



**ANEXO II**  
**PLANILLA PRESENTACIÓN DE PLAN DE TRABAJO**

**PLAN DE TRABAJO**  
**PRACTICA OPTATIVA EN INVESTIGACIÓN BIOQUÍMICA (Cód. 1346)**  
**Carga horaria: 50 horas**

<b>Profesor responsable</b>	María Verónica González Pardo	
<i>(marque con una X)</i> 1) Actuará como Director ( <input checked="" type="checkbox"/> ) 2) Avala la dirección del Auxiliar ( <input type="checkbox"/> )		
<b>Auxiliar docente</b> <i>(si corresponde)</i>		
<b>Asignatura correlativas requeridas</b>	<b>Aprobada</b>	<b>Cursada</b>
1) Bioquímica I	x	
2) Bioquímica II		x
<b>Título del proyecto acreditado (código)</b>		
Estrategia nanotecnológica para potenciar el efecto antitumoral del fitoestrógeno quercetina (24/B364)		
<b>Apellido y Nombre del director/co-director del proyecto acreditado</b>		
-----		
<b>Título del plan de trabajo POIB</b>		
Estudio de la actividad biológica de un nuevo nanosistema como agente teranóstico		
<b>Resumen del proyecto (máx 250 palabras)</b>		
La quercetina (QUE) es un fitoestrógeno con actividad antitumoral, sin embargo, su alta hidrofobicidad limita su solubilidad y biodisponibilidad. Para mejorar su desempeño terapéutico, se propone incorporarla en nanopartículas magnéticas de óxido de hierro recubiertas con polietilenglicol (MAG@PEG@QUE) con el fin de aumentar su estabilidad, direccionamiento y eficacia. El proyecto evaluará la seguridad, estabilidad y efecto antiproliferativo del nanosistema en modelos de sarcoma de Kaposi y cáncer de mama, utilizando cultivos bidimensionales, esferoides multicelulares y modelos murinos. Tras la síntesis y caracterización, se analizará la toxicidad mediante ensayos de proliferación,		



viabilidad y morfología celular. Se estudiará la internalización y acumulación por microscopía electrónica y cuantificación de hierro. Asimismo, se compararán los efectos de MAG@PEG@QUE y QUE libre sobre el ciclo celular y la apoptosis, midiendo ciclinas por qRT-PCR, marcadores apoptóticos por Western blot y actividad de caspasa-3. También se examinarán blancos moleculares asociados a proliferación tumoral, incluyendo HIF-1 $\alpha$ , VEGF, la fosforilación de MAPKs y AKT, y componentes de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. El estrés oxidativo se evaluará mediante indicadores redox y peroxidación lipídica para determinar su contribución a los efectos antiproliferativos. Finalmente, se probará la acción antineoplásica in vivo, valorando biodisponibilidad y focalización magnética. En conjunto, esta estrategia busca superar las limitaciones de la QUE y ofrecer una alternativa terapéutica segura, eficiente y aplicable en oncología y nanomedicina sentando bases para el desarrollo de nuevos protocolos terapéuticos contra el cáncer

#### **Resumen del plan de trabajo POIB (máx 250 palabras)**

La quercetina (QUE) es un flavonoide y su acción antitumoral es conocida en varios tipos de células malignas. Si bien la QUE presenta toxicidad limitada en las células normales, su alta hidrofobicidad disminuye significativamente su solubilidad en agua limitando su aplicación biomédica. Se plantea como objetivo general evaluar un nuevo nanosistema basado en nanopartículas magnéticas modificadas con gadolinio y ligandos específicos capaz de actuar como plataforma teranóstica para el diagnóstico temprano y el tratamiento de enfermedades de alto impacto social, como el cáncer de mama. Específicamente, el presente plan se focaliza primariamente en determinar la seguridad biológica del nanosistema antes de ser cargado con QUE. La finalidad de este estudio es contar con un sistema seguro para vehicular la QUE y superar las barreras que impiden su aplicación terapéutica. Se trabajará con un nanosistema sintetizado y caracterizado por el grupo de la Dra. Verónica Lassalle (NanoHiap, CONICET, Dpto. Qca-UNS) a base de óxido de hierro (Mag) recubierto con polietilenimina (PEI) de manera de promover la estabilidad coloidal y posterior funcionalización con óxido de gadolinio (Mag@PEI@Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Como ligando específico se empleará manosa (MAN) dado que las células tumorales de mama expresan receptores para dicho ligando. La seguridad biológica de los nanosistemas, con y sin ligando, se investigará a



través de estudios de citotoxicidad evaluando la proliferación, viabilidad celular e internalización.

### **Objetivos del plan de trabajo POIB**

- 1) Aprender el manejo de cultivos celulares y técnicas utilizadas en investigación Bioquímica para evaluar citotoxicidad.
- 2) Evaluar la citotoxicidad de los nanosistemas sin y con ligando específico, Mag@PEI@Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y Mag@PEI@Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@MAN respectivamente, en una línea tumoral de mama.

### **Descripción de las actividades a realizar**

En primer lugar, se formará al estudiante en técnicas de cultivo celular y se lo entrenará en el manejo de cultivos de las células MCF-7 como modelo experimental para los siguientes estudios. Brevemente, las células derivadas de cáncer de mama humano MCF-7 (ER+) se cultivarán en monocapa a 37°C, bajo atmósfera de 5,5% CO<sub>2</sub> en aire, en medio DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino.

En segundo lugar, se estudiará la proliferación y viabilidad de las células MCF-7 en presencia/ausencia de las nanoformulaciones (Mag@PEI@Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y Mag@PEI@Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@MAN) y finalmente, se realizarán ensayos de internalización como medida del éxito de la capacidad de incorporación del nanosistema en el modelo celular y de posibles efectos adversos. Los ensayos de proliferación y viabilidad celular se realizarán como ha sido reportado previamente por nuestro grupo [1]. La citotoxicidad se analizará a través de estudios dependientes de la concentración y el tiempo de incubación. La proliferación se cuantificará indirectamente a través de la técnica de cristal violeta, y la viabilidad celular se determinará a través del estudio de la actividad metabólica con rojo neutro. Estos estudios se complementarán analizando la morfología celular bajo microscopio de campo claro. Para los ensayos de internalización, las células se incubarán con suspensiones de distinta concentración de las nanoformulaciones a tiempo fijo y luego se teñirán con azul de Prusia, el cual reacciona con hierro férrico permitiendo un análisis cualitativo de la internalización bajo el microscopio óptico [2]. Si bien a través de la técnica azul de Prusia se puede evidenciar la acumulación de nanopartículas y cuantificar el hierro, esta técnica no proporciona información directa si se



depositan sobre o dentro de las células. Por ello, se propone emplear microscopía electrónica de transmisión para esclarecer si las nanoformulaciones ingresan efectivamente a las células MCF-7 lo que permitirá obtener más información sobre este mecanismo y localización subcelular [2].

**Bibliografía:**

- [1] S. Tiburzi et al., “Quercetin-loaded magnetic nanoparticles: a promising tool for antitumor treatment in human breast cancer cells,” *J. Drug Target.*, vol. 33, no. 7, pp. 1227–1242, 2025.
- [2] G. Principe et al., “*In Vitro* Studies of Pegylated Magnetite Nanoparticles in a Cellular Model of Viral Oncogenesis: Initial Studies to Evaluate Their Potential as a Future Theranostic Tool,” *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 2, Feb. 2023.

<b>Cuatrimestre</b> (tache lo que no corresponda)	<b>Primero</b>	<b>Segundo</b>
<b>Cupo de alumnos</b>	<b>2</b>	
<b>Carga horaria semanal</b>	<b>6 h</b>	
<b>Modalidad de evaluación</b>	<b>De acuerdo a lo dispuesto en el ANEXO I punto IV del Reglamento de POIB: “Se deberá presentar el trabajo mediante una exposición oral (duración 15 min) y entregar un informe final escrito, en presencia de todos los estudiantes de la asignatura, los docentes responsables y al menos un integrante de la Comisión Curricular de Bioquímica.”</b>	