

Curso de Doctorado de Formación Específica – FCQ-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 nanomedicina.

Directora: Dra. Paulina L. Páez. FCQ-UNC, UNITEFA-CONICET

Coordinadora: Dra. Silvana Alborés. Universidad de la República, Uruguay.

Dirigido a:

Graduados que posean conocimientos básicos en farmacia, química, bioquímica, biotecnología, biología y ciencias de los 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. Silvana Alborés. Universidad de la República, Uruguay.

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

Dra. Laura Fozzatti. FCQ-UNC, CIBICI-CONICET

Dra. Laura Comini. CEPROCOR, CONICET

Dra. Paulina Falletti. FCQ-UNC, UNITEFA-CONICET

PROGRAMA TEÓRICO

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

Síntesis biológica de nanopartículas metálicas (intracelular y extracelular) a partir de microorganismos procariotas y de extractos de especies vegetales. Caracterización mediante técnicas de espectroscopía UV-vis, espectroscopía de absorción atómica, microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión (TEM), Dynamic Light Scattering (DLS), potencial Z y espectroscopía de energía dispersiva (EES). Análisis del *capping*, estabilidad y biocompatibilidad de nanopartículas

mediadas por macromoléculas. Actividad antimicrobiana. Mecanismos de acción. Interacción con macromoléculas (lípidos, ADN, proteínas), cambios en el potencial de membrana. Sistemas de defensas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Participación del estrés oxidativo y nitrosativo. Funcionalización de nanopartículas metálicas.

Dra. Silvana Alborés. Universidad de la República, Uruguay.

Biosíntesis de nanopartículas con hongos. Efectos de distintas condiciones de reacción en la síntesis. Caracterización y estabilidad. Aplicaciones microbiológicas de las nanopartículas sintetizadas. Estudio de la interacción nanopartículas-microorganismos. 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 microbiología.

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

Técnicas más utilizadas para una caracterización integral de materiales nanoestructurados funcionalizados. Métodos sintéticos de nanosistemas basados en sílices porosas y otros materiales cerámicos funcionalizados con metalofármacos o sílices 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. Propiedades citotóxicas y 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, angiogénicas y antimicrobianas.

Dra. Laura Fozzatti. FCQ-UNC, CIBICI-CONICET.

Evaluación de la toxicidad de nanomateriales. Citotoxicidad y genotoxicidad. Estudio de la eficacia de nanopartículas de plata biogénicas como estrategia terapéutica en modelos tumorales. Ensayos *in vitro* y en modelos pre-clínicos de cáncer de tiroides. Métodos y protocolos.

Dra. Laura Comini. CEPROCOR, CONICE

Uso de nanopartículas en la terapia fotodinámica. Propiedades fotosensibilizantes de nanomateriales. Procesos fotofísicos y fotoquímicos involucrados. Mecanismos de acción. Aplicaciones en terapia fotodinámica antimicrobiana.

ACTIVIDAD PRÁCTICA

Docentes: Dra. Paulina Falletti, Dra. Silvana Alborés, Dr. Santiago Gómez Ruiz, Dra. Paulina L. Páez.

Colaboradores: Bioq. Farm. Perla Ardiles, Farm. Silvana Ceballos

- Obtención de nanopartículas metálicas mediante diferentes técnicas de síntesis química y biológica.
- Caracterización mediante espectroscopía Uv-visible, DLS y microscopía electrónica de transmisión (TEM).
- Evaluación de la actividad biológica en células procariontas y eucariotas.
- Análisis de resultados.

EVALUACIÓN:

Redacción de proyectos con actividades experimentales basados en temas que se dictarán durante el transcurso del curso.

Bibliografía

- Bustos PS, Quinteros MLÁ, Gomez DS, Ortega MG, Páez PL, Guiñazú NL. Silver bionanoparticles toxicity in trophoblast is mediated by nitric oxide and glutathione pathways. *Toxicology*. 2021 Apr 30; 454:152741. doi: 10.1016/j.tox.2021.152741. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662506.
- 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*. 2017 Feb 15;16(2):201-210. doi: 10.1039/c6pp00334f. PMID: 27976779.

- da Silva MA, García-Martínez JC, Páez PL, Paraje MG. Fungicidal and antibiofilm activities of gold nanoparticles on *Candida tropicalis*. *Nanomedicine (Lond)*. 2022 Sep;17(22):1663-1676. doi: 10.2217/nnm-2022-0087. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36515357.
- Díaz-García D, Ardiles PR, Prashar S, Rodríguez-Diéguez A, Páez PL, Gómez-Ruiz S. Preparation and study of the antibacterial applications and oxidative stress induction of copper maleamate-functionalized mesoporous silica nanoparticles. *Pharmaceutics*. 11 (2019) 30-48.
- Diana Díaz-García, Perla R. Ardiles, Miguel Díaz-Sánchez, Irene Mena Palomo, Isabel del Hierro, Sanjiv Prashar, Antonio Rodríguez-Diéguez, Paulina L. Páez, Santiago Gómez-Ruiz. Copper-functionalized nanostructured silica based systems: Study of the antimicrobial applications and ROS generation against Gram positive and Gram negative bacteria. *Journal of Inorganic Biochemistry* 203 (2020) 110912.
- Di Marco NI, Páez PL, Lucero-Estrada CSM, Pungitore CR. Naphthoquinones inhibit formation and viability of *Yersinia enterocolitica* biofilm. *World J Microbiol Biotechnol*. 2021 Jan 18;37(2):30. doi: 10.1007/s11274-020-02971-7. PMID: 33458790.
- Estevez MB, Casaux ML, Fraga M, Faccio R, Alborés S. Biogenic silver nanoparticles as a strategy in the fight against multi-Resistant *Salmonella enterica* isolated from dairy calves. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Apr 26;9:644014. doi: 10.3389/fbioe.2021.644014. PMID: 33981689; PMCID: PMC8107374.
- Estevez MB, Raffaelli S, Mitchell SG, Faccio R, Alborés S. Biofilm eradication using biogenic silver nanoparticles. *Molecules*. 2020 Apr 26;25(9):2023. doi: 10.3390/molecules25092023. PMID: 32357560; PMCID: PMC7249070.
- Ferreira LAB, Dos Reis SB, do Nascimento da Silva E, Cadore S, Bernardes JDS, Durán N, de Jesus MB. Thiol-antioxidants interfere with assessing silver nanoparticle cytotoxicity. *Nanomedicine*. 2020 Feb; 24:102130. doi: 10.1016/j.nano.2019.102130. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31760163.
- Ferreira LAB, Garcia-Fossa F, Radaic A, Durán N, Fávaro WJ, de Jesus MB. Biogenic silver nanoparticles: *In vitro* and *in vivo* antitumor activity in bladder cancer. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020 Jun;151:162-170. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.04.012. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311428.
- Mendonça MCP, Ferreira LB, Rizoli C, Batista ÂG, Maróstica Júnior MR, da Silva EDN, Cadore S, Durán N, Cruz-Höfling MAD, de Jesus MB. NAcetylcysteine reverses silver

nanoparticle intoxication in rats. *Nanotoxicology*. 2019 Apr;13(3):326-338. doi: 10.1080/17435390.2018.1544302. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30477371.

- Paraje MG, Páez PL. Editorial: Fighting Antimicrobial Resistant Microorganisms: Current Status and Emerging Strategies Using Nanomaterials. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Sep 28; 9:764664. doi: 10.3389/fbioe.2021.764664. PMID: 34650965; PMCID: PMC8505979.

- 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. *Toxicol In Vitro*. 2016 Oct;36:216- 223. doi: 10.1016/j.tiv.2016.08.007. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27530963.

- Quinteros Melisa A, Cano Aristizabal Viviana, Onnainty Renné, Mary Verónica S, Theumer Martín G, Granero Gladys E., Paraje María G, Páez Paulina L. Biosynthesized silver nanoparticles: decoding their mechanism of action in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Int J Biochem Cell Biol*.104 (2018) 87-93.

- Melisa A. Quinteros, José O. Bonilla, Silvana V. Alborés, Liliana B. Villegas, Paulina L. Páez. Biogenic nanoparticles: Synthesis, stability and biocompatibility mediated by proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 184 (2019) 110517.

- Scolari IR, Páez PL, Granero GE. Synergistic bactericidal combinations between gentamicin and chitosan capped ZnO nanoparticles: A promising strategy for repositioning this first-line antibiotic. *Heliyon*. 2024 Feb 4;10(3):e25604. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25604. PMID: 38356535; PMCID: PMC10864972.

- Toranzo A, Bustos PS, Ortega MG, Páez PL, Lucero-Estrada C. Biologically synthesized silver nanoparticles, mediated by *Bothriochloa laguroides*, inhibit biofilm formation and eradicate mature biofilm of *Yersinia enterocolitica* and *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol*. 2021 Jun 27. doi: 10.1111/jam.15195. Epub ahead of print. PMID: 34176212.

- Tortella GR, Rubilar O, Durán N, Diez MC, Martínez M, Parada J, Seabra AB. Silver nanoparticles: Toxicity in model organisms as an overview of its hazard for human health and the environment. *J Hazard Mater*. 2020 May 15; 390:121974. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121974. Epub 2019 Dec 24. PMID: 32062374.

- Ugalde-Arbizu M, Aguilera-Correa JJ, Mediero A, Esteban J, Páez PL, San Sebastián E, Gómez-Ruiz S. Hybrid nanosystems based on nicotinate functionalized mesoporous

silica and silver chloride nanoparticles loaded with phenytoin for preventing *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jul 18;15(7):884. doi: 10.3390/ph15070884. PMID: 35890182; PMCID: PMC9316646

- Ugalde-Arbizu, M.; Aguilera-Correa, J.J.; García-Almodóvar, V.; OvejeroParedes, K.; Díaz-García, D.; Esteban, J.; Páez, P.L.; Prashar, S.; San Sebastian, E.; Filice, M.; Gómez-Ruiz, S. Dual anticancer and antibacterial properties of silica-based theranostic nanomaterials functionalized with coumarin343, folic acid and a cytotoxic organotin(IV) metallodrug. *Pharmaceutics* 2023, 15, 560.