

Curso de Doctorado de formación específica – FCQ-UNC, FCEfyN-UNC

## **AVANCES EN NANO(BIO)MATERIALES Y SU APLICACIÓN EN BIOMEDICINA**

**OBJETIVO.** Desarrollar y profundizar en los avances relacionados a la nanotecnología, sus nuevas herramientas y técnicas de síntesis y caracterización con énfasis en las aplicaciones en los campos de la biomedicina.

**DIRECTORAS:** Dra. Paulina L. Páez - Dra. María Gabriela Paraje

**COORDINADOR:** Dr. Santiago Gómez-Ruiz

### **DIRIGIDO A:**

Graduados que posean conocimientos básicos en farmacia, química, bioquímica, biología y ciencias de materiales. En particular, para estudiantes de carrera de Doctorado, Maestrías y egresados de carreras afines. En este curso se desarrollarán actividades teóricas y prácticas relacionadas a los diferentes temas que se dictarán durante el transcurso del mismo.

### **DOCENTES**

**Dra. Paulina L. Páez.** FCQ-UNC, UNITEFA-CONICET

**Dra. María Gabriela Paraje.** FCEfyN-UNC, IMBIV-CONICET

**Dra. Gabriela Lacconi.** FCQ-UNC, INFIQC-CONICET

**Dra. Noelia Bajales Luna.** FAMAf-UNC, IFEG-CONICET

**Dr. Luis Pérez.** FCQ-UNC, INFIQC-CONICET

**Dra. María Gabriela Ortega.** FCQ-UNC, IMBIV-CONICET

**Dr. Pablo Dalmasso.** UTN-Córdoba, CITSE-CONICET

**Dr. Axel Hollman.** UNSE, CITSE-CONICET

**Dra. Natalia Guiñazú.** Universidad Nacional del Comahue, CITAAC-CONICET

**Dra. Laura Comini.** FCQ-UNC, IMBIV-CONICET

**Dr. Santiago Gómez-Ruiz.** Universidad Rey Juan Carlos, España.

**ACTIVIDAD PRÁCTICA.** Dr. Luis Pérez, Dra. Pamela Bustos, Dra. Mariana Peralta, Dr. Santiago Gómez-Ruiz, Dra. María Gabriela Paraje, Dra. Paulina L. Páez.

## **PROGRAMA**

### **MODULO 1: BIOSÍNTESIS Y APLICACIONES MICROBIOLÓGICAS**

**Dra. Paulina L. Páez.** FCQ-UNC, UNITEFA-CONICET

Síntesis “*green*” de nanopartículas metálicas a partir de microorganismos procariotas, intracelular y extracelular. Actividad antimicrobiana. Mecanismos de acción propuestos. Interacción con macromoléculas (lípidos, ADN, proteínas), cambios en el potencial de membrana. Sistemas de defensas antioxidantes. Agentes estabilizantes. Aplicaciones en biomedicina. Participación del estrés oxidativo y nitrosativo. 4 h

**Dra. María Gabriela Paraje.** FCEFyN-UNC, IMBIV-CONICET

Impacto de las técnicas de micro-nanofabricación en biofilms. Definición de biofilms e importancia de su estudio. Estructura de los biofilms. Etapas en el desarrollo del biofilm. Comunicación célula-célula. Influencia de las características fisicoquímicas del sustrato en la adhesión microbiana. Resistencia vs. Persistencia. Nuevas estrategias para erradicación. Perspectivas futuras. 4 h

### **MODULO 2: SINTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES FUNCIONALIZADOS**

**Dr. Santiago Gómez-Ruiz.** Universidad Rey Juan Carlos, España.

En la primera parte de este módulo se llevará a cabo un breve repaso sobre las técnicas más utilizadas para una caracterización integral de materiales nanoestructurados funcionalizados. Posteriormente se describirán métodos sintéticos de nanosistemas basados en sílices porosas y otros materiales cerámicos funcionalizados con metalofármacos o sílice nanoestructuradas porosas y otros materiales cerámicos funcionalizadas con productos naturales que actúan como sistemas clásicos o no clásicos de entrega controlada de fármacos dependiendo de la estructura. El módulo también incidirá brevemente sobre las propiedades citotóxicas y el mecanismo de acción e influencia de las propiedades de los materiales en la actividad biológica de los mismos, con especial atención a sistemas con aplicaciones anticancerosas o angiogénicas. 4 h

### **MODULO 3: CARACTERIZACION FISICO-QUIMICA**

**Dra. Gabriela Lacconi.** FCQ-UNC, INFIQC-CONICET

Fundamentos de espectroscopia vibracional Raman. Características de mediciones en volumen y sobre superficies. Microscopía óptica integrada con el espectrómetro Raman. Nanopartículas y superficies como sustratos activos SERS (del inglés: Surface Enhancement of Raman Scattering). Experimentos de Imagen y AFM Raman en sistemas biológicos. Ejemplos y aplicaciones en nanobiomedicina.

**Dra. Noelia Bajales Luna.** FAMAFA-UNC, IFEG-CONICET

Microscopía de sonda de barrido (SPM). Conceptos generales. Microscopía de Fuerza atómica (AFM). Modos de operación: contacto, intermitente y no-contacto. Resolución espacial y temporal. Dispositivos experimentales: sistema de detección, sensores de fuerza. Microscopía de efecto túnel. Ventajas y limitaciones. Análisis de imágenes de sistemas basados en el carbono. Ejemplos. Resolución de problemas. Aplicaciones en sistemas biológicos: desde moléculas aisladas a órganos. Mediciones de ADN y ARN: desafíos. La bionanoescala: entre virus y bacterias. Proteínas, células y órganos. Monitoreando la dinámica de proteínas. Determinación de las propiedades mecánicas de sistemas biológicos mediante AFM. 3 h

**Dr. Luis Pérez.** FCQ-UNC, INFIQC-CONICET

Principios de óptica física, límite de difracción, microscopias ópticas, fundamentos de microscopías de super-resolución de campo cercano (Tip Enhanced Raman Spectroscopy (TERS) y Scanning Near-field Optical Microscopy (SNOM) y campo lejano (Stochastic Optical Reconstruction Microscopy (STORM) y Stimulated Emission Depletion (STED) Microscopy), aplicaciones en biomedicina.

### **MODULO 4: BIOSINTESIS CON EXTRACTOS NATURALES**

**Dra. María Gabriela Ortega.** FCQ-UNC, IMBIV-CONICET

Actividad biológica de nanopartículas sintetizadas in vitro en función de los extractos naturales aplicados. Preparación de extractos de plantas. 3 h

**Dr. Pablo Dalmaso.** UTN-Córdoba, CITSE-CONICET

Biosíntesis de nanopartículas metálicas a partir de extractos acuosos de especies vegetales aromáticas. Caracterización mediante técnicas de espectroscopía UV-vis, espectroscopía de fluorescencia,

microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión (TEM), Dynamic Light Scattering (DLS) y espectroscopía de energía dispersiva (EES). 3 h

## **MODULO 5: MODELOS BIOLÓGICOS Y APLICACIONES EN BIOMEDICINA**

**Dr. Axel Hollman.** UNSE, CITSE-CONICET

Interacción de péptidos y nanopartículas con membranas modelo y bacterianas. Modelos de membrana lipídica (monocapas y liposomas), determinación de la interacción y afinidad de compuestos terapéuticos con modelos de membrana. Presión superficial, Potencial Zeta, Fluorescencia. Membrana y pared bacteriana, Potencial Zeta en bacterias Gram positivas y Gram negativas. 3 h

**Dra. Natalia Guiñazú.** Universidad Nacional del Comahue, CITAAC-CONICET

Evaluación de la toxicidad de los nanomateriales. Ensayos citotóxicos *in vitro* sobre diferentes líneas celulares. Estudios genéticos sobre efectos de los nanomateriales. Citotoxicidad y genotoxicidad de nanopartículas metálicas biosintetizadas. Métodos y protocolos. 3 h

**Dra. Laura Comini.** FCQ-UNC, IMBIV-CONICET

Nanopartículas con propiedades fotosensibilizantes. Procesos fotofísicos y fotoquímicos involucrados. Mecanismos de acción. Aplicaciones en terapia fotodinámica. 2 h

## **ACTIVIDAD PRÁCTICA**

Dr. Luis Pérez, Dra. Pamela Bustos, Dra. Mariana Peralta, Dr. Santiago Gómez-Ruiz, Dra. María Gabriela Paraje, Dra. Paulina L. Páez.

### **PARTE 1:**

Obtención de nanopartículas metálicas mediante diferentes técnicas de síntesis química y biológica. Caracterización mediante espectroscopía Uv-visible y microscopía electrónica de transmisión (TEM). 4 h

### **PARTE 2:**

Análisis de datos de las síntesis realizadas en la Parte 1 (espectro Uv-vis e imagen fotográfica TEM). 4 h

## COLABORADORES:

Farm. Melisa Quinteros, Lic. Viviana Cano Aristizábal, Farm. Silvana Ceballos, Biol. Ivana L.D. Galera, Lic. María Ángel Da Silva, Farm. Araceli Toranzo, Farm. María Gabriela Fabbiani, Farm. Daiana Urquiza, Farm. Mariano Pugliese.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Andrea Rónavári, Dávid Kovács, Nóra Igaz, Csaba Vágvölgyi, Imre Miklós Boros, Zoltán Kónya, Ilona Pfeiffer, Mónika Kiricsi. Biological activity of green-synthesized silver nanoparticles depends on the applied natural extracts: a comprehensive study. *International Journal of Nanomedicine* 2017;12 871–883.
2. Bustos PS, Deza-Ponzio R, Páez PL, Albesa I, Cabrera JL, Virgolini MB, Ortega MG. Protective effect of quercetin in gentamicin-induced oxidative stress *in vitro* and *in vivo* in blood cells. Effect on gentamicin antimicrobial activity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016. 48:253-264.
3. Comini LR, Morán Vieyra FE, Mignone RA, Páez PL, Laura Mugas M, Konigheim BS, Cabrera JL, Núñez Montoya SC, Borsarelli CD. Parietin: an efficient photo-screening pigment *in vivo* with good photosensitizing and photodynamic antibacterial effects *in vitro*. *Photochem Photobiol Sci.* En prensa.
4. Crespo KA, Baronetti JL, Quinteros MA, Páez PL, Paraje MG. Intra- and Extracellular Biosynthesis and Characterization of Iron Nanoparticles from Prokaryotic Microorganisms with Anticoagulant Activity. *Pharm Res.* 2017. 34(3):591-598.
5. J. Arce Miranda, J. C. Sotomayor, I. Albesa, M. Paraje. Oxidative and nitrosative stress in *Staphylococcus aureus* biofilm. *FEMS Microbiol Lett.*, 315, 23. (2011).
6. L. A. Pérez, M. C. Dalfovo, H. Troiani, A. L. Soldati, G. I. Lacconi, F. J. Ibañez. CVD Graphene Transferred with Au Nanoparticles: An Ideal Platform for TERS and SERS on a Single Triangular Nanoplate. *Journal of Physical Chemistry C*, 120, 8315 (2016).
7. Leila Sadeghi, Farzeen Tanwir, Vahid Yousefi Babadi. Antioxidant effects of alfalfa can improve iron oxide nanoparticle damage: *in vivo* and *in vitro* studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 81 (2016) 39-46.
8. M. G. Paraje. Antimicrobial resistance in biofilms, in: *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances.* Microbiology Book Series. Formatex Research Center. 736 (2011).
9. M. G. Paraje. Confocal scanning laser microscopy for the Study of Biofilms in tissues of the upper airway, in *Microscopy: Science, Technology, Applications and Education.* Formatex Research Center. Spain. 2010. pg: 590-596.
10. M. G. Paraje. Oxidative Stress in biofilms: Causes, Role in Diseases and Biological Effects (Chapter 2) in *Oxidative Stress: Cause, Role in Diseases and Biological Effects.* Nova Scie. Publ. Inc, USA 1 edition. 61 (2014).
11. M. Nicolás Gallucci, Juan C. Fraire, Anike P.V. Ferreyra Maillard, Paulina L. Páez, Ivana M. Aiassa Martínez, Elisa V. Pannunzio Miner, Eduardo A. Coronado, Pablo R. Dalmaso. Silver nanoparticles from leafy green extract of Belgian endive (*Cichorium intybus L. var. sativus*): Biosynthesis, characterization, and antibacterial activity. *Materials Letters* 197 (2017) 98–101.

12. M. Peralta, M. A. da Silva, M. G. Ortega, J. L. Cabrera, M. G. Paraje. Antifungal activity of a prenylated flavonoid from *Dalea elegans* against *Candida albicans* biofilms. *Phytomedicine.*, 22, 975 (2015).
13. Paulina L. Páez, María C. Becerra, and Inés Albesa. Impact of Ciprofloxacin and Chloramphenicol on the Lipid Bilayer of *Staphylococcus aureus*: Changes in Membrane Potential. *BioMed Research International* 2013; 2013:276524.
14. Quinteros MA, Aiassa Martínez IM, Paraje, MG, Dalmaso PR, Páez PL. Silver nanoparticles: biosynthesis using an ATCC reference strain of *Pseudomonas aeruginosa* and activity as broad spectrum clinical antibacterial agents. *International Journal of Biomaterials.* 2016;2016:5971047.
15. Quinteros MA, Cano Aristizábal V, Dalmaso PR, Paraje MG, Páez PL. Oxidative stress generation of silver nanoparticles in three bacterial genera and its relationship with the antimicrobial activity. *Toxicology In Vitro.* 2016. 36:216-223.
16. R. F. Gupta, V. M. Landis, V. Rotello. Nanoparticle-Based Antimicrobials: Surface Functionality is Critical. *F1000 Research*, 5, 1 (2016).
17. R. Sadeghi Erami, D. Díaz-García, S. Prashar, A. Rodríguez-Diéguez, M. Fajardo, M. Amirnasr, S. Gómez-Ruiz. Suzuki-Miyaura C-C Coupling Reactions Catalyzed by Supported Pd Nanoparticles for the Preparation of Fluorinated Biphenyl Derivatives. *Catalysts* 2017, 7, 76.
18. S. Y. Ding, J. Yi, J. F. Li, B. Ren, D. Y. Wu, R. Panneerselvam, Z. -Q. Tian. Nanostructure-based plasmon-enhanced Raman spectroscopy for surface analysis of materials. *Nature Rev. Mat*, 1, 16021 (2016).
19. Y. Ellahioui, S. Prashar, S. Gómez-Ruiz. A short overview on the biomedical applications of silica, alumina and calcium phosphate-based nanostructured materials. *Current Medicinal Chemistry* 2016, 23, 4450-4467.
20. Y. Ellahioui, S. Prashar, S. Gómez-Ruiz. Anticancer Applications and Recent Investigations of Metallodrugs Based on Gallium, Tin and Titanium. *Inorganics* 2017, 5, 4.

#### **EVALUACION:**

Presencial.

Examen: redacción de proyectos con actividades experimentales basados temas que se dictarán durante el transcurso del curso.

#### **ARANCELES:**

-Doctorando UNC con cargo docente UNC: arancel sin cargo. (SÓLO PARTE TEÓRICA)

-Doctorando FCQ (UNC) sin cargo docente: arancel sin cargo. (SÓLO PARTE TEÓRICA)

-Estudiante de posgrado y becario, sin cargo docente de la UNC y de otras instituciones nacionales:

COSTO TEORICO: 1500

COSTO PRACTICO: 1000

-Profesionales, egresados y extranjeros:

COSTO TEORICO: 1800

COSTO PRACTICO: 1200

Se otorgan certificados.

CUPO PARTE TEÓRICA: 50

PARTE PRACTICA: 25