

Biopolímeros Avanzados

Datos de la Materia

- **Denominación:** Biopolímeros Avanzados: Procesamiento, Caracterización y Aplicaciones Multidisciplinarias
 - **Institución:** Instituto de Tecnología Prof. Jorge A. Sábato (CNEA - UNSAM)
 - **Docente Responsable:** Dra. Daiana Nygaard (CNEA – UNSAM –INN - Sábato)
 - **Docentes Invitados Especialistas:**
 - Dra. Mariela Del Grosso (CNEA - Sábato)
 - Dra. Hebe Durán (CNEA - CONICET - UNSAM)
 - Dra. Irene Ibañez (CNEA - CONICET)
 - Dr. Emiliano Ciannamea (INTEMA-UNMdP)
 - Dr. Pablo Cortez Tornello (INTEMA-UNMdP)
 - Dra. Ruth Schmarsow (INTEMA-UNMdP)
 - Dr. Leonel Silva (INTEMA-UNMdP)
 - Dra. Nicole Lecot (Udelar, Uruguay)
 - **Nivel:** Posgrado (Maestría / Doctorado en Ciencia y Tecnología de Materiales) y Grado (Materia electiva para estudiantes avanzados)
 - **Carga Horaria Propuesta:** 54 horas teórico - prácticas (lunes, miércoles y viernes de 14 h a 16 h, desde el 7/09/26 al 06/11/26)
 - **Práctica de Laboratorio optativa:** 20 horas experimentales y analíticas (lunes a viernes del 5/10/26 al 9/10/26 de 8 a 12) Una semana intensiva experimental.
-

Fundamentación de la Materia

La sustitución de polímeros tradicionales por biopolímeros avanzados y el desarrollo de tecnologías de punta para su modificación estructural, funcionalización y autoensamblado constituyen ejes prioritarios en la ingeniería de materiales moderna. Esta asignatura de posgrado ofrece un enfoque holístico de los biopolímeros, uniendo la química fundamental y la biosíntesis (con eje en los polihidroxialcanoatos, PHAs), la economía circular, el análisis crítico de la escala de producción y las proyecciones del mercado global, y la valorización de residuos de bajo costo, con el procesamiento físico, la ingeniería de superficies, los sistemas coloidales estímulo-respuesta y la caracterización estructural avanzada.

Aprovechando de forma única el ecosistema científico de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) y la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), que convergen en el Instituto de Tecnología Prof. Jorge A. Sábato (CNEA - UNSAM), especializado en materiales, en colaboración internacional con

la Universidad de la República (Udelar), el Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA) y la Universidad de Mar del Plata (UNMDP), el programa abarca la base físico química y comportamiento de los biopolímeros y profundiza en la interacción de la radiación ionizante con la materia blanda (entrecruzamiento, escisión de cadenas y funcionalización por *grafting*) y en el diseño fisicoquímico de copolímeros de bloque anfifílicos (poloxámeros y poloxamínas).

La materia aborda aplicaciones multidisciplinarias como industriales, ambientales ingenieriles y tecnológicas diversas, introduciendo a nanotecnología polimérica aplicada al agro, packaging activo e inteligente, aislamiento térmico y acústico energéticamente eficiente, biopolímeros en la construcción y arquitectura sustentable. Finalmente, culmina en una plataforma de alta especialización biomédica, oncológica y preclínica traslacional. Con el aporte de especialistas en oncología molecular, medicina y radiobiología, se abordan el diseño de andamios tumorales 3D, los sistemas de liberación de fármacos y la evaluación biológica crítica de la interfaz material-tejido, integrando ensayos celulares *in vitro* 2D y 3D y modelos *in vivo*.

Objetivos de Aprendizaje

Objetivo General

Capacitar a los estudiantes en los fundamentos químicos, metodologías de caracterización, técnicas de procesamiento analógico/digital, tecnologías de irradiación y validación preclínica (*in vitro* e *in vivo*) de biopolímeros avanzados para su implementación práctica en aplicaciones industriales, ambientales, biomédicas y oncológicas.

Objetivos Específicos

- Comprender la relación estructura-propiedad de polímeros naturales, sintéticos biodegradables y biopolímeros avanzados y de bloque (Polihidroxialcanoatos, poloxámeros/poloxamínas).
 - Dominar los criterios de selección de técnicas analíticas, térmicas, mecánicas, coloidales y microscopías avanzadas (SEM, AFM, TEM, CLSM) para evaluar la calidad y ultraestructura del material.
 - Analizar los mecanismos fisicoquímicos inducidos por radiación ionizante en polímeros, de acuerdo con los procesos de degradación, entrecruzamiento y modificación superficial.
 - Comprobar las transiciones de fase y el comportamiento termorreversible de hidrogeles y sistemas micelares anfifílicos para transporte de fármacos y manufactura aditiva.
 - Evaluar la formulación, comportamiento, escala de mercado y proyecciones comerciales de biopolímeros, biomateriales y nanocompuestos poliméricos para su implementación práctica en aplicaciones industriales, ingenieriles, ambientales y biomédicas.
 - Conocer la importancia de los biopolímeros en el desarrollo tradicional de cultivos celulares 2D a 3D para ensayos biológicos *in vitro* y su relevancia en la disminución de ensayos *in vivo*.
 - Analizar el desempeño de biomateriales para el desarrollo de andamios 3D y nanosistemas poliméricos en entornos oncológicos, considerando la interacción con el microambiente tumoral.
 - Conocer los criterios éticos, regulatorios y metodológicos para el diseño de ensayos preclínicos *in vivo* destinados a evaluar la biocompatibilidad, respuesta tisular de biomateriales implantables o inyectables.
-

Metodología de Enseñanza y Evaluación

El curso balancea las clases magistrales de fundamentos físico-químicos con actividades de seminario práctico:

- **Participación de las clases teóricas** (más del 80%)
 - **Talleres Analíticos de Caracterización:** Interpretación de datos experimentales espectroscópicos, térmicos, de microscopías avanzadas (SEM/TEM/AFM), biológicos aplicados a fallas reales de procesamiento industrial o biomédico.
 - **Journal Club Multidisciplinario:** Discusión de artículos científicos de frontera organizados por tipos de aplicaciones.
 - **Presentación de un seminario:** Selección de una publicación científica sobre aplicaciones de Biopolímeros avanzados y exposición frente al curso.
 - Evaluaciones on line luego de presenciar las clases
 - **Proyecto Integrador de Diseño Tecnológico (Evaluación Final):** El estudiante presentará una propuesta formal donde seleccionará un problema específico del entorno productivo, ambiental o clínico y deberá presentar una solución con biopolímeros avanzados.
-



Cronograma

Clases de 2 horas distribuidas en Teoría: Lunes y Martes y Práctica/Taller: Viernes)

Semana 1: Módulo 1 - Estudio de los Biopolímeros

- **Lunes 07/09 | Clase 1:** Ciencia de biopolímeros - Dra. Nygaard (Fundamentos macromolecular, transiciones y taxonomía).
- **Miércoles 09/09 | Clase 2:** Biopolímeros avanzados - Dra. Nygaard/Dra. Lecot (Especialización en PHAs y Copolímeros inteligentes).
- **Viernes 11/09 | 🛠️ Clase 3 (Taller Analítico):** Interpretación participativa de datos sobre el Módulo 1.

Semana 2: Módulo 2 - Caracterización Integral y Microscopía Avanzada

- **Lunes 14/09 | Clase 4:** Caracterización integral – Dr. Silva (FTIR, Raman, RMN, GPC, DSC, TGA, DMA cristalografía de rayos X y propiedades coloidales DLS/Zeta).
- **Miércoles 16/09 | Clase 5:** Microscopías avanzadas - Dra. Nygaard (SEM, AFM, TEM y CLSM).

- **Viernes 18/09** | 🛠️ **Clase 6 (Taller Analítico):** Interpretación de datos analíticos y microscopías del Módulo 2.

Semana 3: Módulo 3 - Tecnologías de Procesamiento y Formas de Fabricación

- **Lunes 21/09** | 🚫 **SIN CLASE – Día del estudiante**
- **Miércoles 23/09** | **Clase 7:** Tecnologías de procesamiento — Dr. Cortez Tornello (Nanopartículas, Electrohilado e Impresión 3D).
- **Viernes 25/09** | **Clase 8:** Formas de Fabricación - Dr. Silva (Películas, membranas, termoformado, moldeo y sistemas porosos).
- *(Nota: Por el día del estudiante del lunes, el taller analítico de este bloque pasa al viernes de la semana siguiente junto con el journal club del Módulo 4).*

Semana 4: Módulo 4 - Irradiación de Polímeros para Usos Tecnológicos

- **Lunes 28/09** | **Clase 10:** Modificación de Polímeros por Irradiación — Dra. Del Grosso (Fuentes, dosis y modificaciones).
- **Miércoles 30/09** | **Clase 11:** Usos tecnológicos de polímeros irradiados — Dra. Del Grosso/ Dra. Durán (Esterilización, injerto/grafting y caracterización).
- **Viernes 02/10** | 🛠️📖 **Clases 9 y 12 (Taller Analítico + Journal Club):** Maratón de interpretación participativa de datos y publicaciones científicas de los Módulos 3 y 4.

Semana 5: Módulo 5 - Aplicaciones Industriales, Ambientales y Tecnológicas Diversas

- **Lunes 05/10** | **Clase 13:** Aplicaciones ambientales - Dra. Schmarsow (Nanotecnología aplicada al Agro y active packaging).
- **Miércoles 07/10** | **Clase 14:** Aplicaciones ingenieriles - Dr. Ciannamea (Aislamiento térmico/acústico y eco-hormigones).
- **Viernes 09/10** | 📖 **Clase 15 (Journal Club):** Discusión participativa de publicaciones científicas del Módulo 5.

Semana 6: Módulo 6 - Modelos celulares e ingeniería de tejidos

- **Lunes 12/10** | 🚫 **SIN CLASE** (Feriado Nacional - Día del Respeto a la Diversidad Cultural).

- **Miércoles 14/10 | Clase 16:** Interacción Célula-Material y Modelos celulares *In Vitro* 2D - Dra. Nygaard (Efecto Vroman, mecanotransducción y rigidez, Efectos biológicos de Nanobiointerfases).
- **Viernes 16/10 | Clase 17:** Andamios 3D para modelos celulares e ingeniería de tejidos. – Dra. Nygaard. (Modelos celulares *In Vitro* 3D, microambiente tumoral, Andamios 3D e Ingeniería de Tejidos).
- *(Nota: Por el feriado del lunes, la discusión práctica de este bloque pasa al viernes de la semana siguiente junto con la teoría del Módulo 7, manteniendo la lógica biológica).*

Semana 7: Módulo 7 - Plataformas Biomédicas y Modelos In Vivo

- **Lunes 19/10 | Clase 19:** / Aplicaciones Nano Oncológicas Avanzadas (Dra. Durán, Dra. Lecot). (Nanopartículas y micelas poliméricas funcionalizadas y teranósticas)
- **Miércoles 21/10 | Clase 20:** Evaluación Preclínica In Vivo —Dra. Ibáñez (Bioética, CICUAL, ANMAT y modelos *In vivo*).
- **Viernes 23/10 | 📖 Clases 18 y 21 (Journal Club Doble):** Maratón de discusión de papers unificando el Módulo 6 (Interfaz celular) y Módulo 7 (Biomédico).

Semana 8: Módulo 8 - Integración (Evaluaciones)

- **Lunes 26/10 | 🎓 Clase 22:** Presentación de Seminarios (Exposición oral de publicaciones por parte de los alumnos - Tanda 1).
- **Miércoles 28/10 | 🎓 Clase 23:** Presentación de Seminarios (Exposición oral de publicaciones por parte de los alumnos - Tanda 2).
- **Viernes 30/10 | 🎓 Clase 24:** Proyecto Integrador de Diseño Tecnológico (Presentación escrita y defensa oral - Tanda 1).

Semana 9: Cierre del Curso

- **Lunes 02/11 | 🎓 Clase 25:** Proyecto Integrador de Diseño Tecnológico (Presentación escrita y defensa oral - Tanda 2).
 - **Miércoles 04/11 | 🎓 Clase 26:** Proyecto Integrador de Diseño Tecnológico (Cierre de defensas remanentes).
 - **Viernes 06/11 | 🏆 Cierre Académico:** Devoluciones finales.
-

Programa Analítico Detallado

Módulo 1: Estudio de los Biopolímeros (Dra. Nygaard/ Dra. Lecot)

Clase 1: Ciencia de biopolímeros (Dra. Nygaard)

- **Fundamentos macromoleculares:** Comprender la arquitectura polimérica, pesos moleculares promedio (M_n , M_w), el índice de polidispersidad (PDI), analizando su impacto directo en a procesabilidad. Evaluar las transiciones térmicas (T_g , T_m , T_c) y los principios de reología fundamental.
- **Taxonomía y producción industrial global:** Clasificar con precisión y diferenciar los polímeros biobasados, biodegradables, compostables y biocompatibles según normativas vigentes. Analizar la escala del mercado global actual, las proyecciones de duplicación de capacidad hacia 2030 y las realidades operativas de planta.
- **Distintos tipos de biopolímeros:** Identificar y analizar las características de los distintos tipos de biopolímeros, incluyendo poliésteres bacterianos y biobasados como los polihidroxialcanoatos (PHA) y el ácido poliláctico (PLA), polisacáridos (alginato, quitosano, ácido hialurónico, celulosa bacteriana), proteínas (colágeno, gelatina, fibroína) y copolímeros responsivos tribloque (poloxámeros, poloxaminas). Evaluar su proyección comercial y su segmentación por mercados de aplicación clave.

Clase 2: Estudio de Biopolímeros avanzados particulares

- **Especialización en PHAs (Polihidroxialcanoatos) (Dra. Nygaard):**

Fundamentos y Relación Estructura-Propiedad: Familia de los PHAs y monómeros constituyentes. Comportamiento térmico, mecánico y de barrera ligado rigurosamente a la composición monomérica (scl-PHAs, mcl-PHAs y lcl-PHAs). Aplicaciones diversas, desde packaging a medicina ligada a sus propiedades mecánicas biocompatibles y biodegradables.

Biosíntesis Avanzada y Economía Circular: Principales microorganismos productores y sus rutas de biosíntesis microbiológica. Estrategias en bioprocesos: escalado de la producción, estrategias de alimentación celular, evaluación de fuentes de carbono y valorización de residuos y subproductos industriales como fuentes de carbono alternativas. Procesos de extracción y purificación (downstream).

- **Copolímeros de bloque inteligentes (Dra. Lecot):**

Arquitectura molecular y quiralidad: Estudio de poloxámeros (Pluronic®) y poloxaminas (Tetronics®). Diferencias estructurales entre sistemas lineales y configuraciones en estrella.

Fisicoquímica de sistemas responsivos: Comportamiento anfílico, balance hidrófilo-lipófilo (HLB) y dualidad estímulo-respuesta (termosensibilidad intrínseca y sensibilidad al pH). Mecanismos termodinámicos de micelización y transiciones Sol-Gel térmicamente inducidas.

Clase 3: Taller Analítico

Interpretación de datos analíticos: Analizar y discutir de forma participativa datos e indicadores experimentales relativos al Módulo 1

Módulo 2: Caracterización Integral y Microscopía Avanzada (Dr. Silva /Dra. Nygaard):

Clase 4: Caracterización integral (Dr. Silva)

- **Análisis estructural y espectroscópico:** Emplear espectroscopías FTIR, RMN y Raman para determinar la pureza, identificar monómeros, cuantificar la copolimerización y analizar la composición química y estructura molecular. Aplicar difracción de rayos X (XRD) en biopolímeros para determinar el índice de cristalinidad, identificar fases cristalinas/amorfas y calcular el espaciado interplanar. Utilizar espectroscopía Raman de forma independiente para la caracterización de biopolímeros y nanomateriales carbonosos, incluyendo sistemas reforzados con grafeno y otros nanomateriales. Operar GPC/SEC para analizar perfiles de peso molecular y distribución de tamaños.
- **Análisis térmico y mecánico:** Evaluación por DSC y TGA para la determinación de la estabilidad térmica, transiciones de fase y ventanas de procesamiento. Realización de ensayos mecánicos estáticos (tracción/compresión) y dinámicos (DMA) para la caracterización de las propiedades viscoelásticas y mecánicas globales de biopolímeros y sus nanocompuestos. Se utilizarán como casos de estudio sistemas biopolímero/nanomaterial, con énfasis en la relación entre estructura, dispersión de la fase nanométrica y propiedades del material.

Clase 5: Microscopías avanzadas (Dra. Nygaard)

- **Microscopía electrónica y de sonda local:** Analizar la morfología superficial, porosidad e interconectividad en matrices 3D mediante SEM, FIB-SEM (tomografía estructural), ESEM y Cryo-SEM. Evaluar la topografía nanométrica, rugosidad y propiedades mecánicas locales por AFM. Caracterizar la ultraestructura de sistemas núcleo-coraza, nanoemulsiones y gránulos intracelulares de PHA mediante TEM y Cryo-TEM.
- **Microscopía óptica avanzada y fluorescencia:** Identificar cualitativamente fases en mezclas poliméricas y evaluar la colonización celular preliminar mediante microscopía de epifluorescencia. Mapear tridimensionalmente hidrogeles, perfiles de penetración molecular y autoensamblado micelar dinámico por CLSM.

Clase 6: Taller Analítico de Caracterización

Interpretación de datos analíticos: Analizar y discutir de forma participativa datos e indicadores experimentales relativos al Módulo 2

Módulo 3: Tecnologías de Procesamiento y Fabricación (Dr. Cortez-Tornello

/Dr. Silva):

Clase 7: Tecnologías de procesamiento (Dr. Cortez-Tornello)

- **Nanopartículas:** Diferenciar e identificar nanocápsulas, nanoesferas y micelas poliméricas. Fabricar nanopartículas mediante métodos tradicionales de emulsión simple y doble para la encapsulación de sustancias activas.
- **Electrohilado y Electroatomización (*Electrospraying*):** Comprender los fundamentos electrohidrodinámicos y la formación del cono de Taylor. Controlar las variables críticas del proceso para obtener tanto nanofibras como nanopartículas por vía electrostática.
- **Impresión 3D y Manufactura Aditiva:** Operar tecnologías de modelado por deposición fundida (FDM/FFF) utilizando filamentos y pellets. Desarrollar biotintas evaluando la reología de hidrogeles y utilizar poloxámeros como materiales sacrificiales termorreversibles.

Clase 8: Formas de Fabricación (Dr. Silva):

- **Películas, membranas y recubrimientos:** Procesar biopolímeros y nanocompuestos mediante solvent casting, extrusión por soplado (blown film extrusion) y recubrimiento por aspersión (spray coating) para la obtención de películas y recubrimientos funcionales.
- **Termoformado y moldeo:** Aplicar los fundamentos del conformado al vacío, moldeo por inyección y moldeo por compresión para biopolímeros termoplásticos, controlando la incorporación y dispersión de nanomateriales (incluyendo grafeno) en las matrices biodegradables.

Clase 9: Taller Analítico de Caracterización

Interpretación de datos analíticos: Analizar y discutir de forma participativa datos e indicadores experimentales relativos al Módulo 3.

Módulo 4: Irradiación de Polímeros para usos tecnológicos (Dra. Del Grosso/ Dra. Durán)

Clase 10: Modificación de Polímeros por Irradiación (Dra. Del Grosso)

- **Fundamentos de la interacción radiación-materia:** Introducir los principios de la radiación ionizante en matrices poliméricas mediante el estudio de sus fuentes (rayos Gamma, haces de electrones y haces de iones). Comprender los conceptos fundamentales de dosis absorbida (Gy), transferencia lineal de energía (LET) y rendimiento radiolítico (G).
- **Mecanismos y modificaciones moleculares:** Analizar la generación de radicales libres, especies excitadas e iones inducidos por el proceso de irradiación. Evaluar la competencia entre los fenómenos de entrecruzamiento radiolítico (crosslinking) y escisión de cadenas (scission/degradación) en función de la estructura química del polímero y la atmósfera de trabajo.

Clase 11: Usos tecnológicos de los polímeros irradiados (Dra. Del Grosso/ Dra. Durán)

- **Modificación y caracterización de polímeros irradiados (Dra. Del Grosso):** Establecer los parámetros regulatorios para la esterilización por radiación de dispositivos biomédicos termosensibles. Modificar propiedades tribológicas superficiales para reducir el desgaste mediante funcionalización radiolítica. Desarrollar polimerización por injerto (grafting radiolítico) para la modificación localizada de matrices. Determinar la fracción de gel mediante análisis sol-gel y evaluar alteraciones estructurales por FTIR/RMN, perfiles térmicos y cambios reológicos en las matrices procesadas.
- **Modificación superficial para crecimiento celular (Dra. Durán):** Aplicar técnicas de irradiación y radiobiología para modificar la hidrofiliidad superficial de polímeros. Optimizar la topografía y química de superficie mediante tratamientos radiolíticos orientados específicamente a favorecer la adhesión, proliferación y crecimiento celular.

Clase 12: Journal club

Discusión participativa: Analizar y discutir críticamente publicaciones científicas de frontera correspondientes al bloque temático del Módulo 4

Módulo 5: Aplicaciones Industriales, Ambientales y Tecnológicas Diversas (Dra. Schmarsow/ Dr. Ciannamea):

Clase 13: Aplicaciones Ambientales (Dra. Schmarsow)

- **Nanotecnología aplicada al Agro (*Smart Agriculture*):** Encapsular agroquímicos en nanopartículas poliméricas de origen natural para la encapsulación de agroquímicos (pesticidas, herbicidas y fertilizantes). Analizar los mecanismos de liberación controlada en el suelo. Desarrollar películas de cobertura (*mulching*) biodegradables basados en almidón, PLA o PHAs para control de malezas.
- **Biotecnología del Empaque (*Packaging* Activo e Inteligente):** Diseñar películas funcionales con propiedades barrera al oxígeno y la humedad mediante el desarrollo de empaques activos inteligentes. Incorporar agentes antimicrobianos naturales y formular sensores colorimétricos basados en polímeros origen natural como indicadores de frescura.

Clase 14: Aplicaciones Ingenieriles (Dr. Ciannamea)

- **Materiales biobasados para aislamiento térmico y acústico:** Desarrollo de materiales livianos y porosos a partir de recursos renovables y residuos agroindustriales para aplicaciones de aislamiento y acondicionamiento acústico.
- **Materiales biobasados y construcción sostenible:** Desarrollo y caracterización de materiales lignocelulósicos, paneles y materiales compuestos a partir de recursos renovables y residuos agroindustriales. Aplicación de biopolímeros como matrices, adhesivos y aditivos.

Clase 15: Journal club

Discusión participativa: Analizar y discutir críticamente publicaciones científicas de frontera correspondientes al bloque temático del Módulo 5

Módulo 6: Modelos celulares e ingeniería de tejidos (Dra. Nygaard):

Clase 16: Interfaz Celular y Modelos celulares *In Vitro* 2D

- **Interacción Célula-Material:** Comprender los eventos fisicoquímicos iniciales y adsorción competitiva de proteínas (Efecto Vroman) para la formación de la matriz provisional. Analizar el reconocimiento celular guiado por la energía superficial, el potencial Zeta y la topografía micro/nanométrica del sustrato. Estudiar los principios de mecanotransducción y la influencia de la rigidez del sustrato en la modulación mediante señales de la adhesión, migración, proliferación, diferenciación y supervivencia celular.
- **Plataformas de cultivo bidimensional:** Evaluar los efectos biológicos de las nanobiointerfases en sistemas monocapa (2D), analizando críticamente sus criterios de diseño, ventajas operativas y limitaciones biológicas.

Clase 17: Andamios 3D para modelos celulares e ingeniería de tejidos

- **Modelos celulares *In Vitro* 3D y entornos tumorales:** Efectos biológicos de Nanobiointerfases. Transición analítica del modelo 2D al 3D. Cultivos 3D *in vitro*, ventajas y aplicaciones. Diseño de andamios poliméricos biomiméticos avanzados para el cultivo tridimensional de células para ensayos biológicos específicos y disminución de ensayos *in vivo*. Aplicación en cultivos tumorales 3D simulando el microambiente tumoral *in vitro*.
- **Andamios 3D (Scaffolds) e Ingeniería de Tejidos:** Ejecutar la transición analítica del modelo bidimensional al tridimensional. Diseñar y evaluar andamios biomiméticos basados en PHAs y otros polímeros para el cultivo celular 3D, simulando el microambiente tumoral *in vitro* como estrategia biotecnológica para optimizar la reducción de ensayos de *screening in vivo*.

Clase 18: Journal club

Discusión participativa: Analizar y discutir críticamente publicaciones científicas de frontera correspondientes al bloque temático del Módulo 6

Módulo 7: Plataformas nano oncológicas y modelos *In Vivo* (Dra. Lecot / Dra. Durán/ Dra. Ibañez)

Clase 19: Aplicaciones Nano Oncológicas Avanzadas

- **Sistemas de vectorización tumoral (Dra. Durán):** Diseñar y evaluar nanopartículas y micelas poliméricas funcionalizadas para el direccionamiento selectivo de agentes quimioterápicos, genes y radiofármacos (teranóstica).
- **Micelas poliméricas Teranósticas (Dra. Lecot):** Formular micelas basadas en poloxámeros y poloxaminas modificadas por glucosilación. Aplicar estos nanosistemas inteligentes al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en condiciones de hipoxia y glioblastoma. Evaluar su biodistribución mediante técnicas de imagenología molecular (fluorescencia y medicina nuclear).

Clase 20: Evaluación Preclínica In Vivo (Dra. Ibañez):

- **Bioética y marcos regulatorios:** Aplicar el principio de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento) en la experimentación con modelos animales. Comprender el rol de los Comités del Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) y analizar las normativas vigentes de ANMAT para la aprobación de implantes poliméricos.
- **Modelación animal de biocompatibilidad y oncología:** Diseñar ensayos de implantación subcutánea o intramuscular en roedores para evaluar la respuesta histopatológica (inflamación, reclutamiento de macrófagos y formación de cápsula fibrosa). Evaluar la eficacia terapéutica de nanosistemas dirigidos mediante el uso de xenoinjertos subcutáneos en ratones inmunodeficientes.

Clase 21: Journal club

Discusión participativa: Analizar y discutir críticamente publicaciones científicas de frontera correspondientes al bloque temático del Módulo 7

Módulo 8: Integración

Clases 22 y 23: Presentación de seminarios de Frontera

Exposición y defensa de publicaciones: Seleccionar una publicación científica discutida previamente en los talleres analíticos o *Journal Clubs*, u otra publicación relacionada con los ejes del curso, para su exposición oral. Resumir críticamente sus aportes conceptuales y metodológicos en un lapso de 10 minutos, seguido de una instancia de 5 minutos para responder preguntas y debatir con el cuerpo docente y el alumnado presente.

Clases 24 a 26: Proyecto Integrador de Diseño Tecnológico (Evaluación Final)

Formular y defender una propuesta formal: Presentar por escrito y exponer oralmente una propuesta formal de diseño tecnológico orientada a resolver un problema específico del entorno productivo, ambiental o clínico (ej. sustitución de EPS en aislamiento, encapsulación de una fitohormona para el agro o desarrollo de un stent reabsorbible). Justificar y defender analíticamente los siguientes ejes:

- **Identificar el problema socioeconómico, ambiental o clínico:** Argumentar la problemática de frontera a resolver en el entorno productivo, ambiental o médico mediante el empleo de biopolímeros avanzados. Contextualizar el problema dentro de la escala actual de la industria plástica global y la viabilidad macroeconómica de la sustitución.
- **Seleccionar los biopolímeros y justificar el impacto del material:** Justificar la elección de las matrices y el diseño de mezclas (*blends*). Según el perfil del proyecto, se deberá argumentar el beneficio ecológico de sustitución frente a plásticos convencionales de origen petroquímico, evaluando la cuota de mercado actual y las proyecciones de crecimiento de la resina elegida hacia 2030, o bien demostrar la ventaja funcional y disruptiva (ej. reabsorbibilidad o biocompatibilidad) que los materiales tradicionales no pueden resolver.
- **Diseñar la ruta de procesamiento e irradiación tecnológica:** Detallar por completo el método de fabricación (cómo se procesa la espuma, la película o la nanopartícula). Asimismo, se deberá argumentar y especificar el rol de la radiación ionizante (fuentes y dosis) si el diseño requiere procesos de modificación molecular (entrecruzamiento/*grafting*) o como método de esterilización terminal regulatoria.
- **Estructurar el plan de caracterización integral:** Definir la batería de ensayos fisicoquímicos, mecánicos y de microscopía avanzada necesarios para validar el producto. (Nota: Si el material fue irradiado, aquí se deberá contemplar la determinación de la fracción de gel o los cambios reológicos/térmicos post-irradiación).
- **Evaluar el análisis de ciclo de vida o destino biológico:** Predecir el comportamiento ambiental o la respuesta biológica del material. Según el perfil del proyecto, se deberá argumentar la estrategia de economía circular (valorización de residuos como fuentes de carbono) analizando las realidades operativas de la eficiencia de planta, o bien detallar los mecanismos de biodegradación y biocompatibilidad tisular *in vivo*. Se fomentará el abordaje conjunto de ambos aspectos (origen sustentable y destino biológico/degradación) en algunos casos posibles como por ejemplo el de los PHAs.

Clase 27: Cierre Académico y Evaluación General

Efectuar la devolución conceptual y entrega de notas: Realizar la puesta en común del desempeño global, brindar las devoluciones académicas de los proyectos y entregar las calificaciones finales.

Período: 5 al 9 de octubre de 8 a 12 h.

Coordinación: Profesora Dra. Daiana Nygaard (CNEA-UNSAM- Sábado)

Jefa de trabajos prácticos: Lic. Cecilia Grissi (CNEA)

Ayudante: Julieta Degiorgis (UNSAM-Sábado)

Objetivo Experimental General

Desarrollar un flujo de trabajo experimental completo que abarque la extracción y purificación de un biopolímero empleando solventes orgánicos, su caracterización fisicoquímica mediante técnicas espectroscópicas, el procesamiento de andamios y la caracterización biológica a través de ensayos de biocompatibilidad y el análisis de la interfaz biológica *in vitro* por microscopía electrónica de barrido (SEM).

Trabajos Prácticos Detallados

TP 1: Extracción por Cloroformo y Purificación de PHAs

Suspender la biomasa bacteriana seca y liofilizada en cloroformo. Ejecutar la extracción mediante solventes orgánicos, ya sea empleando un extractor continuo Soxhlet bajo reflujo térmico o mediante agitación magnética vigorosa, para inducir la lisis celular y la solubilización selectiva del PHA en la fase orgánica. Separar por filtración física los restos celulares insolubles y concentrar la solución orgánica. Precipitar el PHA mediante la adición, gota a gota y en frío, de metanol. Recuperar el biopolímero precipitado por filtración, aplicar un lavado final y secar hasta peso constante.

TP 2: Caracterización Estructural por FTIR

Analizar muestras poliméricas mediante espectroscopía infrarroja por Reflectancia Total Atenuada (ATR-FTIR) utilizando tres estadios de purificación: 1) células enteras con polímero intracelular, 2) polímero extraído crudo y 3) polímero purificado. Identificar las bandas espectrales de absorción clave, evaluando el estiramiento del carbonilo éster (C=O) característico en $\sim 1720\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ y las vibraciones C-H en la

región de 2900 cm^{-1} . Comparar espectroscópicamente las muestras para validar la eficiencia del proceso de purificación química.

TP 3: Elaboración de Películas Poliméricas mediante Solvent Casting

Redisolver el PHA purificado en una cantidad controlada de cloroformo. Verter la solución directamente sobre moldes de vidrio (*solvent casting*) y controlar la evaporación lenta del solvente dentro de una campana de extracción de gases. Secar las películas en estufa de vacío, troquelar discos estandarizados y esterilizar mediante inmersión en etanol 70%, secado térmico y exposición a radiación UV.

TP 4: Cultivo Celular y Determinación de Biocompatibilidad In Vitro (MTT)

Operar cultivos celulares de referencia aplicando las normas de esterilidad y preservación de líneas celulares. Sembrar líneas celulares en placas multipozo para su tratamiento con extractos o andamios poliméricos durante 24 h. Evaluar cuantitativamente la viabilidad celular metabólica basada en la reducción del reactivo MTT a cristales de formazán solubles en DMSO, midiendo la absorbancia por espectrofotometría a 570 nm. Sembrar líneas celulares directamente sobre los andamios de PHA y monitorear periódicamente el crecimiento e interacciones celulares mediante microscopía.

TP 5: Protocolo de Fijación y Tratamiento Químico para Visualización en SEM

Fijar el complejo andamio-célula por inmersión en una solución de glutaraldehído al 2,5% en buffer fosfato salino (PBS). Deshidratar progresivamente las muestras biológicas mediante baños en gradiente de etanol (30% al 100%). Secar químicamente utilizando hexametildisilazano (HMDS) para preservar la ultraestructura celular. Montar los especímenes en portamuestras (*stubs*) conductores con cinta de carbono. Recubrir con una capa delgada de oro mediante metalizado por ruptura (*sputtering*) y analizar la morfología y el patrón de adhesión celular en microscopio electrónico de barrido (SEM).

Organización y Cronograma de las Clases Experimentales

- **Clase Experimental 1 (Lunes - 5/10)**
 - **Laboratorio de Química:** Montar y operar el sistema de extracción de PHA con cloroformo (vía reflujo por Soxhlet o agitación magnética controlada)
 - **Laboratorio de Cultivo Celular:** Sembrar líneas celulares sobre andamios 3D y en placas multipozo para los ensayos control.

- **Clase Experimental 2 (Martes - 6/10)**
 - **Laboratorio de Química:** Proceder al secado controlado del extracto crudo de PHA.
 - **Laboratorio de Cultivo Celular:** Monitorear el crecimiento celular en andamios 3D y aplicar el tratamiento a las muestras para la evaluación de biocompatibilidad por MTT en microplacas.
 - **Clase Experimental 3 (Miércoles - 7/10)**
 - **Laboratorio de Química:** Realizar la purificación por precipitación con metanol del PHA extraído por precipitación con metanol.
 - **Laboratorio de Cultivo Celular:** Evaluar la proliferación celular sobre los andamios. Aplicar la solución de MTT, incubar y finalmente realizar la lectura del ensayo de MTT en microplacas mediante lector de placas.
 - **Clase Experimental 4 (Jueves - 8/10)**
 - **Laboratorio de Caracterización Fisicoquímica:** Registrar y analizar los espectros de las muestras de PHA por FTIR.
 - **Laboratorio de Química:** Elaborar andamios de PHA por *solvent casting*. Iniciar el protocolo de lavado, fijación, deshidratación y secado con HMDS de los andamios con células sembradas el lunes.
 - **Sesión Analítica:** Procesar, graficar y discutir los datos cuantitativos obtenidos del ensayo de MTT.
 - **Clase Experimental 5 (Viernes - 9/10)**
 - **Laboratorio de Química:** Desmoldar y acondicionar las películas de PHA fabricadas.
 - **Laboratorio de Microscopía:** Recubrir con una fina capa de oro mediante pulverización catódica (*sputtering*). Analizar la morfología y el patrón de adhesión celular en la interfaz andamio-célula por microscopía electrónica de barrido (SEM).
 - **Clase Experimental de Cierre (Virtual – Dentro de las clases 24 a 26)**
 - **Evaluación Integradora:** Defender de forma oral el informe escrito elaborado por los grupos de laboratorio sobre los resultados experimentales obtenidos.
-