

Título: Nanomedicinas-2.

Fecha de inicio: 02/05/2019

Finalización: 30/04/2023

Tipo: Programa I+D

Directora: Romero, Eder Lilia.

Co- Directora: Morilla, Maria Jose.

Integrantes: Altube, Maria Julia; Caimi, Ayelen; Caimi, Lilen; Cejas, Maria Stefania; Higa, Leticia H; Jerez, Horacio Emanuel; Parra, Federico; Perez, Ana Paula; Perez, Noelia; Schilrreff, Priscila; Simioni, Yamila.

Resumen:

El Programa de Nanomedicinas-2 (PNM-2) propone abordar en forma integral, el desarrollo conceptual y test en modelos preclínicos, de nanomedicinas con actividad terapéutica y profiláctica. Nuestras principales áreas de interés son el diseño de nanomedicinas antiinfecciosas (antiprotistas, antimicrobianos, antibacterianos), antiinflamatorias y antitumorales, así como nanoadyuvantes para profilaxis y nanoestructuras inmunomoduladoras que posean actividad terapéutica. Los blancos terapéuticos de interés son las infecciones endémicas causadas por protistas como Mal de Chagas y leishmaniasis mucocutánea y visceral, enfermedades de alto costo social contra las cuales no existe medicación efectiva, es muy tóxica y conduce a abandono (Chagas), o cuyo tratamiento es parenteral y tan tóxico que requiere de hospitalización (leishmaniasis). En estos casos, buscamos el diseño de nanomedicinas que aumenten la eficacia terapéutica de drogas ya aprobada para uso en humanos, en particular capaces de eliminar amastigotes intracelulares con menor toxicidad para el paciente adulto (Chagas), en tanto nanomedicinas no basadas en antimoniales pentavalentes, capaces de eliminar amastigotes intracelulares y factibles de ser administradas por rutas no parenterales (leishmaniasis). En el caso de la tuberculosis y de infecciones pulmonares que causan inflamación crónica, buscamos la incorporación de mezclas de antibióticos y antiinflamatorios en un único tipo de nanopartícula, para ser inhalada directamente a la superficie del epitelio pulmonar, así como ingenierizar las nanopartículas para resistir el estrés de nebulización y almacenamiento. Respecto de las nanomedicinas antiinflamatorias en general, ingenierizamos nanoestructuras que maximicen su captura por macrófagos activados responsables de inflamaciones crónicas locales, para focalizar así la entrega masiva de agentes antiinflamatorios (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, EPOC). Respecto de los nanoadyuvantes, ingenierizamos nanoestructuras capaces de activar el sistema inmune innato (macrófagos y células presentadoras de antígeno ubicados bajo la piel y mucosas), y además con la capacidad de penetrar barreras anatómicas en forma controlada. Estos trabajos están comprendidos en otro de los objetivos de interés del PNM original, como es la búsqueda de estrategias que permitan reemplazar el uso de inyectables e inconvenientes relativos al rechazo o esterilización de material, empleo de cadena de frío y necesidad de personal entrenado para su administración.

A lo largo de los 8 años de trabajo transcurridos en el PNM, hemos reunido considerable experiencia práctica, reformulado estrategias y redirigido nuestra atención al grupo de enfermedades y tecnologías/rutas de administración de nanomedicinas arriba mencionados, que consideramos de máxima relevancia tanto local (y por ende para países subdesarrollados/en

desarrollo), como para países desarrollados. La apertura hacia problemas de interés mundial (como son las enfermedades inflamatorias, el cáncer y la tuberculosis), más allá de la mirada a las endemias abordadas en el PNM original, podría contribuir a captar el interés de actores del campo productivo nacional o extranjero, que facilitaría la traslación de alguna de nuestras propuestas preclínicas. Por estas razones, en Nanomedicinas-2 profundizamos el desarrollo de 3 grandes proyectos de investigación, cuyas raíces se plantearon en el PNM: Nanoadyuvantes arqueolipídicos, Aplicaciones terapéuticas de nanopartículas arqueolipídicas, y Aplicaciones terapéuticas de polímeros dendríticos. Las innovaciones introducidas a lo largo de Nanomedicinas 2 son: a) enfoque exclusivo en el diseño de materiales nanoparticulados conteniendo proporciones variables de distintas fracciones de arqueolípidos extraídos de arqueobacterias hiperhalófilas; [de hecho, las investigaciones en el PNM-2 tienen sello propio en cuanto al empleo de lípidos de origen singular: hemos perfeccionado la capacidad de explotar las propiedades únicas de los lípidos extraídos de arqueobacterias hiperhalófilas Halorubrum tebenquichense, o arqueolípidos. El atractivo de esta fuente sustentable de biomateriales innovadores aplicables en nanomedicina, reside en su origen genético: las arqueobacterias pertenecen al Dominio Archaea, el tercero en que se divide la vida en la Tierra junto con Eukarya y Bacteria. Esto significa que no son animales, ni vegetales, ni hongos ni bacterias. Contribuyen al atractivo su hábitat extremo (salares desérticos), su procedencia geográfica (Patagonia argentina), su acervo histórico (potencialmente provenientes del espacio exterior y ancestros de células eucariotas) y su naturaleza no sintética]; b) exploración de nuevas rutas de administración no parenterales (en particular nebulización de nanopartículas para ruta inhalatoria) c) fuerte énfasis en la búsqueda de cooperación nacional e internacional capaz de aportar modelos experimentales d) búsqueda de reemplazo de experimentación con animales. En este contexto, a mediados del año 2017 el HCS de la UNQ aprobó [Res. CSN °302/17] la creación del Centro de Investigación y Desarrollo de Nanomedicinas (CIDeN), perteneciente al Departamento de Ciencia y Tecnología de la UNQ. El CIDeN fue creado a partir de la estructura del PNM-2 (idéntica dirección y codirección, investigadores y becarios), y organiza los recursos humanos del PNM-2 en dos Unidades funcionales: D-nano, la unidad de diseño de nanomedicinas (que comprende la estructura original de I+D del PNM-2), y 3D-F, la unidad de diseño de modelos tridimensionales y en flujo. La unidad 3D-F está abocada al desarrollo de modelos tridimensionales de barrera: i) de piel completa sana e inflamatoria, ii) de tracto gastrointestinal sano e inflamatorio, iii) de interfase pulmonar sana e inflamatoria, iv) de epitelio ocular y v) al modelado experimental de interacciones célula - nanopartícula en flujo laminar y turbulento. El desarrollo de 3D-F se basa en la colaboración entre el PNM-2/CIDeN y académicos nacionales e internacionales del área de ingeniería de tejidos. D-nano y 3D-F trabajaran en equipo, funcionando esta última de acuerdo con las necesidades de la primera

Unidad Académica: Departamento de Ciencia y Tecnología.