

JORNADA CIENTÍFICA
REVALORIZACIÓN DE LA SEDA DE MURCIA A TRAVÉS DE SUS APLICACIONES EN
BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA



Nanopartículas de Fibroína de Seda **como Vehículo de Moléculas Bioactivas**

Dr. ANTONIO ABEL LOZANO PÉREZ
10 de mayo de 2019

Índice

1. Introducción.

2. Nanopartículas de fibroína de seda y ejemplos de sus aplicaciones biomédicas.

3. Conclusiones.



1. Introducción.

Nanotecnología: una ciencia multidisciplinar.



Una manera de hacer Europa

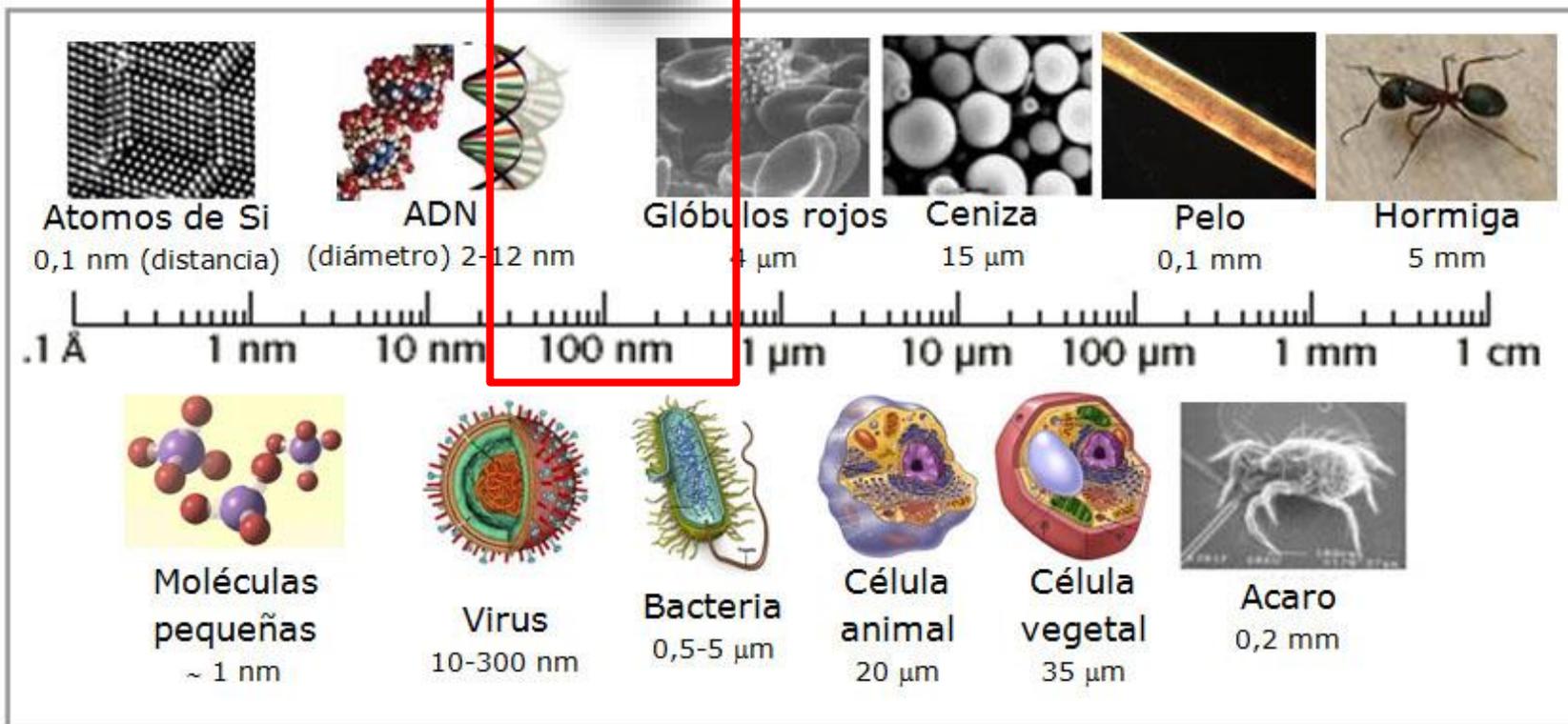
Instituto Murciano de
Investigación y Desarrollo
Agrario y Alimentario



1. Introducción.

Definición y características:

- La **nanomedicina** es la aplicación de la **nanotecnología** en el campo de la medicina:



1nm = mil millonésima parte de un metro

<http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v11n3/castro.html>

1. Introducción.

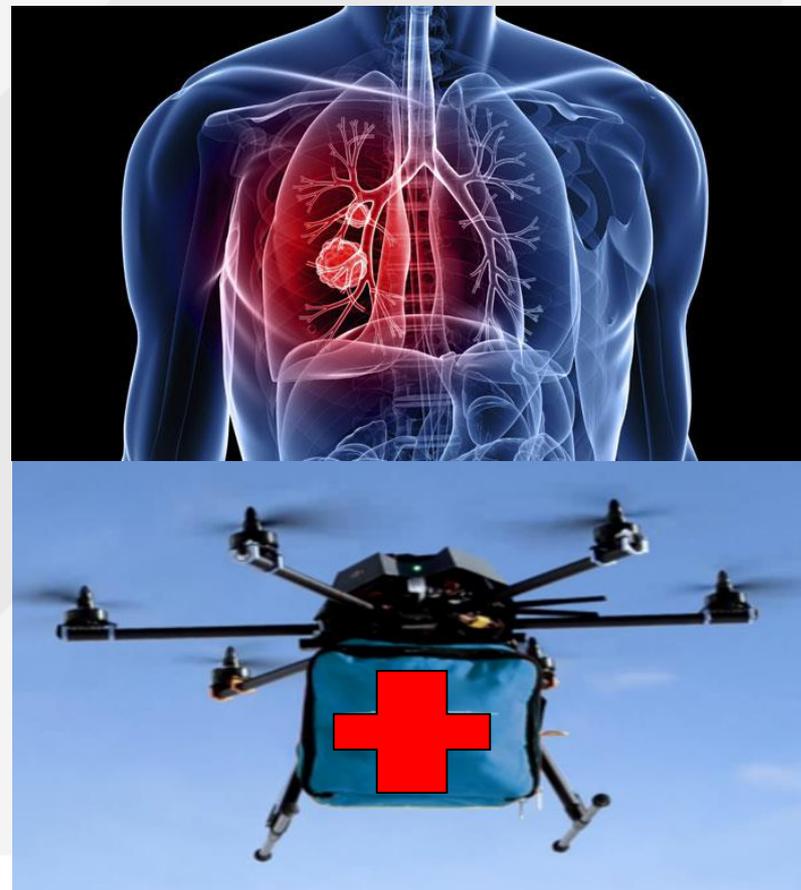
El objetivo terapéutico.



- 👉 Necesidad de sistemas modulares de transporte y liberación dirigida y controlada de fármacos:



"El objetivo terapéutico es obtener una concentración adecuada del fármaco en zonas de acción específicas para lograr el efecto deseado, con el mínimo de efectos adversos"



1. Introducción.

Las Nanopartículas.

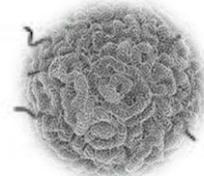
Múltiples tipos:



Polymeric micelles



Liposomes



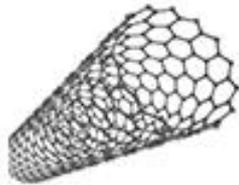
Biodegradable/
biocompatible
nanoparticles



Nanoparticle drug
carriers



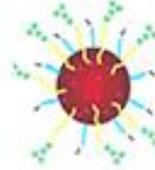
Dendrimers



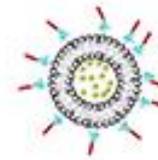
Nanospheres,
nanocapsules,
nanotubes



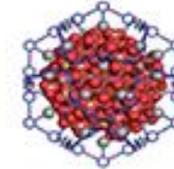
Artificial DNA
nanostructures



Drug nanoparticle
conjugates



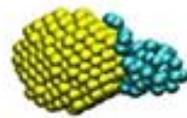
Stimuli-based drug
releasing
nanoparticles



Silica nanoparticles



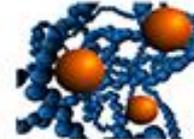
Metal
nanoparticles



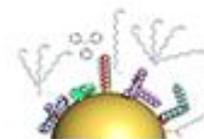
Carbon
nanoparticles



Magnetic
nanoparticles



Nanocomposites



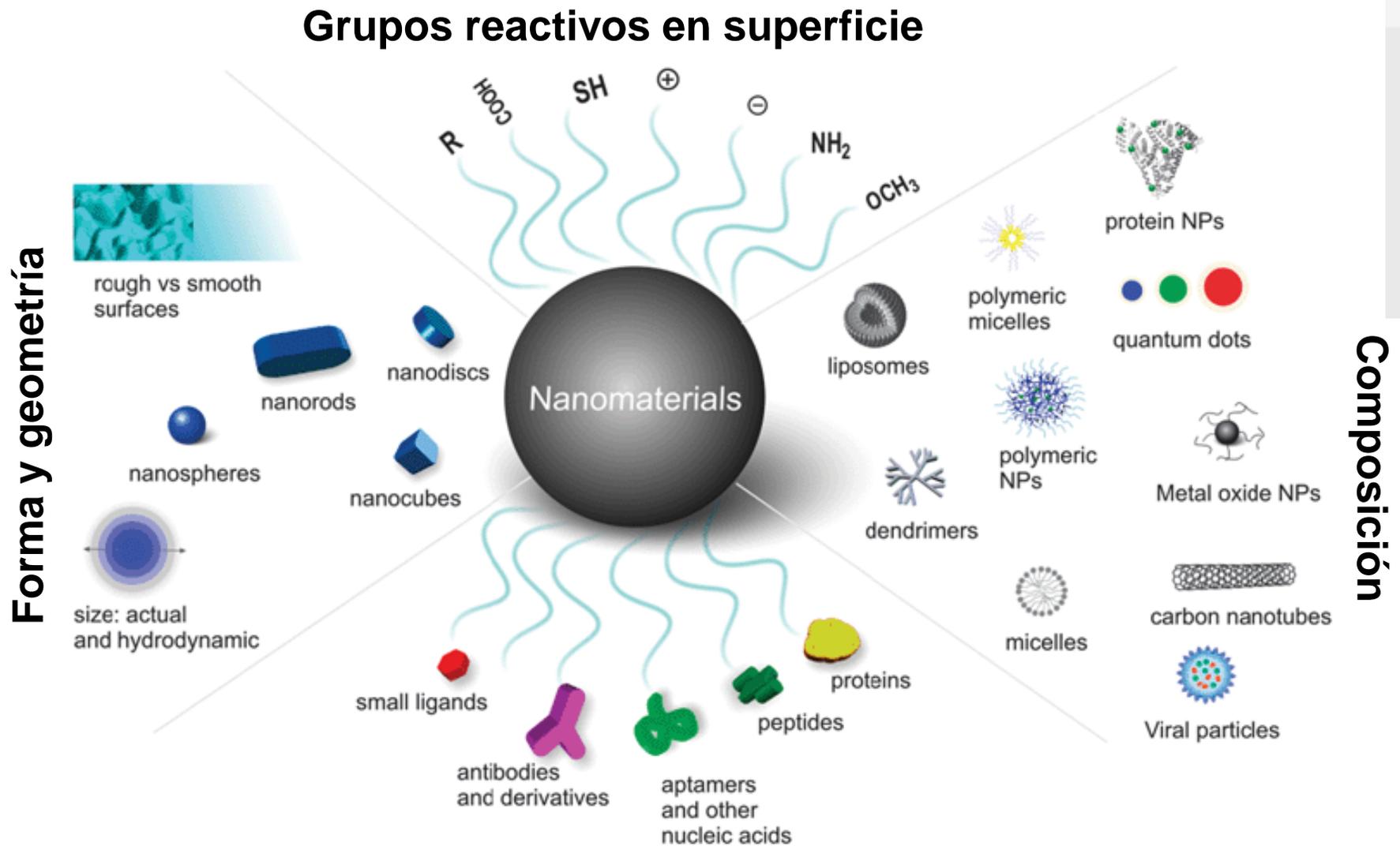
Targeting ligand-
modified
nanoparticles



Protein-drug
nanoconjugates

1. Introducción.

Las Nanopartículas: vehículos "a la carta".



Grupos direccionadores

Una manera de hacer Europa

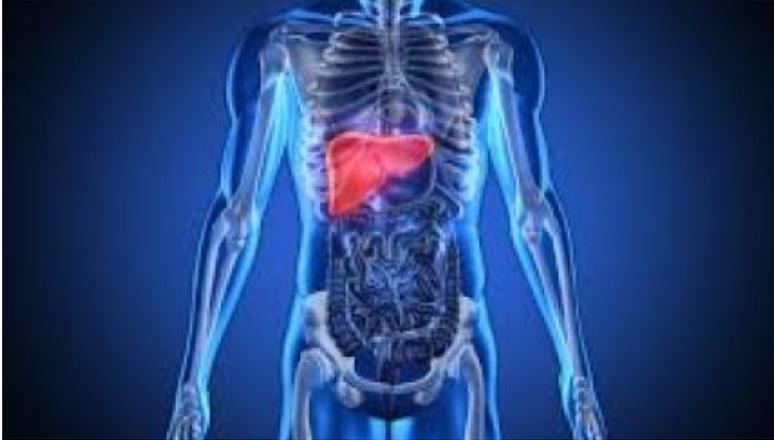
Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario



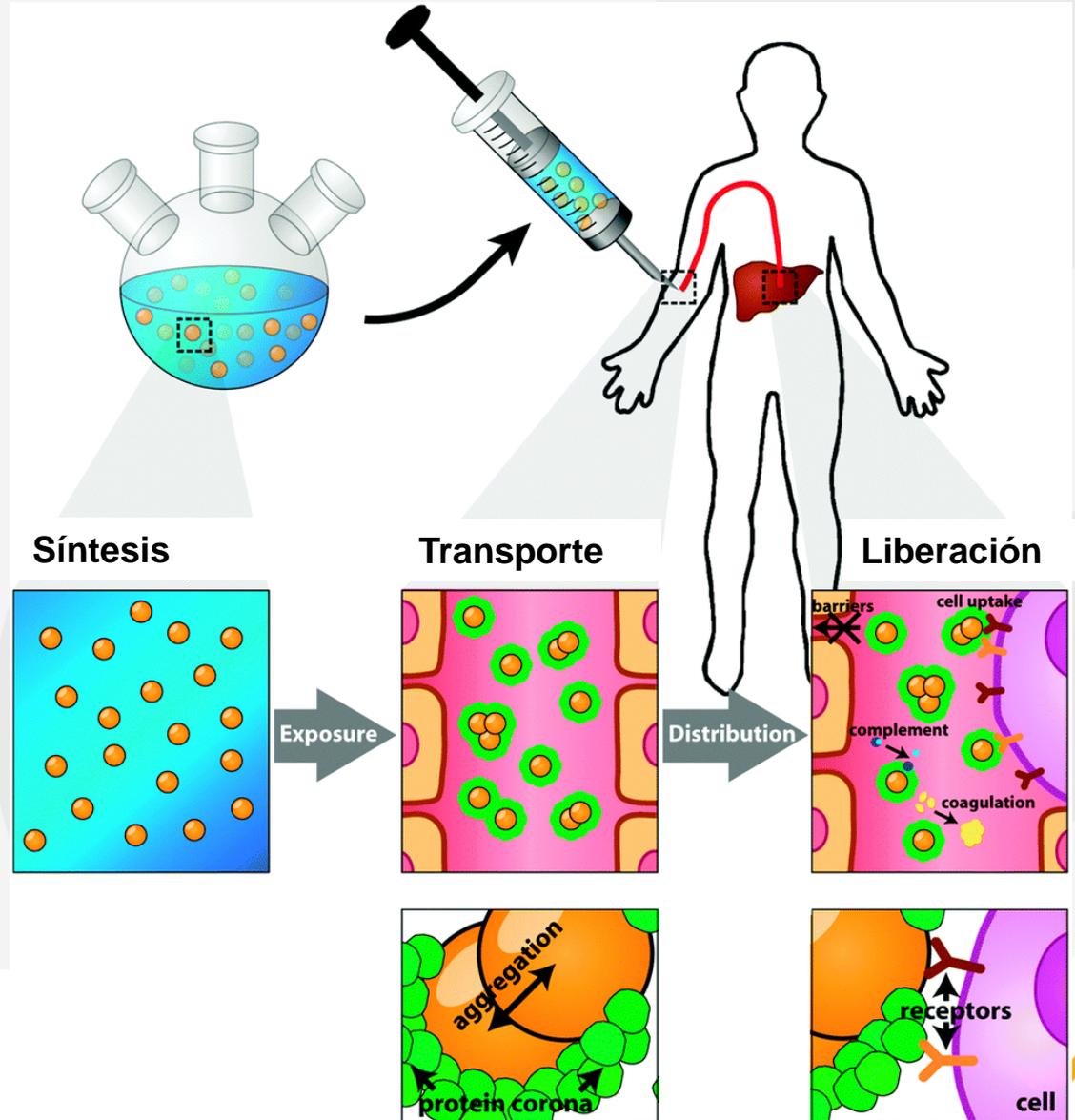
1. Introducción.

Las nanopartículas en nanomedicina.

Diagnóstico:



Tratamiento:

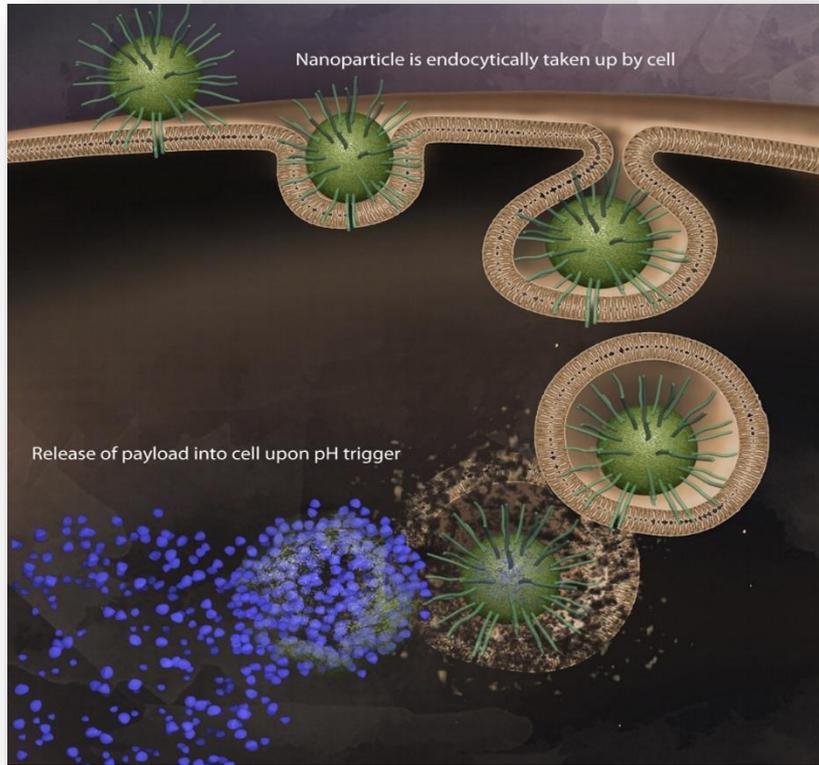


1. Introducción.

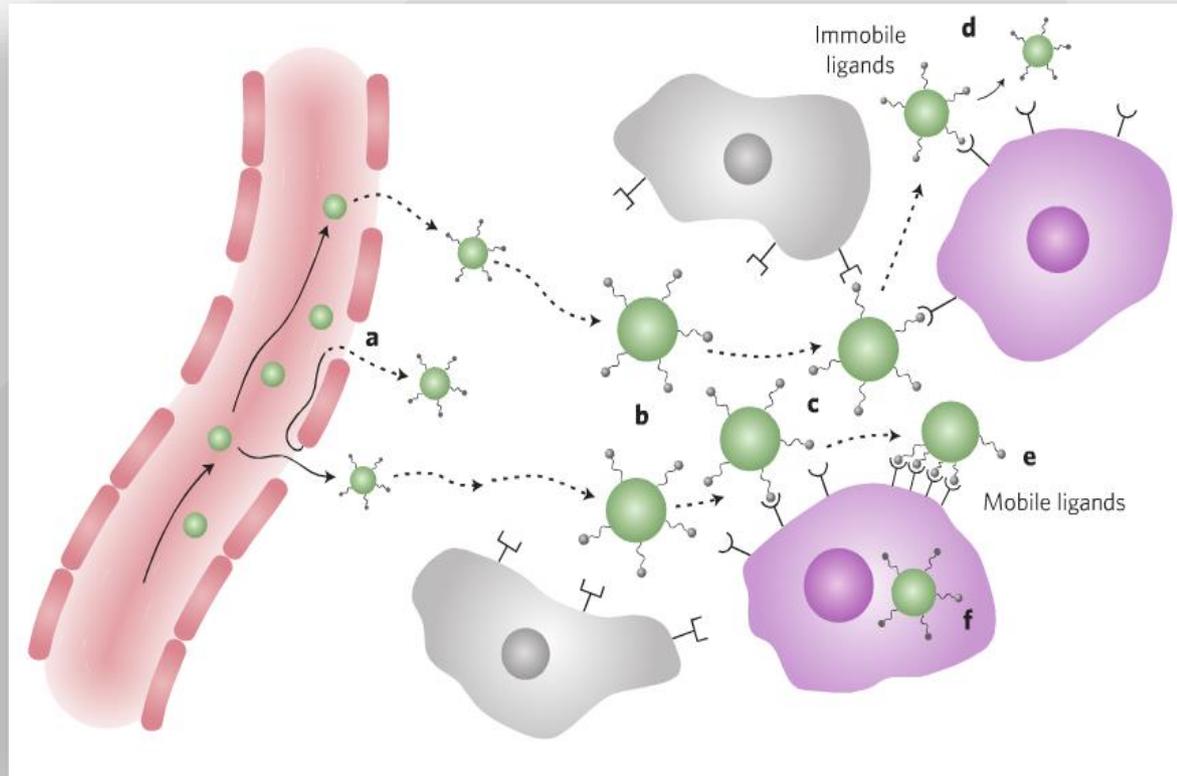
Las Nanopartículas: mecanismos de penetración.

Vías de penetración celular:

Endocitosis inespecífica:



Penetración específica mediada por receptor:



Morachís *et al.* 2012. DOI: 10.1124/pr.111.005363

Índice

1. Antecedentes.

2. Nanopartículas de fibroína de seda y ejemplos de sus aplicaciones biomédicas.

3. Conclusiones.



2. Nanopartículas de fibroína de seda:

Nuestro “Know-How”

Patente: “Método para la obtención de partículas de fibroína regenerada empleando líquidos iónicos y Ultrasonidos”

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

ES 2 481 342 A1

① Número de publicación: 2 481 342
② Número de solicitud: 201330095
③ Int. Cl.:
C07K 14/435 (2006.01)
A61L 27/22 (2006.01)

SOLICITUD DE PATENTE A1

④ Fecha de presentación: 28.01.2013
⑤ Fecha de publicación de la solicitud: 29.07.2014

⑥ Solicitantes:
UNIVERSIDAD DE MURCIA (50.0%)
Avda. Teniente Flomesta nº 5
30003 Murcia ES y
INSTITUTO MURCIANO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO AGRARIO Y ALIMENTARIO (IMIDA) (50.0%)
⑦ Inventores:
VILLORA CANO, Gloria;
LOZANO PÉREZ, Antonio Abel y
CÉNIS ANADÓN, José Luis
⑧ Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

⑨ Título: Método para la obtención de partículas de fibroína regenerada empleando líquidos iónicos y ultrasonidos

⑩ Resumen:
Método para la obtención de partículas de fibroína regenerada empleando líquidos iónicos y ultrasonidos. La presente invención se refiere a un procedimiento para la disolución de proteínas fibrosas insolubles, o poco solubles, en agua (concretamente fibroína) que comprende mezclar dicha proteína con un líquido iónico fundido a temperatura inferior a 100°C y aplicar pulsos de ultrasonidos de alta potencia sobre la mezcla hasta su completa disolución. Asimismo, se contempla un procedimiento para obtener partículas de proteína (fibroína) regenerada a partir de la disolución homogénea de proteína en líquido iónico obtenido según el procedimiento anterior, que comprende el enfriamiento de la disolución hasta una temperatura comprendida entre 30 y 65°C, la dispersión de la disolución en un disolvente precipitante mantenido en agitación, la separación de las partículas de proteína regenerada en forma sólida de la disolución del disolvente precipitante, y el lavado y secado de las partículas. Finalmente, la presente invención se refiere a las partículas de fibroína regenerada obtenidas por dicho procedimiento.

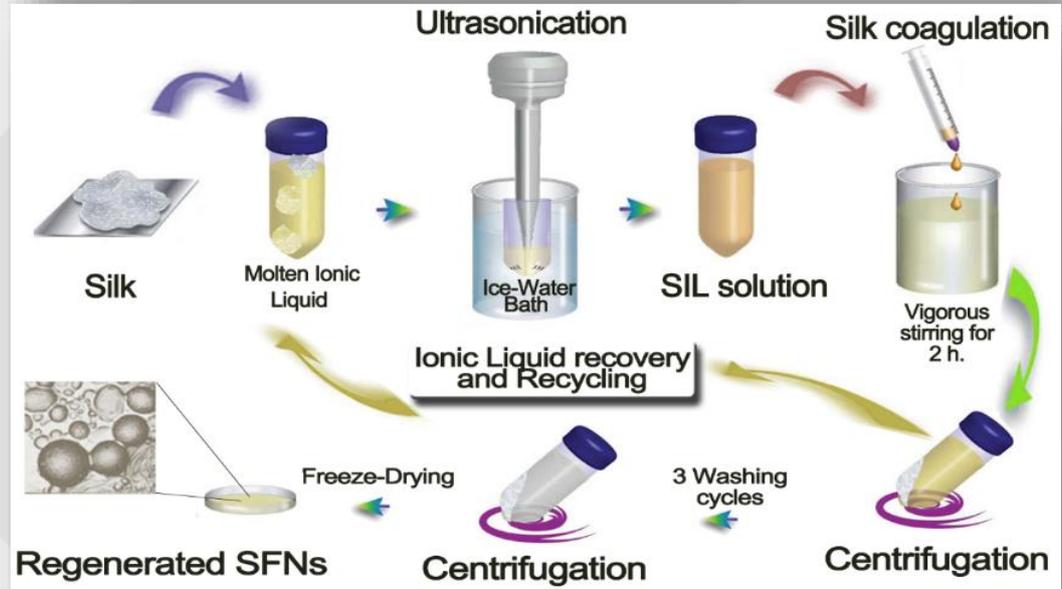
INTELLECTUAL PROPERTY PATENTED INTELLECTUAL PROPERTY

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario

JOURNAL OF Applied Polymer SCIENCE

Production of silk fibroin nanoparticles using ionic liquids and high-power ultrasounds

Antonio Abel Lozano-Pérez,¹ Mercedes García Montalbán,² Salvador David Aznar-Cervantes,¹ Francesca Cragnolini,³ José Luis Cenis,¹ Gloria Villora²



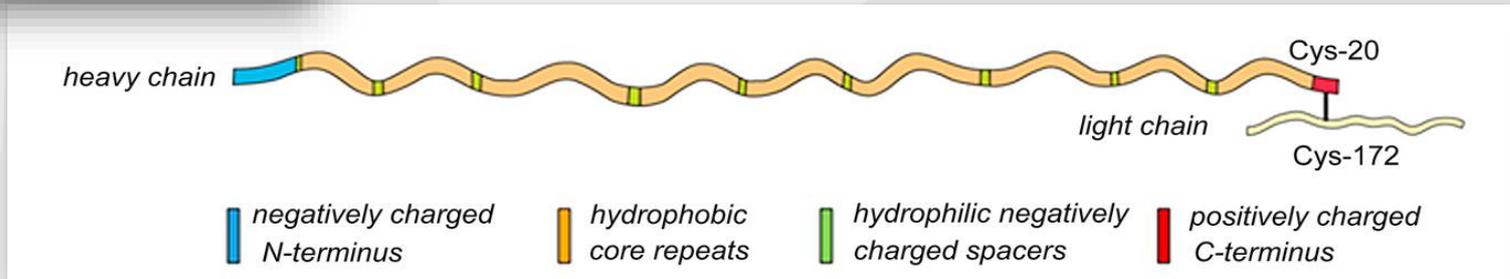
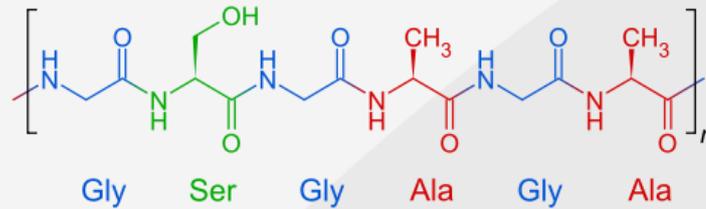
Una manera de hacer Europa

2. Nanopartículas de fibroína de seda:

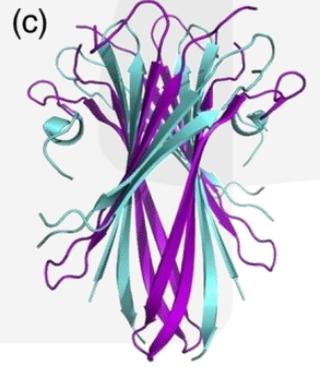
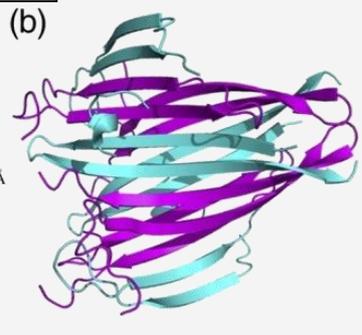
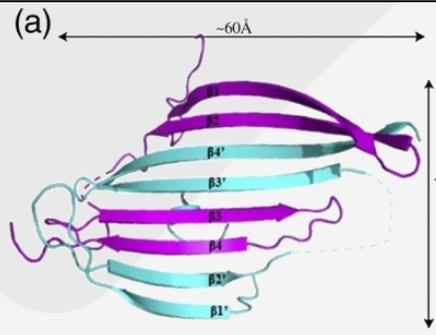
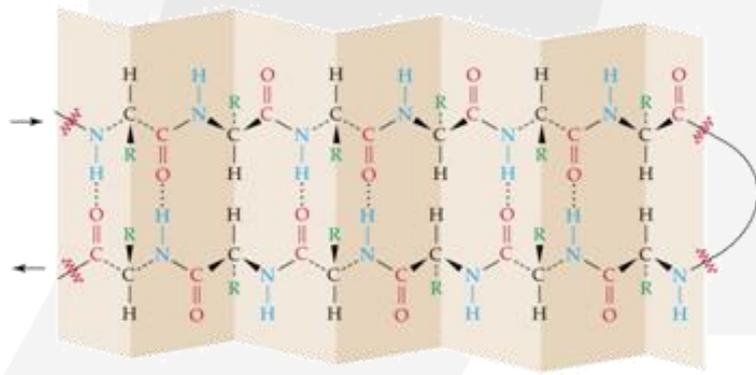
Seda de *Bombyx mori*.



Fibroína: Proteína que constituye la fibra de seda y que presenta dominios alternados de hebras beta y de cadena al azar.



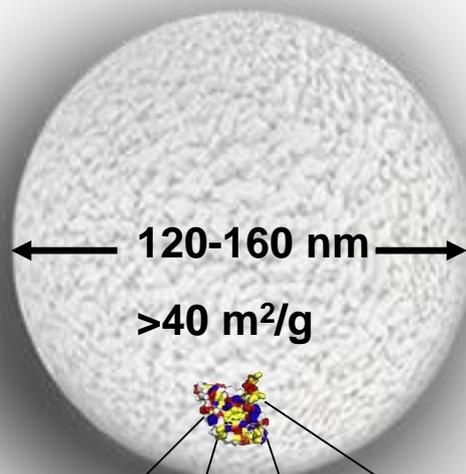
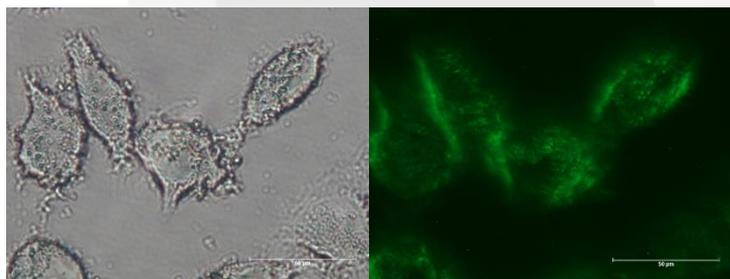
Kaplan et al. *Biomaterials*, 31 (2010) 4583-4591



2. Nanopartículas de fibroína de seda: Propiedades de las nanopartículas.



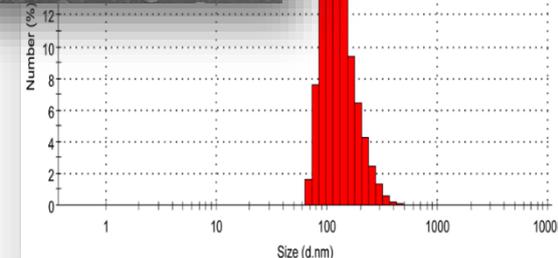
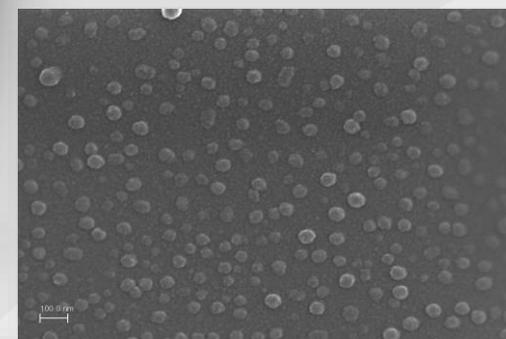
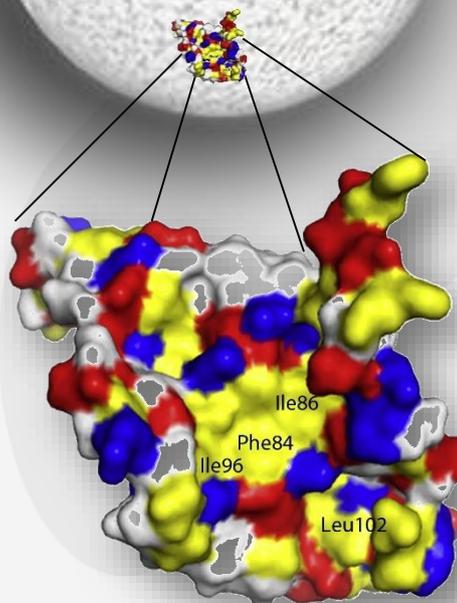
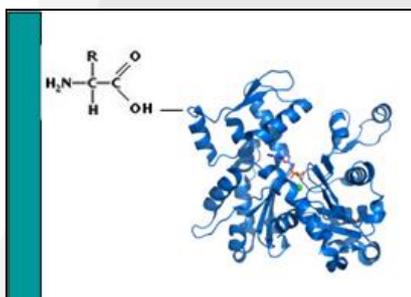
✓ **Biocompatibles y biodegradables.**



- **Tamaño nanométrico.**
- **Potencial Z negativo ~ -25mV**

✓ **Estables e insolubles.**

✓ **Funcionalizables.**

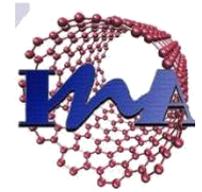


• **Naturaleza anfifílica**

Una manera de hacer Europa

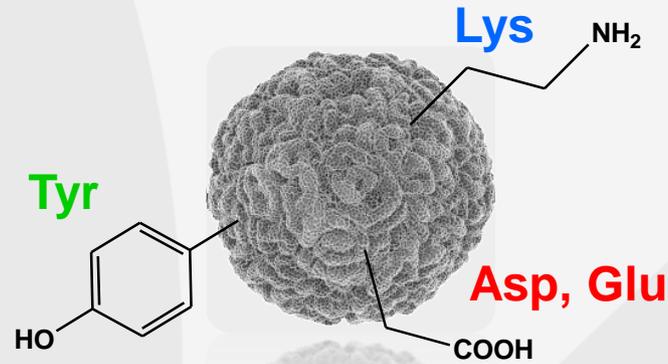
2. Nanopartículas de fibroína de seda:

Funcionalización:



UGR Universidad de Granada

- Grupos reactivos en superficie:



- Variedad de Reacciones de acoplamiento:

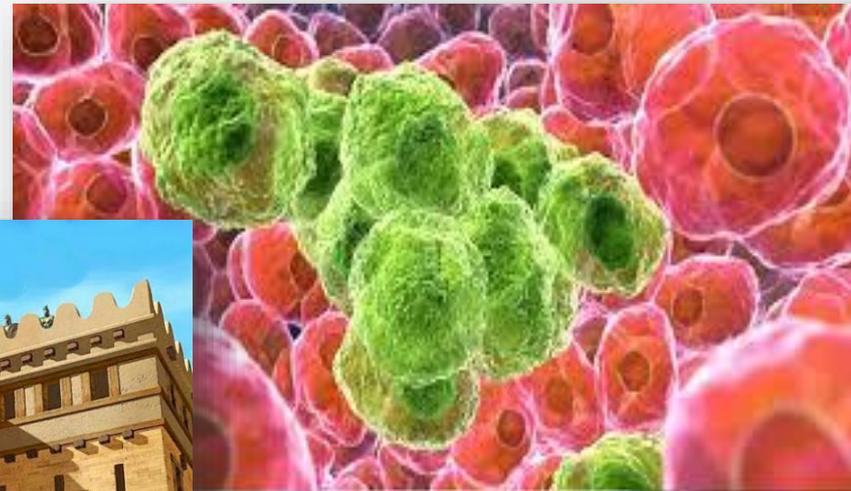
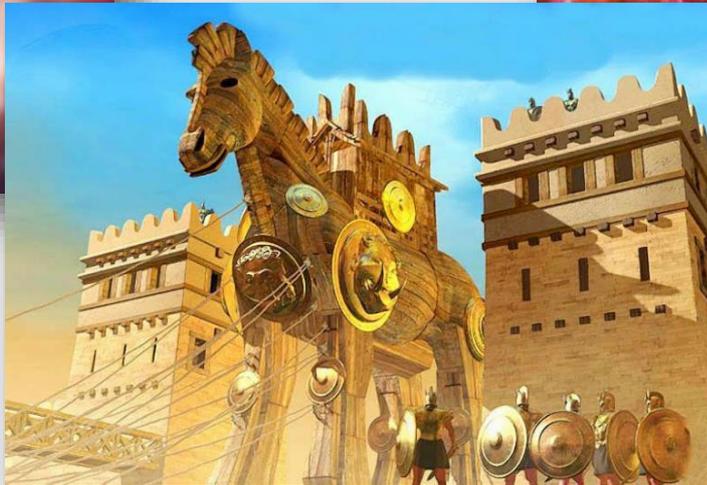
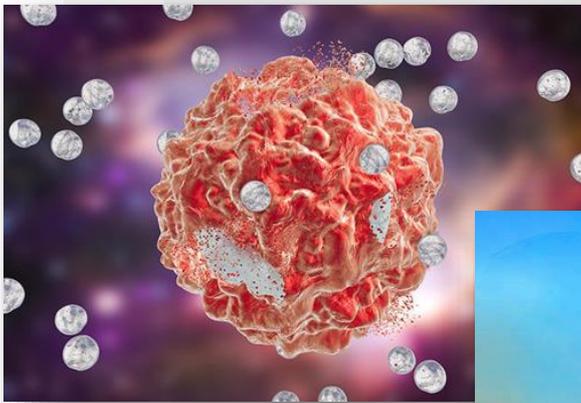


International Journal of Nanomedicine
Dovepress
open access to scientific and medical research
ORIGINAL RESEARCH
Intestinal anti-inflammatory effects of RGD-functionalized silk fibroin nanoparticles in trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis in rats

2. Nanopartículas de fibroína de seda:

2.1. Aplicaciones en oncología.

Un ***Caballo de Troya*** para la adsorción y transporte de **fármacos** para terapia antitumoral.



☞ Fármacos con **baja solubilidad y poca selectividad** que requieren **elevadas dosis** terapéuticas con los consiguientes indeseables **efectos secundarios**.

2. Nanopartículas de fibroína de seda:

2.1. Aplicaciones en oncología.



Dalton
Transactions



PAPER

[View Article Online](#)
[View Journal](#)



Antitumor properties of platinum(IV) prodrug-loaded silk fibroin nanoparticles†

A. Abel Lozano-Pérez,^a Ana L. Gil,^b Sergio A. Pérez,^b Natalia Cutillas,^b Hajo Meyer,^c Mónica Pedreño,^b Salvador D. Aznar-Cervantes,^a Christoph Janiak,^c Jose Luis Cenis^a and José Ruiz^{*b}

Cite this: DOI: 10.1039/c5dt00378d

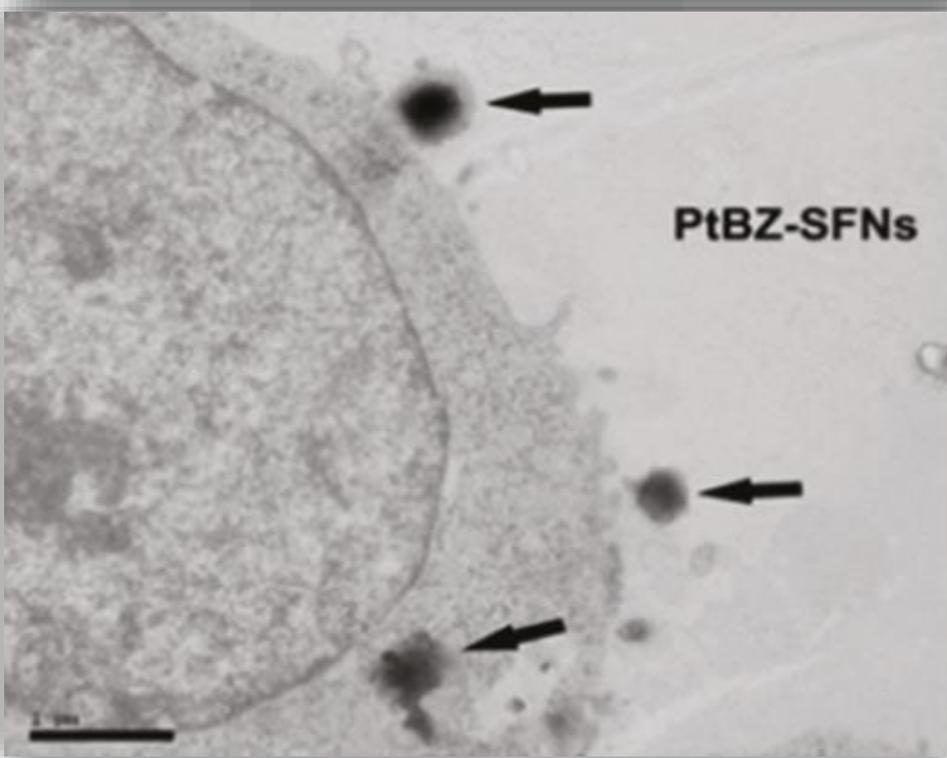
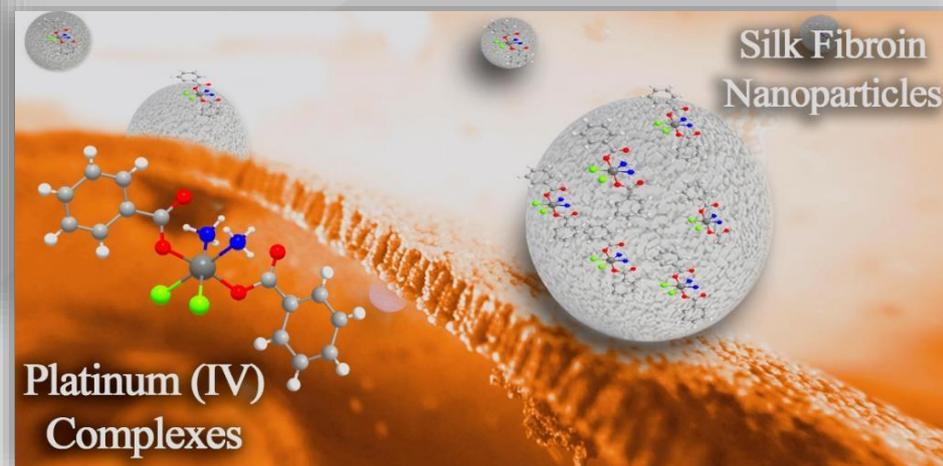
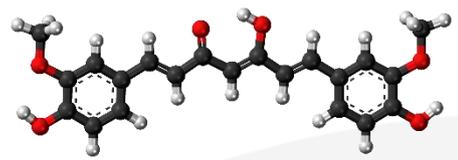


Table 2 IC₅₀ values [μM] after 72 h of incubation of CDDP, PtBz and PtBz–SFNs prepared by using 5 mg mL⁻¹ of PtBz expressed as obtained

Cell line	CDDP	PtBz	PtBz–SFNs
A2780	2.06 ± 0.30	0.031 ± 0.020	0.09 ± 0.01
A2780cisR	7.60 ± 0.22	0.34 ± 0.00	0.78 ± 0.24
MCF-7	22.70 ± 1.11	0.86 ± 0.04	0.31 ± 0.02
MDA-MB-231	>25	0.59 ± 0.01	0.39 ± 0.15
SK-BR-3	7.20 ± 0.19	0.17 ± 0.01	0.34 ± 0.03
LLC-PK1	4.12 ± 0.13	1.62 ± 0.03	4.20 ± 0.22

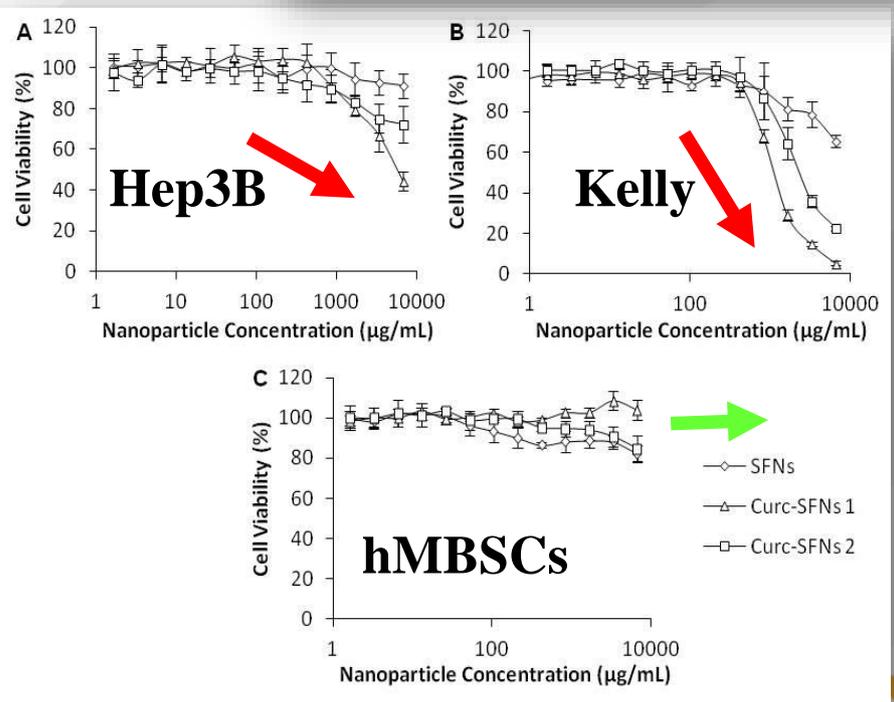
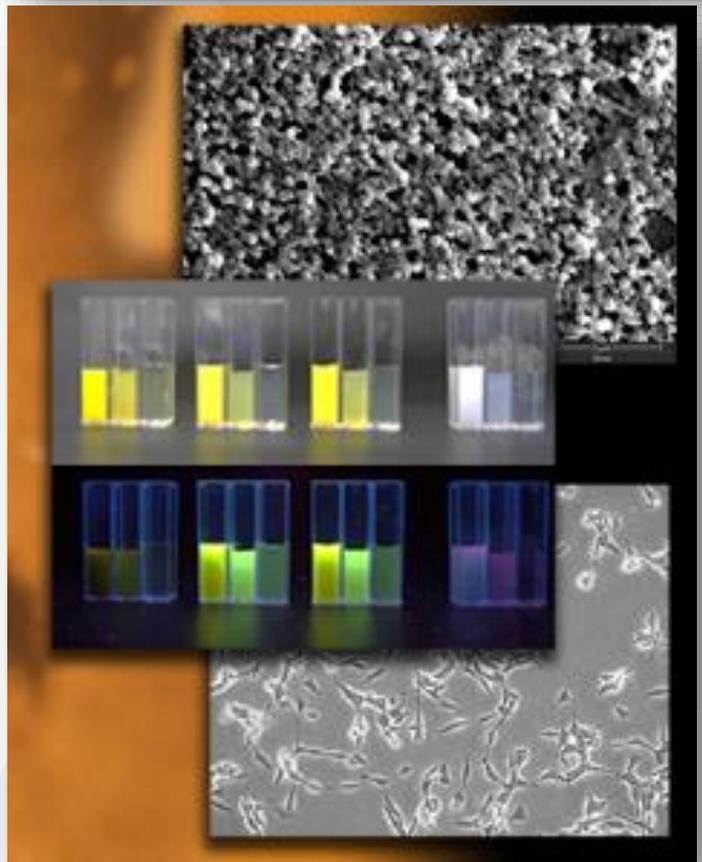
2. Nanopartículas de fibroína de seda:

2.1. Aplicaciones en oncología.



Article Production of Curcumin-Loaded Silk Fibroin Nanoparticles for Cancer Therapy

Mercedes G. Montalbán ^{1,*}, Jeannine M. Coburn ^{2,3}, A. Abel Lozano-Pérez ⁴, José L. Cenis ⁴, Gloria Villora ¹ and David L. Kaplan ²



Una manera de hacer Europa

2. Nanopartículas de fibroína de seda:

2.2. Encapsulación de polifenoles naturales.



- ☞ **Afinidad natural.**
- ☞ **Elevada capacidad de adsorción.**
- ☞ **Liberación prolongada.**
- ☞ **Preservan la actividad antioxidante.**



International Journal of Nanomedicine

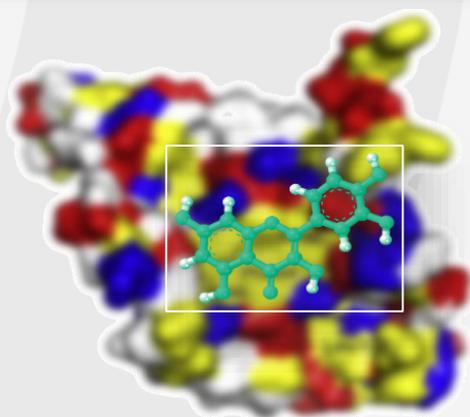
Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Silk fibroin nanoparticles constitute a vector for controlled release of resveratrol in an experimental model of inflammatory bowel disease in rats



International Journal of Pharmaceutics 518 (2017) 11–19



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm



Silk fibroin nanoparticles: Efficient vehicles for the natural antioxidant quercetin



Antonio Abel Lozano-Pérez^{a,*}, Héctor Correa Rivero^b,
María del Carmen Pérez Hernández^c, Ana Pagán^a, Mercedes G. Montalbán^d,
Gloria Víllora^d, José Luis Cénis^a

2. Nanopartículas de fibroína de seda:

2.3. Transporte y foto-liberación de CO.

Dalton Transactions

COMMUNICATION

Check for updates

Cite this: Dalton Trans., 2018, 47, 10434

Received 24th May 2018, Accepted 1st July 2018

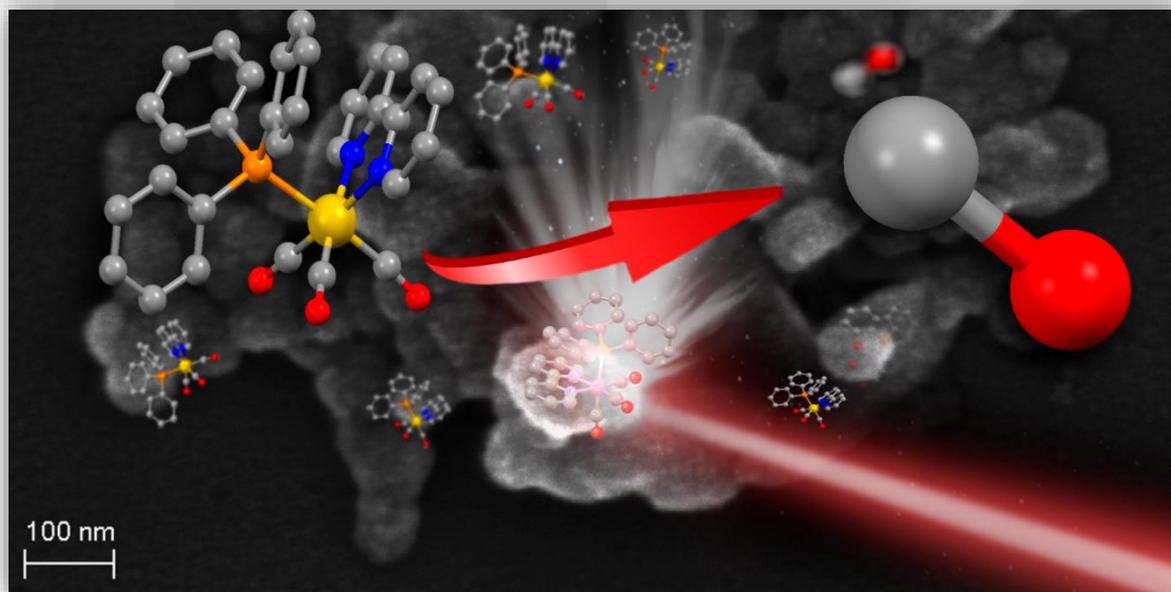
DOI: 10.1039/c8dt02125b

rsc.li/dalton



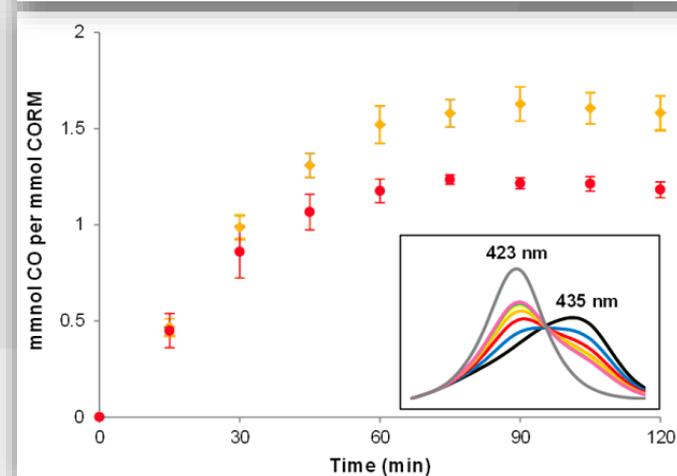
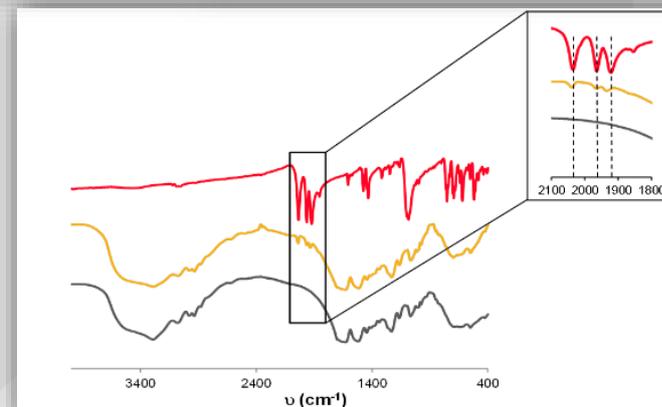
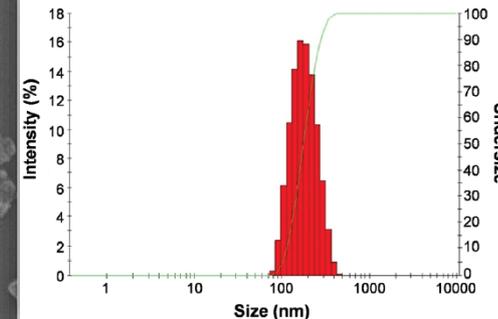
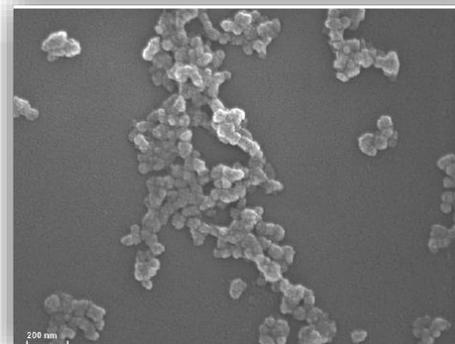
Silk fibroin nanoparticles as biocompatible nanocarriers of a novel light-responsive CO-prodrug†

Ignacio Jiménez-Amezcuca,^{†a} Francisco J. Carmona,^{†a} Ignacio Romero-García,^a Miguel Quirós,^{†a} José L. Cenis,^{†b} A. Abel Lozano-Pérez,^{†b} Carmen R. Maldonado,^{†*a} and Elisa Barea,^{†*a}



- 👉 Ejemplo de CORMA.
- 👉 Liberación de CO controlada por luz.
- 👉 Incrementan un 37% la liberación.

Una manera de hacer Europa



2. Nanopartículas de fibroína de seda:

2.4. Unión de Radioisótopos: ^{99}Tc , ^{111}In , ^{68}Ga .

Región de Murcia
Consejería de Agua,
Agricultura, Ganadería
y Pesca

imi

Arrixaca
Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

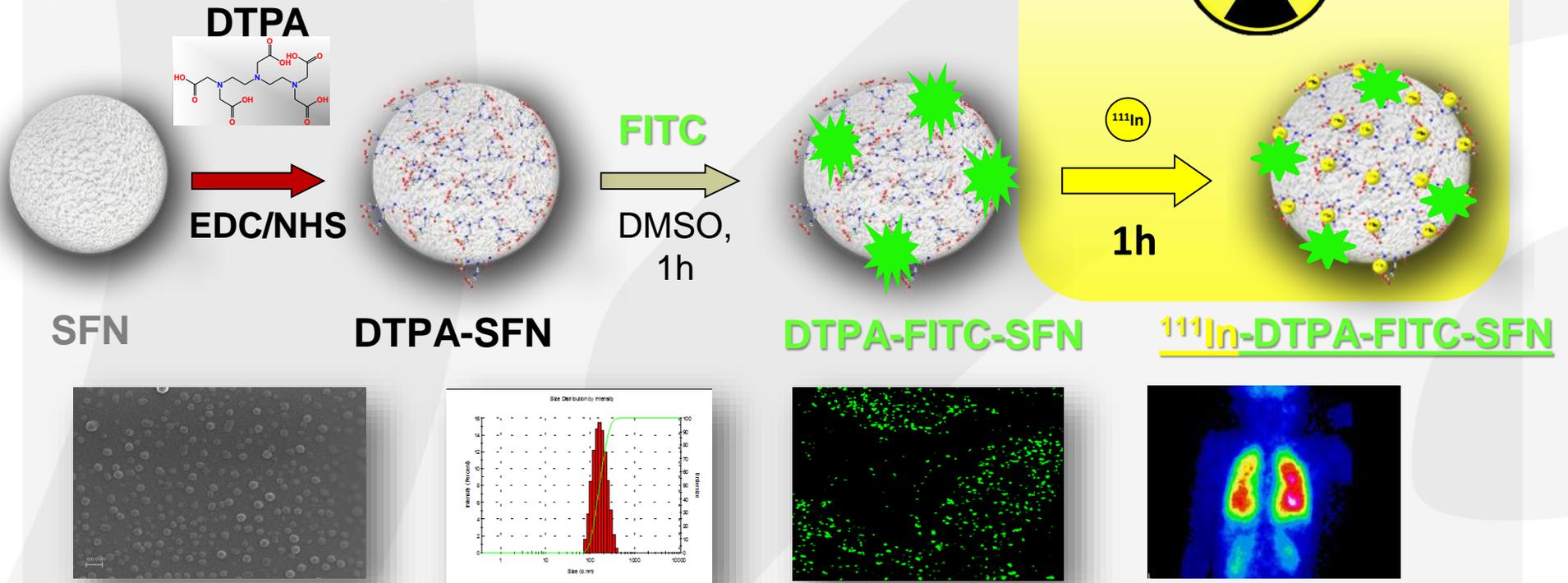
UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA

Radiolabelling of DTPA-silk fibroin nanoparticles
with ^{111}In for nanoparticle biodistribution studies.

Antonio Abel Lozano-Pérez¹, M Alejandra Asensio Ruiz², Esperanza Fernández Muñoz², Ángeles García Aliaga²,
Alejandra Abella Tarazona², Teresa Martínez Martínez², Luis Meseguer Olmo³.

¹Departamento de Biotecnología, Instituto Murciano de Investigación y Desarrollo Agrario y Alimentario (IMIDA), Murcia, Spain.
²Unidad de Radiofarmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.
³Regeneration and tissue repair Group at Catholic University of Saint Anthony (UCAM), Guadalupe, Murcia, Spain.

Preparación de las nanopartículas modificadas.



Rendimiento de marcaje y caracterización de partículas.

2. Nanopartículas de fibroína de seda:

Vacunas contra garrapatas. Proyecto CYTED

Vaccine 36 (2018) 6581–6586

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

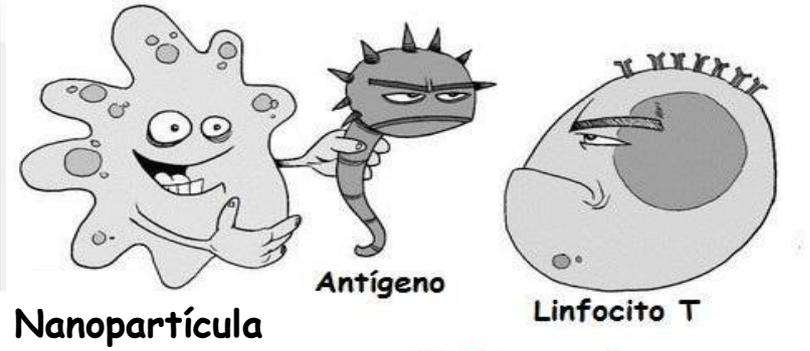
Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

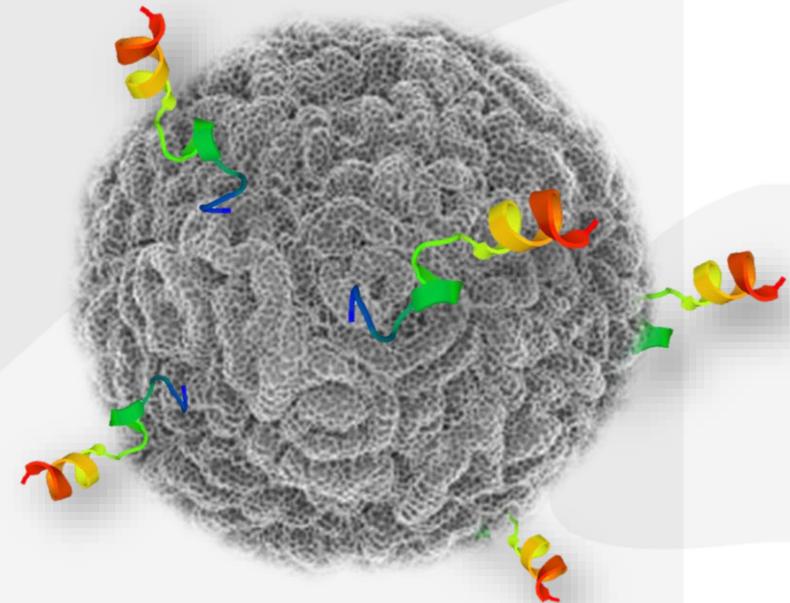
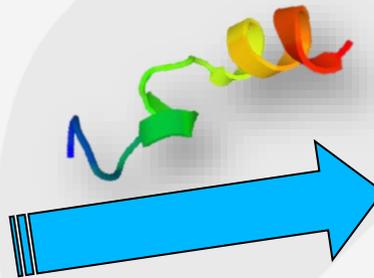
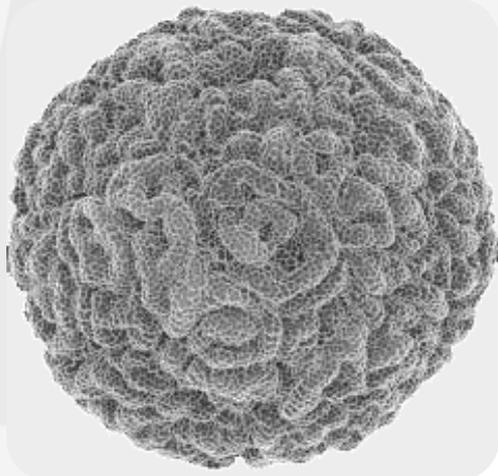
Conference report

CYTED Network to develop an immunogen compatible with integrated management strategies for tick control in cattle

Alina Rodríguez-Mallon^{a,*}, Jose Luis Cenis Anadón^b, Antonio Abel Lozano Pérez^b, Gervasio H. Bechara^c, Rosangela Zacarias Machado^d, Ricardo Leonart Cruz^e, Ana Domingos^f, Alma R. Tamayo Sosa^g



- ➡ Preparación de las esferas con pP0-SFN.
- ➡ Inyección.
- ➡ Rendimiento de producción de anticuerpos.





Proyecto FEDER 14/20-20,
cofinanciado al 80%.

2. Nanopartículas de fibroína de seda: Desarrollos futuros.

Transporte dirigido de fármacos:



Una manera de hacer Europa

Instituto Murciano de
Investigación y Desarrollo
Agrario y Alimentario



Índice

1. Antecedentes.

2. Nanopartículas de fibroína de seda y ejemplos de sus aplicaciones biomédicas.

3. Conclusiones.



3. Conclusiones.

- ⇒ Herramienta terapéutica que **mejora la eficacia de los tratamientos médicos**: **↓ dosis aplicadas → ↑selectividad.**
- ⇒ **Vehículos activos biocompatibles y biodegradables.**
- ⇒ **Pueden “transportar” moléculas** de diferente naturaleza química.
- ⇒ Parecen prometedoras para el tratamiento de diversas patologías, como la **inflamación intestinal, oncología, etc.**
- ⇒ Disposición para colaborar con grupos del IMIB interesados en esta plataforma.



Colaboraciones y agradecimientos.

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



ugr

Universidad
de Granada

Arrixaca
Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"



UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA


CYTED

PROGRAMA IBEROAMERICANO DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA PARA EL DESARROLLO

Proyecto FEDER 14/20-20, cofinanciado al 80%.



Región de Murcia

Una manera de hacer Europa

Instituto Murciano de
Investigación y Desarrollo
Agrario y Alimentario



**¡Muchas gracias
por su atención!**

