MIEM
MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y MINERÍA

GABINETE PRODUCTIVO

NANOTECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA

Investigación, desarrollo y aplicación

CAPÍTULO SALUD

Montevideo, febrero 2016

Prólogo

¿Qué es la Nanotecnología? La Nanotecnología es la rama de la tecnología que se basa en los procesos de diseño, mejora y modificación de los materiales a escala nanométrica (una milmillonésima parte de un metro). Es la aplicación del conocimiento científico para medir, manipular, controlar e incorporar materiales y/o procesos típicamente por debajo de los 100 nanómetros, escala en donde los fenómenos dependientes del tamaño usualmente permiten nuevas aplicaciones.

Aplicaciones de la nanotecnología. La nanotecnología tiene aplicaciones en campos como la Física, la Química, la Medicina, la Ingeniería y la Mecánica, entre otros. Su desarrollo permite la mejora de muchos productos y abre nuevas posibilidades de utilización de los recursos. En el ámbito industrial, la nanotecnología presenta tres grandes áreas de aplicación. La primera se corresponde con la de los nanomateriales es decir trabaja sobre las materias primas del proceso productivo, la segunda hace referencia a los nanointermediarios o insumos que son parte del proceso siendo instrumento para lograr determinado resultado, y la última se concreta en nanoproductos siendo estos posibles productos finales.

Índice

Introducción..... 4

Gabinete Productivo y Consejos Sectoriales..... 5

Consejo Sectorial de Nanotecnología..... 5

Nanotecnología..... 6

La Nanotecnología aplicada a la Salud..... 6

1. Nanovehículos..... 7
1.a. Dendrímeros y liposomas radioactivos, fluorescentes, y/o híbridos..... 8
1.a.1 Nanosistemas dendriméricos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.....9
1.b. "Superparamagnetic iron-oxide nanoparticles" (SPIONs).....10

2. Aplicaciones de nanopartículas metálicas en el campo farmacéutico.....10
2.a Caracterización de Nanoparticulas de plata.....11
2.b Empleo de nanopartículas de plata en la formulación de nuevos productos farmacéuticos.....11

3. Aplicaciones de nanopartículas para implantes.....12
3.a Implantes en material óseo.....13
3.b Matriz biopolimérica de colágeno tipo I.....13

4. Desarrollo de sensores para la detección de metales pesados (mercurio, plomo), basados en el uso de nanopartículas de plata y oro.....14
4.a Detección de plomo en la sangre.....14

5. Tratamiento para lesiones del sistema nervioso.....15
5.a Desarrollo de nanopartículas modulares recombinantes como vectores de terapia génica para el sistema nervioso lesionado.....15
5.b Protección por quercetina: estudios preclínicos in vitro e in vivo.....17

6. Análisis de las propiedades nanomecánicas de células vivas.....17

7. Desarrollos orientados a la industria cosmética.....18

8. Determinación de material nanoparticulado.....19

Grupos de investigación y Empresas // Actores.....20

Introducción

Esta publicación es realizada con el objetivo de difundir los avances del desarrollo de la Nanotecnología en el Uruguay. En la misma, se identifican las líneas de investigación existentes en el ámbito académico, los grupos de investigación que las realizan y las empresas que desarrollan o aplican Nanotecnología en sus procesos y/o productos en Uruguay.

Nos interesa sensibilizar sobre el potencial de desarrollo de esta tecnología en la mejora de la calidad de vida de las personas, el agregado de valor y calidad a los productos existentes en el mercado. Promover la visualización por parte del sector empresarial u otras instituciones de las posibilidades de vincularse con la academia e incorporar esta tecnología para la resolución de sus problemas productivos o sociales.

La Nanotecnología en Uruguay se encuentra en una fase de crecimiento y aplicación incipiente. A nivel de investigación, se identifica a la Universidad de la República (UDELAR) como la institución con mayor producción científica, donde se concentran la mayoría de los grupos de investigación vinculados al desarrollo de la Nanotecnología[1]. También junto con esta, grupos de investigación del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), el Instituto Pasteur de Montevideo y la Universidad ORT trabajan en el desarrollo de esta tecnología.

Se relevaron también diversas instituciones que promueven el vínculo de los investigadores con los empresarios para la elaboración de proyectos de investigación aplicada a problemas puntuales de las empresas. Un claro ejemplo de la vinculación con el sector productivo es Cryssmat lab. y Centro NanoMat perteneciente al Polo Tecnológico de Pando de la Facultad de Química, que al momento ha desarrollado un producto que salió al mercado y está trabajando conjuntamente con otras empresas en la concreción de nuevos productos. El Parque Científico y Tecnológico de Pando se posiciona como un agente destacado en la promoción del vínculo entre la academia y la empresa, logrando concretar varios proyectos con empresas de diversos sectores. Otro ejemplo es el Grupo de Tecnología de proteínas del Laboratorio de Biotecnología de la ORT, que a través de pasantías ha trabajado en algunas líneas de investigación junto a empresas.

Para promover estas acciones hay varias instituciones nacionales que apoyan y financian un porcentaje de estos proyectos (por ejemplo Agencia de Investigación e Innovación (ANII), Fondo Sectorial de Energía (MIEM), Comisión Sectorial de Investigación Científica de la UDELAR (CSIC), Ministerio de Educación y Cultura (MEC), Ministerio de Industria, Energía y Minería (MIEM), PEDECIBA, etc.

Esta publicación es una iniciativa del Consejo Sectorial de Nanotecnología en el que participan los

[1] Cabe destacar que alguno de estos grupos ya se han vinculado con empresas en proyectos de investigación y han logrado colocar productos en el mercado o están en camino de realizarlo.

grupos de investigación, emprendimientos, ministerios e instituciones públicas y privadas, en coordinación con el Ministerio de Industria, Energía y Minería.

Gabinete Productivo y Consejos Sectoriales

En el año 2008, con el objetivo de consolidar el proceso de crecimiento económico con justicia social iniciado en el 2005, se constituyen los Consejos Sectoriales dentro del Gabinete Productivo. Comienza así un importante trabajo de coordinación inter-Ministerial que desemboca en una primera definición de políticas sectoriales (para 13 cadenas de valor), contenida en los informes Cadenas de Valor I y II, y Medidas para el Desarrollo de las Cadenas de Valor(2). Estos documentos complementan los diagnósticos y propuestas de política contenidos en las Directivas de la Estrategia Industrial enfocada al desarrollo y adquisición de base tecnológica (MIEM) publicado en el 2008, y en el informe de prospectiva Estrategia Uruguay Tercer Siglo - Aspectos Productivos (OPP) del 2009(3). El eje de intervención de los Consejos Sectoriales tiene como objetivo central la consolidación a futuro del ciclo de expansión e inclusión social de la economía uruguaya.

En el año 2010, la propuesta de conformación de los Consejos Sectoriales (ámbitos tripartitos de coordinación entre gobierno, trabajadores y empresarios) para la definición de políticas sectoriales, se enmarca en esta búsqueda de mejoras en el desempeño sectorial a través de la coordinación entre los sectores público y privado. El trabajo en conjunto procura definir metas, herramientas, indicadores, y presupuesto en base a objetivos que permitan evaluar los resultados alcanzados).
Los Consejos Sectoriales se constituyen así en una herramienta de difusión y acción del Uruguay Productivo, dotando de un significado coherente, en un mismo plan estratégico, al conjunto de programas ya existentes.

La fijación de metas claras en torno a objetivos estratégicos permite identificar la forma en la que la política industrial, más allá del incremento en los agregados macroeconómicos (crecimiento, empleo e inversión extranjera directa), se orienta en torno a su última razón de ser: la consolidación de una nueva estructura productiva que nos permita consolidar un Uruguay cada vez más inclusivo.

Consejo Sectorial de Nanotecnología

En particular, el Consejo Sectorial de Nanotecnología surge como tal en el año 2012, a partir de la división del Consejo Sectorial de Bio y Nanotecnología.
Desde este ámbito se ha trabajado en la difusión de la información sobre la nanotecnología y sus aplicaciones, la generación de redes a nivel local, regional e internacional, así como promoviendo la generación de nuevos emprendimientos y la capacitación en el área.

2 http://www.miem.gub.uy/consejos-sectoriales
3 http://www.miem.gub.uy/documents/10192/6326098/estrategiauruguaytercersiglo-aspectosproductivos-2009.pdf

Se hace notar la falta de conformación tripartita en este Consejo por el incipiente desarrollo del sector productivo del área. Por lo que, lograr la representación de los trabajadores y de más empresas del sector, se constituye en una meta a alcanzar en el corto y mediano plazo.

El Consejo Sectorial de Nanotecnología actualmente está formado por diversos grupos que vinculan su aplicación en ramas como la Energía, la Salud, y el Medio Ambiente así como en materiales aplicados a otras áreas.
En esta edición nos enfocaremos a los grupos que trabajan en o con tecnologías vinculadas a la rama de la Salud.

Nanotecnología

La Nanotecnología es la rama de la tecnología que se basa en los procesos de diseño, mejora y modificación de los materiales a escala nanométrica (una milmillonésima parte de un metro). Es la aplicación del conocimiento científico para medir, manipular, controlar e incorporar materiales y/o procesos típicamente por debajo de los 100 nanómetros, escala en donde los fenómenos dependientes del tamaño usualmente permiten nuevas aplicaciones.

Estos nanomateriales podrán estar incluidos en variados rangos de concentración en fluidos o matrices de otros materiales, con la condición que su incorporación modifique la naturaleza de alguna de las propiedades físicas o químicas que dichos materiales presenten en ausencia de los primeros.

La Nanotecnología aplicada a la Salud

El desarrollo de la Nanotecnología está impulsando grandes mejoras en el cuidado de la salud humana, proporcionando nuevas herramientas para explorar y manipular la materia a escala atómica, lo que permite fabricar materiales novedosos con propiedades originales como dispositivos del tamaño de biomoléculas como el ADN o las proteínas. A su vez, el visualizar a través de técnicas de imagen de mayor resolución espacial, permite detectar más precozmente ciertas enfermedades y potenciar los tratamientos que afecten sólo al órgano enfermo, evitando "daños colaterales".

La nanomedicina es una de las vertientes más prometedoras dentro de los potenciales nuevos avances tecnológicos en la medicina. En la actualidad, esta área presenta un gran desarrollo en aplicaciones biomédicas, especialmente en tecnología farmacéutica como sistemas de liberación controlada de fármacos. Estos sistemas se caracterizan en cuanto a sus propiedades de vectorizar fármacos, péptidos, genes y radionucleidos dirigidos a células o tejidos específicos.

El suministro controlado y local de fármacos en órganos diana, permite que la cantidad de medicamento necesaria sea mucho menor que la habitual porque éste no se pierde en órganos sanos, lo que disminuye los efectos secundarios. A su vez, el tamaño nanométrico de estos sistemas les posibilita atravesar las barreras biológicas, aumentando la tolerancia, captura y transporte tisular, tornándolos eficientes para la liberación de fármacos hacia sitios específicos como hígado, cerebro y pulmones. Al mismo tiempo que se investigan diferentes estrategias de transporte de los fármacos, en general relacionadas con portadores biocompatibles que encapsulan el medicamento y que una vez realizada su función son metabolizados o excretados. Característica que le permite participar en el campo de la medicina regenerativa.

La biocompatibilidad se refiere a la capacidad de un biomaterial [4] para desempeñar la función deseada de acuerdo con el tratamiento médico, sin provocar ningún efecto indeseable local o sistémico en el beneficiario de la terapia, pero al mismo tiempo generando la mejor respuesta celular o del tejido en esa situación específica. Asimismo, puede optimizar el desempeño clínico de dicha terapia (WILLIAMS et al., 2008). Se procura que estos materiales sean capaces de interactuar de manera específica con el entorno biológico donde se encuentren.

La investigación en Nanotecnología aplicada a la Salud requiere equipos multidisciplinares formados por médicos, químicos, bioquímicos, físicos, ingenieros, farmacéuticos, biólogos, veterinarios, etc. Las principales líneas de investigación se centran en la búsqueda de nuevas técnicas de diagnóstico de enfermedades y de nuevas aplicaciones terapéuticas. En Uruguay, existen diversos grupos de investigación trabajando para desarrollar, adaptar y mejorar tecnologías aplicadas a esta área, encontrándose dispersos entre las distintas facultades e instituciones de la Universidad de la República (UdelaR), Instituto Pasteur de Montevideo (IPMON) y el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente estable (IIBCE). Muchos de ellos trabajando interinstitucionalmente en un mismo proyecto.

I Nanovehículos

La investigación en áreas relacionadas con el transporte de fármacos y principios activos ha representado un enorme progreso en la última década, y una gran parte de ello, puede ser explicado por la asociación que se viene dando entre estas áreas y la nanotecnología. La línea de reformulación de fármacos aplicando nanotecnología apunta a la mejora de la biodisponibilidad de principios activos.

El transporte controlado de fármacos, "drug delivery", procura que dicha biodisponibilidad sea la mejor posible, permitiendo alcanzar los sitios específicos donde deberán actuar por el período necesario para desencadenar su acción. Los sistemas nanométricos para la liberación controlada de

4 Sustancia natural o sintética que resulta adecuada para su implante en contacto directo con tejidos vivos.

fármacos son biomateriales con organización nanométrica, los cuales son utilizados como reservorios para el transporte y la liberación controlada de los principios activos que contienen.

Lo anterior se hace posible gracias a que estos sistemas pueden ser sintetizados con una composición química, tamaño y morfología controlada permitiéndoles vectorizar componentes activos dirigidos a células o tejidos específicos del organismo. El propio tamaño nanométrico de estos sistemas en muchos casos los habilita a atravesar las barreras biológicas, aumentando la tolerancia, captura y transporte tisular.

Asimismo, en sistemas nanoparticulados la relación área superficial/volumen se ve dramáticamente aumentada, y en la mayoría de los casos, las solubilidades de éstos se ven notoriamente mejoradas. Esto último puede tener importante implicaciones en el caso de fármacos poco solubles.
Por lo tanto, la liberación controlada de fármacos mediante el uso de nanosistemas puede mejorar la biodisponibilidad.

Todo lo anterior representa un impacto directo sobre la salud, por lo cual, este tipo de investigaciones se presentan como extremadamente prometedoras e importantes de ser desarrolladas. A su vez, se resalta el hecho que tanto desde el punto de vista básico como aplicado, el objetivo es el del desarrollo de productos comerciales específicos. En Uruguay, lab. y Centro NanoMat del Polo Científico de Pando/ Facultad de Química y Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiologia del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE) trabajan en conjunto en el desarrollo de nanovehículos para "drug delivery" (entrega de drogas).

Grupo de investigación formado por miembros del Cryssmat lab. y Centro NanoMat, Polo Científico de Pando/Facultad de Química y el Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiologia del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE).

1.a. Dendrímeros y liposomas radioactivos, fluorescentes, y/o híbridos

Se han desarrollado aplicaciones para el transporte selectivo de radionucleidos hacia determinados sitios del organismo con fines de diagnóstico (por imagen) y terapia. Dentro de estos nanovehículos se destacan los dendrímeros y los liposomas.

Los dendrímeros son nano-estructuras poliméricas que poseen uniones covalentes en su superficie. De acuerdo a su tamaño, pueden presentar una cavidad interna, además de una cantidad variable de grupos químicos superficiales.
Los liposomas son sistemas naoparticulados supramoleculares auto ensamblables, que están formados por una o varias capas fosfolipídicas que encierran un compartimiento acuoso. Dependiendo del tamaño, los liposomas se pueden dirigir selectivamente a compartimientos

determinados del organismo, como ser una formación tumoral. Tanto los liposomas como los dendrímeros poseen propiedades muy convenientes para utilizarlos como vehículos de moléculas o radionucleidos, ya que facilitan el transporte pasivo de estas estructuras a tejidos tumorales, acumulándose así en altas proporciones en el tejido tumoral. Esto se debe a que en tumores sólidos, los nanovehículos pueden ingresar pasivamente por medio del efecto EPR ("efecto de permeabilidad y retención"). Asimismo, como el drenaje linfático en el tejido tumoral es poco eficiente, lo que representa un callejón sin salida biológico para las nanopartículas, las nanopartículas se acumulan de forma pasiva.

El objetivo de esta línea de investigación es el de diseñar, sintetizar, evaluar y aplicar dendrímeros y liposomas como agentes de imagen tumoral, a través de radionucleido, fluoróforos o sistemas híbridos. El grupo de investigación viene trabajando con liposomas y dendrímeros con la creencia que estos nanosistemas pueden constituir una nueva estrategia para el diagnóstico y eventual tratamiento de diversos tumores.

El Grupo de investigación está formado por el Centro Investigaciones Nucleares (CIN) y el Centro lab. y Centro NanoMat del Polo Científico de Pando de la Facultad de Química, la Facultad de Medicina de la UdelaR, Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiología, Instituto Investigaciones Bilógicas Celemente Estable.

1.a.1 Nanosistemas dendriméricos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama

El grupo está trabajando en el desarrollo de nanosistemas dendriméricos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. En el marco de dos proyectos financiados por la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer-Fundación Manuel Pérez y la Agencia Nacional de Investigación e Innovación, el grupo desarrolló un nanosistema de entrega de un agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer de mama, mediante la encapsulación este agente en dendrímeros.

Se demostró que este nanosistema dendrimérico resultó ser citotóxico en líneas celulares de tumor mamario murino y humano, así como también se encontró una menor citotoxicidad en una línea celular no tumoral que el agente quimioterapéutico no encapsulado. Esto implica que dicho nanosistema es funcional, ya que el mismo tiene actividad antitumoral in vitro porque al ser citotóxico, el fármaco es liberado del dendrímero para ejercer su efecto. Por otro lado, que la citotoxicidad del nanosistema dendrimérico en la línea celular no tumoral testeada sea menor que con el fármaco libre o no encapsulado, es un resultado alentador teniendo en cuenta que a través de la encapsulación de agentes quimioterapéuticos no solo se busca mejorar la eficacia antitumoral sino que también disminuir los efectos adversos asociados a la quimioterapia.
Actualmente, se están haciendo las pruebas in vivo por medio del empleo de modelos animales clínicamente relevantes. En colaboración con el el Dr. Hugo Cerecetto del Laboratorio de Radiofarmacia del CIN, Facultad de Ciencias, trabajamos en la ligación química de un fluoróforo a los

dendrímeros de forma de caracterizar la captación de estos nanovehículos en células tumorales de cáncer de mama así como también en un tumor murino.

Grupo de investigación del Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiología, IIBCE-MEC y Laboratorio de Radiofarmacia del CIN, Facultad de Ciencias.

1.b. "Superparamagnetic iron-oxide nanoparticles" (SPIONs)

Las nanopartículas SPIONs (nanoparticulas superparamagneticas) están siendo investigadas como una herramienta muy prometedora para transporte de drogas, terapia del cáncer, imagenología por resonancia magnética y tratamientos por hipertermia. Es importante evaluar la biocompatibilidad de estas nanopartículas ya que se busca que sean inocuas para los tejidos del cuerpo. Es importante conocer su biodistribución en modelos animales, de forma de saber si las SPIONs pueden alcanzar el órgano o tejido blanco para un eventual tratamiento o diagnóstico.

Para ello, las SPIONs se funcionalizan modificando la estructura mediante la introducción de átomos o grupos funcionales en su superficie, con el fin de mejorar su interacción con las células. Por ejemplo, en un trabajo recientemente publicado, producto de una colaboración con Brasil y Argentina, se encontró que SPIONs funcionalizadas con cadenas más largas de polietilenglicol (SPION-PEG2000) presentaron una mayor captación celular que las SPIONs recubiertas con cadenas más cortas de la misma composición (SPION-PEG350) (A.H. Silva et al., 2015).

Grupo de investigación del Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiología, IIBCE-MEC; Universidad Federal de Santa Catarina, Brasil y el Centro Atómico de Bariloche, Argentina.

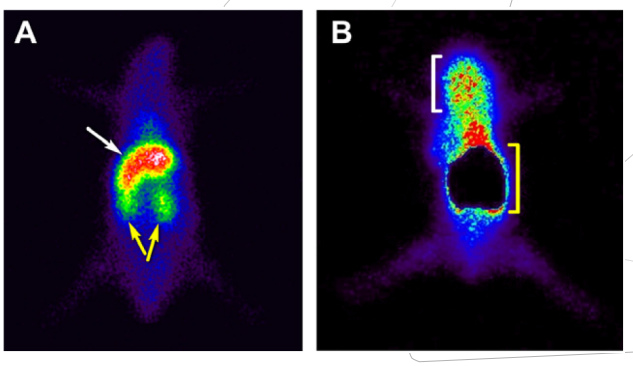


Imagen normal de gammagrafía (A) y melanoma de ratón portador (B) inyectado con 99mTc(CO)3-dendrímero-FITC, 1 h post-inyección.

2. Aplicaciones de nanopartículas metálicas en el campo farmacéutico

En este tema se encuentran trabajando dos grupos de investigación. Uno, dedicado a la

caracterización de nanopartículas de plata y el otro optimizado la preparación de estas nanopartículas para su empleo en un producto farmacéutico.

2.a Caracterización de Nanoparticulas de plata

A nivel internacional, actualmente existe una gran controversia sobre el verdadero efecto de las nanopartículas de plata como agente bactericida. Por un lado algunos autores sostienen que este efecto está basado simplemente en la liberación controlada de iones plata, mientras que otros autores asignan a las nanopartículas un efecto potenciador. En este sentido, esta línea de investigación pretende arrojar luz sobre el tema, a través de un cuidadoso diseño experimental que permita distinguir ambos efectos.

Una de las aplicaciones más difundidas de las nanopartículas de plata es su uso como agente bactericida de amplio espectro. La línea de investigación se basa en la caracterización de nanopartículas de plata con diferentes formas, en la búsqueda de sistemas que mejoren la actividad antibacteriana.
La importancia de la temática radica en dilucidar los mecanismos responsables de la acción bactericida de las nanopartículas, los cuales aún son motivo de controversia. Desde el punto de vista social y productivo, existen numerosos productos (cremas, sprays, textiles, etc.) en el mercado que contienen nanopartículas de plata, por lo que la temática es importante para mejorar la efectividad de los mismos.

La acción de la plata iónica y de las nanopartículas como agentes bactericidas puede o no ser similar, por lo que esta línea de investigación busca discriminar la efectividad de ambos sistemas. Los productos con nanopartículas van de la mano con un aumento de los costos, por lo que conocer estos mecanismos ayudará a informar adecuadamente al consumidor sobre los beneficios (o no) de las nuevas tecnologías.
Dicha investigación es aplicable en Salud Pública, Area Farmacéutica y Control de calidad.

Grupo de investigación formado por miembros del Laboratorio de Biomateriales de la Facultad de Ciencias de la UDELAR

2.b Empleo de nanopartículas de plata en la formulación de nuevos productos farmacéuticos

Como se mencionó en el apartado anterior, numerosas sales de plata se destacan por su actividad antimicrobiana de amplio espectro, lo que las hace efectivas contra distintas cepas de bacterias, hongos e inclusive virus. El uso tópico de preparados farmacéuticos conteniendo sales de plata ha demostrado ser particularmente efectivo para la profilaxis y el tratamiento de infecciones,

especialmente contra agentes patógenos multirresistentes.
En la última década se han llevado a cabo numerosos estudios sobre las propiedades antisépticas de la plata metálica cuando ésta se presenta en forma de nanopartículas. Aunque los mecanismos de acción a nivel celular no están completamente dilucidados, se ha encontrado que las nanopartículas de plata exhiben una actividad antimicrobiana muy alta, la cual depende de variables tales como su tamaño, su forma y su carga superficial, características éstas que dependen a su vez del proceso empleado para su obtención.

Las aplicaciones potenciales de las nanopartículas de plata en la industria farmacéutica son numerosas. Al día de hoy ya se encuentra aprobado en Estados Unidos, Canadá y Europa el uso de apósitos impregnados con nanocristales de plata en tratamientos de curación de heridas o prevención de infecciones en quemaduras. Además, la asociación entre nanopartículas metálicas y distintos antibióticos se presenta como una posible estrategia alternativa frente a los casos de resistencia bacteriana.

En base a estos antecedentes, en el grupo de investigación de Química Inorgánica del Departamento Estrella Campos se ha optimizado la preparación de nanopartículas de plata mediante técnicas de síntesis ambientalmente amigables, escalables y adecuadas a los requerimientos exigidos para su empleo en un producto farmacéutico. Estas nanopartículas se han incorporado luego a formas farmacéuticas semisólidas para su uso como agentes antimicrobianos.

Actualmente se continúa realizando estudios sobre:

- Incorporación de nanopartículas de plata en geles, lociones y cremas, con miras a la evaluación de distintas formas farmacéuticas para uso tópico con un amplio espectro de acción antimicrobiana.
- Determinación de la actividad antimicrobiana de distintas combinaciones de nanopartículas inorgánicas y antibióticos, como una estrategia alternativa para el tratamiento de infecciones debidas a agentes patógenos multirresistentes.

Grupo de investigación formado por miembros del Departamento Estrella Campos - Química Inorgánica, FQ/UDELAR

3. Aplicaciones de nanopartículas para implantes

La generación de implantes utilizando la nanotecnología tiene varios beneficios. En Uruguay, hay dos grupos de investigación que están trabajando en la generación de implantes utilizando nanoparticulas. Uno está investigando la posibilidad de generación de material óseo y el otro trabaja en la generación de matrices que promueven la regeneración de tejido dérmico para cierre de heridas profundas.

3.a Implantes en material óseo.

Principalmente está enfocado al desarrollo de nuevos materiales, y su caracterización. Los resultados hasta el momento han permitido desarrollar varios protocolos sintéticos y analíticos en esta línea. Se trata de estudios de carácter fundamental para conocer el efecto de la nanoestructuración en el empleo de nuevos materiales. Los resultados han sido aplicados para asesorar a algunas empresas extranjeras (Colombia) en la caracterización de materiales implantables.

Diseño y desarrollo de nanomateriales de hidroxiapatita para la biomimesis del material óseo en la búsqueda de la mejora de la biocompatibilidad de los implantes. La hidroxiapatita es un material que se utiliza comúnmente en el recubrimiento de implantes para mejorar la biocompatibilidad de los mismos. Esta línea de investigación se basa en el moldeado del material, generando nanoporos que simulan la superficie ósea.

Los resultados de esta investigación pueden ser utilizados en la Implantología.

Grupo de investigación formado por miembros del Laboratorio de Biomateriales de la Facultad de Ciencias de la UDELAR

3.b Matriz biopolimérica de colágeno tipo I

El colágeno es uno de los biomateriales más utilizados en la fabricación de andamios de ingeniería tisular debido a que presenta muy buenas características para este tipo de aplicaciones, tales como, excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad.

Mediante la ingenierización de colágeno tipo I se busca la obtención de matrices porosa que imiten las características estructurales y funcionales de la matriz extracelular nativa de forma que sean adecuadas para su empleo en regeneración dérmica.

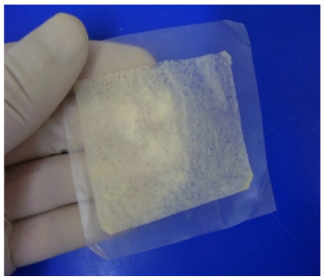
Estas matrices actúan como un andamiaje temporario que permite la proliferación organizada de las células, promoviendo así la regeneración del tejido y al ulterior cierre de la herida.

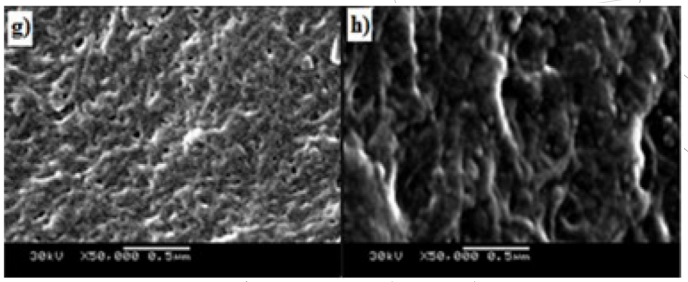
Por otra parte, se incorpora a estas matrices nanocápsulas de quitosano de ácido L-ascórbico (AA) procurando una liberación local y más controlada del AA, y evitando en gran medida su degradación, incrementando así los tiempos de permanencia y actividad biológica del AA en la zona afectada, lo cual provee múltiples beneficios para las células residentes en el tejido.

Es importante señalar que se están estableciendo sinergías de trabajo que contribuyan a avanzar en el país en el área de ingeniería tisular entre los grupos del Centro NanoMat de la Facultad de

Química, del Laboratorio de Señalización Molecular y Nanobiología del IIBCE, del Instituto Nacional de Donación y Trasplante (INDT) y del Área de terapia celular y medicina regenerativa del Departamento Básico de medicina del Hospital de Clínicas.

Grupo de investigación formado por miembros del Cryssmat lab. y Centro NanoMat, Polo Científico de Pando/Facultad de Química, UdelaR, Laboratorio de Señalización Molecular y Nanobiología del IIBCE, Instituto Nacional de Donación y Trasplante (INDT) y el Área de terapia celular y medicina regenerativa del Departamento Básico de medicina del Hospital de Clínicas.





Matriz de colágeno con encapsulación de drogas.

4. Desarrollo de sensores para la detección de metales pesados (mercurio, plomo), basados en el uso de nanopartículas de plata y oro.

4.a Detección de plomo en la sangre

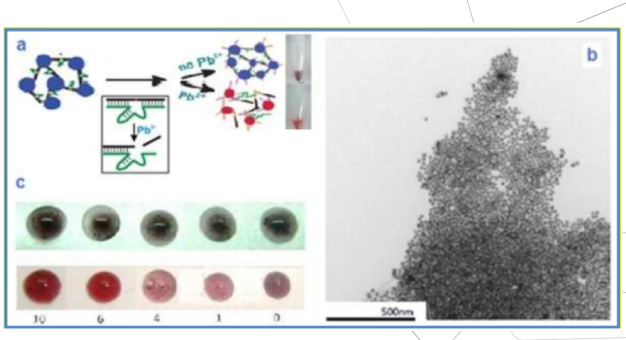
A nivel mundial existe en materia de investigación básica, varias técnicas publicadas, que permiten el análisis sensible y selectivo de los contaminantes de plomo y mercurio. Sin embargo, la aplicación directa de las mismas requiere de adaptaciones y/o modificaciones en el diseño de los mismos, para cada matriz de análisis.

El desarrollo de técnicas analíticas descentralizadas constituye uno de los grandes retos de la Química Analítica actual. Este tipo de técnicas permiten la realización de ensayos cuantitativos o semicuantitativos fuera de los laboratorios, y suelen tener un menor costo. Este aspecto resulta relevante socialmente a la hora de establecer "zonas calientes" de contaminación.

En el año 2000 se verificó un aumento de la plombemia en la población infantil que generó, a nivel nacional, una toma de conciencia sobre la importancia de controlar la contaminación por metales pesados. En la actualidad las técnicas oficiales que permiten el análisis de los metales de plomo y/o mercurio, necesitan de equipos y laboratorios especializados, lo que repercute en los costos y tiempos de análisis. La línea de investigación desarrollada pretende solucionar estos problemas

mediante el diseño inteligente de protocolos analíticos y técnicas descentralizables (medidas en campo) que permitan la cuantificación de metales pesados de forma rápida, eficiente y con un costo reducido.
Actualmente se está trabajando en la detección colorimétrica de iones mercurio mediante el uso de nanopartículas de plata y en la detección de plomo con sistemas de nanopartículas de oro conjugadas con DNAzimas.
Dicha técnica es aplicable en Salud pública, a nivel privado en la evaluación de los desechos industriales.

Grupo de investigación formado por miembros del Laboratorio de Biomateriales de la Facultad de Ciencias de la UdelaR.



Análisis de sangre usando nano partículas de oro cubiertas con DNA-zymes.

5. Tratamiento para lesiones del sistema nervioso

5.a Desarrollo de nanopartículas modulares recombinantes como vectores de terapia génica para el sistema nervioso lesionado.

Las lesiones traumáticas directas del cerebro o la médula espinal debidas a accidentes de tránsito, de trabajo, deportivos o por violencia, constituyen en nuestro país la mayor causa de muerte de invalidez en jóvenes menores de 40 años. Por otro lado, existe también un porcentaje considerable de lesiones traumáticas en personas mayores debido a caídas accidentales. Esto ocasiona tanto graves problemas al afectado y a su familia, como un elevado costo para el sistema de salud.

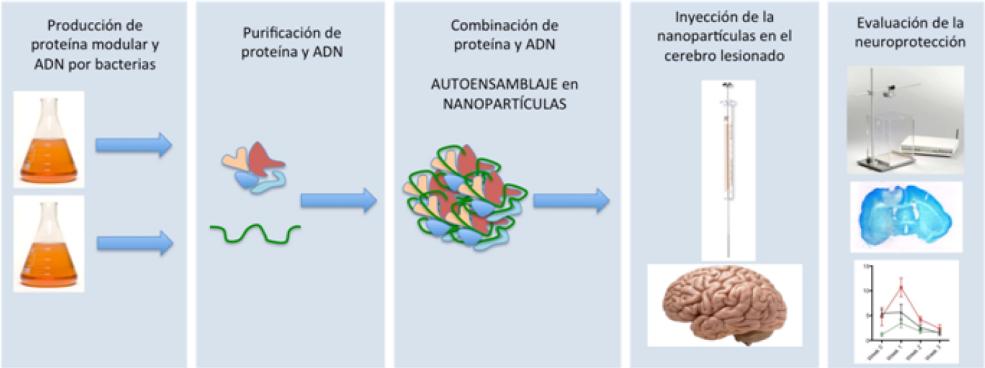
El daño en los tejidos luego del trauma cerebral o medular puede clasificarse en dos tipos: injuria primaria y secundaria. La injuria primaria es aquella que ocurre inmediatamente al trauma, siendo de tipo mecánico e irreversible. La injuria secundaria, ocurre en la llamada zona de penumbra adyacente a la zona de daño primario, es más lenta y progresa con el tiempo, lo cual podría ofrecer opciones terapéuticas importantes. Sin embargo, actualmente no existen fármacos que puedan frenar o disminuir la cascada de mecanismos fisiopatológicos que están involucrados en la lesión encefálica o

medular secundarias. Por este motivo, es necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para este problema.

Una aproximación terapéutica en el área de la medicina molecular y terapias avanzadas que ha emergido con fuerza en los últimos 10 años es la terapia génica, basada en introducción o manipulación de genes en los tejidos. En particular las biotecnologías y nanotecnologías relacionadas con la transferencia de genes es un área en gran expansión en el resto del mundo. Se están generando una gran variedad de prototipos capaces de transferir genes al sistema nervioso. Algunos, como lo vectores virales, inducen de una expresión sostenida en el tiempo para la corrección de las patologías crónicas, mientras que otros, como las nanopartículas recombinantes, son capaces de inducir una expresión transitoria más acorde al tratamiento de daños agudos.

Hasta el año 2014 existen 2076 ensayos clínicos registrados que utilizan terapia génica, muchos de ellos en las últimas fases de pruebas antes de su aplicación comercial (con 75 en fase III y 2 en fase IV), lo cual demuestra lo cerca que se encuentran de su aplicación normal en pacientes alrededor del mundo. Un hito ha sido la aprobación en 2012 por parte de la agencia reguladora de la Comunidad Europea de Glybera, el primer prototipo para terapia génica, abriendo el camino para lo que se prevé como una expansión rápida de otras estrategias de terapia génica. Sin embargo, el alto costo de este medicamento (1,1 millones de dólares por paciente en Alemania) muestra que además del desafío biomédico de obtención de una terapia posible, existe también un desafío enorme en cuanto a sus costos. Se trata de una estrategia todavía experimental que seguramente de sus frutos en el futuro. El grupo todavía se encuentra abocado a mejorar su eficiencia, así como a explorar nuevos bloques de construcción proteicos que permitan dirigir la utilización de estas nanopartículas hacia otras patologías concretas fuera del sistema nervioso así como su validación para la administración intravenosa.

Grupo de investigación formado por miembros del Laboratorio de Neuroinflamación, Facultad Medicina UDELAR e Institut Pasteur Montevideo.



5.b Protección por quercetina: estudios preclínicos in vitro e in vivo

Las enfermedades que involucran muerte neuronal focal o masiva en el cerebro, son una causa frecuente de muerte e incapacidad. Pese a ello, no existen en la actualidad terapéuticas efectivas para su tratamiento. Investigaciones realizadas en el Depto. de Neuroquímica del IIBCE mostraron que la Quercetina, una molécula aislada de la 'Marcela', (Achyrocline satureioides) protege al tejido cerebral del daño causado por una falta del riego sanguíneo (isquemia) en ratas, cuando es encapsulada en pequeñas esferas lipídicas, los liposomas. En este contexto y con la asociación al proyecto del Depto de Neonatología del Hospital de Clínicas, la Quercetina se probó en un modelo de hipoxia en cerdos recién nacidos, que simula la situación de asfixia neonatal en humanos.

Para ello, se desarrolló una preparación nanosomal compleja de lecitina/colesterol/ciclodextrina para vehiculizar la quercetina, habiéndose demostrado su seguridad hemodinámica y su eficacia terapéutica en el control del daño cerebral luego de una hipoxia severa. Estos datos han sido publicados recientemente en una revista auditada internacional. La preparación nanosomal se ha testando a su vez en un modelo de Enfermedad de Parkinson, habiendo demostrado su efecto beneficial.

Establecida la seguridad y eficacia de la preparación, por primera vez en el país se completarían las etapas preclínicas necesarias para llevar un descubrimiento nacional sobre las acciones de una molécula al nivel clínico. El proyecto utiliza también por primera vez en el país la nanotecnología aplicada a la biomedicina, diseñando un sistema de transporte molecular plasmático para compuestos naturales, demostrando su efectividad en la protección cerebral en patologías de gran incidencia. Se ha registrado una patente en EEUU.

Grupo de investigación formado por miembros del Departamento de Neuroquímica IIBCE-MEC y Departamento de Neonatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR.

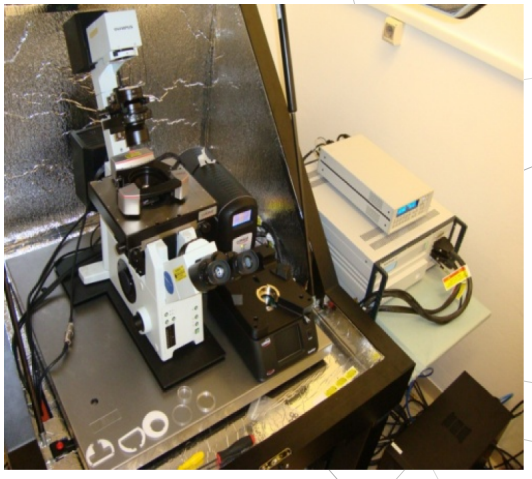
6. Análisis de las propiedades nanomecánicas de células vivas.

El Microscopio de Fuerza Atómica (MFA), permite el análisis topográfico y mecánico de todo tipo de materiales (conductores y no conductores) a nivel de escala nanométrica. El MFA del IIBCE tiene acoplado un microscopio de óptica invertida de Epifluorescencia el cual posibilita la combinación de imágenes topográficas con el marcaje de células y tejidos utilizando colorantes, sondas o anticuerpos específicos. Permite el análisis topográfico y mecánico a escala nanométrica de material biológico vivo.

Ha sido mostrado, que varias patologías provocan cambios en la nanomecánica celular y alteran su

elasticidad. Utilizando el MFA, se puede medir el Módulo Elástico Aparente de células normales, patológicas y con diferentes tipos de tratamiento. Actualmente el grupo del del Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiología trabaja en diabetes y cáncer de mama estudiando el tratamiento con diferentes drogas.

Grupo de investigación del Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiología, IIBCE-MEC.



Microscopio de Fuerza Atómica del IIBCE

7. Desarrollos orientados a la industria cosmética

La búsqueda de nuevos vehículos de uso tópico alternativos a los convencionales que permita la obtención de productos mejorados en cuanto a su acción y características organolépticas –olor, color- constituye uno de los campos en los cuales se están invirtiendo los mayores esfuerzos de investigación en terapéutica dermatológica y cosmética. La micro y nanoencapsulación también puede ofrecer una alternativas muy interesante de ser aplicadas en el área de la cosmética, lo que puede ser evidenciado claramente a partir de los varios y reconocidos productos que actualmente se comercializan. (Cryssmat lab. y Centro NanoMat, Polo Científico de Pando/Facultad de Química)

Con esta tecnología hay un producto nacional en el mercado fruto de un proyecto conjunto entre el laboratorio y la empresa Grinlab: Crema Actenz Premium realizada con extractos de Marcela que logró reducir el olor que provocaba rechazo de quienes lo utilizaban y mejoró sus propiedades cosméticas.

Grupo de investigación formado por miembros del Cryssmat lab. y Centro NanoMat, Polo Científico de Pando/Facultad de Química.

8. Determinación de material nanoparticulado

El rápido crecimiento de la nanotecnología en las últimas décadas ha generado un desfasaje entre los mecanismos de regulación y la comercialización de productos que contienen nanopartículas. En este sentido la línea de investigación aborda el problema del diseño de protocolos globalizadores y estandarizables que permitan determinar el contenido de nanopartículas en productos comerciales. En la actualidad en el mercado se encuentran numerosos productos conteniendo nanopartículas (de tocador, farmacéuticos, prendas de vestir, etc.), y sin embargo no existe aún, ni en Uruguay ni en el mundo, protocolos analíticos aprobados para su análisis. Este tema es considerado como tópico de extrema urgencia para su resolución a nivel mundial.

La nanometrología se trata de un área de relevancia a nivel mundial. Desde el punto de vista científico, el desarrollo de nuevos protocolos analíticos. Desde el punto de vista social, la posibilidad de detección de fraudes y engaños al consumidor, y desde el punto de vista productivo, la generación de protocolos estandarizados para el control de nuevos productos.

Las autoridades sanitarias internacionales advierten que no hay evidencias científicas que sustenten la eficacia terapéutica de la plata coloidal, frecuentemente utilizada para uso externo en el tratamiento de dolencias o como desinfectante de superficies de materiales, también se incorporan cada vez más en fármacos, como las vacunas, además de en productos como la ropa y los trapos de limpieza. De hecho, en algunos países como EE UU su ingesta está prohibida. Por el contrario, son numerosos los estudios que demuestran la toxicidad de las nanopartículas de plata a nivel celular.
El proyecto busca establecer una metodología analítica para determinar material nanoparticulado de plata (nanoparticulas de plata) en productos comerciales. Este grupo de trabajo ha estudiado las transformaciones que experimentan estas nanoparticulas en el ambiente y se propone analizar su existencia a partir de una técnica de base electroquímica.

Dicha investigación es aplicable en el área de control de calidad, tanto de los organismos oficiales (Ministerio de Salud Pública, LATU, DINAMA, etc.) como a nivel industrial.

Grupo de investigación formado por miembros del Laboratorio de Biomateriales, Facultad de Ciencias, UdelaR y Dirección de Metrología Científica, Laboratorio Tecnológico del Uruguay (LATU).

Grupos de investigación y Empresas // Actores

• Laboratorio de Biomateriales de la Facultad de Ciencias de la UDELAR.
Contacto: Eduardo Méndez, emendez@fcien.edu.uy

• Centro NanoMat, Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, UDELAR.
Contacto: Helena Pardo, hpardo@fq.edu.uy

• Laboratorio de Señalización Celular y Nanobiologia del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), MEC.
Contacto: Juan Claudio Benech, jbenech@iibce.edu.uy

• Lab. Neuroquímica del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, MEC.
Contacto: Federico Dajas, fdajas@iibce.edu.uy

• Nanovectores modulares para terapia génica. IPMON-Facultad Medicina e Institut Pasteur Montevideo. Contacto: Hugo Peluffo, hugo.peluffo@pasteur.edu.uy

• Química Inorgánica, Depto. Estrella Campos, Facultad de Química, UDELAR.
Contacto: Raúl Chiozzone, rchiozzo@fq.edu.uy

• Área de Radiofarmacia- Centro de Investigaciones Nucleares – Facultad de Ciencias
Contacto: Pablo Cabral, pcabral@cin.edu.uy

UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA URUGUAY

UDELAR FQ FACULTAD DE QUIMICA

FACULTAD DE MEDICINA MONTEVIDEO 1875

FACULTAD DE CIENCIAS UDELAR fcien.edu.uy

CINQuiFiMa

polo tecnológico química - biotecnología

NanoMat

ANII

MIEM MINISTERIO DE INDUSTRIA, ENERGÍA Y MINERÍA

mec MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CULTURA URUGUAY

DIRECCIÓN DE INNOVACIÓN CIENCIA Y TECNOLOGÍA PARA EL DESARROLLO

IIBCE

INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO

CSIC COMISIÓN SECTORIAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

PEDECIBA

CONICYT COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

GABINETE PRODUCTIVO

10^{-9} m

Consejo Sectorial de Nanotecnología