

Inicio 02/05/2011 – finalización 30/04/2019

Director: Romero, Eder Lilia

Título: Nanomedicinas-2

Integrantes: Morilla, Maria Jose; Perez, Ana Paula; Higa, Leticia H; Schilrreff, Priscila; Altube, Maria Julia; Caimi, Ayelen; Parra, Federico; Jerez, Horacio Emanuel; Bada, Romina; Apezteguia, Gustavo Alberto; Seltzer, Solange

Instituto o Centro: Laboratorio de Diseño de Estrategias de Targeting de Drogas

Resumen: el Programa de Nanomedicinas-2 (PNM-2) se propone abordar en forma integral, el desarrollo conceptual y test en modelos preclínicos, de nanomedicinas con actividad terapéutica y profiláctica. Nuestras principales aéreas de interés son el diseño de nanomedicinas antiinfecciosas (antiprotozoarios, antimicóticos, antibacterianos), antiinflamatorias y antitumorales, así como nanoadyuvantes para profilaxis y eventualmente nanoestructuras inmunomoduladoras que posean actividad terapéutica. Los blancos terapéuticos de interés son las infecciones endémicas causadas por protozoarios como Mal de Chagas y leishmaniasis muco-cutánea y visceral, enfermedades de alto costo social contra las cuales no existe medicación efectiva, es muy toxica y conduce a abandono (Chagas), o cuyo tratamiento es parenteral y tan toxico 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, 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. Respecto de las nanomedicinas antiinflamatorias, 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 rehúso o esterilización de material, empleo de cadena de frio 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), como para países desarrollados. La apertura hacia problemas de interés mundial (como son las enfermedades inflamatorias, el cáncer y la tuberculosis), mas allá de las endemias del 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. Para dar respuestas a tales retos, en Nanomedicinas-2 planteamos profundizar el desarrollo de los tres grandes proyectos de investigación iniciados en el PNM. Los títulos de tales proyectos (Nanoadyuvantes arqueolipídicos, Aplicaciones terapéuticas de nanopartículas arqueolipídicas, Aplicaciones terapéuticas de polímeros dendríticos), difieren ligeramente respecto de los originales en virtud de las siguientes innovaciones: a) enfoque exclusivo en el diseño de materiales nanoparticulados conteniendo proporciones variables de distintas fracciones de arqueolípidos extraídos de arqueobacterias hiperhalofilas; b) exploración de nuevas rutas de administración no parenterales (en particular aerosolización de nanopartículas para ruta inhalatoria) c) fuerte énfasis en la búsqueda de cooperación nacional e internacional capaz de aportar patologías modelos experimentales d) búsqueda de reemplazo de experimentación con animales, en particular para aplicaciones tópicas, por modelos tridimensionales de piel humana artificialmente reconstituida.