



CURSO DE DOCTORADO DE FORMACIÓN ESPECÍFICA: **NUEVOS ENFOQUES PARA LA TERAPIA ANTIMICROBIANA**

PROGRAMA A DESARROLLAR:

I Objetivos (orientar hacia quiénes va dirigido): El curso está dirigido a Estudiantes de Doctorado y Maestría, Bioquímicos, Farmacéuticos, Licenciados en Química y egresados de carreras afines.

La recompensa biológica del descubrimiento de antibióticos en términos del beneficio para la salud humana y animal llegaría a su fin debido al incremento de las infecciones multirresistentes a antibióticos (Moran D., 2019). Esto se debe al desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana generados por el uso indebido de antibióticos: uso excesivo, insuficiente e inapropiado, o exposición a bajas dosis. Se estima que, en los próximos 30 años, el número de muertes causadas por bacterias multirresistentes, llegará a los diez millones de personas, superando a las ocasionadas por el cáncer (O'Neill, J, 2016). De hecho, este es un problema de salud mundial, pero con consecuencias tanto sociales como económicas (Wall S, 2019).

Esto ha motivado el desarrollo con urgencia de nuevas estrategias terapéuticas contra enfermedades infecciosas. Por ello, el objetivo del curso es abordar la situación actual de la problemática global de la resistencia a antimicrobianos mediante el análisis de los recientes avances en el desarrollo de compuestos con actividad antimicrobiana frente a bacterias, hongos, parásitos y virus. Expertos en cada área disertarán sobre los nuevos enfoques en el diseño, obtención de nuevos compuestos, nanotecnología, modelado computacional, pruebas *in vitro* e *in vivo* y estudio de los mecanismos de acción de fármacos para combatir infecciones.

II **Contenidos teóricos**

- Situación actual y programas de abordaje global de la resistencia a antimicrobianos.
- Mecanismos de resistencia antimicrobiana y sitios blancos para el desarrollo de nuevos compuestos
- Estrés oxidativo y apoptosis inducido por antimicrobianos. Marcadores de estrés oxidativo
- Oxidación de macromoléculas: Lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, mono y polisacáridos



- Implicancia de los transportadores en la resistencia y factores de virulencia en *Pseudomonas aeruginosa*
- Caracterización de la persistencia clamidial mediante un abordaje genómico y su potencial impacto clínico
- Derivados de síntesis y péptidos con actividad antimicrobiana
- Diseño, desarrollo y evaluación de la actividad antibacteriana de aductos supramoleculares de fluoroquinolonas y sulfonamidas
- Diseño de nuevos antimicrobianos (antibacterianos, antiparasitarios y antivirales) basado en estructuras de blancos terapéuticos
- Contribución de la nanotecnología contra la resistencia a antibióticos.
- Nanomateriales utilizados en Terapia Fotodinámica Antimicrobiana. Síntesis, actividad *in vitro* y estudios *in vivo*
- Diseño y propiedades fotoquímicas de fotosensibilizadores para terapia fotodinámica antimicrobiana
- Nanofotosensibilizadores como nueva alternativa antibacteriana
- Efecto de la polidispersidad en el efecto antimicrobiano de las nanopartículas
- Design and Antimicrobial Properties of Noble Metal Colorimetric Nanosensors
- Plasmonic amplification of singlet oxygen for improved antimicrobial activity
- Methylene blue and light to decontaminate PPE against SARS-Cov2
- Estrategias farmacéuticas para mejorar la actividad fármaco-terapéutica, toxicidad selectiva, propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de antimicrobianos de uso actual en células planctónicas y en biofilms.
- Nuevos materiales anti-fouling para evitar el desarrollo de biofilms
- Desarrollo de nanomateriales basados en polímeros conjugados para sensado, detección e inactivación selectiva de patógenos
- Modelado predictivo para células procariontas. Formación de biofilm. Inteligencia artificial del quorum sensing
- Estrategias farmacéuticas para mejorar la actividad farmacoterapéutica, toxicidad selectiva, propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de antimicrobianos de uso actual en infecciones fúngicas y parasitarias.



- Resistencia a los fármacos en los parásitos protozoarios.
- Nuevas estrategias terapéuticas para combatir la giardiasis
- Principios activos obtenidos de plantas de Argentina y sus derivados sintéticos para el control de microorganismos resistentes

La consigna se discutirá durante la clase, en la cual se podrá hacer consultas. Es una actividad integradora, no evaluativa.

III Metodología de evaluación:

La evaluación consistirá en la presentación oral y crítica de trabajos de investigación publicados relacionados con los temas teóricos indicados en el programa. Serán desarrollados por grupos de alumnos (duración 3 h). Fecha: 25/6/2021

IV Bibliografía general y específica:

- Aiassa V, Zoppi A, Albesa I, Longhi M. Inclusion complexes of chloramphenicol with β -cyclodextrin and amino acids as a way to increase drug solubility and modulate ROS production. *Carbohydrate polymers*. 2015; 121: 320-327.
- Aiassa V, Zoppi A, Becerra MC, Albesa I, Longhi MR. Enhanced inhibition of bacterial biofilm formation and reduced leukocyte toxicity by chloramphenicol: β -cyclodextrin:N-acetylcysteine complex. *Carbohydrate polymers*. 2016; 152: 672-678.
- Ding X, Yang C, Lim TP, Hsu LY, Engler AC, Hedrick JL, Yang YY. Antibacterial and antifouling catheter coatings using surface grafted PEG-b-cationic polycarbonate diblock copolymers. *Biomaterials*. 2012; 33, 28: 6593-6603
- Dwyer DJ, Belenky PA, Yang JH, MacDonald IC, Martell JD, Takahashi N, Chan CT, Lobritz MA, Braff D, Schwarz EG, Ye JD, Pati M, Vercruyse M, Ralifo PS, Allison KR, Khalil AS, Ting AY, Walker GC, Collins JJ. "Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality." *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111, 20: E2100-9
- Egea J, Fabregat I, Frapart YM, et al. European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS) [published correction appears in *Redox Biol*. 2018 Apr;14 :694-696]. *Redox Biol*. 2017;13:94-162.
- Fasciani C, Silvero MJ, Anghel MA, Argüello GA, Becerra MC, Scaiano JC. "Aspartame-stabilized gold-silver bimetallic biocompatible nanostructures with plasmonic photothermal properties, antibacterial activity, and long-term stability." *J Am Chem Soc*. 2014; 136, 50: 17394-7
- Funes Chabán M.; Karagianni C.A.; Joray M.B.; Toumpa D.; Sola C.; Crespo M.I.; Palacios S. M.; Athanassopoulos C.M.; Carpinella M. C. Antibacterial Effects Of Compounds Obtained From *Lepechinia Meyenii* And Semi-synthetic Derivatives Particularly On Isolates Of Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*. *Journal Of Ethnopharmacology*; 2019 vol. 239 p. 111930 - 111939.
- Funes Chabán M.; Antoniou A.I.; Karagianni C.A.; Toumpa D.; Joray M.B.; Bocco J.L.; Sola C.; Athanassopoulos C.M.; Carpinella M. C. Synthesis and structure-activity relationships of novel abietane diterpenoids with activity against *Staphylococcus aureus*. *Future Medicinal Chemistry*; Año: 2019 vol. 11 p. 3109 - 3124
- Gao W, Thamphiwatana S, Angsantikul P, Zhang L. "Nanoparticle approaches against bacterial infections." *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2014; 6, 6: 532-47
- Gualdesi MS, Aiassa V, Vara J, Álvarez Igarzabal CI and Ortiz CS. Development and evaluation of novel nanophotosensitizers as photoantimicrobial agents against *Staphylococcus aureus*. *Materials Science and Engineering: C*. 2019.94: 303-309.



- Gualdesi MS, Vara J, Aiassa V, Álvarez Igarzabal CI, Ortiz C. New poly(acrylamide) nanoparticles in the development of third generation photosensitizers. 2021. *Dyes and Pigments*, 184, 108856.
- Hallett-Tapley G, Silvero J, González Béjar M, Grenier M, Netto-Ferreira JC, Scaiano JC. "Supported Gold Nanoparticles as Efficient Catalysts in the Solventless Plasmon Mediated Oxidation of sec-Phenethyl and Benzyl Alcohol" *J. Phys. Chem. C* 2011; 115: 10784–10790
- Kingwell K. Multifaceted approach to multidrug resistance. *Nature Reviews Drug Discovery* published online nov 2016. Macmillan Publishers Limited. Springer Nature.
- Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, Mueller A, Schäberle TF, Hughes DE, Epstein S, Jones M, Lazarides L, Steadman VA, Cohen DR, Felix CR, Fetterman KA, Millett WP, Nitti AG, Zullo AM, Chen C and Lewis K. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015; 517: 455–459.
- Lobritz MA, Belenky P, Porter CB, Gutierrez A, Yang JH, Schwarz EG, Dwyer DJ, Khail AS, Collins JJ. "Antibiotic efficacy is linked to bacterial cellular respiration". *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112, 27: 8173-80.
- Macia N, Bresoli-Obach R, Nonell S, Heyne B. Hybrid Silver Nanocubes for Improved Plasmon-Enhanced Singlet Oxygen Production and Inactivation of Bacteria. *J Am Chem Soc*. 2019 Jan 9;141(1):684-692.
- Macia N, Kabanov V, Côté-Cyr M, Heyne B. Roles of Near and Far Fields in Plasmon-Enhanced Singlet Oxygen Production. *J Phys Chem Lett*. 2019 Jul 5;10(13):3654-3660.
- Manaia CM et al. Assessing the Risk of Antibiotic Resistance Transmission from the Environment to Humans: Non-Direct Proportionality between Abundance and Risk. *Trends Microbiol.* (2017)
- Martínez S, Miana G, Albesa I, Mazzieri MR, Becerra MC. *Bull Pharm Soc Japan*. 2016. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2016; 64(2):135-41.
- Martínez S R., Rocca DM, Aiassa V, Becerra MC. *RSC Adv.*,2016, 6, 101023–101028.
- Martínez SR, Pavani CC, Baptista MS, Becerra MC, Quevedo MA, Ribone SR. *J Biomol Struct Dyn*. 2019 Jun 23:1-10.
- Martínez SR, Durantini AM, Becerra MC, Cosa G. *ACS Infect Dis*. 2020., 6, 9, 2468–2477.
- Mayol, Gonzalo Federico; Revuelta, María Victoria; Salusso, Agostina; Touz, María Carolina; Rópolo, Andrea Silvana. Evidence of nuclear transport mechanisms in the protozoan parasite *Giardia lamblia*. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*; 2019
- Moran D. *BMJ Global Health* 2019;4:e001807.
- O'Neill J. The review on antimicrobial resistance, May 2016. Disponible en URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- Panzetta ME, Valdivia RH, Saka HA. *Chlamydia* Persistence: A Survival Strategy to Evade Antimicrobial Effects *in-vitro* and *in-vivo*. *Front Microbiol*. 2018;9:3101.
- Panzetta ME, Luján AL, Bastidas RJ, Damiani MT, Valdivia RH, Saka HA. Ptr/CTL0175 Is Required for the Efficient Recovery of *Chlamydia trachomatis* From Stress Induced by Gamma-Interferon. *Front Microbiol*. 2019;10:756.
- Rivero, María Romina; Feliziani, Constanza; De Angelo, Carlos; Tiranti, Karina; Salomon, Oscar Daniel; Touz, María Carolina. *Giardia* spp., the most ubiquitous protozoan parasite in Argentina: human, animal and environmental surveys reported in the last 40 years. *PARASITOLOGY RESEARCH*; Año: 2020 vol. 119 p. 3181 - 3201.
- Rocca D, Vanegas JP, Fournier K, Becerra MC, Scaiano JC & Lanterna AE. *RSC Advances*.2018. Issue 70.
- Rocca D, Aiassa V, Zoppi A, Silvero J, Becerra MC. *J Endourology*, 27 Feb 2020, 34(3):345-351.
- Rocca D, Silvero MJ, Aiassa V, Becerra MC. *R Photodiagn Photodyn Therapy*. 2020 May 18;101811.
- Rópolo, Andrea S.; Feliziani, Constanza; Touz, María C. Unusual Proteins In *Giardia Duodenalis* And Their Role In Survival advances In Parasitology.; Año: 2019 vol. 106 p. 1 - 50.
- Salusso, Agostina; Raimunda, Daniel. Defining the Roles of the Cation Diffusion Facilitators in Fe²⁺/Zn²⁺ Homeostasis and Establishment of Their Participation in Virulence in *Pseudomonas aeruginosa* *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*; Lugar: Lausanne; Año: 2017 vol. 7
- Sankar GG, Sathya S, Murthy PS, Das A, Pandiyan R, Venugopalan VP, Doble M. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2015; 104: 307-314
- Silvero MJ, Argüello GA, Becerra MC. "Photodynamic Antibacterial Chemotherapy (PACT) against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* using Gold nanoparticles and LED's irradiation." *JND*. 2014; 2, 5: 148-152
- Silvero MJ, Becerra MC. "Plasmon-induced oxidative stress and macromolecular damage in pathogenic bacteria." *RSC Adv*. 2016; 6, 100203–100208
- Silvero C, MJ, Rocca DM, Artur de la Villarmois E, Fournier K, Lanterna AE, Pérez MF, Becerra MC, Scaiano JC. *ACS Omega*, 2018, 3 (1), pp 1220–1230.
- Thipparaboina R, Kumar D, Chavan RB, Shastri NR "Multidrug co-crystals: Towards the development of effective therapeutic hybrids." *Drug Discovery Today* 2016; 21, 3: 481-490.
- Vitorino GP, Becerra MC, Barrera GD, Caira MR, Mazzieri MR. Cooperative Behavior of Fluoroquinolone Combinations against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(6):758-764. *Wall S. Glob Health Action*. 2019; 12(Suppl): 1756191. 2019; 12(Suppl): 1756191.
- Wan QL, Zhiqiang G. Plasmonics nanoparticles in biomedicine. *Nano Today* 2016; 11: 168-188



- Weerasekera HA, Silvero MJ, Regis Correa da Silva D and Scaiano JC. "A database on the stability of silver and gold nanostructures for applications in biology and bio-molecular sciences" *Biomaterials Science*. 2016. DOI: 10.1039/C6BM00629A
- Touz, M. C., Feliziani, C., & Rópolo, A. S. (2018). Membrane-Associated Proteins in *Giardia lamblia*. *Genes*, 9(8), 404. <http://doi.org/10.3390/genes9080404>
- Estrategia mundial OMS de contención de resistencias a los antimicrobianos: <http://www.who.int/drugresistance/execsums.pdf> Reunión de coordinación del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2015/NI-AEMPS_07-2015-reunion-plan-antibioticos-2015.htm
- Zoppi A, Buhlman N, Cerutti JP, Longhi MR and Aiassa V. Influence of proline and β -cyclodextrin in ketoconazole physicochemical and microbiological performance. *Journal of Molecular Structure*. 2019. 1176: 470-477.
- Zoppi A, Bartolilla A, Longhi MR, Aiassa V. Simultaneous enhancement of ketoconazole antifungal and antibiofilm activity and drug solubility by multicomponent complexation with β -cyclodextrin and N-acetylcysteine. 2020. *Therapeutic Delivery*. 11(11) 701–712.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Fecha de iniciación: 26 de mayo de 2021

Fechas y horarios de cursado:

Miércoles 26 de mayo de 14.30 a 18.30 hs

Jueves 27 de mayo de 14.30 a 18.30 hs

Viernes 28 de mayo de 14.30 a 18.30 hs

Jueves 3 de junio de 14.30 a 18.30 hs

Viernes 4 de junio de 14.30 a 20.20 hs

Fecha de finalización: 4 de junio de 2021

Fecha de examen: 25 de junio de 2021. De 14.30 a 17.30 hs