

Curso de Nanobiotecnología

Unidad 1

¿Adónde estamos? [Órdenes de tamaño en el Universo]: Introducción a la Nanotecnología.

Nuevos fenómenos asociados a la nanoescala (I). Definiciones básicas: nanociencia, nanotecnologías, nanoescala, nanomaterial. Nanomateriales naturales. Cristales fotónicos. Nuevos fenómenos físicos: gravitación, efecto túnel, confinamiento cuántico, cuantización de energía, movimientos al azar, relación área/volumen. Química en la nanoescala. Propiedades eléctricas y magnéticas en la nanoescala.

Unidad 2

Nanomateriales ingenierizados 1. Nanomateriales basados en lípidos: introducción a los lípidos y formación de agregados en agua; liposomas, nanopartículas lipídicas: estructuras, métodos de producción (homogenización a alta presión, microfluidica), aplicaciones.

Nuevos fenómenos asociados a la nanoescala (II). Nanofotónica. Elementos de fluorescencia. Quantum dots. Aplicaciones.

Nanomateriales ingenierizados 2. Nanomateriales basados en C: grafeno, fullerenos y nanotubos de C. Descripción de las estructuras, propiedades, métodos de producción, aplicaciones. Nanopartículas super-paramagnéticas: propiedades magnéticas de la materia, super-paramagnetismo, producción y propiedades de SPION. Materiales Nanoporosos: zeolitas, sílica, cerámicas, arcillas: estructuras y aplicaciones. Nanomateriales basados en polímeros: introducción a los polímeros, nanopartículas poliméricas, micelas poliméricas, dendrímeros: estructuras, métodos de producción, aplicaciones.

Unidad 3

Técnicas de determinación del tamaño hidrodinámico y potencial Z en la nanoescala. Determinación de tamaño de partícula en el rango nanométrico por dispersión dinámica de luz: Fundamentos, Equipamiento, Reporte de resultados, Factores que influyen sobre el tamaño hidrodinámico, Comparación con otras técnicas: *Nanoparticle Tracking analysis*, sedimentación. Determinación del Potencial Z: Definición de Potencial Z, Determinación del Potencial Z, factores que influyen sobre el potencial Z.

Unidad 4

Técnicas de visualización en la nanoescala. Microscopías electrónicas (TEM, SEM, Cryo-TEM), microscopías *scanning probe* (AFM, STM) y técnicas de difracción (XRD, sincrotrón): fundamentos, equipamientos, alcances y limitaciones de las técnicas.

Unidad 5

Nanobiomateriales y nanobioestructuras. Introducción al funcionamiento de las nanomáquinas biológicas. Rol de inercia, movimientos brownianos, efectos gravitatorios, difusión en medios acuosos. Materiales biológicos básicos: lípidos, azúcares, aminoácidos y nucleótidos. Formas de asociación de biomateriales: estructuración jerárquica. Tipos fundamentales de organización: síntesis covalente, polimerización covalente, auto-asociación y auto-ensamblaje. Tipos de interacciones intermoleculares (intensidad y alcance). Efecto hidrofóbico. Termodinámica de la construcción de estructuras auto-asociadas y de estructuras auto-ensambladas [modularidad, especificidad geométrica, unicidad de interacción, espontaneidad, cooperatividad, principio de Crane, corrección de pruebas, flexibilidad, granularidad atómica]. Efecto de *crowding* intracelular y su impacto en

las constantes de equilibrio de asociación-disociación, el auto-ensamblaje proteico y la cinética de difusión. Rol estructural de nanomateriales fibrosos. Nanofibras: nanocelulosa y fibras poliméricas, electrospinning, aplicaciones. Nanotecnología del ADN.

Unidad 6

Fundamentos de nanobiomecánica celular. Definición de nanobiomecánica. Fuerzas en Biología. Primera y segunda ley de Newton. Viscosidad de fluidos. Numero de Reynolds y elementos de dinámica de fluidos. Ruptura mecánica de materiales. Curvas tensión vs deformación Comportamiento newtoniano de un sólido rígido. Módulo de Young de un material. Conducta elástica y conductas no-newtonianas de solidos blandos. Módulos de deformación y de compresibilidad. Relación de Poisson. Adhesión y fricción. Movimientos celulares y estructuras. Módulos de rigidez longitudinal, flexural y torsional. Fibras de actina, microtúbulos de tubulina y filamentos intermedios: dinámica [*treadmilling*], rol en la nanomecánica celular. *Crawling* celular. Mecanotransducción: respuesta mecánica de componentes fibrosos del citoesqueleto y de la matriz extracelular (colágeno, elastina) y su relación con patologías. Técnicas para medir módulo de Young sobre nanomateriales: indentación por microscopia de fuerza atómica, *optical tweezers*, *optical stretchers*, chips microfluidicos.

Unidad 7

Bionanomotores. Bionanomotores lineales (no procesivos: ej: miosinas; procesivos: ej.: kinesinas y dineínas) y rotatorios (FOF1ATP sintasa). Mecanismos de operatividad, ordenes de fuerzas involucradas y eficiencia de funcionamiento. **Nanomotores artificiales.** Definición de maquina molecular, *switch* molecular y motor molecular. *Brownian ratchets*. Motores químicos: rotaxanos y catenanos. Motores impulsados por catálisis, energía electromagnética o acústica. Nanocables, motores esfericos (*Janus*), tubulares. Aplicación a técnicas diagnósticas.

Unidad 8

Aplicaciones en nanomedicina. Nano-drug delivery: Definición y principios fundamentales. Rutas de administración: parenteral (intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal) [corona proteica, biodistribucion, farmacocinética, rutas endocíticas, excreción]; tópica (transcutánea), oral, inhalatoria. Nanomedicinas en uso clínico: antitumorales [modelos *in vitro*, *in vivo* e impacto de la sobre estimación del *enhanced permeation and retention effect* (efecto EPR)] y antimicóticos parenterales. Nanomedicinas en desarrollo preclínico: principales agentes antitumorales, anti-infecciosos, agentes cardiovasculares, anti-inflamatorios. *Delivery* de material nanoparticulado al sistema nervioso central. Agentes antineurodegenerativos.

Elementos de nanovacunación: fundamentos del uso de nanopartículas como agentes adyuvantes y ejemplos en desarrollo preclínico.

Nanotoxicología: Definición. Exposición no intencional (contacto por piel e inhalación) vs exposición intencional. Principales efectos tóxicos tras administración parenteral de nanomedicinas. Efecto CARPA. Modelos animales empleados en nanotoxicología.

Aspectos regulatorios. Nanomedicinas desde el punto de vista de ANMAT. Non-Biological-Complex-Drugs (NBCD).

Unidad 9

Nuevos fenómenos asociados a la nanoescala (III). *Propiedades ópticas en la nanoescala.* Cuantificación de material asociado a superficies por técnica de surface plasmon resonance (SPR). Color en nanopartículas. *Scattering*, absorción, transmisión, reflexión de luz sobre materiales. Nanoesferas, nanorods, nanoshells, nanocages de Au. Aplicaciones. Fundamentos de espectroscopia Raman. Raman-enhanced SPR (SERS). Aplicaciones.

Unidad 10

Elementos de microfluidica. Definición. Ventajas. Mezclado, tensión superficial, capilaridad, *electrowetting*. Componentes fundamentales de un microTAS (*Total Analytical System*). Concepto de *Point of Care*. Ordenes de presión necesarias. Flujo en un microcanal impulsado por diferencia de presión [Flujo de *Poiseuille*: perfil parabólico, dispersión de Taylor]. Técnica FFF (*Fast Flow Fractionation*). Flujo en un microcanal impulsado por un campo eléctrico: electroosmosis y longitud de Debye.

Nanofluidica. Definición. Nanoporos y nanocapilares.

Unidad 11

Métodos de microfabricación. Materiales: vidrio, sílice, polímeros: polimetilmetacrilato (PMMA), teflón, polidimetilsiloxano (PDMS). Características químicas, físicas y mecánicas del PDMS. Fotolitografía, litografía *soft*. Materiales: fotoresists, preparación de fotomáscaras positivas o negativas. Fundamentos de fabricación de chips microfluidicos por *replica molding*, *capillary molding*, *microcontact printing*, *microtransfer molding*. Aplicación al diseño de cultivos celulares 3D y microfluidicos. *Organ- on-a-chip*.