B. L. MacInnis, I. Bosch, L. Gehrke, F. Zhang, P. C. Sabeti, Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13. *Science* (80-.). **360**, 444–448 (2018).
2. J. S. Gootenberg, O. O. Abudayyeh, M. J. Kellner, J. Joung, J. J. Collins, F. Zhang, Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a and Csm6. *Science* (80-.). **360**, 439–444 (2018).
3. Y. Xiong, J. Zhang, Z. Yang, Q. Mou, Y. Ma, Y. Xiong, Y. Lu, Functional DNA Regulated CRISPR-Cas12a Sensors for Point-of-Care Diagnostics of Non-Nucleic-Acid Targets. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 207–213 (2020).
4. R. Aman, A. Mahas, M. Mahfouz, Nucleic Acid Detection Using CRISPR/Cas Biosensing Technologies. *ACS Synth. Biol.* **9**, 1226–1233 (2020).
5. Y. Dai, R. A. Somoza, L. Wang, J. F. Welter, Y. Li, A. I. Caplan, C. C. Liu, Exploring the Trans-Cleavage Activity of CRISPR-Cas12a (cpf1) for the Development of a Universal Electrochemical Biosensor. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **58**, 17399–17405 (2019).

COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE NANOGELES DE QUITOSANO ARGENTINO COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN OCULAR

LUCAS, Laura Belén.¹; SILVA NIETO, Ramón¹; SILLÓN, María Clara.²; FARÍAS, María Edith²; ALAIMO, Agustina¹; PÉREZ, Oscar Edgardo¹.

- 1) *Laboratorio Interdisciplinario de Dinámica Celular y Nanoherramientas, IQIBICEN-CONICET, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA (1428), Argentina.*
- 2) *Laboratorio avanzado de Alimentos. Departamento de Tecnología, Universidad Nacional de Luján, Luján, Argentina.*

Dirección de e-mail: laurablucas@qb.fcen.uba.ar

La administración oftálmica de fármacos tiene un rol clave en el tratamiento de patologías oculares frecuentes como son el glaucoma, la degeneración macular, las infecciones, etc. Si bien existen diferentes vías de administración (tópica, intravítrea, periocular), todas comparten una misma limitación, baja biodisponibilidad de los activos farmacológicos en su sitio de acción. Los enfoques farmacéuticos basados en nanoestructuras diseñadas a partir de polímeros mucoadhesivos son estrategias emergentes para el tratamiento eficaz de las enfermedades oculares. El quitosano (QS) es un polisacárido lineal compuesto de cadenas de β -(1-4)-D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina. Este polímero se caracteriza por ser biocompatible, biodegradable, mucoadhesivo, no tóxico, antimicrobiano, con solubilidad en múltiples medios. Por esta razón, los nanosistemas a base de QS son atractivos en el área biomédica como vehículo para la liberación controlada de compuestos farmacológicos. En nuestro laboratorio, hemos diseñado nanogeles (NG) a base de QS argentino de alto PM (300 KDa) y 81,5% de desacetilación, mediante el proceso de gelificación iónica empleando como agente reticulante tripolifosfato de sodio (TPP) en una relación QS: TPP de 3:1. El objetivo del presente trabajo fue obtener parámetros reológicos de los NG-QS diseñados. Los NG presentaron un tamaño promedio de $170,3 \pm 1,3$ nm y un índice de polidispersidad de $0,16 \pm 0,03$. Los NG-QS resultaron ser inocuos para la línea ARPE-19 del epitelio pigmentario de la retina humana (ATCC® CRL-2302™). Diluciones 1:10, 1:100, 1:1000 del QS libre (control) y de los NG-QS (3,75 mg/ml ambas disoluciones), pH 5,5 fueron dispuestas en el plato inferior de un reómetro Paar Physica (MCR 301) con esfuerzo de corte controlado. Se empleó la modalidad cono y plato (CP 50), gap de 0,099 mm. La temperatura fue controlada a 25 °C por un sistema Peltier (Viscotherm VT2, Paar Physica) y se registró la evolución del esfuerzo de corte en función de la velocidad de deformación desde 0 a 300 s⁻¹. Los datos recolectados permitieron identificar diferencias en el comportamiento de flujo entre las diluciones de QS y NG-QS. El QS, en todas las concentraciones evaluadas, presentó un comportamiento newtoniano. La viscosidad varió con la concentración, siendo $\eta = 6,24$ [mPa·s] para 3,75 mg/ml. Los NG-QS (3,75 mg/ml) mostraron un comportamiento pseudoplástico con un valor de viscosidad $\eta = 15$ [mPa·s] a 50 s⁻¹. Todas las diluciones de NG-QS fueron newtonianas, siendo la viscosidad $\eta = 1$ mPa·s. La caracterización se completó con barridos de frecuencia tradicionales. Tanto los NG-QS, como la dilución 1/10 de QS se comportan como geles ($G' > G''$) en todo el rango de velocidad analizado (0,1 a 100 s⁻¹), indicando firmeza y rigidez. En conclusión, los resultados reológicos permitieron interpretar que el sistema de NG-QS se encuentra organizado en suspensión acuosa, conocimiento relevante para el diseño de nanomedicinas oftálmicas.

Palabras clave: *Quitosano, nanogeles, viscosimetría, reología oscilatoria.*

Nanotransportadores Híbridos Inteligentes y su aplicación como sistemas de liberación controlada de Paclitaxel

Ivanoff, Brenda D. ⁽¹⁾; **Soler Illia, Galo J.A.A** ⁽¹⁾ ; **Contreras, Cintia B.** ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Instituto de Nanosistemas, Universidad Nacional de San Martín, Av. 25 de mayo 1021, Buenos Aires, Argentina.

*correo electrónico: bivanoff@estudiantes.unsam.edu.ar

En la última década, se ha consolidado el uso de vehículos transportadores de fármacos como una de las principales y nuevas estrategias para la administración controlada y específica de los mismos, consiste principalmente en utilizar sistemas basados en materiales en la nanoescala. En este sentido, una adecuada preparación de los nanotransportadores permite una protección del fármaco de las condiciones del microambiente y, además un direccionamiento activo a células enfermas, es decir logran mejorar la eficacia del tratamiento y por lo tanto minimizar los efectos secundarios.[1] En el diseño de este tipo de materiales, resulta de gran interés desarrollar y construir nanosistemas inteligentes que puedan responder a estímulos externos, tales como, pH, temperatura, luz, fuerza iónica, campo magnético, etc.; y en los que se pueda transmitir y transducir información a voluntad.[2] Se propuso un proyecto con el objetivo general de diseñar y preparar a medida una plataforma de nanotransportadores híbridos inteligentes (NHI) de respuesta dual estímulo (pH y temperatura) que sean programables y autónomos; se estudiará su aplicación en el transporte y la liberación a control remoto de fármacos quimioterapéuticos.

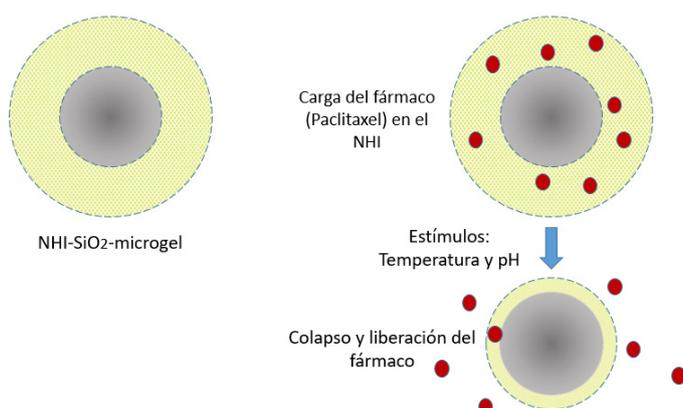


Figura 1 - Esquema del NHI sintetizado y de su función en el *delivery* del fármaco. Se sintetizó una plataforma de NHI compuestos por un núcleo de SiO₂ recubierto por un microgel, formado por un copolímero de un componente

que le otorga termorespuesta, poli(N-isopropilacrilamida) (pNIPAm) y otro con respuesta al pH, poli[2-hidroxietil-metacrilato] (pHEMA). El microgel construido, cumple la función de almacenar y transportar en el interior de su estructura al fármaco hacia el sitio blanco de acción, además es capaz de fomentar la descarga del mismo por medio del colapso de su estructura generado por los cambios o estímulos del microambiente tumoral al que se enfrentan o bien, por un estímulo externo. Los NHI fueron caracterizados por diversas técnicas a fin de conocer su composición, tamaño y morfología, carga superficial, estabilidad coloidal, y se evaluó la respuesta a estímulo de cada NHI en función de dichos parámetros. Luego, se realizaron ensayos de carga y descarga de Paclitaxel, agente quimioterapéutico que se caracteriza por ser hidrofóbico y es empleado en diversos tipos de cánceres como el de piel. Además, se realizaron ensayos de citotoxicidad en la línea celular B16-F10 de melanoma de ratón, a modo de corroborar su efectividad *in vitro*.

En resumen, se sintetizó una plataforma de NHI de respuesta dual estímulo y se evaluó su eficiencia como sistemas de transporte y liberación controlada de Paclitaxel. De esta manera se espera conocer si este tipo de NHI se presentan como una alternativa a la administración convencional de Paclitaxel.

REFERENCIAS

1. W. Zhao, Y. Zhao, Q. Wang, T. Liu, J. Sun, R. Zhang, *Nano micro small* (2019) 1903060.
2. Y. Su, J. Hu, Z. Huang, Y. Huang, B. Peng, N. Xie, H. Liu, *Drug design, development and Therapy* (2017) 658

Efectos biológicos de micro y nanopartículas de titanio resultantes de la biotribocorrosión de implantes. Nanotecnologías aplicadas para su prevención.

Mariela Gisele Domingo^{1,2,*}, Sandra Judith Renou¹, Deborah Ruth Tasat^{3,4,5}, Daniel Gustavo Olmedo^{1,6}.

¹Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Anatomía Patológica. Buenos Aires, Argentina. Correos electrónicos: mariela.domingo@odontologia.uba.ar; sandra.renou@odontologia.uba.ar; daniel.olmedo@odontologia.uba.ar.

²Becario de Investigación de la Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

³Escuela de Ciencia y Tecnología. Universidad Nacional de San Martín. San Martín, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: dtasat@unsam.edu.ar.

⁴CONICET - Universidad Nacional de San Martín. Instituto de Tecnologías Emergentes y Ciencias Aplicadas (ITECA). San Martín, Buenos Aires, Argentina.

⁵Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Histología y Embriología. Buenos Aires, Argentina.

⁶CONICET. Buenos Aires, Argentina.

*Autor presentador

Los seres humanos estamos expuestos a diferentes tipos de partículas que pueden ingresar al organismo principalmente por vía inhalatoria, digestiva y/o dérmica. Dado el auge en la utilización de biomateriales en el campo de la medicina, otra vía potencial de contaminación sistémica con micro (MPs, >100 nm) y/o nanopartículas (NPs, 1-100 nm), es a partir de superficies metálicas de dispositivos biomédicos. El titanio (Ti) es el biomaterial metálico más comúnmente empleado en la fabricación de implantes dentales y ortopédicos debido a su excelente biocompatibilidad. Este metal es muy reactivo y al exponerse al aire o a líquidos, desarrolla muy rápidamente una capa de dióxido de titanio (TiO₂) que lo pasiva. Sin embargo, como resultado de procesos electroquímicos (corrosión), tribológicos (desgaste/fricción), o una combinación sinérgica de ambos, pueden liberarse iones/partículas a partir de implantes metálicos hacia el bioentorno. El efecto combinado de factores mecánicos, bioquímicos y electroquímicos es conocido como tribocorrosión. Cuando este proceso tiene lugar en el sistema biológico, se denomina biotribocorrosión. Como consecuencia de este fenómeno, la superficie un implante metálico de Ti es una fuente potencial de liberación hacia el medio biológico no solo de MPs sino también de NPs. Dado que las NPs presentan una mayor relación superficie-volumen que las MPs, resultan biológicamente más reactivas y potencialmente dañinas para la salud humana. Los iones/partículas químicamente activos liberados a partir de la superficie de un implante, podrían unirse a los tejidos circundantes, pero también podrían unirse a proteínas y diseminarse hacia órganos distantes a través de los sistemas vascular y linfático. La investigación en muestras humanas realizada por nuestro grupo de trabajo ha mostrado la presencia de partículas de Ti en el tejido periimplantario alrededor de implantes dentales fracasados, en mucosa bucal en contacto con tornillos de cierre, en células exfoliadas de la mucosa bucal periimplantaria alrededor de implantes dentales y en patologías infrecuentes de los tejidos periimplantarios asociadas a implantes a implantes dentales de Ti. Además, hemos mostrado en modelos experimentales murinos el depósito de MPs y NPs de Ti en órganos blanco y la presencia de una respuesta tisular a estos depósitos.

Con el objetivo de optimizar la biocompatibilidad de los implantes, mejorar la oseointegración, reducir la probabilidad de biotribocorrosión y prevenir o limitar la liberación de iones/partículas hacia el medio biológico, hemos desarrollado y evaluado nanorrecubrimientos y superficies micro y nanoestructuradas, como el recubrimiento con diamante ultrananocristalino (UNCD). Asimismo, considerando que el uso de implantes dentales de zirconia libres de metal se ha convertido en una alternativa terapéutica a los implantes de Ti, hemos además evaluado la posibilidad de pasaje de iones/partículas al medio biológico en este tipo de implantes.

Esta presentación abordará los efectos locales y sistémicos de la biotribocorrosión del Ti, como lo muestran nuestros estudios en tejidos humanos, animales experimentales e *in vitro*. Asimismo, se presentarán los recursos basados en nano y microtecnologías para la prevención de la biotribocorrosión.

Biomateriales de PVA entrecruzados con disocianatos para la regeneración de tejido óseo.

Oriana Perna, Inés Álvarez Echazú, Lurdes López, Javier Perez*, Martín Desimone, Gisela Álvarez.

Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina

*Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA), Grupo Ciencia y Tecnología de Polímeros, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

Orianaperna17@gmail.com

Objetivos:

El objetivo de este trabajo es la síntesis de biomateriales poliuretánicos a base de polivinil alcohol (PVA) y hexametileno 1,6-diisocianato (HDI) para ser usados en la regeneración de tejido óseo. Para ello, se sintetizan materiales a base de dos tipos de PVA, totalmente hidrolizado (TH) y parcialmente hidrolizado (PH) entrecruzados con HDI obtenido de dos fuentes distintas, el reactivo puro de la marca Sigma (1) y un endurecedor de pintura comercial que contiene HDI más sus oligómeros (2). Se realizará la caracterización de estos materiales y se determinará cuál de las condiciones ensayadas permite obtener un biomaterial que mejor se ajuste a las características ideales para reparación de tejido óseo.

Metodología:

El PVA es un polímero sintético que se obtiene de la hidrólisis del polivinilacetato. En este trabajo se usaron dos tipos de PVA: TH y PH. Para formar el biomaterial poroso, primero se liofiliza el PVA y luego se procede a su reacción con HDI en condiciones inertes y a 60° C. El HDI reacciona con los grupos oxidrilo del PVA formando un enlace uretano, dándole rigidez, estructura y disminuyendo la absorción de humedad. Luego se utilizan diferentes técnicas para caracterizar los materiales tales como, microscopía electrónica, espectroscopía infrarroja, análisis térmicos, ensayos de absorción de agua, ensayos in vitro de citotoxicidad, además de ensayos de porosidad.

Resultados:

El ensayo de espectroscopía IR permite analizar la estructura del PVA entrecruzado, obteniéndose señales características de los grupos uretanos formados: el grupo carbonilo a 1720 cm^{-1} , N-H a 1536 cm^{-1} y C-N a 1182 cm^{-1} y 1259 cm^{-1} . Comparando la absorbancia de los OH y metilenos podemos saber el % de modificación de los materiales, que fue similar con ambos reactivos para el PVA TH pero diferente para el PVA PH. Esta diferencia también se puede ver con el ensayo de % de gel, el cual mide la fracción insoluble del material, esto es debido a que los OH en el PVA TH están más disponibles. Además, las muestras fueron analizadas por microscopía SEM, pudiendo observar la estructura porosa del material y la adhesión de fibroblastos 3T3 en los mismos. Por otro lado, evaluamos el swelling y vimos diferencias entre ambos tipos de PVA y ambos reactivos. El PVA TH presenta mayor porcentaje de swelling que el PH. Para ambos tipos de PVA, cuando se utiliza el reactivo 2, el swelling es mayor que para el reactivo 1. Los análisis térmicos, sugieren que el PVA se vuelve menos cristalino al entrecruzarlo y la temperatura de degradación de la cadena fue mayor en el caso del PVA PH. La porosidad fue medida usando el principio de Arquímedes, y resultó ser similar para todas las condiciones, cercana al 40%. Ninguno de los materiales presentó citotoxicidad.

Conclusiones:

Se pudo sintetizar biomateriales de PVA TH y PH entrecruzados con HDI, siendo materiales no tóxicos para el crecimiento de células y con una porosidad cercana a la recomendable para el uso en hueso (50-95%). Sin embargo, se observan diferencias entre el PVA TH y PH, éste último tiene la ventaja de ser más homogéneo a nivel macroscópico y no pierde su forma al estar en contacto con medios acuosos. Por otra parte, considerando que el material obtenido con ambos reactivos presentan características similares, se propone el uso del reactivo 2 debido a su menor costo.

Evaluación de nanopartículas de selenio para la obtención de apósitos para heridas dérmicas en comparación con nanopartículas metálicas de cobre y plata

Lurdes Milagros López, Oriana Perna, Gisela Alvarez, Martin Desimone

Universidad de Buenos aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina
lurdesmlopez.12@gmail.com

Dentro del área de salud, un tema importante en el cual se busca aplicar el uso de nanopartículas, es en el cuidado y mejoramiento de heridas crónicas como las producidas en personas diabéticas. Estas últimas se caracterizan por no tener una buena cicatrización y por sufrir infecciones reiteradas por lo que se requiere implementar apósitos capaces de brindar un ambiente aséptico, que favorezca la cicatrización, que sea biocompatible, no adhesivo, que elimine exudados, y que brinde un ambiente húmedo. Estudios han demostrado que las Np de plata estimulan la cicatrización al promover la migración y proliferación de queratinocitos y que las nanopartículas de cobre tienen un rol importante en la regeneración de piel y angiogénesis al inducir la producción de VEGF y HIF-1 α . A su vez, ambas poseen actividad antimicrobiana, lo que resultaría útil para el cuidado y mejoramiento de una herida crónica. Sin embargo, algunos estudios muestran que pueden resultar tóxicas para las células mamíferas, principalmente las nanopartículas de plata. Las Np de selenio por su parte poseen actividad antioxidante, antimicrobiana y antitumoral, por lo que su estudio en esta área podría ser de vital importancia.

En este trabajo tuvimos como objetivo comparar la actividad antimicrobiana, antioxidante y regenerativa de tres nanopartículas diferentes, así como su citocompatibilidad frente a fibroblastos 3T3 en pos de utilizar la nanopartícula en la obtención de un apósito a futuro. Por un lado, Np metálicas de plata y cobre, ambas ya bastante conocidas y estudiadas en esta área, y por el otro, nanopartículas de selenio, sobre las cuales hay menos información en bibliografía. Para evaluar la actividad antimicrobiana se llevó a cabo el método de dilución en medio líquido obteniéndose la concentración mínima inhibitoria tanto para bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*), como para Gram positivas (*Staphylococcus aureus*). Se utilizó el método de captación del radical 2, 2-difenil-1-picrilhidrazilo para determinar la actividad antioxidante y el método de scratch para observar regeneración de tejido *in vitro*. La biocompatibilidad se constató al obtener la dosis letal 50 al incubar por 24 y 48 horas fibroblastos con distintas concentraciones de nanopartículas.

Los resultados mostraron que las Np de selenio poseen una menor actividad antibacteriana con respecto a las nanopartículas de plata. La MIC fue de 71,8 $\mu\text{g/ml}$ y 7,2 $\mu\text{g/ml}$ para *S. aureus* y 250 $\mu\text{g/ml}$ y 6 $\mu\text{g/ml}$ para *E. coli*, respectivamente. Al compararlas con las nanopartículas de cobre vemos que poseen mayor actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram positivas (71.8 vs. 200 $\mu\text{g/ml}$) mientras que, para Gram negativas, la actividad es levemente menor (250 vs. 200 $\mu\text{g/ml}$). Por otro lado, mostraron una mayor actividad antioxidante y una mayor toxicidad siendo las CL50 de 17 $\mu\text{g/ml}$ para las Np de selenio, 46 $\mu\text{g/ml}$ para las de plata y 387 $\mu\text{g/ml}$ para las Np de cobre. En el ensayo de scratch no hubo un aumento significativo con respecto al control en el cierre de la herida con ninguna de las tres nanopartículas.

Fibras de celulosa con nanopartículas de plata obtenidas de manera sustentable

Gordon-Falconi, Cintya ⁽¹⁾; **Zawoznik, Myriam** ⁽²⁾; **Groppa, María Daniela** ⁽¹⁾; **Iannone, María Florencia** ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universidad de Buenos Aires. CONICET. Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas (IQUIFIB). Fac. de Farmacia y Bioquímica, Junín 956 (1113), Buenos Aires, Argentina.

⁽²⁾ Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Química Biológica Vegetal, Junín 956 (1113), Buenos Aires, Argentina.

*correo electrónico: cgordon@ffyba.uba.ar

En el transcurso de los últimos años ha habido un interés creciente en la utilización de metodologías ecológicas y sostenibles con el ambiente para la obtención de diferentes productos como una alternativa viable para enfrentar y solucionar diversos problemas, entre ellos, los ambientales. La utilización de desechos vegetales cumple un doble propósito: la gestión de residuos y la valorización de los desechos como una fuente sostenible de compuestos químicos. En Argentina se generan anualmente 291 millones de kg de residuos de yerba mate (*Ilex paraguariensis*), es por ello que, en este trabajo, se propone utilizar los residuos de yerba mate como materia prima renovable para la obtención de fibra de celulosa; y, por otro lado, como agente reductor para la obtención de nanopartículas de plata (AgNPs). El objetivo es elaborar un filtro de celulosa-AgNPs para la remoción de contaminantes presentes en el agua aprovechando la capacidad de adsorción de las fibras de celulosa y las propiedades antimicrobianas de las AgNPs.

Para la obtención de la celulosa se realizó la extracción y purificación (tratamiento alcalino y blanqueamiento) de las fibras a partir de residuos de yerba mate. Una vez obtenidas las fibras se caracterizaron según los procedimientos descritos en las normas TAPPI.

Para la obtención de fibras de celulosa con AgNPs se realizaron dos procedimientos. En uno se sumergieron las fibras de celulosa en una solución de nanopartículas previamente sintetizadas mediante síntesis verde utilizando un extracto de residuos de yerba mate como agente reductor y estabilizante (TH-CNP). En el otro procedimiento, las fibras fueron sumergidas en una solución 1mM de AgNO₃ para realizar la síntesis verde de las AgNPs *in situ* (TI-CNP).

La superficie, la morfología de las fibras de celulosa y la presencia de nanopartículas en las muestras TH-CNP y TI-CNP se estudiaron a través de fotografías adquiridas por microscopía SEM. Las fibras de celulosa TH-CNP presentaron una morfología irregular con los átomos de plata depositados en la superficie de las fibras de celulosa. El mapeo químico sugirió una distribución poco uniforme de las nanopartículas sobre las fibras y se observaron agregados. La síntesis química *in situ* permitió una reducción homogénea de la plata, y la celulosa podría actuar como una plantilla o matriz controlando el crecimiento de las nanopartículas y limitando los procesos de aglomeración observados en el procedimiento TH-CNP.

La capacidad de adsorción de las fibras de celulosa recubiertas con AgNPs (TI-CNP) fue evaluada frente a tres colorantes catiónicos: azul de metileno, cristal violeta y safranina, en un rango de concentración entre 20 y 160 mg/L de cada contaminante. También se estudiaron las propiedades antibacterianas de las fibras mediante ensayos de cultivo en medio líquido y sólido.

Si bien las fibras con nanopartículas presentaron una menor remoción de colorantes que las fibras de celulosa solas, las AgNPs les confieren una propiedad antimicrobiana que evita el crecimiento de bacterias en los filtros otorgándole una mejor conservación y por lo tanto mayor tiempo de uso.

Endnotes

1 "In Flow Metal Enhanced Fluorescence for Biolabelling and Biodetection", D. Gontero, A. V. Veglia, A. G. Bracamonte*, Photochemical & Photobiological Sciences, RSC-Springer Nature 19 (2020) 1168–1188.

2 "Self-assembly Dynamics and effect on synthetic Nano-Bio-Optical properties by Silica Nanoparticle labeling of Escherichia Coli bacteria", Luna R. Gomez Palacios, Carina Salinas, Alicia V. Veglia, Maria Valeria Ame, A. Guillermo Bracamonte* (Journal of Nanophotonics, Submitted in April, 2022, JNP 22039G. Status: In Review) (2022).

3 "Development of Nano-, Microdevices for the next generation of Biotechnology, Wearables and miniaturized Instrumentation", Luna R. Gomez Palacios, A. G. Bracamonte*, RSC Adv., 12 (2022) 12806–12822.

Obtención de nanocelulosa bacteriana como subproducto de la producción de kombucha y su empleo como refuerzo en materiales compuestos

Jimena Bovi*, Celina Raquel Bernal, María Laura Foresti
Instituto de Tecnología en Polímeros y Nanotecnología (ITPN, UBA-CONICET),
Facultad de Ingeniería (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*jbovi@fi.uba.ar

En los últimos años el consumo de bebidas probióticas ha ganado gran popularidad a nivel mundial debido a los beneficios para la salud humana que se le adjudican. Entre ellas se encuentra la Kombucha, una bebida obtenida por fermentación de té endulzado utilizando un consorcio simbiótico de bacterias y levaduras (*SCO-BY*, por sus siglas en inglés) entre las cuales se encuentran bacterias productoras de nanocelulosa bacteriana (BNC), como aquellas pertenecientes al género *Acetobacter* (por ejemplo, *Gluconacetobacter xylinus*). Estos microorganismos sintetizan el polisacárido extracelularmente en forma de nanocintas de ancho nanométrico y largos de varios micrones que se interconectan entre sí principalmente a través de puentes de hidrógeno establecidos entre sus grupos $-OH$ superficiales. De esta manera construyen una red tridimensional que, conforme aumenta el tiempo de fermentación, da lugar a una membrana flotante ubicada en la interfase aire-líquido. Esta membrana suele ser utilizada como inóculo para la producción de nuevos lotes de Kombucha o bien descartada, ya que se trata de un subproducto de la fermentación. Sin embargo, las numerosas aplicaciones de la BNC relacionadas con su alta cristalinidad, buenas propiedades mecánicas, biocompatibilidad y biodegradabilidad, promueven la revalorización de estas películas de celulosa (1). El aprovechamiento del nanobiopolímero obtenido a través de este método, además, ofrece una ventaja adicional respecto de la producción de BNC a partir de la cepa aislada, ya que no exige condiciones estrictas de incubación y esterilidad.

En este trabajo se compararon las características de la BNC derivada de la fermentación de Kombucha (KBNC) con aquellas de la BNC obtenida a partir del cultivo de una cepa aislada de *G. xylinus* en condiciones controladas previamente establecidas en el grupo (2). A tal efecto se utilizaron diversas técnicas de caracterización como SEM, TEM, FTIR, TGA, DRX y ^{13}C -RMN. Los resultados obtenidos demostraron que una sencilla purificación en medio alcalino de la KBNC permite obtener el nanobiopolímero con las mismas características que la BNC en un sistema más simple, menos costoso y más fácil de escalar.

En una siguiente etapa, la KBNC obtenida (secada y molida) fue utilizada como refuerzo de compuestos de matriz de ácido poliláctico (PLA) en concentraciones finales de 1, 3, 5 y 7% p/p. Dichos compuestos se desarrollaron mediante técnicas de procesamiento convencionales para plásticos como el mezclado en fundido (mezcladora intensiva Brabender Plasti-corder, 170°C, 50 rpm, 8 min) seguido de moldeo por compresión (prensa hidráulica Carver 3854, 8 min sin presión a 170°C + 5 min a 2 MPa, 170°C). Las películas fueron caracterizadas en términos de morfología, propiedades mecánicas y permeabilidad al vapor de agua.

Las películas obtenidas presentaron valores de rigidez del orden de 2.1-2.3 GPa, -20% por encima del PLA puro-, sin evidenciarse un efecto significativo del contenido de refuerzo. Por otro lado, tanto la resistencia a la tracción como la ductilidad exhibieron valores decrecientes con el porcentaje de nanocelulosa.

Globalmente, las películas nanocompuestas desarrolladas resultaron atractivas para aplicaciones potenciales en el campo de envases compostables, demostrándose además la utilidad del nanobiopolímero obtenido como subproducto de la producción Kombucha para este fin.

(1) Moon, RJ, Martini, A, Nairn, J, Simonsen, J, Youngblood, JP (2011). Cellulose nanomaterials review: structure, properties and nanocomposites. *Chemical Society Reviews*, 40 7, 3941.

(2) Ávila Ramírez, JA, Bovi, J, Bernal, C, Errea, MI, Foresti ML (2020). Development of poly(lactic acid) nanocomposites reinforced with hydrophobized bacterial cellulose. *Journal of Polymers and the Environment*, 28, 61.

Impact of the hydrophobic blocks of poloxamers in long-term stability and size of fenbendazole nanocrystals

Giselle Bedogni ^{1,2}, Katia Seremeta ^{2,3}, Nora Okulik ^{2,3}, Claudio Salomon ^{1,2,4}

¹ Instituto de Química Rosario, Universidad Nacional de Rosario

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

³ Instituto de Investigaciones en Procesos Tecnológicos Avanzados (INIPTA, CONICET-UNCAUS), Universidad Nacional del Chaco Austral

⁴ Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario

Correspondence: claudiojsalomon@gmail.com

Fenbendazole is a highly hydrophobic antiparasitic drug and, as a consequence, the low aqueous solubility and dissolution rate may compromise its absorption and efficacy. To overcome this drawback, the aim of this work was to apply a nanotechnological approach in order to improve drug solubility and dissolution in aqueous media. Thus, fenbendazole nanocrystals using poloxamers with 70% of polyoxyethyleneoxide (PEO, hydrophilic fraction), but different concentration of polyoxypropylene (PPO, hydrophobic fraction) were developed. Nanosuspensions were prepared by adding dropwise fenbendazole dissolved in a hydrochloric-acid ethanolic solution over a 0.1% aqueous solution of each poloxamer (P237 and P407, with 2300 g/mol and 4000 g/mol of PPO, respectively). Nanocrystals (P237-NC and P407-NC) were recovered by freeze-drying and a physicochemical characterization was performed. Particle characterization by dynamic light scattering showed a hydrodynamic diameter (Hd) of 185.0 ± 17 nm/ 372.80 ± 34 nm before/after freeze-drying and polydispersion index (Pdl) under 0.501 for P407-NC. Zeta potential (ζ) remained around -31.03 ± 1.47 mV. When P237 was used as stabilizer higher particles with lower negative ζ were obtained, Hd was 339.79 ± 32 nm/ 438.33 ± 18 nm, before/after freeze-drying, Pdl under 0.715 and ζ of -19.37 ± 1.38 mV. After three years of storage at room temperature, an Hd of 378.97 ± 43 nm (Pdl= 0.60 ± 0.03) was measured for P407-NC and 609.87 ± 36 nm (Pdl= 0.95 ± 0.04) for P237-NC. No changes in ζ were observed. Analysis by differential scanning calorimetry indicated that fenbendazole was in a crystalline state, while FTIR-ATR spectra revealed the characteristic peaks of the raw drug. Release profiles were obtained in HCl pH 1.2 and phosphate buffer pH 7 applying the dialysis membrane method at 37 ± 0.5 °C. Release rate obtained for the nanosuspensions and raw drug showed that statistically significant differences were obtained in HCl ($p < 0.02$) and phosphate ($p < 0.04$). Nearly 60% of fenbendazole was released from the nanocrystals in HCl after 24 hours, against 13% obtained from untreated drug and 25% was released from the nanocrystals in phosphate buffer, against 11% for raw fenbendazole. The most surprising outcome of this study indicated that the extension of the hydrophobic part of the stabilizer play an important role, not just on the final particle size, but also in its stability since non-significant differences were obtained for P407-NC after three years, while nanocrystal growth was significant with P237 ($p = 0.0018$). Interestingly, release profile of fenbendazole from the nanocrystals appeared to be unaffected by the growth of P237-NC, which can be explained by the fact that the crystal still remained in the nanometric scale. Furthermore, these results demonstrated, once again, how the application of nanotechnology can be a promising tool for improving the biopharmaceutical properties of hydrophobic drugs, such as fenbendazole.

Caracterización de bacterias degradadoras de aceites de origen vegetal.

Fausto Silva¹, Gabriela Piperata², Debora Conde Molina¹.

1-Grupo de Biotecnología y Nanotecnología Aplicada, Facultad Regional Delta, Universidad Tecnológica Nacional, Campana, Argentina.

2-Termoeléctrica Manuel Belgrano S.A., Campana, Argentina.

Con frecuencia se presentan problemáticas medioambientales en las zonas industriales, principalmente debido al vertido no controlado de efluentes. Este trabajo se enfoca en el caso de la Laguna 3 ubicada en la reserva natural privada El Morejón, Campana, Buenos Aires, la cual fue impactada por la descarga de desechos de una empresa vecina que realiza tratamientos de residuos provenientes de la industria aceitera. Con fin de abordar estrategias de biorremediación para el saneamiento de la Laguna 3, se caracterizaron bacterias degradadoras de aceites autóctonas del sitio.

Se aislaron 12 tipos de colonias bacterianas a partir de cultivos bacterianos mixtos degradadores de aceite provenientes de muestras contaminadas de la Laguna 3. Las bacterias se caracterizaron según la morfología de las colonias en placas con medio sólido Luria-Bertani, la morfología celular y tinción de Gram por microscopía óptica. Además, se evaluaron los crecimientos de las bacterias en Erlenmeyers conteniendo 50 mL de medio salino mínimo + mezcla de aceites (5 % v/v), con pH inicial 7, e incubados a 135 rpm, 25°C, durante 7 días. Para ello se determinó la biomasa, el pH y la tensión superficial como una medida indirecta de producción de biosurfactantes.

Las bacterias aisladas presentaron variedad en la morfología de las colonias, morfología celular y tipo de pared celular (Gram positivo/negativo). Las curvas de crecimiento mostraron que los cultivos alcanzaron la fase estacionaria a los 5 días registrándose valores de biomasa entre 6 y 9 g/L, con un leve ascenso de pH hasta 8. Los valores de tensión superficial disminuyeron entre 30 y 27 mN/m a los 2 días y se mantuvieron en estos valores durante los 7 días, indicando la presencia de biosurfactantes eficientes en todos los casos.

Podemos concluir que las bacterias aisladas presentaron la habilidad de metabolizar aceites de origen vegetal, ya que tuvieron la capacidad de crecer en un medio donde la única fuente de carbono fue una mezcla de aceites. Por lo tanto, estas bacterias autóctonas son potenciales candidatos para ser aplicados como bioaumentación en estrategias de biorremediación sitio específica de la Laguna 3.

Desarrollo de biosensores electroquímicos para detección de E. coli usando inmunoseparación magnética

Emilio, Ian*; Longinotti, Gloria*; Ybarra, Gabriel*

*Nanomateriales Funcionales, Micro y Nanotecnologías – Instituto Nacional de Tecnología Industrial

La detección precisa y eficiente de patógenos bacterianos en aguas es de gran interés para la sociedad, la economía y la salud pública. Sin embargo, los niveles de contaminación con bacterias patógenas en muestras de aguas pueden llegar a ser muy bajos, por lo cual generalmente se requieren etapas de enriquecimiento mediante cultivo bacteriano, un proceso que lleva típicamente horas. Por este motivo, la separación inmunomagnética (IMS) basada en el uso de partículas magnéticas es un sistema muy ventajoso, llevando esto a una captura específica de la bacteria objetivo y generando a su vez un enriquecimiento de la muestra en dicho patógeno.

Como propósito de este trabajo nos planteamos diseñar biosensores electroquímicos basados en nanopartículas con propiedades magnéticas. Para ello se requirió de la síntesis de novo de las partículas de magnetita con un diámetro de aprox. 700 nm que fueron recubiertas con una capa de sílice mediante el método sol-gel. Luego, la superficie fue funcionalizada con grupos carboxílicos y se inmovilizaron anticuerpos específicos para la captura de la bacteria E. coli (cepa ATCC 25922) empleando el método de la carbodiimida.

Para la captura de las bacterias, se realizó una incubación con las partículas magnéticas seguida de su separación empleando imanes permanentes. Luego de su redispersión en buffer, se realizó una segunda incubación con anticuerpos secundarios conjugados con la enzima peroxidasa de rábano picante. Finalmente, después de otra etapa de lavado, 25 μ l de la suspensión de las partículas fueron concentradas en la superficie de un electrodo serigrafiado, donde se determinó la actividad enzimática, relacionada con el contenido de bacterias, mediante la técnica cronoamperométrica.

Los resultados obtenidos hasta el momento indican que el enfoque empleado permite discriminar muestras con y sin contenido de bacterias, con señales cercanas a 100 μ A cm⁻² y a 20 μ A cm⁻² respectivamente. Asimismo, se determinó que tiempos de incubación de 15 minutos resultan suficientes para obtener capturas efectivas. Además, se trabajó en mejorar la eficiencia de captura y aumentar la sensibilidad del sistema con el fin de poder detectar menores cantidades de bacterias y así determinar contaminaciones en muestras de agua. Como ventaja adicional, podemos mencionar que, a diferencia de la mayoría trabajos reportados que emplean inmunoseparación magnética usando micropartículas comerciales, se realizó la síntesis de las partículas magnéticas empleando un método económico y escalable, lo cual facilita la posibilidad de transferencia al sector productivo. Además, el uso de partículas magnéticas genera una reducción de los tiempos de incubación respecto a otros métodos que utilizan enzimas inmovilizadas como por ejemplo el método ELISA.

Uso de espinaca mediante técnicas top-down para generación de puntos cuánticos

Daniela Maza Vega^{1,2}, R. Daniel Cacciari³, Cristian Lillo⁴, Silvia Del Valle Alonso^{1,2}, Fernando Alvira^{1,2}, Paula Caregnato³, Monica C. Gonzalez³, Jorge Montanari^{1,2,4}.

1 Universidad Nacional de Quilmes, Departamento de Ciencia y Tecnología, Laboratorio de Bio-Nanotecnología, Bernal, Buenos Aires, Argentina.

2 Grupo de Biología Estructural y Biotecnología (GBEyB), IMBICE (CONICET CCT-La Plata), Buenos Aires, Argentina.

3 Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Exactas, CONICET CCT-La Plata, La Plata, Argentina.

4 Laboratorio de Nanosistemas de Aplicación Biotecnológica, Universidad Nacional de Hurlingham, Tte. Origone 151, Villa Tesei, Buenos Aires, Argentina).

E-mail de contacto: dmazavega@gmail.com

Los puntos cuánticos de carbono, o *carbon quantum dots* en inglés (CQDs), son nanoestructuras promisorias menores a 10 nm que pueden obtenerse a partir de productos naturales por medio de métodos *top-down* o *bottom-up*^[1] y equipamientos relativamente sencillos. La posibilidad de excitarlos con luz de la región visible del espectro y obtener fluorescencia y generar especies reactivas del oxígeno (ROS), los hace interesantes tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Este trabajo apunta a la modificación de estructuras carbonadas mediante técnicas *top-down* con perspectivas a generación de puntos cuánticos de carbono utilizando espinaca como material de partida y su caracterización.

Con los protocolos basados en un trabajo contemporáneo ^[2], los productos obtenidos fueron caracterizados fisicoquímicamente por absorbancia, fluorescencia y espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR), se midió consumo de oxígeno de una de las formulaciones, alentando una posterior medición de rendimiento cuántico de ROS y se realizó la determinación de tamaño por Dynamic Light Scattering (DLS) y su confirmación por Microscopía electrónica de transmisión (TEM). El resultado de la determinación de tamaño hidrodinámico por DLS en dos solventes, mostró alta polidispersión en las muestras en agua, con posible formación de agregados, mientras que en etanol se observó la presencia estructuras de diámetros de $74,68 \pm 3,674$ nm. Mientras tanto, mediante TEM, confirmamos los resultados observados mediante DLS.

En matrices Excitación Emisión (EEM) se observó que suspensiones en agua de estas partículas presentan luminiscencia un máximo de intensidad en la zona de 430 nm cuando son excitadas a 340nm. CD obtenidos con otros precursores y otros solventes, muestran matrices de EEM con máximos de excitación-emisión similares ^[3]. Respecto a los resultados obtenidos por FTIR, se observaron enlaces –OH, CH aromático, C=C, C-O-C y –CH₂, confirmando la estructura carbonada esperada.

Con la información obtenida hasta el momento esperamos continuar con la caracterización de estas nanopartículas y poder evaluar su capacidad para formar bioimágenes, en nuestro caso, detección de leishmaniasis cutánea, y como nanofotosensibilizadores en terapia fotodinámica así como también su penetración en piel y su encapsulado en nanosistemas tópicos.

Referencias:

- [1] Lim, S. Y., Shen, W., & Gao, Z. (2015). Carbon quantum dots and their applications. *Chemical Society Reviews*, 44(1), 362–381
- [2] Li, L., Zhang, R., Lu, C., Sun, J., Wang, L., Qu, B., Li, T., Liu, Y., & Li, S. (2017). In situ synthesis of NIR-light emitting carbon dots derived from spinach for bio-imaging applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 5(35), 7328–7334.
- [3] Ferreyra, D. D., Sartori, D. R., Riega, S. D. E., Rodríguez, H. B., & Gonzalez, M. C. (2020). Tuning the nitrogen content of carbon dots in carbon nitride nanoflakes. *Carbon*, 167, 230–243.

Efectos sinérgicos en penetración tópica de nanosistemas para administración de antitumorales

Taís Aguayo Frias^{1 2} Daniela Maza Vega^{1 2}, Silvia del V. Alonso^{1 2}, Jorge Montanari^{1, 3}

1 Universidad Nacional de Quilmes, Depto de CyT, Lab. de Bio-Nanotecnología, Bernal, Bs. As., Arg.

2 Grupo de Biología Estructural y Biotecnología (GBEyB), IMBICE (CONICET CCT-La Plata), Bs. As, Arg.

3 Universidad Nacional de Hurlingham. LANSAB - Laboratorio de Nanosistemas de Aplicación Biotecnológica, Villa Tesei, Arg.

e-mail de contacto: elianatais.aguayo@gmail.com

El carcinoma basocelular se desarrolla en la capa de células más profunda de la epidermis, el estrato basal. Actualmente uno de los tratamientos posibles consiste en la administración oral de Vismodegib, un antitumoral de distribución sistémica que actúa mediante la inhibición de la vía de señalización Hedgehog, pero que en las dosis administradas provoca diversos efectos adversos que llegan a ser intolerables para los pacientes y los impulsan a abandonar los tratamientos.

Recientemente en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una formulación particulada nanométrica que permitió la administración cutánea de Vismodegib² con el objetivo de disminuir los efectos colaterales debidos a la distribución sistémica¹. El limitante existente es que el componente que le confiere al vehículo la elasticidad necesaria para alcanzar la epidermis profunda es el colato de sodio, un compuesto costoso que presenta indicios de posible carcinogenicidad.

El presente trabajo propone una forma de evitar el colato de sodio con el objetivo de administrar Vismodegib de forma segura y menos costosa. Se utilizaron Liposomas convencionales (LUV) —sin colato de sodio—, que por sí mismos no tienen la capacidad de penetrar la epidermis, co-administrados con etosomas (ETOS), nanosistemas lipídicos con etanol que les confiere la capacidad de producir una disrupción transitoria en la función de barrera del estrato córneo. El efecto de los ETOS sobre el estrato córneo permitiría el pasaje de los LUV a través de la epidermis.

Para evaluar el alcance de penetración tópica de los LUV y ETOS mediante fluorimetría, se formularon LUV marcados con rodamina (DPPE-Rh) y ETOS con Top Fluor Cholesterol y se los caracterizó además mediante la dispersión dinámica de luz. El tamaño de los nanosistemas resultó en aproximadamente 110 nm los ETOS y 130 nm los LUV.

Se estudiaron 3 combinaciones de formulaciones: 25:25, 40:10 y 10:40 v/v (μ l) ETOS:LUV, con su correspondiente control 0:0 (Control piel). Cada una de ellas se ensayó sobre explantos de piel humana provenientes de descartes de cirugía estética. Para ello se utilizó el modelo de penetración de Saarbrücken, seguido de tape stripping². Las cintas provenientes del tape stripping y la epidermis viable restante de cada explanto se sometieron a un proceso de extracción para luego determinar cuantitativamente por fluorimetría la presencia de las marcas.

Realizando incubaciones de 1 hora se determinó que tanto la formulación 40:10 (ETOS:LUV) como la 25:25 (ETOS:LUV) mostraron resultados significativos respecto al control piel y al control 0:25 (ETOS:LUV), que poseía 25 μ l de liposomas convencionales sin etosomas. Teniendo en cuenta estas diferencias se observó que la fluorescencia —detectada excitando a la misma longitud de onda y utilizando una formulación con la misma concentración de liposomas convencionales que el control 0:25 ETOS:LUV— aumenta significativamente con la presencia de ETOS en la formulación.

Estos resultados nos permiten concluir que el perfil de penetración cutánea de las suspensiones liposomales se ve mejorado por la coadministración con etosomas.

Referencias:

1. Montanari, Calienni, Alonso (Autores); "Formulaciones tópicas para vismodegib basadas en nanosistemas", Patente INPI Sol. N° 20190103654 ingreso 13/12/2019.

2. Koo, O. M.; Rubinstein, I.; Onyuksel, H. Nanomedicine 2005, 1 (3), 193–212.

Desarrollo de nanocápsulas conteniendo astaxantina y posterior evaluación de su efecto terapéutico en un modelo preclínico de esclerosis múltiple.

Jimena Cordero M^{1.}, Felipe Oyarzun Ampuero¹

¹Departamento de Ciencia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santos Dumont 964, Independencia, Santiago, Chile.
Correo: jimecm94@gmail.com

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del Sistema Nervioso Central (SNC) que produce desmielinización y neurodegeneración. Es una enfermedad que afecta mayormente a adultos jóvenes de entre 20 y 40 años. Aunque actualmente existen varias opciones de tratamiento aprobados para la EM, éstos presentan diferentes niveles de eficacia y varios efectos adversos; por lo que hay una necesidad de contar con terapias más efectivas y seguras^{1,2}. La astaxantina (AST) es un carotenoide obtenido de la microalga *Haematococcus pluvialis* que posee una gran actividad antioxidante, anti-inflamatoria y neuroprotectora^{3,4}, por lo que se propone que podría tener efectos terapéuticos en la EM. Sin embargo, la AST es una molécula que presenta una baja solubilidad en agua y poca estabilidad, lo que disminuye su biodisponibilidad⁵. Con el objetivo de mejorar su estabilidad y biodisponibilidad se desarrollaron nanocápsulas (NC) conteniendo AST en su interior (NC-AST). Estas fueron sintetizadas mediante el método de desplazamiento de solventes modificado. La fase orgánica esta conformada por acetona, AST, Waglinol 3/9280 y Epikuron 145V. La fase acuosa por su lado se encuentra compuesta por agua Milli-Q y el polímero (poliarginina), permitiendo así la formación de la estructura tipo core-shell. Las NC-AST sintetizadas fueron caracterizadas mediante el uso del Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, UK). La metodología usada permitió la obtención de NC-AST con un tamaño de 156.27 ± 1.83 nm, PDI de 0.114 ± 0.04 y un potencial Zeta positivo de 58.53 ± 6.86 mV. La positividad de las NC-AST es relevante pues posteriormente serán administradas por la vía intranasal en un modelo experimental de ratones de EM llamado encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), evaluando así su efecto terapéutico.

Referencias

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049
2. Hunter SF. Overview and Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care.* 2016;22(6):141-150. doi:10.1212/01.CON.0000433284.07844.6b.
3. Chang MX, Xiong F. Astaxanthin and its Effects in Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases: Recent Advances and Future Directions. *Molecules.* 2020;25(22). doi:10.3390/molecules25225342
4. Fakhri S, Aneva IY, Farzaei MH, Sobarzo-Sánchez E. The neuroprotective effects of astaxanthin: Therapeutic targets and clinical perspective. *Mol.* 2019;24(14). doi:10.3390/molecules24142640
5. Lu W, Maidannyk VA, Lim ASL. Carotenoids degradation and precautions during processing. In: Galanakis CM, ed. *Carotenoids: Properties, Processing and*

Obtención de polvos de nanocelulosa de origen bacteriano: agregado de sorbitol para lograr su redispersión en agua

Rossi, E *^{1,2,3}, Errea, M. I. ^{2,3} y Foresti, M. L. ^{1,2}

¹ Grupo de Biotecnología y Materiales Biobasados, Instituto de Tecnología en Polímeros y Nanotecnología (ITPN-UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina

² CONICET, Argentina

³ Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Buenos Aires, Argentina.

* Autor correspondiente, crossi@fi.uba.ar

Modalidad de presentación preferida: póster

Resumen

En las últimas dos décadas las nanocelulosas –término que hace referencia a elementos de celulosa con al menos una de sus dimensiones en el rango de 1 a 100 nm [1]– han despertado el interés de la comunidad científica y tecnológica. Las propiedades más importantes de las nanocelulosas son: elevada relación superficie-volumen, alta resistencia y rigidez, muy bajo coeficiente de expansión térmica, baja densidad, alta relación de aspecto y biodegradabilidad, entre otras.

Dentro de este grupo de nanomateriales se encuentra la celulosa de origen bacteriano (BNC, por sus siglas en inglés, *bacterial nanocellulose*) que se obtiene por un proceso fermentativo mediante el cual, bajo condiciones adecuadas, bacterias específicas producen como metabolito primario extracelular nanofibrillas de celulosa con sección transversal rectangular de aproximadamente 3–10 nm de espesor, 30–100 nm de ancho y 1–9 μm de longitud [2]. En cultivo estático las nanocintas de BNC forman membranas con muy bajo contenido de sólidos en la superficie aire-medio de cultivo. La deshidratación de la BNC conduce a la agregación irreversible de las nanofibrillas, y con ello a la pérdida de su tamaño nanométrico y de sus propiedades distintivas. Este fenómeno, que se conoce como hornificación, tiene lugar a raíz de la formación de puentes de hidrógeno entre las nanofibrillas de celulosa durante el proceso de secado [3,4]. En función de las implicancias económicas y técnicas del almacenamiento, transporte y en algunos casos de la utilización de la BNC como suspensión acuosa con muy bajo contenido de sólidos, así como de la imposibilidad de reconstituir sus polvos manteniendo las características originales previas al secado, en los últimos años ha surgido gran interés por el desarrollo de estrategias que permitan obtener polvos redispersables de BNC.

En este contexto, y con la hipótesis de que un aditivo polihidroxiado –por interactuar con los grupos hidroxilos de la celulosa– causaría una función disruptiva de los puentes de hidrógeno intercatenarios; en este trabajo se propuso la inclusión de sorbitol durante el proceso de secado. El sorbitol es un derivado de la glucosa biodegradable, abundante y económico, ampliamente utilizado en la industria alimentaria. Se obtuvieron polvos de BNC con el aditivo y se analizó su redispersabilidad en agua mediante ensayos de sedimentación y de determinación de superficie específica utilizando el método de Rojo Congo [5]. Se estudió la influencia de la cantidad de sorbitol agregada (proporciones Sorbitol:BNC 1:1; 3:1; 5:1), de los métodos de secado (liofilización; secado en estufa) y de la estrategia de redispersión (Ultra-Turrax; agitación mecánica) en la redispersabilidad de la BNC.

Generación de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro con actividad antioxidante

Tomás Tejera ^{(1), *}, Lorena Betancor ⁽¹⁾, Erienne Jackson ⁽¹⁾, Cecilia Ortiz ⁽¹⁾, Marcela B. Fernández van Raap ^{(1)Δ, (2)}

⁽¹⁾ Laboratorio de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad ORT Uruguay, Cuareim 1451, 11100, Montevideo, Uruguay.

⁽²⁾ Instituto de Física La Plata (IFLP - CONICET), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, Diagonal 113, y 64 SN, 1900, La Plata, Argentina.

^Δ Dirección actual

*correo electrónico: tomastejera2000@gmail.com

Las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION) han sido aplicadas a nivel de laboratorio en direccionamiento magnético de células madre para la regeneración y remielinización de células de sistema nervioso periférico, generando resultados prometedores. Sin embargo, el hierro que conforma las SPION una vez metabolizado por las células puede promover reacciones de oxidorreducción intracelulares conduciendo a la generación de especies reactivas de oxígeno (oxygen reactive species, ROS), que podrían impactar negativamente en los procesos de regeneración tisular.

Entre las ROS generadas se encuentra el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el que a su vez es capaz de promover la generación de otras ROS, lo que lo convierte en uno de los principales causantes de estrés oxidativo en las células. En consecuencia, para contrarrestar este potencial efecto se propuso incorporar al nanomaterial la enzima catalasa, que cataliza la transformación del H_2O_2 en oxígeno molecular y agua. Por lo tanto, en este trabajo se planteó como objetivo principal la inmovilización de la enzima catalasa en las SPION.

Para esto, se sintetizaron SPION recubiertas con citrato cargadas negativamente a pH fisiológico de tamaño medio de 9,0 nm y desviación estándar de 2,8 nm. Asimismo, se llevó a cabo la derivatización de su superficie para la obtención de grupos reactivos que permiten inmovilizar enzimas de forma covalente irreversible por sus grupos amino. Con esta estrategia, se logró inmovilizar catalasa en las nanopartículas activadas, logrando un 92 ± 4 % de inmovilización de proteína, que corresponde a 136 ± 6 μ g de enzima por mg de óxido de hierro, con un rendimiento de 99 ± 11 % en términos de actividad recuperada.

Los nanoinmovilizados SPION/Catalasa generados serán caracterizados para evaluar su potencial aplicación in vitro en la mitigación de la generación de ROS, permitiendo aplicar las mismas en direccionamiento magnético para neuroregeneración.

Caracterización Biofísica de mezclas binarias y ternarias de liposomas biocompatibles con vistas a su uso en terapia fotodinámica

Candido, Sofia L.*; Achilli, Estefanía; Alonso, Silvia del Valle; Alvira, Fernando C.

Universidad Nacional de Quilmes, Departamento de ciencia y Tecnología, Laboratorio de Bio-nanotecnología. Bernal, Buenos Aires, Argentina.

CONICET, IMBICE-CONICET. Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, CCT La Plata, Argentina.

*correo electrónico: Sofi.9423@gmail.com

Las terapias fotodinámicas son relativamente modernas y despiertan interés debido a que pueden ser utilizadas para tratar distintas enfermedades de forma dirigida. De esta forma, se lograrían minimizar efectos secundarios de los activos farmacológicos a administrar. En el tratamiento de distintos tipos de cánceres es uno de los campos donde estas terapias podrían ser empleadas con relativo éxito. Es ampliamente conocido y estudiado que los activos farmacológicos para tratamientos oncológicos, en su gran mayoría, conllevan al desarrollo de efectos secundarios en los pacientes. Las terapias fotodinámicas requieren de una molécula o nanopartícula que sea fotosensible. Una de las posibles estrategias utilizadas para obtener este tipo de nanopartículas es encapsular algún agente fotosensible en liposomas biocompatibles. Estos últimos han sido intensamente estudiados por la comunidad científica y en la actualidad son empleados en múltiples aplicaciones. Los liposomas biocompatibles para aplicaciones biomédicas pueden sintetizarse a partir de lípidos fotopolimerizables. Esta polimerización conduce a una unión covalente entre las cadenas de lípidos mejorando la interacción. Por lo tanto, se puede obtener un impacto importante en la estabilidad del sistema polimerizado. Estos lípidos pueden encapsular moléculas liposolubles e hidrosolubles por igual. Por lo tanto, se presentan a priori como candidatos adecuados para generar un nanosistema fotosensible.

En el presente trabajo nos proponemos evaluar el uso potencial de las mezclas binarias y ternarias del lípido diacetilénico polimerizable 1,2-bis (10,12-tricosadiinoil) -sn-glicero-3-fosfocolina (DC_{8,9}PC) con DMPC, DSPE PEG₂₀₀₀ y DSPE PEG₂₀₀₀ amino. Las mezclas lipídicas fueron caracterizadas mediante espectroscopía UV-Vis, FTIR, DLS, potencial Z, AFM, TEM, ensayos reológicos y experimentos ex-vivo. Los liposomas fueron obtenidos por irradiación con luz UV ($\lambda = 254$ nm), a partir de datos espectroscópicos hemos determinado que la longitud del polímero varía entre 4-8 unidades monoméricas. Realizamos un análisis detallado de deconvolución de los picos de espectroscopía infrarroja ATR-FTIR del DC_{8,9}PC en el rango 2300-1900 cm⁻¹, 1750-1650 cm⁻¹ y 1500-1450 cm⁻¹ correspondientes a los triples enlaces C-C, estiramientos de los enlaces C=O y flexión en el plano y estiramiento simétrico de CH₂, respectivamente. Las microscopías AFM y TEM mostraron partículas esféricas en la mayoría de las formulaciones ensayadas. Los diámetros aproximados medidos por AFM y TEM, coinciden con DLS. De los ensayos reológicos se determinó que las muestras poseen un comportamiento Newtoniano. También se demostró mediante un barrido de temperatura, que la viscosidad (μ) de las muestras disminuye con el aumento de la temperatura, como así también se observó que las muestras polimerizadas presentaban un valor de μ mayor que las no polimerizadas.

Sensores libres de células para la detección de metales pesados en agua de la Cuenca Matanza-Riachuelo

Sofía Liuboschitz¹, Matías Villarruel¹, Julius Lucks², Daiana A Capdevila¹

1 Fundación Instituto Leloir-IIBBA, Buenos Aires, Argentina.

2 Department of Chemical and Biological Engineering, Northwestern University, Evanston, IL, USA

E-mail de contacto: sliuboschitz@leloir.org.ar

Este trabajo tiene como propósito poner a prueba un método de evaluación rápida y económica de la calidad de agua disponible para uso y consumo humano en la Cuenca Matanza-Riachuelo donde habita el 15% de la población argentina, y el agua no es apta para el consumo. El desarrollo se basa en una nueva tecnología, llevada a cabo por el presente grupo de trabajo, denominada ROSALIND¹. El dispositivo se basa en el uso de ácidos nucleicos (RNA) como fuente de señal (Output) de Sensores Activados por Ligandos INDuctores (ROSALIND), siendo estos sensores factores de transcripción bacterianos que detectan contaminantes que permiten que las bacterias sobrevivan en esas condiciones a través de la transcripción de determinados genes. En el dispositivo, estas proteínas permiten la aparición de fluorescencia verde en el caso de que el agua no sea apta para su uso. Implementar dicha técnica en la Cuenca Matanza-Riachuelo adaptándola a contaminantes más prevalentes en la región, proporcionará una herramienta de fácil uso, portátil y mucho más económica que otros equipos en el mercado.

El objetivo del proyecto es poner a punto el biosensor para la medición de plomo, utilizando el factor de transcripción alostérico CadC. Para lograrlo, se realizaron titulaciones de la proteína para determinar la relación entre el operador y el factor de transcripción que permita la represión total de la transcripción. Posteriormente, se titularon con los iones metálicos para así determinar la concentración a la cual el factor de transcripción permite la aparición de fluorescencia. Actualmente, estamos poniendo a punto la reacción para detectar contaminantes en muestras de agua reales obtenidas de la Cuenca Matanza Riachuelo.

El estudio de la selectividad de los ligandos nos permitirá obtener sensores portables de contaminantes del agua de la región y de este modo aportar al control de la calidad del agua, alertando a la población sobre su consumo.

Referencias

[1] Jung, J. K., et al. Rapid, Cell-free biosensors for rapid detection of water contaminants Nat. Biotechnol (2020).

Efecto de la incorporación de np-zno sintetizadas por un metodo verde en nanocompuestos de almidón de mandioca obtenidos por extrusión de boquilla plana para su empleo en la industria de envases

Quintero-Borregales, L. M.^a; Guz, L.^b; Goyanes, S. ^{a*}; Famá, L. ^{a*}

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Depto. de Física, Instituto de Física de Buenos Aires (IFIBA-CONICET), Laboratorio de Polímeros y Materiales Compuestos (LP&MC), Buenos Aires, Argentina. Instituto de Investigaciones e Ingeniería Ambiental (IIIA-3ia), CONICET. Universidad Nacional de San Martín. Provincia de Buenos Aires, 1650, Argentina.

Autor correspondiente: lfama@df.uba.ar

Resumen

Los materiales nanocompuestos basados en polímeros biodegradables, como el almidón, han ganado gran atención debido a las importantes propiedades y mecánicas que pueden obtener sin alterar su biodegradabilidad a corto plazo en compost. A partir de la búsqueda de agentes biocidas efectivos, se ha implementado el uso de nanopartículas con propiedades antimicrobianas en el desarrollo de nanocompuestos, debido a su posible potencial para conferir acción bactericida. En particular, las nanopartículas de óxido de zinc (NP-ZnO) pueden ser muy prometedoras para mejorar la funcionalidad y potenciar las propiedades físico-mecánicas, entre otras. Es por esto que, el uso de NP-ZnO en nanocompuestos basados en almidón es favorable para materiales de envases funcionales. En este contexto, se desarrollaron materiales nanocompuestos a base de almidón de mandioca con diferentes concentraciones de NP-ZnO sintetizadas por un método verde (0 % p/p, 1 % p/p, 2 % p/p y 5 % p/p, por peso de almidón) mediante la técnica de extrusión con boquilla plana, para evaluar el efecto de la incorporación de nanopartículas, sobre las propiedades de las películas de nanocompuestos de almidón con NP-ZnO.

Se obtuvieron principalmente nanopartículas de forma esférica en un promedio de (210 ± 59) nm, algunas nanobarras aisladas con una longitud que oscila entre 60 y 130 nm, y estructuras similares a una coliflor. En la micrografía SEM de la superficie de fractura criogénica de los materiales, se observaron cambios en la morfología, algunas fisuras y nanopartículas parcialmente ancladas. Se encontró que la incorporación de 2 %p/p y 5 %p/p mejoró el módulo de Young, la deformación a la rotura y la resistencia a la tracción, y también inhibió el crecimiento de *Escherichia coli*. Con 5 %p/p de nanopartículas, también se logró un material hidrofóbico con protección UV-A y UV-B.

Los resultados muestran que las nanopartículas de óxido de zinc sintetizadas con almidón, mediante un proceso totalmente amigable con el medioambiente, pueden ser una alternativa muy prometedora como agente reforzante y activo para la preparación de nuevos nanocompuestos a base de almidón para la industria del envasado de alimentos.

Nano-encapsulación de repelentes naturales contra insectos en polímeros biodegradables. Síntesis y Caracterización.

Francisco Pardini^{1,2*}, Axel Cimas^{1,2}, Javier Amalvy^{1,3}

¹Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología de Materiales (CITEMA - UTN/CIC) Av. 60 y 124, CP (1923) – Berisso, Buenos Aires – Argentina.

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

³Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICPBA), Argentina.

* E-mail: franpardini@gmail.com

Introducción

Las enfermedades víricas transmitidas por mosquitos constituyen uno de los grupos de enfermedades con mayor propagación en el mundo. Actualmente, los repelentes sintéticos son los más utilizados como mecanismo de prevención y control debido a su elevada eficiencia y su prolongado tiempo de protección. Sin embargo, presentan desventajas como son los efectos adversos en la salud y en el medioambiente.

Una alternativa es la utilización de aceites esenciales con efecto repelente que, además de tener una repelencia elevada, son amigables con el medioambiente y no producen efectos nocivos en la salud. No obstante, el efecto protector de estos aceites es de corta duración, debido a su alta volatilidad y la elevada velocidad de degradación, por lo que deja prontamente la piel expuesta a las picaduras y requiere ser aplicado numerosas veces al día para lograr un resultado satisfactorio.

Una alternativa que permite superar las desventajas que presentan los repelentes naturales es la posibilidad de proteger los aceites con polímeros que ejerzan una función de “barrera”. La posibilidad de incorporar aceites esenciales con efecto de repelencia contra insectos en matrices poliméricas puede ser una vía prometedora que permitiría disminuir la degradación y la volatilidad de los aceites, y por ende aumentaría el tiempo de protección.

En este contexto, el objetivo del presente proyecto es desarrollar sistemas poliméricos con la capacidad de incorporar, proteger y liberar repelentes naturales a base de aceites esenciales. El foco estará puesto en el desarrollo y puesta a punto del sistema polímero/aceite, y en la caracterización fisicoquímica del mismo por métodos espectroscópicos y análisis térmico y sus propiedades coloidales (tamaño y carga superficial de las cápsulas).

Experimental

Se utilizó poli-ε-caprolactona (PCL) como polímero de barrera biodegradable, cloroformo como solvente orgánico y aceite esencial de citronela como repelente natural. Los sistemas se sintetizaron por medio de precipitación por desplazamiento de solvente. Se analizó el efecto del cambio en el diámetro de capilar, la velocidad de flujo y agitación. Los sistemas se caracterizaron por medio de técnicas espectroscópicas (infrarrojo (IR)), análisis térmico mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y sus propiedades coloidales como carga superficial (potencial Z), tamaño y distribución de las nano-cápsulas por medio de dispersión de luz dinámica (DLS).

Resultados

Se obtuvieron cápsulas en escala nanométrica con el aceite de citronela incorporado. A partir de los resultados obtenidos por DLS, se apreció el efecto que tuvieron las modificaciones en los parámetros de síntesis sobre los tamaños y distribución de tamaños de las partículas. Los ensayos de caracterización confirmaron la presencia del aceite en las cápsulas observándose corrimiento de bandas en los espectros de IR (indicando además posibles interacciones polímero-aceite) y modificaciones en las temperaturas de fusión y cristalización de PCL mediante las curvas de DSC.

Conclusiones

La técnica de encapsulación por medio de precipitación demostró ser una técnica adecuada para la obtención de nano-cápsulas de PCL con aceite esencial de citronela incorporado. A partir de los resultados obtenidos, se vislumbra una alternativa viable para desarrollar repelentes naturales amigables con el medioambiente.

Agradecimientos

A la FRLP/UTN, ANPCyT, CONICET y CICPBA por el apoyo económico.

Evaluación de la toxicidad aguda de nanopartículas de plata sobre organismos acuáticos de distinto nivel trófico

^{1,2}Romero, Natalí; ^{1,2}Regaldo, Luciana; ³Castro, Guillermo; ¹Gagneten, Ana María

¹Laboratorio de Ecotoxicología, Facultad de Humanidades y Ciencias, Universidad Nacional del Litoral (UNL), 3000 Santa Fe, Santa Fe, Argentina

²CONICET, Predio CONICET "Dr. Alberto Cassano", 3000 Santa Fe, Santa Fe, Argentina.

³Núcleo de Investigación en Nanomedicina (Nanomed), Universidad Federal ABC (UFABC), Santo André, SP, Brazil. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Argentina.

e-mail de contacto: nromero@conicet.gov.ar

La aplicación de nanomateriales en productos de consumo es cada vez más intensiva y extensiva. Si bien numerosos estudios han demostrado que las nanopartículas de plata (NPsAg) afectan a una amplia gama de organismos acuáticos, hasta el momento no se han establecido criterios de calidad de agua ambiental. Aunque existen límites para el metal plata (Ag), éstos no son apropiados para las nanopartículas debido a sus propiedades. Se prevé que las concentraciones aumenten debido a su continuo uso y liberación, directa e indirecta, a lo largo del ciclo de vida de los productos de consumo (fabricación, transporte, uso y eliminación). Se realizaron ensayos de toxicidad aguda sobre diferentes modelos biológicos no-blanco: la microalga *Chlorella vulgaris*, los cladóceros nativos *Ceriodaphnia dubia* y *Simocephalus vetulus*, el macrocrustáceo *Hyaella curvispina*, la macrófita *Lemna gibba* y el pez *Gambusia affinis*, representantes de los niveles tróficos de los sistemas acuáticos del litoral fluvial argentino. Los ensayos se realizaron empleando protocolos estandarizados bajo condiciones controladas (luz, temperatura, fotoperíodo) con el fin de calcular la concentración efectiva 50 (CE_{50}). Los test fueron estáticos (*C. vulgaris*, *C. dubia*, *S. vetulus*, *H. curvispina*) o semiestáticos (*L. gibba* y *G. affinis*) según la especie testada y la duración del ensayo (48 h, 96 h o 7 días). En el caso de los animales los ensayos se realizaron sin alimentación. Las nanopartículas fueron obtenidas empleando síntesis química con borohidruro de sodio y nitrato de plata, estabilizadas con PVP. Las concentraciones de NPsAg empleadas fueron determinadas en base a ensayos preliminares. Las NPsAg fueron caracterizadas mediante Dispersión Dinámica de Luz y espectrofotometría UV-Vis. Con datos bibliográficos se realizó una Distribución de Sensibilidad de Especie (DSE) empleando el software SSD Toolbox V1.0 (USEPA) que describe la variación de la toxicidad entre un conjunto de especies para un determinado compuesto. La DSE log-normal acumulada se estimó mediante 106 valores de EC_{50} incluyendo los valores experimentales obtenidos. Las NPsAg presentaron un diámetro de 47 ± 3 nm y un máximo de absorbancia a $\lambda_{max} = 395$ nm. Las CE_{50} obtenidas fueron: 182; 4,4; 25,1; 300; 1940 y 1380 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. Al analizar la DSE se evidenció la alta sensibilidad del microcrustáceo *C. dubia*, su EC_{50} se encuentra por debajo del límite estimado HC5 –5,2 $\mu\text{g/L}$ – (valor de corte de 5% de especies de la cola izquierda de la distribución que se utiliza tradicionalmente para obtener concentraciones ambientales seguras). La HC50 estimada es 339 $\mu\text{g/L}$, cercano al valor de EC_{50} obtenido para *H. curvispina*. El orden de sensibilidad de las especies empleadas a las NPsAg es: *C. dubia* > *S. vetulus* > *C. vulgaris* > *H. curvispina* > *L. gibba* > *G. affinis*. Se puede observar que el orden de sensibilidad no se relacionó con el nivel trófico ni con las relaciones filogenéticas entre las especies estudiadas. Este estudio aporta información útil para establecer límites seguros de AgNPs para especies de distinto nivel trófico en aguas superficiales.

Caracterización biofísica y toxicológica ex vivo del complejo dendrímero-vismodegib como potencial agente antitumoral

David E. Ybarra^{1,2*}, Luis F. Barraza³, Silvia del Valle Alonso^{1,2}, Jorge Montanari^{1,2,4}, Fernando C. Alvira^{1,2}

¹ Universidad Nacional de Quilmes, Departamento de Ciencia y Tecnología, Laboratorio de Bio-Nanotecnología

² Grupo de Biología Estructural y Biotecnología (GBEyB), IMBICE (CONICET CCT-La Plata)

³ Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Andres Bello, Sede Concepción

⁴ Universidad Nacional de Hurlingham. LANSAB - Laboratorio de Nanosistemas de Aplicación Biotecnológica.

* email: david.e.ybarra@gmail.com

Si bien se han mejorado los tratamientos del cáncer, aún siguen siendo un desafío en cuanto a los efectos colaterales que estos generan. Un ejemplo de esto es Vismodegib (VDG), un antineoplásico de última generación indicado para el carcinoma basocelular (CBC), cuyos efectos secundarios podrían ser disminuidos por medio de nanotecnología farmacéutica. En este sentido, los dendrímeros poliamidoamina (D PAMAM) de generación 4.0 y 4.5 (DG4.0 y DG4.5, respectivamente) son macromoléculas en cascada cuya arquitectura permite la formación de complejos con drogas de interés farmacológico. El objetivo de este trabajo es obtener y caracterizar fisicoquímicamente los complejos DG4.0:VDG y DG4.5:VDG, y evaluar la hemotoxicidad de estos.

Los dendrímeros comerciales se combinaron con VDG en solución metanólica. Luego de la incubación, se evaporó el solvente orgánico y se reconstituyeron los *films* con PBS a pH=7.4. De esta manera, se obtuvieron complejos DG4.0:VDG y DG4.5:VDG, que contienen 5-6 moléculas de VDG por D PAMAM. Los tamaños hidrodinámicos (THD) de estas suspensiones fueron medidos mediante *Dynamic Light Scattering* encontrando dos poblaciones en ambos complejos. En mayor proporción (~80%) se encuentran agregados de 489 ± 55 nm y 267 ± 162 nm, para el DG4.0:VDG y DG4.5:VDG, respectivamente. La población minoritaria (~20%) corresponden a dendrímeros libres (entre 4-6 nm), y esto lo hemos podido corroborar ya que monitoreamos los THD en todos los pasos de la complejación. Cuando los D PAMAM se pusieron en contacto con VDG en metanol, el THD se incrementó de 25 a 35 veces, confirmando una interacción D:VDG. Para conocer dicha interacción, hemos realizado un espectro FT-IR de ambos complejos en PBS en los que se observaron corrimientos correspondientes a los grupos: sulfona, amida (tensión N-H y carbonilo), C-Cl y en las bandas C=C aromáticas de VDG cuando esta molécula se asocia tanto con DG4.0 como con DG4.5. Además, las intensidades de los corrimientos sugieren una interacción débil entre el dendrímero y la droga.

En cuanto a la cinética de liberación *in vitro*, hemos llevado a cabo una microdiálisis *ad hoc* a pH 5.0 (condición tumoral) y 7.4 (condición fisiológica). Por un lado, a pH tumoral observamos una liberación del 50% de VDG a las 4 h con el complejo DG4.0:VDG, mientras que el complejo DG4.5:VDG recién liberó el 50% a las 20-24 h. Por otro lado, en condiciones fisiológicas, alrededor del 80% se liberó luego de las 10 h, alcanzando un *plateau* en ambos complejos. Finalmente, evaluamos la toxicidad *ex vivo* en glóbulos rojos (GR) humanos, y no reportamos efectos hemolíticos ni a 4 ni a 24 h de tratamiento. Asimismo, tampoco se observaron cambios morfológicos en los GR.

En conclusión, hemos caracterizado la interacción de DG4.0 y DG4.5 cuando forman complejos con VDG. Además, nuestros resultados indican que en las inmediaciones del tejido tumoral, el complejo con DG4.5 libera VDG de modo lento y sostenido. Por último, los complejos no presentaron hemotoxicidad en las concentraciones ensayadas.

Agradecimientos: Los autores agradecen el financiamiento otorgado por el proyecto FONDECYT-ANID 11200611, Universidad Nacional de Quilmes PUNQ 1311/19

Complejo PAMAM-Floxina B como agente antibacteriano libre de antibióticos. Potencial aplicación en terapia fotodinámica.

David E. Ybarra^{1,2}, Gabriel Jara³, Génesis Sáez³, Jorge Montanari^{1,2,4}, Fernando C. Alvira^{1,2}, Luis F. Barraza^{5*}

¹ Universidad Nacional de Quilmes, Departamento de Ciencia y Tecnología, Laboratorio de Bio-Nanotecnología

² Grupo de Biología Estructural y Biotecnología (GBEyB), IMBICE (CONICET CCT-La Plata)

³ Facultad de Medicina, Universidad Andres Bello, Sede Concepción

⁴ Universidad Nacional de Hurlingham. LANSAB - Laboratorio de Nanosistemas de Aplicación Biotecnológica.

⁵ Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Andres Bello, Sede Concepción

* email: luisbarraza.unab@gmail.com

La Sociedad Argentina de Infectología anticipó que para 2050 la resistencia antimicrobiana será una de las principales causas de muerte a nivel mundial, superando al cáncer. Es por esto que surge una necesidad de buscar nuevos agentes antimicrobianos libres de antibióticos. Floxina B (PHL) es un derivado halogenado de la Fluoresceína que se emplea como aditivo colorante en alimentos, cosméticos y medicamentos, y por lo tanto se encuentra aprobado para su uso en humanos. En 2002, Rasooly & Weisz reportaron que PHL presenta actividad inhibitoria en *Staphylococcus aureus*, y en presencia de luz el colorante funciona como fotoactivador. Sin embargo, no se observó este efecto en bacterias gramnegativas, postulándose que la membrana externa de estos microorganismos patógenos actúa como una barrera de permeabilidad que impide la actividad inhibitoria de PHL, un dianión en condiciones de pH fisiológico.

Con esta problemática en mente, junto con el objetivo de ampliar y mejorar la actividad antibacteriana de PHL, en este trabajo se reporta la obtención y optimización de un complejo supramolecular formado entre PHL y un dendrímero poliamidoamina (D-PAMAM) de generación 4.0 (DG4.0), se evaluó su actividad antimicrobiana frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, y finalmente se cuantificó su capacidad de producir especies reactivas de oxígeno (ROS) por excitación con luz blanca.

Los resultados obtenidos por *Dynamic Light Scattering* (DLS) y medidas de Potencial Z sugieren que la relación molar óptima del complejo DG4.0:PHL es 1:15. En estas condiciones, se obtienen complejos de tamaño nanométrico ($260,6 \pm 14,83$ nm), monodispersos ($PdI=0,264 \pm 0,025$) y con una carga superficial positiva ($8,71 \pm 2,88$), levemente inferior a la de DG4.0 ($17,3 \pm 0,8$). Por otro lado, se expusieron cepas de *S. aureus* y *Escherichia coli* (un bacilo gramnegativo o G-) a tratamientos durante 24 h y en ausencia de luz, empleando como tratamientos disoluciones de PHL, DG4.0 y DG4.0:PHL. Nuestros resultados están en concordancia con lo reportado en la literatura científica, es decir: PHL mostró una buena actividad antibacteriana frente a *S. aureus*, pero no mostró inhibición cuando se le expuso frente a *E. coli*. Sin embargo, el complejo DG4.0:PHL mostró una elevada actividad antibacteriana en ambas cepas, con una inhibición del 50-60 % frente a G-, porcentaje de inhibición comparable con el control positivo (EDTA). En cuanto a los DG4.0, estos no mostraron inhibición significativa, por lo que podríamos inferir la citotoxicidad del complejo DG4.0:PHL a un efecto sinérgico entre ambos. Finalmente, al evaluar la producción de ROS encontramos que el complejo DG4.0:PHL mejora las propiedades fotoquímicas intrínsecas de PHL, prolongando en el tiempo y aumentando alrededor de un 20-25% la producción de oxígeno singulete.

Todos estos resultados sugieren que el complejo DG4.0:PHL es un potencial candidato para su aplicación en la terapia fotodinámica antibacteriana. Como perspectivas a futuro, nos proponemos demostrar esta hipótesis con el objetivo de contar con un producto antibacteriano de amplio espectro y libre de antibióticos para el tratamiento de infecciones resistentes.

Tratamiento Térmico para SBA-15 de Síntesis Reducida

Ignacio Aramayo⁽¹⁾; Fiona Britto⁽²⁾; Mónica Parentis⁽³⁾; Diego Lamas⁽⁴⁾; Galo Soler Illia⁽²⁾; Paula Angelomé⁽⁵⁾

- (1) *Instituto de Investigaciones para la Industria Química, CONICET-UNSa.*
- (2) *Instituto de Nanosistemas, Universidad Nacional de San Martín.*
- (3) *Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta.*
- (4) *Instituto de Tecnologías Emergentes y Ciencias Aplicadas UNSAM-CONICET.*
- (5) *Instituto de Nanociencia y Nanotecnología, CNEA-CONICET.*

Resumen

Las sílices mesoporosas ordenadas tipo SBA-15, presentan una versatilidad de usos en diferentes áreas, como por ejemplo: catálisis, procesos de adsorción y separación, y como soportes para carga de principios activos de interés farmacéutico; sin embargo, su síntesis es lenta, lo que representa una barrera para la obtención a mayor escala.

El proceso de elaboración de partículas de SBA-15 típicamente consta de 4 fases: síntesis etapa 1 (hidrolisis y condensación) 20-24 h; etapa 2 (hidrotratamiento) 24-48 h; filtrado, lavado y secado 20-24 h; calcinación 4-6 h. En trabajo reportados anteriormente hemos logrado disminuir considerablemente los tiempos de síntesis (2 y 15 h para etapa 1 y 2 respectivamente), sin poner en compromiso la calidad del material obtenido.

En vista a continuar por este camino, en el presente trabajo se realizó un estudio sistemático del tratamiento térmico para evaluar las condiciones óptimas del proceso de remoción del surfactante. Se realizaron calcinaciones en mufla en distintas condiciones, para obtener el menor tiempo y la menor temperatura del tratamiento térmico, asegurando la calidad del material y reduciendo considerablemente estos parámetros y, por lo tanto, el consumo de energía asociado a este proceso.

Se estudiaron materiales calcinados a 250, 300, 350 y 400°C, cada uno evaluado a cuatro tiempos distintos: 15, 30, 45 y 60 min, y con rápidos calentamientos (~80°C/min). A modo de comparación también se realizó la calcinación del material de forma convencional (2°C/min, 550°C y 6 h). El mecanismo de descomposición térmica del copolímero dentro del sólido mesoestructurado se estudió mediante análisis térmico diferencial y termogravimétrico (ATD-TG) asociado a un espectrómetro de masas (MS) y por espectrometría infrarroja de transformada de Fourier (FTIR). En cuanto a la estructura hexagonal de los materiales obtenidos se caracterizó por difracción de rayos X a bajo ángulo (SAXS). Las propiedades texturales se evaluaron por adsorción/desorción de nitrógeno a 77K; y las propiedades químicas superficiales fueron analizadas mediante una estimación de la concentración de grupos hidroxilos superficiales a través de TG y por un estudio gravimétrico de sorción de vapor de agua.

Es evidente que el proceso de calcinación es un paso crucial en la obtención de SBA-15 y el mismo pudo ser optimizado en cuanto a parámetros operativos, para obtener un material con excelentes características. Aprovechando la estabilidad térmica de la estructura mesoporosa de SBA-15, podemos concluir que el sólido puede ser sometido directamente a temperaturas de 300°C por cortos tiempo (15 min), para remover completamente la plantilla orgánica, preservar su estructura ordenada y conservar una alta concentración grupos silanoles, que luego puede ser útil para muchas aplicaciones como adsorción o funcionalización.

Materiales compuestos “todo celulosa” basados en papel de filtro y nanocelulosa bacteriana

Juan Francisco Delgado, Celina Raquel Bernal & María Laura Foresti

Instituto de Tecnología en Polímeros y Nanotecnología (ITPN), Facultad de Ingeniería de la Universidad de Buenos Aires, CONICET, Avenida Las Heras 2214, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: jfdelgado@fi.uba.ar

Los compuestos de un solo polímero son materiales en los que la matriz y el refuerzo tienen la misma identidad química. Estos compuestos en general se destacan por sus buenas propiedades mecánicas debido a la compatibilidad entre la matriz y el refuerzo, y por poder ser reciclados con facilidad. La celulosa es el polímero más abundante en la naturaleza y puede ser obtenida a partir de diversas fuentes: plantas, algas, tunicados y fermentaciones bacterianas. La celulosa bacteriana se caracteriza por su elevada pureza, cristalinidad, grado de polimerización y por estar constituida por una fina red de cintas de celulosa con anchos y espesores en la nanoescala.

En este trabajo se obtuvieron materiales compuestos utilizando soluciones de celulosa de papel de filtro (3%p/p) disuelta en el sistema solvente NaOH:Urea 7:12%p/p (-18 °C) y nanocelulosa bacteriana (BNC) obtenida como subproducto de la producción de Kombucha (Bovi *et al.*, 2022) incorporada al 5, 10 y 20% en peso. El objetivo fue desarrollar materiales compuestos “todo celulosa” analizando el efecto del contenido de BNC sobre la morfología del material. Mientras que la celulosa de papel de filtro (DP: 785) se disuelve a bajas temperaturas en el sistema NaOH/Urea, la BNC incorporada a temperatura ambiente no se disuelve en el solvente debido a su elevado grado de polimerización (Wang *et al.*, 2019), conformando así la fase dispersa del compuesto todo celulosa. Los sistemas se agitaron durante 5 min a 90 rpm en un agitador de hélice y se colocaron en placas de Petri para la regeneración de la celulosa de papel de filtro en agua destilada (con recambio frecuente hasta alcanzar pH=7). Las muestras obtenidas se colocaron luego en una prensa hidráulica calefaccionada a 100 kPa y 105 °C durante 30 min.

El análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) de la morfología de los materiales evidenció la presencia de las nanocintas de celulosa bacteriana, con anchos entre 30 y 50 nm, dispersas y embebidas en la matriz de celulosa regenerada sin observarse diferencias significativas entre los compuestos con distintos contenidos de BNC. Se realizaron ensayos de degradación térmica en una balanza termogravimétrica (TGA) y se encontró que la temperatura inicial de degradación (T_{95}) tanto en la celulosa regenerada como en los compuestos fue superior a 310 °C. Actualmente se está realizando la caracterización mecánica de los compuestos mediante ensayos de tracción uniaxial y de penetración en condiciones de sollicitación cuasi-estáticas.

Bibliografía

Bovi, J., Bernal, C., Foresti, M.L. Obtención de nanocelulosa bacteriana como subproducto de la producción de kombucha y su empleo como refuerzo en materiales compuesto - Fronteras en Nanobiotecnología III, Buenos Aires, 2022.
Wang, J., Tavakoli, J., & Tang, Y. (2019). Bacterial cellulose production, properties and applications with different culture methods—A review. *Carbohydrate polymers*, 219, 63-76.

Estudio de películas nanocompuestas a base de almidón de batata (*Ipomoea batata* L.)

Marina Gutierrez¹, Vanina, Di Gregorio¹, Graciela Corbino²

1-Facultad Regional Delta. UTN

2-Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. E.E.A San Pedro

Resumen

Hoy en día, la contaminación de suelos y fuentes acuíferas con residuos plásticos es un problema a nivel mundial. El hecho de que nuevas corrientes ambientalistas promocionen el reciclado de este material no es suficiente para mitigar los elementos plásticos que normalmente no deberían estar presentes en el ecosistema. Una opción para esta problemática es disminuir el uso de envases plásticos de un solo uso reemplazándolos por materiales más amigables con el medioambiente. Los biobasados son materiales poliméricos fabricados a partir de fuentes naturales, con la característica de ser biodegradables. La aplicación de nanotecnología concede a este nuevo material mejoras en sus propiedades físico-químicas, obteniéndose un producto de características similares a los materiales plásticos empleados en la industria. Los biopolímeros tienen potencial uso en la industria farmacéutica, alimenticia y en la agricultura.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar películas biopoliméricas a partir de almidón de batata combinando nano partículas de montmorillonita.

La solución filmogénica fue preparada por la mezcla de almidón de batata (3% p/p), glicerol (20% p/p) y agua. La dispersión se acondicionó en un baño de agua a 70°C con agitación constante durante 15 minutos, para desintegrar los gránulos de almidón y formar una dispersión homogénea. Se adicionó distintos porcentajes de solución de montmorillonita nanoparticulada (MMT) para mejorar sus propiedades, la muestra blanco llamada A0 no contiene MMT, las muestras A1, A2, A3 y A4 contienen 0.05, 0.1, 1.0 y 1.5% MMT, respectivamente. La solución filmogénica se sonicó durante 30 minutos y se calentó en baño maría a 100°C durante 30 minutos hasta su gelatinización. Las muestras se vertieron en placas de vidrio y se colocaron en horno de secado a 40°C durante 48h. Las películas obtenidas se almacenan a temperatura ambiente y humedad controlada. Las películas se caracterizaron a través de la medición del color (sistema CIELAB), espectrofotometría FTIR y difracción de rayos X.

La espectroscopia FTIR fue usada para examinar la interacción molecular entre el almidón de batata y las nanopartículas de MMT. Los resultados de difracción de rayos X muestran que las nanopartículas de MMT se intercalan en la matriz biopolimérica.

La luminosidad (L) aumenta respecto al blanco con la concentración de MMT, hasta 1,5%, no habiendo diferencias entre A1 y A2. El chroma es ligeramente superior para A1 y A2, respecto al blanco, y disminuye significativamente para A3 y A4, mientras que el tono (hue), difiere significativamente del blanco sólo para la máxima concentración de MMT utilizada (1,5%).

Palabras claves: montmorillonita- almidón de batata- biopolimeros

Nano-in-micro drug delivery system for bacterial pigment violacein

Lucia S. Carnaghi¹; Ignacio Rivero Berti¹, Guillermo R. Castro^{2,3}, German A. Islán¹

¹ Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET (CCT La Plata), Calle 47 y 115, B1900AJL La Plata, Argentina.

² Max Planck Laboratory for Structural Biology, Chemistry and Molecular Biophysics of Rosario (MPLbioR, UNR-MPIbpC). Partner Laboratory of the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry (MPIbpC, MPG). Centro de Estudios Interdisciplinarios (CEI), Universidad Nacional de Rosario, Maipú 1065, S2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.

³ Nanomedicine Research Unit (Nanomed), Federal University of ABC (UFABC), Santo André, SP, Brazil.

Email: iriveroberti@gmail.com

Violacein (VIOL) is a bacterial pigment produced, among several other strains, by *Chromobacterium violaceum*. It has been shown that VIOL have many potential pharmacological applications, as trypanocidal, immunomodulator, antibacterial and antitumoral drug¹. Since VIOL possesses a poor solubility in water, a drug delivery system is required. VIOL was encapsulated into Nanostructured Lipid Carrier (NLC), following our previous work². Briefly, VIOL and a melted lipid phase consisting in cetyl-palmitate and capric-caprylic triglycerides are mixed with an aqueous phase consisting of 3,0% Poloxamer P188 solution, and then sonicated in a probe ultrasonic processor for 10min. VIOL in NLC encapsulation efficiency (EE, %) was higher than 99% with a drug/lipid ratio of 0.5 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ lipid and nanoparticles with a mean diameter around 200 nm (determined by DLS).

To create a *nano-in-micro* drug delivery system (NiM), NLC-VIOL were incorporated by precipitation in calcium carbonate microparticles according to a previous paper³ with a few modifications. This could give the system a pH dependent behavior. Briefly 9.0ml of Na_2CO_3 (3.2%, w/v) were mixed with a solution containing a biopolymer, alginate (Alg), or high methoxyl pectin (HMP) from two different sources, critic pectin DM:65% HMP1 (GELFIX®), and Apple pectin DM:75% HMP2 (Sigma), and the NLC-VIOL. Then 9,0ml of glycine buffer (pH=10.0) and 3.2% (w/v) CaCl_2 were added, and the mixture stirred 5min in an ice bath, followed by 10min at 1000rpm. Additionally, a preparation without biopolymer (NiM-SB) was performed. The precipitated product was collected by centrifugation, washed with ultrapure water, and freeze-dried for storage. The EE(%) was measured by a direct method, extracting all VIOL in the particles with isopropanol. The EE was 17.0% for NiM-SB, 14.7% for NiM-Alg, but 49.4% or 45.4% for NiM-HMP1 and HMP2 respectively. These results indicate a relationship between biopolymer hydrophobicity and NLC-VIOL retention within the matrix. Optical microscopy images of the NiM particles showed an average size of $2.0\pm 0.2\mu\text{m}$ and $2.4\pm 0.4\mu\text{m}$ for both HMP formulations, $1.2\pm 0.5\mu\text{m}$ for NiM-SB and $2.3\pm 0.3\mu\text{m}$ for NiM-Alg. All the formulations showed a NLC-Viol controlled release profiles in a pH dependent behavior. NLC was effectively encapsulated in a microparticulated system, forming a nano-in-micro drug delivery platform.

References

1. Durán, N. *et al.* Multi-target drug with potential applications: violacein in the spotlight. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* **37**, 1–20 (2021).
2. Rivero Berti, I. *et al.* Assessment of in vitro cytotoxicity of imidazole ionic liquids and inclusion in targeted drug carriers containing violacein. *RSC Adv.* **10**, 29336–29346 (2020).
3. Islan, G. A., *et al.* Development and characterization of new enzymatic modified hybrid calcium carbonate microparticles to obtain nano-architected surfaces for enhanced drug loading. *J. Colloid Interface Sci.* **439**, 76–87 (2015).

Fabricación de un nanocompuesto basado en celulosa bacteriana como soporte de nanopartículas poliméricas cargadas con un extracto de propóleo

Manuel Horue¹, María Florencia Ladetto^{1,2}, Mariela A. Fernández³, Rocío C. Gambaro⁴, Boris Rodenak-Kladniew⁵, María Luján Cuestas², German A. Islan¹, Guillermo R. Castro^{6,7}

¹ Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET (CCT La Plata), Calle 47 y 115, B1900AJL La Plata, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires. CONICET. Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM). Buenos Aires, Argentina.

³ Centro de Tecnología de recursos Minerales y Cerámica, CETMIC (CIC-CONICET CCT La Plata), Camino Centenario y 506, (1897), M.B. Gonnet, Argentina.

⁴ Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET, UNLP-CONICET La Plata), Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Argentina.

⁵ Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP), CONICET-UNLP, CCT-La Plata, Facultad de Ciencias Médicas, B1900 La Plata, Argentina

⁶ Max Planck Laboratory for Structural Biology, Chemistry and Molecular Biophysics of Rosario (MPLbioR, UNR-MPIbpC). Partner Laboratory of the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry (MPIbpC, MPG). Centro de Estudios Interdisciplinarios (CEI), Universidad Nacional de Rosario, Maipú 1065, S2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁷ Nanomedicine Research Unit (Nanomed), Federal University of ABC (UFABC), Santo André, SP, Brazil.

Email: manuelhorue@gmail.com

En el marco del desarrollo de nuevos biomateriales con aplicaciones biomédicas, se pretende diseñar un dispositivo eficaz, capaz de vehiculizar un extracto natural con potentes propiedades farmacológicas. En el presente trabajo, se desarrollaron inicialmente dos tipos de nanopartículas poliméricas (NPs), sintetizadas por el método de nanoprecipitación usando *Poloxamer* 188 como surfactante. Por un lado, se utilizó el polímero aniónico Eudragit S 100 disuelto en etanol absoluto para producir nanopartículas (NPs-S) con un tamaño medio de $187,6 \pm 2,2$ nm (medidas por DLS). Por otro lado, se utilizó el polímero catiónico Eudragit E 100 disuelto en etanol absoluto para producir nanopartículas (NPs-E) de con un tamaño medio de $117,9 \pm 1,6$ nm. Paralelamente, se llevó a cabo la extracción del propóleo desde su material de partida con una solución de etanol al 70 %v/v, bajo agitación por 24 h. Posteriormente se centrifugó el extracto (10%, p/v) y el sobrenadante fue agregado a los polímeros antes mencionados. Así, al realizarse la nano-precipitación se obtuvieron NPs-S conteniendo propóleo (NPs-S-P) de un tamaño medio de $217,2 \pm 1,6$ nm, y NPs-E conteniendo propóleo (NPs-E-P) de un tamaño medio de $349,2 \pm 3,3$ nm. Luego, se utilizaron las NPs para la modificación de membranas de celulosa bacteriana (CB). Dichas membranas fueron producidas por la cepa *Komagataeibacter xylinus* (ATCC 23760) a 30°C en placas de 96 pocillos por durante 72 h. Una vez finalizada la incubación las membranas fueron purificadas y lavadas con agua destilada. Las membranas fueron colocadas en las distintas dispersiones de NPs (NPs-S, NPs-E, NPs-S-P y NPs-E-P) y se agitaron durante 24 h a 25°C para incorporarlas en la membrana de CB. Por medio del ensayo de difusión en agar contra diversos microorganismos, se encontró que las membranas que no contenían propóleo (CM-NPs-S y CB-NPs-E) no mostraron actividad contra ninguna cepa mientras que CB-NPs-S-P y CB-NPs-E-P mostraron ser activas contra bacterias Gram positivas (*Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus*) y cepas fúngicas (*Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*). Se realizan ensayos de hemotoxicidad para los nanocompuestos desarrollados y se encontró que todos mostraban un grado de hemólisis menor al 5% luego de 24 y 48 h de exposición, lo cual sugiere ser un material biocompatible y seguro (norma ISO/TR 7406). La biocompatibilidad de las formulaciones fue evaluada en la línea celular derivada de fibroblastos de piel de ratón (L929) mediante el ensayo de MTT (viabilidad celular). Las células (4.0×10^3 células/pocillo) fueron sembradas en placas de 96 pocillos e incubadas por 24 h en condiciones estándar. Posteriormente, fueron tratadas con medios condicionados (extractos) obtenidos a partir de la incubación de las membranas en medio de cultivo (DMEM) según normas ISO 10993-12. Los resultados obtenidos demostraron que tanto CB, como CB-NPs-S y CB-NPs-E no modificaron la viabilidad celular respecto a células control, mientras que las formulaciones CB-NPs-S-P y CB-NPs-E-P si lo hicieron (30% de viabilidad con respecto al control).

Control y mitigación de MIC por nano-especies de plata estabilizadas en materiales microporosos

Sergio Marino¹, Guillermo Aquino², Andrea M. Pereyra^{1,2*}, Mario S. Moreno³, Marcia T. Soares Lutterbach⁴, Elena I. Basaldella²

¹ Universidad Tecnológica Nacional-Facultad Regional La Plata, 60 esq. 124, 1900, La Plata, Argentina.

² CINDECA, CCT- La Plata-CONICET, CIC- Universidad Nacional de La Plata, 47 N°257 (B1900AJK), La Plata, Argentina.

³ INN, CNEA-CONICET, 8400 - San Carlos de Bariloche, Argentina.

⁴ PhD, LABIO-INT/MCT, Av. Venezuela 82, Rio de Janeiro, RJ 20081-310, Brasil.

*correo electrónico: andreampereyra@yahoo.com

Encontrar métodos confiables para la prevención y control de la corrosión influenciada microbiológicamente (MIC) es uno de los principales logros aún pendientes para la investigación y la ingeniería aplicada. En los últimos años se han utilizado dos enfoques principales: la inhibición de la adhesión microbiana para evitar la formación de biopelículas y la optimización de la liberación de biocidas. En relación con la primera metodología, el desarrollo de recubrimientos con propiedades antimicrobianas basados en materiales filmógenos aptos para la protección de metales es hoy en día un requerimiento industrial. Como claro ejemplo de esta demanda, se podría mencionar la necesidad de mitigar la corrosión en la etapa de almacenamiento de crudo en la industria de petróleo: la presencia de microorganismos aerobios con propiedades surfactantes genera contaminación del producto y deterioro de tuberías, válvulas, etc.

Este trabajo presenta el uso de compuestos nanoestructurados de zeolita/plata como aditivo para proporcionar propiedades biocidas a recubrimientos de curado químico de base epoxídica. La red de zeolitas estabilizaría las especies de plata a un nivel nanométrico permitiendo una actividad antibacteriana de larga duración. Se prepararon nanopartículas de plata dispersadas en cristales micrométricos de zeolita tipo A mediante métodos de reducción aplicados a una zeolita intercambiada con Ag⁺. Los análisis TEM, XRD y UV-Vis confirmaron la presencia de nanopartículas cristalinas redondeadas, homogéneamente dispersas en la superficie exterior de los cristales de zeolita: Las nanopartículas Ag⁰ y Ag₂O coexisten además con grupos no cristalinos Ag_m⁺⁺ y cationes de plata alojados dentro de la estructura porosa.

La actividad microbiológica contra *P. aeruginosa* de los recubrimientos epoxi-poliámida formulados con el nanocompuesto fue medida estadísticamente mediante la cuantificación celular en el biofilm. No se observó halo de inhibición. Este hecho sugiere que, a las concentraciones compuestas utilizadas, no se produjo la lixiviación de especies de plata del revestimiento y el mecanismo de inhibición debería ejercerse mediante el contacto directo del revestimiento con las células bacterianas. Los recubrimientos formulados con el compuesto de plata podrían ser efectivos para controlar la acción corrosiva provocada por *P. aeruginosa*, minimizando las diferentes causas que conducen a la corrosión.

La nanocelulosa bacteriana como nuevo material para ser utilizado en técnicas de refuerzo para obra gráfica sobre papel. Una investigación aplicada al Mapa del cielo de la Universidad Nacional de La Plata.

López Rey, C.^{*1,2}; Morales, A.³; Marte, F.³

¹ Grupo de Biotecnología y Materiales Biobasados, Instituto de Tecnología en Polímeros y Nanotecnología (ITPN-UBA-CON-ICET), Buenos Aires, Argentina

² CONICET, Argentina

³ Instituto de Investigaciones sobre el Patrimonio Cultural (IIPC-TAREA-EAyP-UNSAM), Buenos Aires, Argentina.

* Autor correspondiente, cristianlopezrey@gmail.com

Resumen

El refuerzo local de roturas en obras gráficas sobre papeles es una tarea que requiere de materiales de refuerzo con propiedades ópticas y mecánicas específicas. En el caso de obras y documentos con valor patrimonial translúcidos o en aquellos en donde se hace necesario realizar reparaciones por el anverso el empleo de papeles tradicionales, como el denominado papel Japón, se hace inviable por su marcada opacidad. En los últimos años algunos grupos de investigación radicados en distintas partes del mundo se han dedicado a estudiar el uso de las nanocelulosas en el desarrollo de películas con propiedades físicas destacadas. Sin embargo, su uso en restauración de bienes patrimoniales se encuentra aún en un estadio inicial [1-2-3]. En este sentido, el nanopapel a base de nanocelulosa bacteriana (BNC) constituye un material innovador de alta pureza para la producción de papeles especiales aptos para la restauración y la conservación. En este trabajo se evalúa el uso de films de BNC como alternativa de refuerzo para un impreso litográfico del siglo XIX titulado *Mapa del cielo* perteneciente al Museo de la Facultad de Ciencias Astronómicas y Geofísicas de la Universidad Nacional de La Plata.[4-5]. Esta cartografía de gran formato (377 x 197 cm) llegó al centro de conservación y restauración del patrimonio TAREA (UNSAM) con el soporte deteriorado, frágil y debilitado. Por eso, en su momento, resultó necesario considerar la aplicación de un refuerzo al soporte de papel, cuyo fin fue otorgarle una mejor resistencia mecánica para mantener su estructura. Los films de BNC utilizados se obtuvieron a partir de una dispersión al 2% en agua a través del método “dry-casting” [1-6].

Por otro lado, se presenta en este trabajo un estudio comparativo entre técnicas de refuerzo realizadas con films de BNC y otras con materiales y técnicas tradicionales. Particularmente, se trabaja con dos tipos diferentes de papel Japón (papeles de fibra de Kozo Tengujo de 5 g/m² y Haini Roll de 3.5 g/m²) y con la ayuda de adhesivos acuosos tradicionales (almidón de trigo y metilcelulosa) sobre papeles modelos. Se ejecutan pruebas de humectabilidad, retratabilidad y compatibilidad de los refuerzos realizados.

Según nuestras conclusiones obtenidas en el trabajo sobre el *Mapa del cielo*, la BNC posee una gran versatilidad para su utilización en el campo de la restauración y conservación de papel. Los refuerzos de BNC demuestran ser altamente compatibles con los soportes lignocelulósicos al aplicar los adhesivos más comunes. Se comprueba que este nuevo material de refuerzo puede ser removido con facilidad del soporte primario y al ser más liviano y delgado que los papeles japoneses no genera cambios significativos en el gramaje del soporte original. La gran transparencia de los films de BNC los hace aptos para aplicarlos tanto por el reverso como por el anverso de los objetos de restauración. En este sentido, los refuerzos locales con nanopapeles de BNC respetan los principios básicos de la conservación y la restauración (mínima intervención, legibilidad, durabilidad y retratabilidad).

Referencias

- (1) Dreyfuss-Deseigne, R. (2017). Nanocellulose Films in Art Conservation: A New and Promising Mending Material for Translucent Paper Objects. *Journal of Paper Conservation*, 18(1), 18-29. <https://doi.org/10.1080/18680860.2017.1334422>
- (2) Santos de Dios, S. M. (2015). Aplicación de la celulosa bacteriana a la restauración del patrimonio bibliográfico y documental en papel [Tesis doctoral]. E.T.S.I. Montes (UPM).
- (3) Völkel, L., Ahn, K., Hähner, U., Gindl-Altmutter, W., y Potthast, A. (2017). Nano meets the sheet: Adhesive-free application of nanocellulosic suspensions in paper conservation. *Heritage Science*, 5(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s40494-017-0134-5>
- (4) Ibarlucía, R., Marte, F., Gallegos, D., López Rey, C., Di Salvo, S., y Morales, A. (2019). Restaurar los Cielos: Activación de un antiguo dispositivo pedagógico por medios digitales. *Eadem Utraque Europa*, Año 15(20), 325-332.
- (5) Cuadrado, E., & Díaz, R. (2014). Nosotros, las estrellas y un mapa astronómico de 1898. *Participación Educativa*, 3(5), 109-114. <https://doi.org/10.4438/1886-5097-PE>
- (6) Aulin, C., Gällstedt, M., & Lindström, T. (2010). Oxygen and oil barrier properties of microfibrillated cellulose films and coatings. *Celulose*, 17(3), 559-574. <https://doi.org/10.1007/s10570-009-9393-y>

Nanopapeles en base a nanocelulosa bacteriana de interés en el campo de la conservación y restauración de papeles deteriorados

López Rey, C. ^{*1,2}; Bernal, C. ^{1,2}; Morales, A. ³; Foresti, M. L. ^{1,2}

¹ Instituto de Tecnología en Polímeros y Nanotecnología (ITPN-UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina

² CONICET, Argentina

³ Instituto de Investigaciones sobre el Patrimonio Cultural (IIPC-TAREA-EAyP-UNSAM), Buenos Aires, Argentina.

* Autor correspondiente, cristianlopezrey@gmail.com

Resumen

Entre las muchas aplicaciones con alto valor agregado de las nanocelulosas (materiales celulósicos con al menos una dimensión en la nanoescala, -es decir entre 1 y 100 nm-, que pueden obtenerse a partir de la celulosa de origen vegetal o por síntesis microbiana [1-2]) y puntualmente de la nanocelulosa bacteriana (BNC) que se describen en la bibliografía reciente, en los últimos años se detecta una incipiente valorización de estos materiales para la producción de papeles especiales aptos para conservación. Específicamente, esto se ha plasmado en algunos trabajos iniciales publicados por grupos interdisciplinarios de Francia, España y Alemania integrados por ingenieros especialistas en celulosa y papel y restauradores de obra gráfica [3-4-5]. Dada su elevada resistencia mecánica, gran transparencia, alta pureza y compatibilidad con los soportes celulósicos a restaurar, la BNC es un material que ofrece una oportunidad concreta de ser utilizado en el campo de la conservación de documentos en papel, teniendo la potencialidad de sustituir los insumos costosos que actualmente se importan con este fin, como es el caso del reconocido papel Japón.

En este trabajo se presentan resultados de la producción y caracterización de nanopapeles en base a BNC con o sin adición de carboximetilcelulosa (CMC, 15% en peso). Puntualmente, se estudian las propiedades mecánicas en modo tracción, la transparencia y la morfología de las películas. Los resultados obtenidos se comparan con los correspondientes al papel Japón Tengujo de fibra de Kozo de 5 g/m² de uso común en restauración de papeles deteriorados.

Mientras que el papel Japón muestra una estructura abierta conformada por fibras con anchos en el orden de 20 µm, los nanopapeles muestran estructuras mucho más compactas en las que se entrelazan las nanocintas de BNC con anchos entre 30 y 50 nm. Se observó que el agregado de CMC llena el espacio entre las nanofibrillas y las recubre, generando películas más homogéneas.

Por otro lado, los nanopapeles en base a BNC se destacan frente al papel Japón convencional por su elevada transparencia, en especial aquellos aditivados con CMC. En cuanto a sus propiedades mecánicas en tracción los nanopapeles en base a BNC con o sin agregado de CMC mostraron valores de módulo de Young (E) en torno a los 6.4 (±0.8) GPa, resistencias a la tracción (σ) entre 55 (±11) y 68 (±12) MPa y porcentajes de elongación a la rotura (ε) del 2.0 (±0.5) %; valores todos muy superiores a los exhibidos por el papel Japón (en la dirección de la fibra: E= 0.9 (±0.1) GPa, σ=4.2 (±0.3) MPa, ε=1.00 (±0.04)%; en dirección perpendicular de la fibra: E= 0.13 (±0.02) GPa, σ=1.0 (±0.1) MPa, ε=1.2 (±0.3) %).

En general, los nanopapeles obtenidos a partir de BNC con y sin agregado de CMC se distinguen como promisorios para su utilización en la conservación y la restauración de diferentes tipos de papeles deteriorados.

Referencias

- (1) International Organization for Standardization. (2017). *Nanotechnologies – Standard terms and their definition for cellulose nanomaterial*. (ISO/TS 20477:2017(E)).
- (2) Dufresne, A. (2012). *Nanocellulose: From nature to high performance tailored materials*. de Gruyter.
- (3) Dreyfuss-Deseigne, R. (2017). Nanocellulose Films in Art Conservation: A New and Promising Mending Material for Translucent Paper Objects. *Journal of Paper Conservation*, 18(1), 18-29. <https://doi.org/10.1080/18680860.2017.1334422>
- (4) Santos de Dios, S. M. (2015). *Aplicación de la celulosa bacteriana a la restauración del patrimonio bibliográfico y documental en papel* [Tesis doctoral]. E.T.S.I. Montes (UPM).
- (5) Völkel, L., Ahn, K., Hähner, U., Gindl-Altmutter, W., y Potthast, A. (2017). Nano meets the sheet: Adhesive-free application of nanocellulosic suspensions in paper conservation. *Heritage Science*, 5(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s40494-017-0134-5>

Purificación de proteínas utilizando matrices de intercambio iónico encapsuladas en dispositivos de microfluídica del tipo lab-on-a chip

Martínez Ceron, MC^{1,2,3}; Rosero, G⁴; Lettieri, G¹; Camperi, SA^{3,5}; Lerner, B^{1,4*}; Pérez, MS^{1,4*}

¹Universidad de Buenos Aires, Instituto de Ingeniería Biomédica, Paseo Colón 850, C1428EGA, CABA, Argentina

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Godoy Cruz 2290, C1425FQA, CABA, Argentina

³Cátedra de Biotecnología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, 6to piso, C1113AAD, CABA, Argentina

⁴Universidad Tecnológica Nacional, Centro IREN, París 532, B1706EAH Haedo, Buenos Aires, Argentina

⁵Instituto de Nanobiotecnología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA-CONICET, Junín 956, 6to piso, C1113AAD, CABA, Argentina

*betianalerner@gmail.com; max@fullgen.com.ar

RESUMEN

El auge de la nanotecnología y la microfluídica con la utilización de nuevos materiales como el polidimetilsiloxano (PDMS) han permitido la fabricación de microdispositivos que integran múltiples ensayos en un solo dispositivo del tipo Lab-on-a-chip. Dentro de los dispositivos de microfluídica se pueden integrar varias operaciones de laboratorio tales como inyección de muestras y reactivos, mezclado, incubación, aislamiento, etc. Básicamente, éstos consisten en una red de microcanales que incorpora diferentes secciones, cámaras, columnas y reservorios. Todos los componentes se integran en una placa de vidrio o material polimérico, con el formato de un portaobjetos de laboratorio. A su vez, esta metodología puede ser fácilmente escalable aumentando en el largo y el ancho en la medida que se conserven la resolución de fluidica en el rango de la microescala. El flujo a través de los microcanales se establece aplicando presión o campos eléctricos. Los sistemas de microfluídica aplicados a la purificación de proteínas permiten separar biomoléculas en forma continua integrando las etapas de adsorción, elución, monitoreo, recolección de muestras de forma automatizable utilizando dispositivos que ocupan menos espacio que los sistemas clásicos. A su vez presenta la posibilidad de incluir dentro de ellos reservorios con matrices cromatográficas como ser de intercambio iónico, interacción hidrofóbica o de afinidad.

Las matrices POROSTM tienen una mejor transferencia de masa y resolución basadas en poros más grandes (mejora la perfusión), un diámetro de poro mayor y un tamaño de partículas más pequeño que las matrices de agarosa. Con esto se busca forzar el ingreso de las proteínas por los poros lo que permitirá que puedan interactuar con los ligandos unidos a las bolillas de matriz dentro de los reservorios del chip.

El objetivo del trabajo fue comparar el desempeño de estas matrices en un sistema de microfluídica versus los sistemas tradicionales en columna cromatográficas. Para ello se utilizó una proteína modelo (seroalbúmina bovina) y la matriz POROSTM 50D (un intercambiador de aniones débil) y se ensayaron diferentes condiciones de trabajo (buffer de adsorción, buffer de elución, flujo, etc.) tanto en columna como en chip. Para comparar dichos resultados se utilizaron parámetros de desempeño tales como rendimiento, pureza, etc.

“Una estrategia bionanotecnológica para favorecer la neuroregeneración: células multipotentes transfectadas con nanocápsulas de PLGA y cargadas con nanopartículas de óxido de hierro”

David Donalisio^{1,2}, Patricia Setton-Avrui^{1,2} y Marcela Fernández van Raap^{3,4}

1. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Química Biológica. Cátedra de Química Biológica Patológica. Junín 956, Buenos Aires, Argentina.

2. Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQUIFIB-CONICET-UBA). Junín 956, Buenos Aires, Argentina.

3. Instituto de Física La Plata (IFLP – CONICET), Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, Diagonal 113 y 64SN, 1900, La Plata, Argentina.

4. Laboratorio de Biotecnología, Universidad ORT Uruguay, Mercedes 1237, 11100, Montevideo, Uruguay

Email: daviddonalisio@gmail.com

La nanotecnología es un campo en crecimiento acelerado que desarrolla materiales, estructuras, dispositivos y sistemas funcionales a través del control y ensamblado de la materia a la escala del nanómetro. Para este fin, aplica nuevos conceptos y propiedades (físicas, químicas, biológicas, mecánicas y eléctricas) que surgen como consecuencia de esa escala tan reducida.

Las neuropatías periféricas por compresión o trauma son eventos de alta frecuencia, comparables en prevalencia al accidente cerebrovascular y la enfermedad de Alzheimer. Nuestro grupo se encuentra abocado al desarrollo de nuevas estrategias para promover la regeneración de los nervios periféricos desde un punto de vista morfológico y funcional, y en lograr una mejor comprensión de los procesos bioquímicos que ocurren durante este paso crítico. Como modelo de lesión periférica traumática, utilizamos un modelo de degeneración Walleriana reversible, promovido por compresión del nervio ciático, en ratas adultas. Como estrategia bionanotecnológica utilizamos el trasplante autólogo de células mononucleares de médula ósea (CMMO) transfectadas y asistido mediante el direccionamiento magnético. Resultados previos de nuestro grupo demuestran que las CMMO trasplantadas sistémicamente migran espontáneamente hacia el sitio de la lesión y promueven su regeneración (Usach et al. *Transplantation*, 101(7):1573-1586, 2017). En este mismo modelo demostramos que células mesenquimales de tejido adiposo cargadas con nanopartículas superparamagnéticas (NPM) de Fe_3O_4 recubiertas con ácido cítrico, son eficientemente direccionadas magnéticamente hacia el nervio lesionado optimizando el reclutamiento de células y aumentando su efecto neuroregenerativo (Soto et al. *Acta Biomater.* 130: 234–247, 2021). Por otro lado, con el objeto de generar un agente de transfección no viral, hemos sintetizado nanocápsulas de PLGA funcionalizadas con el polímero etilenimida (PEI) y ADN adsorbido en su superficie (Donalisio, tesis de grado).

Nuestro nuevo enfoque consiste en la generación de una nanoplataforma híbrida que incluya CMMO, NPMs y nanocápsulas de PLGA funcionalizadas con PEI y ARNm de los factores tróficos involucrados en el proceso de neuroregeneración (NGF, IGF-1, BDNF, GDNF o CNTF). Esta nanoplataforma será una herramienta útil para estudiar y comprender mejor los procesos involucrados en la regeneración de nervios periféricos, así como la posibilidad de desarrollar estrategias experimentales con aproximaciones terapéuticas.

Inclusión de nanotransportadores lipídicos cargados con Clotrimazol en membranas de celulosa bacteriana como nuevo biomaterial para el tratamiento de micosis superficiales

Florencia Ladetto^{1,2}, Manuel Horue¹, María Luján Cuestas², German A. Islan¹, Guillermo R. Castro^{3,4}

¹ Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET (CCT La Plata), Calle 47 y 115, B1900AJL La Plata, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires. CONICET. Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPaM). Buenos Aires, Argentina.

³ Max Planck Laboratory for Structural Biology, Chemistry and Molecular Biophysics of Rosario (MPLbioR, UNR-MPIbpC). Partner Laboratory of the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry (MPIbpC, MPG). Centro de Estudios Interdisciplinarios (CEI), Universidad Nacional de Rosario, Maipú 1065, S2000 Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁴ Nanomedicine Research Unit (Nanomed), Federal University of ABC (UFABC), Santo André, SP, Brazil.

Email: mfloencialadetto@gmail.com

Los azoles son moléculas heterocíclicas con importantes propiedades antifúngicas. Dentro de este grupo, el clotrimazol es uno de los azoles más utilizados para el tratamiento de micosis superficiales como candidiasis y dermatofitosis. Sin embargo, la administración de azoles a menudo suele presentar problemas de absorción y biodisponibilidad, debido al gran carácter lipofílico de estas moléculas. Sumado a esto, en general su administración implica elevadas dosis, tratamientos prolongados y alta toxicidad. Por ello, se propone el uso de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) para su vehiculización, y su incorporación a membranas de celulosa bacteriana (CB) para su aplicación y liberación controlada. En el presente trabajo, el clotrimazol se encapsuló en diferentes nanotransportadores lipídicos (NTL) compuestos por cetil palmitato mediante el método de ultrasonificación, utilizando poloxamer 188 como surfactante, obteniendo formulaciones estables con elevadas eficiencias de encapsulación (EE (%)>90%). A continuación, se realizaron ensayos de saturación de carga, utilizando dos tipos de aceites neutros (Crodamol™ GTCC-LQ y ácido oleico, intentando aumentar la eficiencia de encapsulación y la capacidad de carga de las nanopartículas, con el objetivo de alcanzar dosis terapéuticas (≈10mg/mL). Se observó que el aumento en la solubilidad del fármaco en el aceite utilizado como lípido líquido estructurante permite aumentar la capacidad de carga del sistema, alcanzando valores de hasta 5 mg/mL. Considerando estos resultados, se evaluó el uso de aceites esenciales que además de mejorar la capacidad de carga mediante un aumento en la solubilidad de la droga, puedan potenciar el efecto antifúngico del azol y presenten además actividad antibacteriana. Para ello, se realizó una evaluación *in vitro* de la actividad antifúngica de diferentes aceites esenciales mediante ensayos de difusión en agar contra cepas de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*. Debido a sus elevadas actividades, se seleccionaron los aceites esenciales Geraniol y Eugenol, los cuales también demostraron actividad antibacteriana *in vitro* frente a bacterias tanto Gram positivas (*Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus*) como Gram negativas (*Escherichia coli* y *P. aeruginosa*). Luego, se utilizaron las NPs para la modificación de membranas de CB producidas por la cepa *Komagataeibacter xylinus* cultivadas a 30°C por 72h. La incorporación de los NTLs sobre las membranas se llevó a cabo por agitación durante 24 a baja temperatura (≈5°C) h. La actividad antifúngica *in vitro* de todas las formulaciones sintetizadas fue demostrada mediante la observación de halos de inhibición y/o inhibición de la esporulación en ensayos de difusión en agar, tanto frente a levaduras (*C. albicans* y *C. krusei*) como con hongos filamentosos (*A. fumigatus* y diferentes dermatofitos como *Trichopyton tonsurans*, *T. rubrum* y *Microsporium canis*) en medio Mueller-Hinton tras 24 y 48. El uso de los aceites esenciales, además de incorporar actividad antibacteriana al sistema, demostró un efecto sinérgico con el clotrimazol, observándose efectos similares para la mitad de concentración de azol utilizada. Estos resultados permitirían bajar la dosis terapéutica de los azoles, reduciendo así sus efectos secundarios, mientras que el uso de CB como matriz de soporte contribuiría a un sistema de fácil aplicación para lograr una liberación controlada de elevadas cantidades de fármaco, como las utilizadas para tratar este tipo de infecciones.

Evaluación de la capacidad neutralizante de nanomicelas de soluplus® asociadas a igg o fragmentos fab sobre la citotoxicidad de la toxina shiga tipo 2

GIRÓN Daniel¹, GOMEZ Fernando¹, AMARAL María Marta¹, LUZ Daniela³, ENRIQUE Izabella³, IBARRA Cristina¹, PIAZZA Roxane³, CHIAPPETTA Diego², MORETTON Marcela², SACERDOTI Flavia¹.

1. Laboratorio de Fisiopatogenia, Departamento de Fisiología, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO Houssay-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

2. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Tecnología Farmacéutica I, Buenos Aires, Argentina. UBA-CONICET.

3. Laboratorio de Bacteriología, Instituto Butantan, San Pablo, Brasil.

cgiron@fmed.uba.ar

La toxina Shiga tipo 2 (Stx2) es el principal factor de virulencia de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC) y es responsable de desencadenar el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH). Dado que el SUH aún no dispone de un tratamiento específico, proponemos que nanomicelas (NM) acopladas a anticuerpos, pueden ser una buena herramienta como tratamiento preventivo al aumentar la biodisponibilidad y reducir la degradación sistémica del componente bioactivo. El objetivo de este trabajo fue desarrollar y caracterizar NM de Soluplus® acopladas a IgG o fragmentos Fab recombinantes contra la toxina Shiga tipo 2 (Stx2) y comparar su capacidad neutralizante de la toxina in vitro. Las IgG anti Stx2 (IgG-Stx2) se purificaron de calostro bovino hiperinmune y los fragmentos Fab (Fab-Stx2) específicos se obtuvieron por tecnología phage display y se purificaron por columna de afinidad. Las NM de Soluplus® se prepararon al 5% en PBS 1X en agitación por 24 h a temperatura ambiente. El acoplamiento a las NM con las IgG (NM-IgG-Stx2 o NM-IgG-Control) o Fab (NM-Fab-Stx2) se realizó agregando los anticuerpos en las relaciones molares de 1:100 (NM:IgG) y 1:240 (NM:Fab) con agitación vigorosa. Además, se caracterizó la morfología y el diámetro hidrodinámico de las NM con y sin anticuerpos mediante microscopía electrónica de transmisión (MET) y dispersión de luz dinámica (DLS). Para los ensayos de neutralización de Stx2 se realizaron diluciones seriadas al medio de las NM-IgG-Control, NM-IgG-Stx2, NM-Fab-Stx2, IgG-Stx2 y Fab-Stx2 en medio de cultivo (MEM) donde se coincubaron con una CD50 de 4ng/ml de Stx2 por 30 minutos. Luego, la mezcla se colocó sobre células Vero por 72 hs y finalmente se calculó el % de viabilidad celular con resazurina. Los análisis de MET mostraron una morfología circular en las NM con un diámetro aproximado de 100 nm, cuyo tamaño y morfología se conservaron luego de su asociación con las IgG. Mediante la técnica de DLS se observó un diámetro hidrodinámico sin diferencias estadísticas significativas entre las NM y las NM-IgG-Stx2, NM-IgG-Control y NM-Fab-Stx2 ($71,30 \pm 2,10$; $92,38 \pm 18,51$; $111,8 \pm 32,49$; $115,7 \pm 56,00$ respectivamente), demostrando un buen acople entre las NM y los anticuerpos. Las NM no mostraron citotoxicidad a ninguna de las diluciones utilizadas sobre las células Vero. Por otra parte, las NM-IgG-Stx2 mantuvieron la capacidad neutralizante de manera dosis dependiente sobre Stx2 con respecto a IgG-Stx2 (ANOVA, $p > 0,05$). Por otro lado, las células Vero tratadas con las NM-Fab-Stx2 tuvieron una viabilidad menor (una diferencia de viabilidad en promedio 24% considerando todas las diluciones realizadas, ANOVA, $p < 0,05$) con respecto a las tratadas con Fab-Stx2. Los resultados obtenidos muestran que la asociación de las NM de Soluplus® con las IgG bovinas mantiene la propiedad de neutralización de los anticuerpos contra Stx2. Sin embargo, al acoplar las NM Soluplus® a los fragmentos de Fab no se conservaron al 100% sus propiedades neutralizantes contra la toxina. Esto abre la perspectiva de continuar el estudio hacia una mejora en el entendimiento de la asociación de los anticuerpos a las NM de Soluplus®.

Palabras Clave: Nanomicelas, toxina Shiga tipo 2, Síndrome Urémico Hemolítico, Tratamiento.

Efecto de un compósito de sílica y biopolímeros mucoadhesivos con extracto de *Larrea divaricata* en el desarrollo de la enfermedad periodontal experimental

Inés Alvarez Echazú³, Maria Eugenia Antona¹, Elisa Vanesa Macri¹, Gastón Troncoso²,
^{4,5}Claudia Anesini, ^{4,5}María Rosario Alonso, Oriana Perna³, Juan Galdopórpura³, Gisela
 Alvarez^{3,4}, Martin Desimone^{3,4}.

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Odontología, Cátedra de Bioquímica General y Bucal

²Universidad de Buenos Aires, Facultad de Odontología, Cátedra de Fisiología

³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Química Analítica Instrumental

⁴Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA). Buenos Aires, Argentina.

⁵Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

La periodontitis (P) es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a una disbiosis bacteriana y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de inserción dentario. Es sabido que el aumento de las EROS (especies reactivas del oxígeno) se relaciona con el establecimiento y progresión de la enfermedad, encontrándose niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo en saliva, líquido gingival y plasma de pacientes con periodontitis.

Se ha descrito una relación positiva entre la salud periodontal y la toma de antioxidantes naturales.

Larrea divaricata es una planta autóctona de América del Sur con reportada actividad antioxidante y antiinflamatoria, lo que le atribuye un potencial uso en la terapéutica de enfermedades gingivoperiodontales

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de un compósito, constituido por nanopartículas de sílica, carboximetilcelulosa y quitosano cargado con un extracto acuoso de *Larrea divaricata*, en el aparato de inserción dentario de un modelo murino de P. Se caracterizó el compósito constituido por sílica y biopolímeros mucoadhesivos por microscopía de barrido electrónico (SEM) y espectroscopía FT-IR. Ambas técnicas revelaron la presencia de nanopartículas de sílica en la matriz polimérica de quitosano y carboximetilcelulosa. Además, por espectroscopía Raman se caracterizó el extracto de *Larrea divaricata*.

Para ello se utilizaron ratas wistar adultas macho (n=16) divididas en cuatro grupos: C (control), P (periodontitis), PB (periodontitis+ gel blanco), PL (periodontitis + gel *Larrea divaricata* 2,9 mg). En los grupos P, PB y PL se indujo P por ligadura de ambos primeros molares inferiores. Los grupos PB y PL recibieron gel cada 48 h, en la encía de los molares inferiores, durante 1 semana. Luego de la eutanasia, se extrajeron ambas encías y se resecaron los maxilares para su posterior estudio. En tejido gingival, se estudiaron los siguientes marcadores de estrés oxidativo, actividad superóxido dismutasa (SOD), radical aniónsuperóxido (O₂⁻); malondialdehído (MDA) y actividad peroxidasa (Px). En los maxilares, se evaluó el desarrollo de P a través de parámetros morfométricos. Para el análisis estadístico se utilizó ANOVA + Tukey (p<0.05).

El modelo experimental fue validado por los resultados morfométricos (p<0.01). Dentro de los grupos con P, los compósitos cargados con extracto de *Larrea divaricata* lograron disminuir la producción de anión superóxido y la lipoperoxidación. Estos efectos se correlacionaron con el aumento significativo de la actividad SOD y de la actividad peroxidasa(p<0.01).

Este estudio preliminar, a corto plazo, ha demostrado que el extracto de *Larrea divaricata* logró atenuar el daño oxidativo que sufren los tejidos blandos en el aparato de inserción durante el desarrollo de la periodontitis. Estudios a mayores tiempos experimentales serían recomendables para conocer en más detalle el efecto de los compósitos "in vivo".

Desarrollo de biotintas para Bioimpresión 3D

Pablo Edmundo Antezana ¹, Sofia Municoy ¹, Gorka Orive², Martin Federico Desimone ¹.

¹Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, Buenos Aires 1113, Argentina.² NanoBioCel Group, Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Spain

Email: Pablo.e.antezana@gmail.com

Resumen

La bioimpresión 3D de tejidos es una técnica de fabricación aditiva utilizada para crear estructuras 3D biocompatibles que imitan los sistemas naturales a través de un diseño hecho por computadora. A diferencia de los métodos tradicionales de regeneración de la piel, los reemplazos dérmicos bioimpresos en tres dimensiones son superiores en la automatización y normalización para usos clínicos y la precisión en la incorporación de células vivas, factores de crecimiento y otras biomoléculas. Últimamente ha habido mucho interés en el desarrollo de hidrogeles que combinen polisacáridos naturales (p. ej., alginato) y proteínas (p. ej., gelatina).

El objetivo en este trabajo es lograr el desarrollo de una nueva biotinta para bioimprimir andamios que contengan bioactivos.

Se estudiaron diferentes proporciones de alginato y gelatina: Biotinta A (BA) y Biotinta B (BB). Las biotintas se imprimieron utilizando una bioimpresora 3D basada en extrusión Bio X de Cellink (San Carlos, Estados Unidos). Se imprimieron andamios en forma de rejilla cuadradas de 20 mm x 20 mm a través de una boquilla cónica de 27 G. Los parámetros de impresión se establecieron en función de la biotinta. Se trabajó con el software Heart OSTM, para la impresión; y para el diseño del modelo se usó el programa Visor OBJ. Los andamios bioimpresos fueron entrecruzados con CaCl_2 100 mM. El entrecruzamiento permite una mejora en la estructura del andamio, dando lugar a disminuir su degradabilidad y mejorando su estabilidad.

El siguiente paso fue estudiar la estructura de los andamios a través de SEM. Al estudiar los andamios impresos con la Biotinta A se observa una estructura compacta, pero a la vez altamente porosa. Al analizar diferentes zonas del andamio se puede apreciar diversidad en el tamaño de los poros. Algunas zonas presentaron un tamaño promedio de los poros de $44 \pm 4 \mu\text{m}$. La rugosidad y la porosidad de las paredes del andamio obtenidas es beneficiosa para la adhesión y proliferación celular en condiciones *in vivo* al mejorar las tasas de difusión hacia y desde el andamio.

Al analizar la Biotinta B por SEM, se observó una superficie más compacta y lisa en la cual su porosidad se podía apreciar al hacer un corte trasversal. Se determinó el tamaño de estos poros, confirmando que se trata de un material de elevada porosidad con un tamaño de poro promedio de $15,0 \pm 2,3 \mu\text{m}$.

Al momento de planificar una aplicación de los andamios resulta atractiva la idea de aprovechar su porosidad para cargar principios activos y dar lugar a un producto que ofrezca múltiples funciones. Es por esto, que se decidió estudiar la capacidad de absorción de los andamios.

El estudio de la absorción de los andamios preparados mediante la Biotinta A y la Biotinta B se llevó a cabo utilizando PBS como solución a absorber, ya que es un buffer ampliamente utilizado para diversos ensayos biológicos.

Se determinó que para el andamio producido por la Biotinta A su capacidad de absorción fue del 73% y para el caso de la Biotinta B fue del 74%. Esto demuestra la gran capacidad de los andamios de poder incorporar soluciones acuosas en su estructura.

En base a las características observadas las biotintas desarrolladas presentan gran potencial para impresión 3D de andamios tisulares.

Micronanomotores Janus basados en Alginato y Catalasa obtenidos mediante Microfluídica

Gonzalez, Ana Belén¹; Municoy, Sofia¹; Mercuri, Magalí; Berli, Claudio; Desimone, Martín Federico¹; Bellino, Martín Gonzalo².

¹ Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA-CONICET).

² Instituto de Nanociencia y Nanotecnología (INN-CONICET).

E-mails:

anaa.gonzalez@gmail.com; smunicoy@gmail.com; mbellino@cnea.gov.ar; martinfdesimone@gmail.com

Resumen

Los micronanomotores (MNMs) se definen como estructuras miniaturizadas que convierten diferentes tipos de energía en trabajo mecánico que impulsa el movimiento de estos. Los MNMs pueden ser propulsados mediante luz, ultrasonido, campos magnéticos, y reacciones químicas catalizadas por enzimas, entre otros. Las enzimas son biocatalizadores que poseen alta especificidad y eficiencia. Estas son biocompatibles y generan energía mecánica a partir de energía química, siendo ampliamente utilizadas en MNMs para aplicaciones biomédicas. Los MNMs alimentados por enzimas (EMNMs) se obtienen a partir de inmovilizar los biocatalizadores sobre diferentes tipos de MNMs. Entre las enzimas más utilizadas se pueden mencionar glucosa oxidasa, ureasa y catalasa (CAT). La CAT cataliza la descomposición de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) convirtiéndolo en H_2O y O_2 gaseoso. De esta manera, los MNMs que contienen enzimas CAT tienen la capacidad de autopropulsarse cuando son expuestos a un medio de H_2O_2 , gracias a la generación de burbujas. Entre los distintos métodos de obtención de los EMNMs se pueden mencionar desde complejas síntesis químicas hasta el uso de dispositivos de microfluídica. El uso de chips de microfluídica proveen un método sencillo, de fácil montaje y a través del seteo de los parámetros de flujo idóneos, se pueden obtener EMNMs con tamaños y morfologías controladas. Una de las ventajas por las cuales se elige utilizar estos chips es poder obtener estructuras con morfologías irregulares, como por ejemplo partículas Janus, que poseen una mitad de su estructura diferente a la otra mitad. En este sentido, incorporando la enzima en sólo una de estas dos mitades, es posible generar un movimiento que permite propulsar los EMNMs. Por otra parte, las matrices de los EMNMs pueden prepararse a partir de diferentes materiales, entre ellos, los polímeros biocompatibles como el alginato (ALG) resultan excelentes candidatos. Con el objeto entonces de desarrollar EMNMs biocompatibles, se propuso utilizar un chip de microfluídica para obtener partículas Janus de ALG y ALG/CAT que tengan la capacidad de autopropulsarse en un medio con H_2O_2 . Como resultados preliminares, se logró incorporar CAT dentro de partículas de ALG, obteniendo EMNMs con una morfología esférica observada mediante microscopía de fluorescencia. Además, se estudió el movimiento de los EMNMs en un medio de H_2O_2 de diferente concentración, de 5 mM y 10 mM. Como resultado, se observó que los EMNMs tuvieron la capacidad de autopropulsarse a través de la liberación de burbujas y que la velocidad de movimiento varió con la concentración de peróxido de hidrógeno. Se espera continuar con el estudio de estos sistemas para su futura aplicación en el transporte de diversos principios activos.

Nanopartículas de Oro y Células Madre Neurales: Efecto sobre la viabilidad, proliferación, migración y diferenciación

Byrne, Agustin Jesus^(1,2); Molinari, Yamila Azul^(1,2); Pérez, María Julia^(1,2); Glisoni Romina^(5,6); Lázaro Martínez, Juan Manuel^(3,4), Franco, Paula Gabriela^{(1,2)*}

⁽¹⁾ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Química Biológica. Buenos Aires, Argentina

⁽²⁾ CONICET- Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas (IQUIFIB). Buenos Aires, Argentina.

⁽³⁾ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Ciencias Químicas. Buenos Aires, Argentina

⁽⁴⁾ CONICET- Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA). Buenos Aires, Argentina

⁽⁵⁾ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Tecnología Farmacéutica, Buenos Aires, Argentina

⁽⁶⁾ CONICET- Universidad de Buenos Aires. Instituto de Nanobiotecnología (NANOBIOTEC). Buenos Aires, Argentina.

*Correo electrónico: pgfranco@ffyb.uba.ar

La Nanobiotecnología representa una herramienta prometedora para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que promuevan los mecanismos regenerativos. En los últimos años, el uso de las nanopartículas de oro se ha extendido en diferentes modelos debido a su excelente biocompatibilidad, su fácil obtención, su posible funcionalización o acoplamiento a otras moléculas y su capacidad de inducir la diferenciación de varios tipos celulares.

En el sistema nervioso central, las células madre y progenitores neurales (CMN/CPN) de la zona subventricular tienen la capacidad de generar los diferentes linajes neurales, tanto durante la organogénesis como en el tejido adulto. El cultivo primario de estas células en forma de neuroesferas (NE) puede utilizarse como un modelo in vitro que permite reproducir diferentes mecanismos celulares involucrados en los procesos regenerativos del cerebro. Dependiendo de las condiciones del medio de cultivo, las CMN/CPN pueden mantenerse en su estado indiferenciado y proliferante o puede estimularse su diferenciación a los distintos linajes neurales maduros.

La búsqueda de nuevas terapias que estimulen la generación de células diferenciadas a partir de las CMN/CPN es actualmente un campo en amplio desarrollo para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

En este trabajo se sintetizaron nanopartículas de oro coloidales estabilizadas con polímeros sintéticos de Polietilénimina (GNP), con un radio hidrodinámico de aproximadamente 55 nm, con el objetivo de evaluar su efecto sobre la viabilidad, la proliferación, la migración y la diferenciación celular en cultivos de NE. Mediante un ensayo de MTT se observó que la viabilidad celular se mantuvo por encima de un 70% hasta dosis de 10 ppm de GNP. La incorporación de bromodeoxiuridina en los cultivos de NE mostró una inhibición significativa de la proliferación celular a partir de 10 ppm de GNP y una reducción en el número de células madre neurales SOX2⁺. A su vez, se observaron cambios en los patrones de migración celular en respuesta al tratamiento, indicando la inhibición de la migración de progenitores de una forma dosis dependiente.

El tratamiento de los cultivos de NE con GNP promovió la diferenciación de las CMN/CPN al linaje oligodendrogliol, mostrando un aumento del número de los oligodendrocitos maduros MBP⁺ en todas las dosis ensayadas, así como también de su complejidad morfológica.

Nuestros resultados muestran que las nanopartículas sintetizadas presentan una baja toxicidad sobre las CMN/CPN en cultivo, disminuyen la proliferación de las CMN/CPN y de forma similar a lo que sucede en otros tejidos promueven la diferenciación celular, en este caso, al linaje oligodendrogliol. Por lo tanto, esto sugiere su posible aplicación en el desarrollo de terapias de regeneración oligodendrogliol en patologías desmielinizantes.

FNBT 2022

FRONTERAS EN NANOBIOTECNOLOGÍA III

WORKSHOP INTERNACIONAL / 20 AL 22 DE JULIO DE 2022

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES



INN CNEA-CONICET
Instituto de Nanotecnología y Nanotecnología



Agencia I+D+i
Agencia Nacional de Promoción
de la Investigación, el Desarrollo
Tecnológico y la Innovación

FONCYT
Fondo para la Investigación
Científica y Tecnológica

MERCK



Instituto de
Nanosistemas
INS_UNSAM



Escuela de Bio
y Nanotecnologías
EByN_UNSAM