

CONICET



C I B I O N

REPORTE ANUAL 2022



Índice

Organigrama 5

Introducción 6

Nuestra historia 8

Grupos de investigación 10

Premios y logros 15

Avances destacados 19

Colaboraciones 36

Facilidades 38

Publicaciones 40

9 GRUPOS DE INVESTIGACIÓN



44
PERSONAS

29 PUBLICACIONES



Dirección



Dr. Fernando Stefani
Director

Investigador responsable del laboratorio de nanofísica aplicada



Dra. Mariela Bollini
Vicedirectora

Investigadora responsable del laboratorio de química medicinal

Investigación



Dr. Leonardo Lizarraga

Investigador responsable del laboratorio de biopolímeros



Dra. Luciana Giordano

Investigadora responsable del laboratorio de química supramolecular



Dr. Pablo Hoijemberg

Investigador responsable del laboratorio de RMN bioanalítica



Dr. Andrés Zelcer

Investigador responsable del laboratorio de nanomateriales híbridos y estructurados



Dra. María Eugenia Monge

Investigadora responsable del laboratorio de espectrometría de masas bioanalítica



Dr. Mariano Dellarole

Investigador responsable del laboratorio de biofísica de virus



Dr. Pedro Aramendia

Investigador responsable del laboratorio de sondas fluorescentes



Dra. María Cruz Mollo

Investigadora del laboratorio de química medicinal

Introducción

Por Fernando Stefani, director del CIBION



2022 ha sido un año particular para el CIBION por varios motivos. En primer lugar, logramos retomar de manera completa las actividades presenciales luego de las dificultades impuestas por la pandemia de COVID-19. Además, cumplimos 10 años, en los que, comenzando de cero, hemos logrado establecer un centro de investigaciones de primer nivel en Argentina. Esta etapa de creación, crecimiento y consolidación se coronó este año con la merecida jubilación de nuestro querido Pedro Aramendía, director y fundador del CIBION, quien nos dejó un camino trazado, lleno de oportunidades y desafíos que encararemos con la misma alegría y compromiso que él.

Además de avanzar con nuestros objetivos científicos y de formación de investigadores jóvenes, durante este año hemos consolidado nuestra infraestructura en distin-

tos aspectos. Por un lado, se terminaron las reformas para la instalación del nuevo equipo de Resonancia Magnética Nuclear.

Con la puesta en marcha de este equipo se terminará de concretar el plan original de laboratorios de CIBION. Hemos incorporado al Mg. Federico Visacovsky, quien se encargará de la comunicación y organización de eventos de vinculación del CIBION. Para brindar apoyo a los laboratorios de química, se incorporó el Técnico Químico Rodrigo Benítez como personal de la Carrera de Personal de Apoyo. Finalmente, la Dra. Mariela Bollini asumió el cargo de Vicedirectora para acompañarme en la gestión.

Este año comenzamos a realizar la Jornada Interna, un evento que haremos anualmente durante un día en el que todos los integrantes del CIBION (investigadores,

becarios, personal de apoyo y administrativos) recorreremos los laboratorios y conversamos entre nosotros. Nuestro instituto es ampliamente interdisciplinario y la Jornada Interna sirve de complemento a los coloquios y al Día de los Labos para fortalecer nuestra comunidad de trabajo, afianzar buenas costumbres y normas de seguridad y también discutir ciencia, por supuesto.

Los investigadores de CIBION continúan destacándose a nivel nacional e internacional. Este año, la Dra. María Eugenia Monge fue distinguida con el premio Career Medal de la Metabolomics Society, elegida como miembro del Board of Directors de la Metabolomics Society y nombrada Vicepresidenta de la Sociedad Argenti-

na de Espectrometría de Masa. El Dr. Luciano Masullo recibió el premio a la mejor tesis en Física Experimental de Argentina del bienio 2020-2021, otorgado por la Asociación Física Argentina.

En las siguientes páginas les contaremos algunos de los avances científicos en los que CIBION ha participado en 2022. Los invito a conocer un poquito más sobre nuestras actividades, avances y logros de este año.



NUESTRA HISTORIA



Dra. Elizabeth Jares Erijman (1961 - 2011)

El Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION) forma parte de un proyecto que comenzó en 2008 para establecer el Polo Científico Tecnológico de las ex Bodegas Giol en el barrio de Palermo en la Ciudad de Buenos Aires. El primer centro de investigaciones del nuevo Polo fue el Instituto de Biomedicina de Buenos Aires (IBIOBA), establecido en colaboración con la Sociedad Max Planck, bajo la dirección del Dr. Eduardo Artz.

En ese marco, el por entonces Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, Dr. Lino Barañao, le encomendó al Dr. Pedro Aramendía la organización del siguiente centro de investigaciones para el Polo, el cual debería integrar investigaciones en biología, física y química, y complementar los esfuerzos del IBIOBA.

Entre 2009 y 2011, Aramendía trabajó en coordinación con el Dr. Barañao y el Dr. Artz delineando las características del nuevo centro. En 2011 se sumó a este esfuerzo el Dr. Fernando Stefani. En mayo de 2012 se terminó de definir la estructura organizativa y los objetivos de investigación y se acordó con el Ministerio de Ciencia un plan para ponerlo en funcionamiento, el cual se comenzó a ejecutar inmediatamente.

El 7 de septiembre de 2012 fue creado formalmente el Centro de Investigaciones en Bionanociencias Elizabeth Jares-Erijman como unidad ejecutora de CONICET bajo la dirección del Dr. Aramendía. Este instituto lleva el nombre de la Dra. Elizabeth Jares-Erijman, Eli para los amigos, fallecida el 29 de septiembre de 2011 a la temprana edad de 49 años. Fue una brillante investigadora del Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono del CONICET y la Universidad de Buenos Aires, colaboradora de todos los miembros fundadores del CIBION e inspiradora de muchos de los proyectos de investigación iniciales de este instituto.

En febrero de 2013 comenzaron las obras para adaptar y equipar los laboratorios de química, óptica, microscopía de fuerza atómica, espectrometría de masas y bioquímica.

Durante 2013 comenzaron a funcionar los primeros grupos de investigación, los cuales fueron liderados por el Dr. Aramendía, el Dr. Stefani y la Dra. Luciana Giordano. A su vez, en 2014 se sumaron la Dra. María Eugenia Monge y el Dr. Leonardo Lizarraga, quienes fueron repatriados por el CONICET. En ese año, Stefani fue designado como vicedirector.

En septiembre de 2015, Aramendía fue ratificado por concurso como director, se aprobó el reglamento de funcionamiento del instituto y se constituyó oficialmente su Consejo Directivo. Ese mismo año se incorporaron los Dres. Pablo Hoijemberg y Andrés Zelcer para establecer dos nuevos grupos de investigación.

La conformación actual de CIBION se terminó de completar en 2016, cuando se sumó la Dra. Mariela Bollini, y en 2020, con la efectivización del Dr. Mariano Dellarole.

En marzo de 2022, fue aprobada la jubilación del Dr. Aramendía. El actual director es Fernando Stefani, mientras que la vicedirectora es Mariela Bollini.

Hoy, el CIBION cuenta con 9 grupos activos de investigación, donde trabajan 44 personas entre investigadores, becarios, profesionales y personal administrativo.

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Nanofísica aplicada



Santiago Sosa, Luciana Martínez, Fernando Stefani, Lucía López, Ianina Violi, Gonzalo Escalante, Florencia Choque, Cecilia Zaza y Florencia Edorna.

Este grupo explora las propiedades y aplicaciones tecnológicas de materiales en la nanoescala, incluyendo nanopartículas metálicas y semiconductoras, materiales nanoestructurados, macromoléculas (ADN, proteínas) y nanosistemas híbridos orgánico-inorgánicos. Sus estrategias de estudio e investigación se basan principalmente en métodos ópticos, como la espectroscopía óptica resuelta en el tiempo, la detección y monitoreo de moléculas individuales y la microscopía de fluorescencia de super-resolución (nanoscopía óptica).

Química supramolecular



Marisil Olivera, Luciana Giordano y Oriana Beraldi

Este área se enfoca en el diseño y síntesis de compuestos fotocromicos y sondas fluorescentes con aplicaciones en el campo de la microscopía de super-resolución, llaves lógicas, unión a moléculas, sensores moleculares y estructuras supramoleculares.

Sondas fluorescentes



Luis Marcano

Este equipo se centra en el uso de fluorescencia molecular y realizada por nanopartículas metálicas para la caracterización de nanoentornos y su dinámica. A la vez, estudia propiedades espectrales, anisotropía y tiempo de vida de emisión hasta el nivel de moléculas individuales.

Biopolímeros



Leonardo Lizarraga

Este laboratorio se dedica al estudio de propiedades químico-físicas y nanomecánicas de biopolímeros y de propiedades adhesivas a escala nanométrica. También se enfoca en la investigación de las propiedades adhesivas de bacterias y biopelículas sobre metales con el objetivo de proponer soluciones a la problemática industrial de la corrosión inducida por microorganismos y de la electroquímica de polímeros conductores. Para eso, usa técnicas de microscopía de fuerza atómica, espectroscopía de fuerzas y nanoindentación.

Nanomateriales híbridos y estructurados



Andrés Zelcer

Este equipo desarrolla nuevos métodos para la preparación de sistemas con estructura controlada en la nano y microescala. Se centra principalmente en la preparación de materiales con porosidad controlada en diversas escalas. Los materiales con un gran número de poros pequeños presentan una elevada área superficial, por lo que resultan útiles para aplicaciones como remoción de contaminantes, sensado y catálisis. Por otro lado, distintos materiales pueden poseer distintas características intrínsecas, tanto mecánicas como químicas y físicas. Seleccionando y combinando el material adecuado con el tamaño y forma de poros deseado, prepara sistemas funcionales con propiedades adecuadas para distintas aplicaciones.

Química medicinal



Daniel Laura, Cruz Mollo, Agostina Mazzeo, Alejandro Dana, Mariela Bollini y Rodrigo Benítez.

Su objetivo es llevar a cabo el diseño y la síntesis de pequeñas moléculas bioactivas. Para hallar nuevos fármacos realiza la búsqueda de moléculas candidatas mediante las técnicas de screening virtual y de novo design.

Los compuestos seleccionados son sintetizados y evaluados frente a blancos específicos. Una vez que el grupo identifica las moléculas líderes lleva a cabo modificaciones estructurales con el objeto de optimizar la potencia farmacológica. Además, estudia la estabilidad química, plasmática y microsomal, la afinidad a proteínas plasmáticas y la permeabilidad de los fármacos más potentes. Actualmente, el grupo busca inhibidores de la entrada de los virus pertenecientes a la familia flaviviridae, dengue y Virus de la diarrea viral bovina (BVDV) y chikungunya.

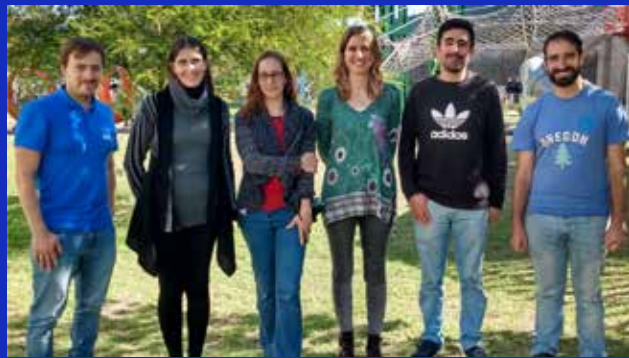
Biofísica de virus



Tobías Ledesma, Mariano Dellarole y Yanina Godoy

Este grupo investiga virus responsables de causar enfermedades infecciosas locales, emergentes y re-emergentes. Sus preguntas de investigación buscan comprender mecanismos moleculares que tengan potencial para su aplicación como tratamiento o detección. Utiliza y desarrolla herramientas de trabajo de la rama de la biofísica y la bioquímica de proteínas.

Espectrometría de masas



Nicolás Zabalegui, Mariela García, Mariela Videla, María Eugenia Monge, Gabriel Riquelme y Maximilian Rey

Este grupo desarrolla métodos analíticos por espectrometría de masas con abordajes de metabolómica y lipidómica que puedan ser utilizados para responder preguntas científicas en las áreas de la salud humana y el medio ambiente. Así, le interesa identificar potenciales biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y seguimiento de pacientes con cáncer del sistema genitourinario y perfiles metabólicos que permitan comprender las vías alteradas por la enfermedad.

Emplea una estrategia de análisis no dirigido de muestras biológicas recolectadas de pacientes e individuos sanos, así como también utilizando muestras provenientes de modelos in vitro. La plataforma usada en el abordaje no dirigido involucra la técnica de cromatografía líquida de ultra alta performance acoplada a espectrometría de masas de alta resolución utilizando un espectrómetro de masas con analizador de cuadrupolo tiempo de vuelo (UHPLC-QTOF-MS) en combinación con métodos de análisis estadístico multivariado.

RMN Bioanalítica



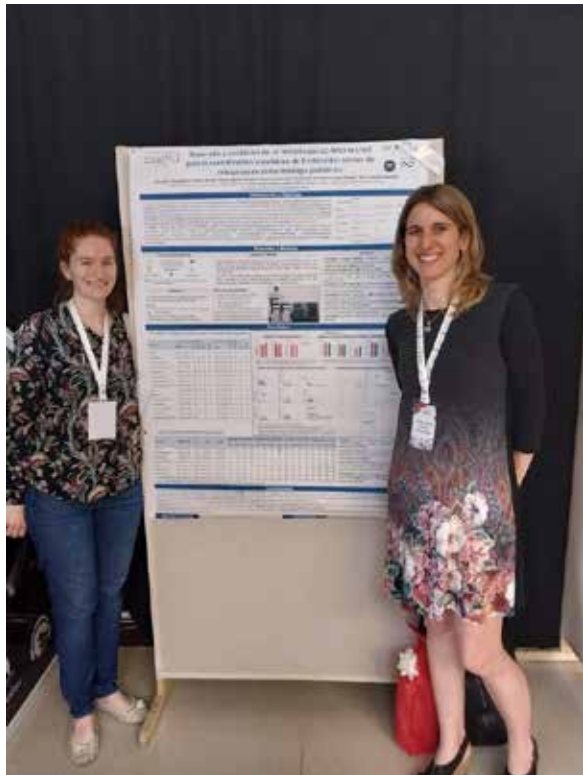
Andrés Charris y Pablo Hoijemberg

Este laboratorio se centra en la aplicación de la resonancia magnética nuclear en el campo de la metabolómica para la identificación de biomarcadores y detección temprana de enfermedades. Al mismo tiempo, estudia la aplicación de la resonancia magnética nuclear en el desarrollo de métodos para el estudio de muestras complejas y de materiales blandos.

PREMIOS Y LOGROS

Trabajo premiado en el IV Congreso Argentino de Espectrometría de Masas

El trabajo se titula “Desarrollo y validación de un método por LC-APCI-MS/MS para la cuantificación simultánea de 8 esteroides séricos de relevancia en endocrinología pediátrica”. Formaron parte de la investigación María Eugenia Monge y Mariela Martinefski. El premio se entregó en el IV CAEM, en San Luis, Argentina, entre el 26 y el 28 de octubre de 2022.



Premio a la Dra. María Eugenia Monge

La investigadora recibió el “**Females in Mass Spectrometry Empowerment Award**” como reconocimiento a su dedicación a la investigación en el campo de la espectrometría de masas y sus distintas aplicaciones.



Premio Giambiagi a la mejor tesis doctoral

Luciano Masullo, un joven científico que realizó su doctorado en el CIBION, recibió esta distinción otorgada por la Asociación Física Argentina, destinada a reconocer una labor sobresaliente en la realización y aprobación de una tesis doctoral en física en la Argentina. Su trabajo se ubica dentro del campo de la investigación y el desarrollo en nanoscopía óptica de localización de moléculas individuales y aplicaciones en imágenes de neuronas a nanoescala.



Metabolomics society

Durante 2022, la Dra. Monge fue elegida por los miembros de la Metabolomics Society para ser integrante de la junta directiva siendo la primera investigadora de Latinoamérica en ocupar ese cargo. De esa manera, crea un enriquecedor entorno interdisciplinario y colaborativo para promover el campo a nivel internacional.

Además, a Dra. Monge recibió “**The Metabolomics Society Medal**” de la Metabolomics Society otorgado por la excelencia en su carrera científica.



Premio al mejor póster

El reconocimiento fue otorgado a Nicolás Zabalegui, María Eugenia Monge y Malena Manzi en la sección de investigación básica, al trabajo titulado “Reversión Metabólica postquirúrgica en pacientes con carcinoma celular renal de células claras”, durante las XXV Jornadas Multidisciplinarias de Oncología, octubre 13-14, 2022, Buenos Aires, Argentina.



Nuestro homenaje a los campeones del mundo

Luego de que Argentina obtenga el Mundial 2022, la Lic. Luciana Martínez, becaria doctoral del laboratorio de nanofísica aplicada, replicó el trofeo levantado por los jugadores de la Selección, pero en versión nano.

Está hecho de 287 nanopartículas de oro puro que suman 1,5 picogramos. Cada puntito brillante es una nanopartícula de oro de 80 nm de diámetro que fue ubicada usando fuerzas ópticas generadas con un láser enfocado y sintonizado en la resonancia plasmónica de las nanopartículas.

También fue diseñado el nuevo escudo de la AFA con las tres estrellas. Cada puntito brillante que se ve en la foto es una nanopartícula de oro de 80 nm de diámetro que fue ubicada usando fuerzas ópticas generadas con un láser enfocado y sintonizado en la resonancia plasmónica de las nanopartículas. Esto se realizó a través de una técnica llamada "impresión óptica de nanopartículas".



AVANCES DESTACADOS



Una alternativa a MINFLUX que permite una resolución nanométrica en un microscopio confocal.

Resumen

La localización de emisores fluorescentes individuales es clave para las mediciones fisicoquímicas y biofísicas a nanoescala. Entre los numerosos métodos de medición disponibles, MINFLUX se destaca por lograr una mejora de 10 veces en la resolución sobre los enfoques basados en cámaras de campo amplio, alcanzando la escala molecular con recuentos de fotones moderados.

Por otro lado, RASTMIN es un método de localización de una sola molécula basado en el escaneo de trama de un patrón de luz que comprende un mínimo de intensidad. Ofrece una precisión de localización de $\sim 1-2$ nm con los fluoróforos habituales y se puede implementar fácilmente en un microscopio confocal estándar con pocas modificaciones. Demostramos el rendimiento de RASTMIN en la localización de moléculas individuales y la obtención de imágenes de superresolución de estructuras de origami de ADN.

PUBLICACIÓN ORIGINAL

Título del paper

An alternative to MINFLUX that enables nanometer resolution in a confocal microscope.

Fecha de publicación

Junio 2022

Autores

Luciano A. Masullo, Alan M. Szalai, Lucía F. Lopez, Mauricio Pilo-Pais, Guillermo P. Acuna y Fernando D. Stefani.

Lugar de publicación

Light: Science & Applications

Ajuste fino de las propiedades ópticas de nanopartículas individuales de oro mediante crecimiento impulsado por plasmones en control de circuito cerrado

Resumen

La morfología y la composición de las nanopartículas metálicas (NP) determinan su respuesta óptica, por lo que controlarlas con precisión a nivel de partículas individuales es la clave para lograr funcionalidades personalizadas. El control del crecimiento impulsado por plasmones de Au NP se estudia mediante el monitoreo en vivo de su emisión de fotoluminiscencia en un circuito cerrado. Se halló que el máximo de emisión final de NP individuales se puede ajustar entre 550 y 580 nm con una precisión de 2 a 3 nm, y que la sintonización también se refleja en su máximo de dispersión. En comparación con el control del crecimiento por el tiempo de irradiación y/o las condiciones de reacción, el control de circuito cerrado ofrece una reproducibilidad superior y una precisión de tres a cuatro veces mayor en las propiedades finales de las NP.

PUBLICACIÓN ORIGINAL

Título del paper

Fine Tuning the Optical Properties of Single Au Nanoparticles by Plasmon-Driven Growth in Closed-Loop Control.

Fecha de publicación

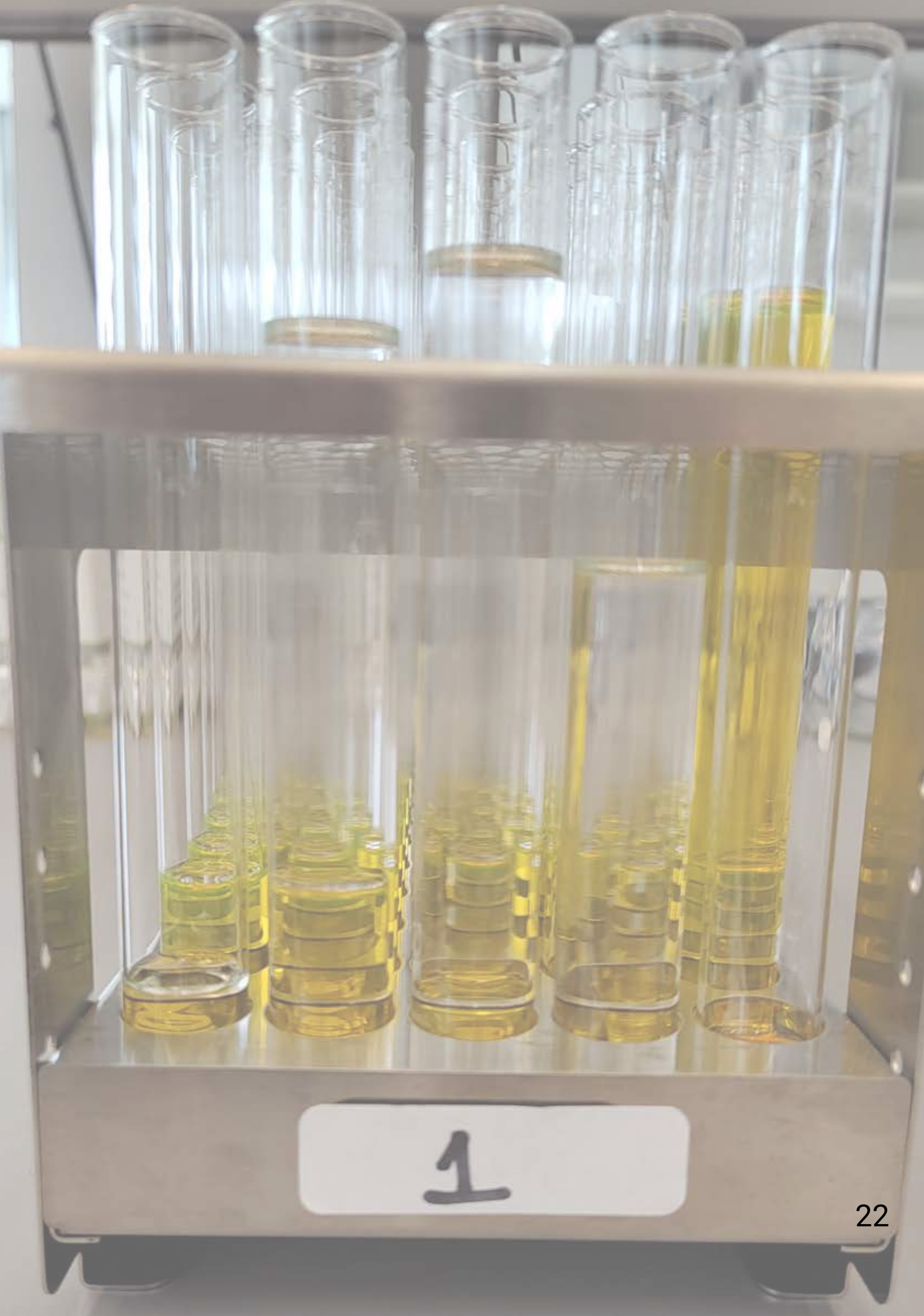
Abril 2022

Autores

Luciana Paula Martinez, Julian Gargiulo, Mariano Barella, Ianina Lucila Violi y Fernando Daniel Stefani.

Lugar de publicación

Advanced optical materials.



"El formaldehído endógeno elimina el glutatión celular, lo que produce alteración redox y citotoxicidad"

Resumen

El trabajo es el resultado de una colaboración con el Dr. Lucas Pontel, jefe del grupo "Metabolismo del cáncer" del Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires. El CIBION colaboró con el desarrollo de un protocolo de generación, recolección y análisis por cromatografía líquida de ultra alta performance acoplada a espectrometría de masas de alta resolución de muestras provenientes de los modelos in vitro estudiados para revelar el mecanismo por el cual el formaldehído causa estrés oxidativo. Se encontró que el formaldehído reacciona en las células con el glutatión, generando el intermediario S-hidroximetilglutatión y bloqueando la capacidad antioxidante del glutatión. Este intermediario, que fue sintetizado por el grupo de Química Medicinal del CIBION, es procesado por la principal enzima que metaboliza formaldehído (ADH5) restaurando la capacidad antioxidante del glutatión.

La contribución del método analítico de preparación de muestras y análisis por UPLC-QTOF-MS despertó interés en la comunidad científica y generó una segunda publicación en *Methods in Molecular Biology*, cuyos autores correspondientes son el Dr. Pontel y la Dra. María Eugenia Monge.

PUBLICACIÓN ORIGINAL

Título del paper

"Endogenous formaldehyde scavenges cellular glutathione resulting in redox disruption and cytotoxicity"

Fecha de publicación

Febrero 2022

Autores

C. Umansky, A. E. Morellato, M. Rieckher, M. A. Scheidegger, M. R. Martinefski, G. A. Fernández, O. Pak, K. Kolesnikova, H. Reingruber, M. Bollini, G. P. Crossan, N. Sommer, M. E. Monge, B. Schumacher and L. B. Pontel.

Lugar de publicación

Nature communications

Estudio de flavivirus

Durante 2022, el grupo Biofísica de Virus, abocado a estudiar virus con alta incidencia sanitaria local y regional, ha publicado dos trabajos sobre flavivirus. Estos son pequeños virus transmitidos al humano por insectos e incluyen enfermedades como el dengue, la fiebre amarilla, el Zika, la encefalitis de St. Luis, entre muchas otras. Los trabajos publicados, fruto de las actividades del Dr. Mariano Dellarole durante su estadía en el Instituto Pasteur de París, tienen que ver con la comprensión mecanística de los flavivirus respecto a su activación infecciosa. Parte de estos estudios conllevaron al desarrollo de un nuevo método de diagnóstico, invento patentado internacionalmente.

Por un lado, en un artículo titulado “Evolution and activation mechanism of the flavivirus class II membrane-fusion machinery” se estudiaron cómo las glicoproteínas de envoltura de los flavivirus, “pr y E”, impulsan el ensamblaje de las partículas virales infectivas. El trabajo es la primera evidencia de la estructura de la proteína “pr” unida a “E”, tal cual se encuentra en el paso anterior a su activación.

La activación de los flavivirus es un proceso llamado maduración que implica la separación de “pr” de las partículas virales. El descubrimiento reveló cómo la proteína “E” utiliza un lazo como si fuera una tapa articulada que se encuentra abierta para permitir la unión de “pr”, que al cerrarse expulsa a “pr”. Se comprendió además, con detalle atómico, cómo este movimiento se activa únicamente con cambios en la acidez ambiental de las partículas virales. El mecanismo de maduración descrito es la vía que le permite a los virus de esta familia ser aptos para infectar otros organismos, pues funciona como un interruptor que enciende esta posibilidad. El alcance de este descubrimiento fue difundido por la prensa local en medios como Infobae, Diario Catamarca Actual, El diario de Carlos Paz, La Gaceta de Jujuy, entre otros.

La proteína NS1 del virus del dengue transmite señales proinflamatorias al acoplarse a lipoproteínas de alta densidad (Dengue virus NS1 protein conveys pro-inflammatory signals by docking onto high-density lipoproteins)

El Dr. Mariano Dellarole estudió a la proteína no estructural 1 (NS1) del virus del dengue, un factor de virulencia secretado que modula el sistema de complemento, activa células inmunitarias y altera las barreras endoteliales en los pacientes enfermos. El proyecto buscó entender la base molecular de estos eventos, la cual se comprende aún de manera incompleta.

El trabajo fue liderado por Marie Flamand, contó con la participación de Dellarole del CIBION y de un importante consorcio internacional y se arribó al hallazgo de un complejo funcional de alta afinidad formado entre NS1 y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) humanas, como responsable detrás de estos eventos.

Se pudo describir la biofísica del sistema y comprender que el colapso del hexámero soluble de NS1, al unirse a la partícula de lipoproteína, resulta en el anclaje de subunidades diméricas anfipáticas de NS1 en la capa externa de la partícula HDL. Este complejo estable pudo ser visualizado mediante microscopía electrónica, siendo una HDL esférica con dímeros de NS1 en forma de varilla sobresaliendo de la superficie. En el trabajo se mostró que el ensamblaje de complejos NS1-HDL desencadena la producción de citocinas proinflamatorias en macrófagos primarios humanos, mientras que NS1 o HDL por separado no lo hacen.

Finalmente, se detectó a NS1 en complejo con partículas de HDL y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el plasma de pacientes hospitalizados con dengue, y se observó que los complejos NS1-apolipoproteína E se acumulan con el tiempo. En síntesis, la reprogramación funcional de las partículas endógenas de lipoproteínas por NS1 como un medio para exacerbar la inflamación sistémica durante la infección viral proporciona un nuevo paradigma en la patogénesis del dengue. Estos hallazgos conllevaron la invención de un sistema de diagnóstico de dengue mejorado, invención patentada internacionalmente.

Búsqueda de nuevos agentes terapéuticos contra enfermedades causadas por agentes infecciosos bacterianos y virales

El grupo de química medicinal publicó tres trabajos científicos y uno de revisión que abordan la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos contra enfermedades causadas por agentes infecciosos bacterianos y virales.

Uno de los trabajos se realizó en colaboración con grupos de Alemania, España, la Universidad de Santa Fé y fue publicado en la revista ACS Applied Polymer Materials. En un contexto en el que la creciente resistencia de los microorganismos patógenos a tratamientos comunes demanda soluciones innovadoras, se presentó la creación de un material antimicrobiano híbrido que combina polioxometalatos-líquidos iónicos microbiocidas (POM-LIs) con un soporte polimérico biocompatible. Este material permite desarrollar recubrimientos de superficie que previenen la adhesión de microorganismos. El compuesto se basa en un POM-LI con propiedades antibacterianas y antifúngicas, que se integra en el polímero poli(metacrilato de metilo) (PMMA).

Este material resultante forma películas procesables adecuadas para recubrimientos superficiales o materiales de embalaje con el propósito de limitar la proliferación y propagación de microorganismos patógenos en entornos como el transporte público, hospitales y envases de alimentos listos para consumir.

Además, en junio de 2022 se conmemoró el 30º aniversario de la primera estructura cristalina compleja de la transcriptasa inversa del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), que se resolvió con el inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido nevirapina. La publicación de esta estructura abrió oportunidades para el diseño de muchas familias de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs). En homenaje a esta ocasión, se desarrollaron varios tipos de compuestos que apuntan al bolsillo de unión del inhibidor no nucleósido de la RT del VIH que fueron publicados en la revista Frontiers in Molecular Biosciences. En dicho trabajo se realizó un análisis exhaustivo de las estructuras cristalinas de la RT en complejo con los compuestos, lo que nos proporcionó información valiosa para iteraciones en el diseño de medicamentos basados en la estructura.

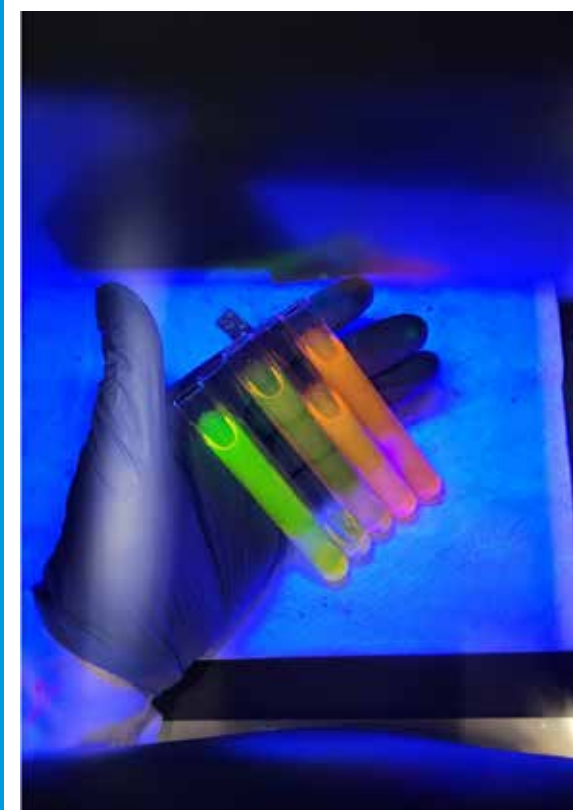
Terapia por captura neutrónica de boro

Es una técnica desarrollada en el Laboratorio de Química Supramolecular. Es una terapia alternativa destinada a mejorar la respuesta de tumores resistentes a las terapias convencionales. Consiste en la incorporación selectiva de un compuesto enriquecido en ^{10}B por las células tumorales, y la irradiación con neutrones para que se produzca la captación por ^{10}B que genera una partícula de ^7Li y una partícula α . Ambas partículas tienen un rango entre 5-10 μm , con lo cual el efecto radiobiológico se genera selectivamente en las células tumorales que incorporaron ^{10}B sin afectar el tejido normal.

BSH ($[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]^{2-}$) es un clúster de boro, aprobado para su uso en BNCT como sal disódica. Las técnicas de imagen por fluorescencia son herramientas poderosas que permiten la visualización y análisis de la ubicación de biomoléculas debido a su alta resolución espacio-temporal. Los fluoróforos basados en boro son ampliamente utilizados para este propósito debido a su alta estabilidad fotoquímica, alto coeficiente de absorción, y alto rendimiento cuántico de fluorescencia. También presentan una dualidad intrínseca de fluorescencia/BNCT.



Purificación de productos de una síntesis por cromatografía en columna



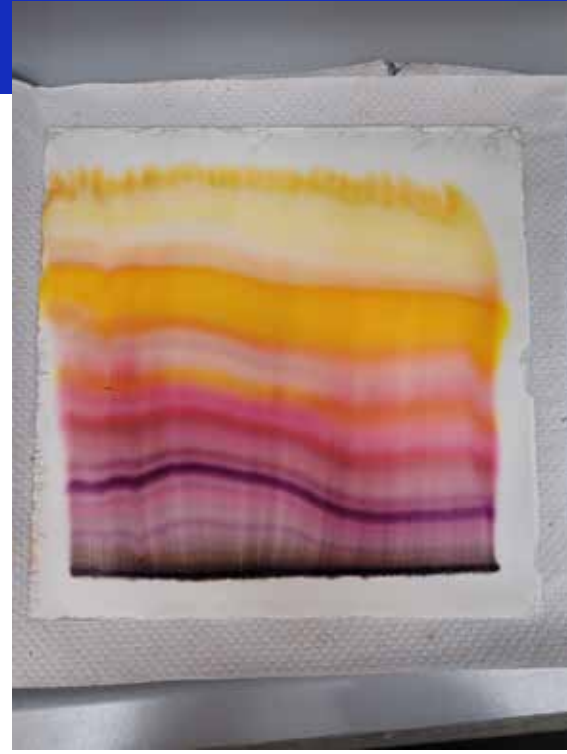
Soluciones de BODIPYs vistas bajo lámpara de luz UV

Por otro lado, el grupo de química supramolecular ha combinado ambas unidades generando un compuesto que denominamos BODIPY-BSH. El mismo presenta una solubilidad en agua de al menos 0,05 mg/ μ L, y sus máximos de absorción y emisión se localizan a 497 y 505 nm respectivamente. Resulta no ser citotóxica hasta una concentración de 100 μ M en células de melanoma A375, células de cáncer de pulmón A549 y células de cáncer de mama MCF-7. La incorporación de B en cada línea celular cuantificada mediante ICP-AES (Espectroscopía de Emisión Atómica por Plasma Acoplado Inductivamente), obteniéndose valores similares a los hallados en la literatura para BSH y compuestos relacionados, dentro del orden de 109 átomos de B por célula.

Este nuevo compuesto es un prometedor agente terapéutico para BNCT debido a su baja toxicidad y su adecuada incorporación de B en las células, al menos en concentraciones de hasta 100 μ M. Su multifuncionalidad permite que sirva como herramienta tanto de tratamiento como de diagnóstico.



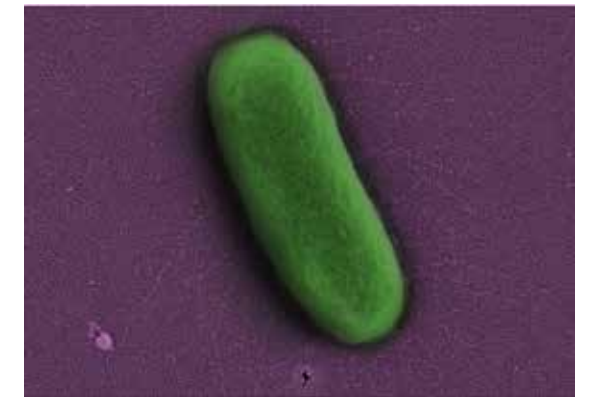
Fluorescencias



Cromatografía en capa delgada preparativa

Nuevos métodos para la preparación de sistemas con estructura controlada en la nano y microescala

Las propiedades de un sistema no dependen sólo de qué está hecho, sino también en cómo es su estructura a pequeñas escalas: sistemas hechos con el mismo material, pero con diferente estructuración pueden cumplir funciones muy distintas. En el grupo de nanomateriales híbridos y estructurados el foco está puesto, principalmente, en la preparación de materiales con porosidad controlada en diversas escalas.



Bacteria sobre meso

Los materiales con un gran número de poros pequeños presentan una elevada área superficial, por lo que resultan útiles para aplicaciones como remoción de contaminantes, sensado y catálisis. Por otro lado, distintos materiales pueden poseer distintas características intrínsecas, tanto mecánicas como químicas y físicas. Seleccionando y combinando el material adecuado con el tamaño y forma de poros deseado, preparamos sistemas funcionales con propiedades adecuadas para distintas aplicaciones.

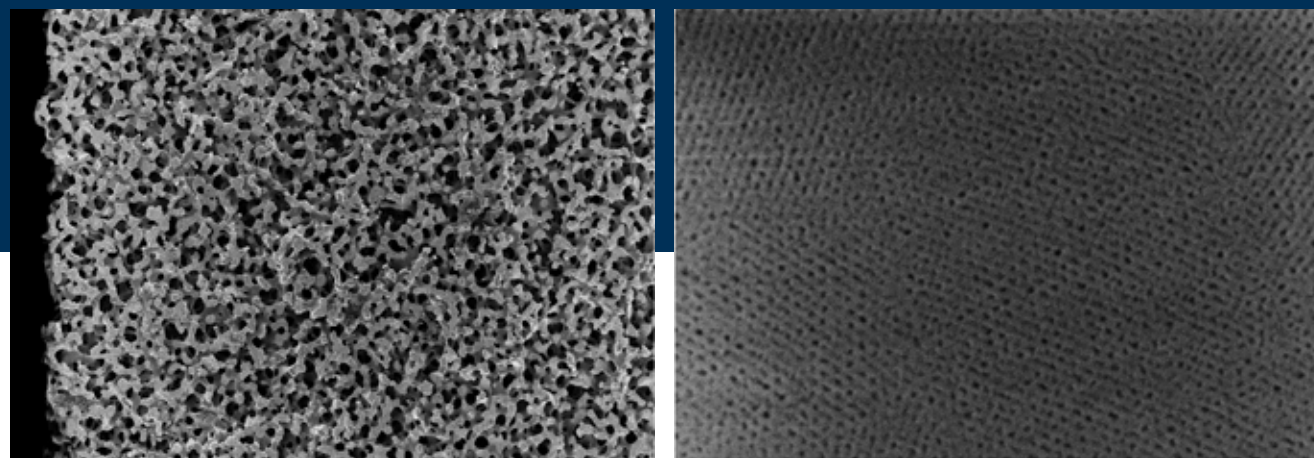
Una de sus líneas de investigación se basa en el uso de recubrimientos de zirconia mesoporosa. La zirconia es el nombre común del óxido de zirconio y es un material extremadamente duro y resistente, lo que nos da una excelente plataforma sobre la que desarrollar sistemas funcionales.

Mediante la incorporación de nanopartículas metálicas o ligeros cambios en la composición, obtenemos materiales con propiedades ajustadas a distintas aplicaciones. Por ejemplo, la incorporación de nanopartículas de oro dentro de los poros permitió obtener un catalizador reutilizable y extremadamente robusto. Este sistema aprovecha la resistencia química y mecánica de la zirconia, con la posibilidad de atrapar a las nanopartículas dentro de los poros, aprovechando sinérgicamente las características de cada componente de este sistema. Aprovechando la particular interacción de las nanopartículas metálicas con la luz, se emplearon sistemas de nanopartículas de oro y de plata atrapadas dentro de poros para evaluar su efectividad como recubrimientos antibacterianos inducidos por la luz.

Se encontró que la eficiencia de las nanopartículas de plata como bactericida aumenta notablemente bajo iluminación. Por el contrario, las nanopartículas de oro no poseen efecto bactericida en oscuridad ni bajo iluminación. Sin embargo, al ser iluminadas evitan la adhesión de nuevas bacterias a la superficie sin matar ni despegar las que ya estaban unidas.

Aprovechando la particular interacción de las nanopartículas metálicas con la luz, se emplearon sistemas de nanopartículas de oro y de plata atrapadas dentro de poros para evaluar su efectividad como recubrimientos antibacterianos inducidos por la luz. Se encontró que la eficiencia de las nanopartículas de plata como bactericida aumenta notablemente bajo iluminación. Por el contrario, las nanopartículas de oro no poseen efecto bactericida en oscuridad ni bajo iluminación. Sin embargo, al ser iluminadas evitan la adhesión de nuevas bacterias a la superficie sin matar ni despegar las que ya estaban unidas.

Las propiedades físicas de la zirconia se pueden modificar incorporando pequeñas cantidades de otros componentes al material. Uno de los materiales derivados de este óxido más empleados es el que se obtiene al incorporar óxido de itrio. Este material recibe el nombre de YSZ (del inglés Yttria Stabilized Zirconia) y tiene la propiedad de que a temperaturas elevadas se transforma en un buen conductor de iones de óxido. Esta característica lo hace parte fundamental de las celdas de combustible de estado sólido, por lo que permanentemente se está buscando mejorar sus propiedades. En colaboración con grupos de la Comisión Nacional de Energía Atómica (Química de nanoMateriales y Laboratorio de propiedades eléctricas y magnéticas de óxidos multifuncionales, del Centro Atómico Constituyentes) el grupo está desarrollando sistemas basados en YSZ nanoestructurada que presenten mejores propiedades de conducción y una mejor conductividad a temperaturas moderadas.



Material poroso fuera de texto

YSZ Porosa

Metabolómica por RMN

La metabolómica se basa en el uso de plataformas analíticas sofisticadas, como resonancia magnética nuclear o espectrometría de masas, para el análisis de muestras biológicas con el objetivo de encontrar diferencias significativas en los perfiles metabólicos entre un grupo control y una población o grupo bajo estudio (por ejemplo, para diagnosticar enfermedades). Los datos experimentales obtenidos para las poblaciones son analizados utilizando herramientas estadísticas que permiten en paralelo clasificar las poblaciones y hallar las señales de interés para la clasificación. El siguiente paso es darle identidad a estas señales, es decir, identificar a cuáles metabolitos pertenecen las mismas, de forma de poder realizar un estudio detallado de la bioquímica del sistema en base a las identidades de los metabolitos relevantes.

Durante los últimos años, el Grupo de Resonancia Magnética Nuclear Bioanalítica ha estado trabajando en el desarrollo de metodologías que permiten acelerar las etapas de identificación. Normalmente, el análisis se realiza sobre espectros unidimensionales, que usualmente presentan varios casos de superposición de señales, lo cual representa un problema al momento de realizar los análisis estadísticos sobre los datos espectrales. Una de las metodologías desarrolladas se basó en el uso de un tipo de espectro bidimensional que separa estas señales antes superpuestas, los espectros JRES o resueltos en J, y permite realizar el análisis estadístico en las mismas sin las consecuencias de la superposición de señales. Luego se trabajó en el desarrollo de una base de datos para la implementación de estos espectros bidimensionales JRES, aumentando el nivel de confiabilidad en la identificación, con un diseño propio del motor de búsqueda que permite buscar señales según su desplazamiento químico y además corroborar que el multiplete se corresponda con el de la base de datos para esa señal.

Ambos desarrollos dependían en sí de contar con una matriz de datos con espectros alineados entre sí, lo cual es de hecho un requisito para cualquier análisis estadístico. En la realidad, varios tipos de muestras pueden poseer espectros desalineados entre sí aun habiendo hecho todos los esfuerzos por reducir el efecto de las variables que causan el desplazamiento de señales (como el pH y la fuerza iónica de las muestras, la temperatura de análisis, entre otros). Sea cual fuera el origen de los desplazamientos, hacía falta un desarrollo que permitiera aprovechar las ventajas de las metodologías creadas previamente en el Grupo: el nuevo objetivo era alinear las señales provenientes de los mismos metabolitos entre los espectros.

En el último trabajo central de la tesis doctoral del Dr. Andrés Charris Molina se presenta MAPA (Multiplet Assisted Peak Alignment), un algoritmo que permite utilizar los multipletes encontrados en los espectros JRES para generar una tabla de correspondencia entre los mismos sobre un espectro tomado como referencia. La misma búsqueda que se realizaba con el motor sobre los espectros de cientos de compuestos en la base de datos, se utiliza para buscar los multipletes hallados en el espectro de referencia en todos los otros espectros que conforman el conjunto de datos. La creación de una Tabla de Correspondencia y la Matriz de Correspondencia que deriva de ella permite ahora realizar los análisis estadísticos sobre espectros deconstruidos, y luego reconstruir el resultado para poder utilizarlo como entrada en la base de datos. Este último desarrollo supone superar problemáticas típicas presentes en otras herramientas de alineación de picos reportadas en la literatura, resolviendo problemas aun cuando haya superposiciones de picos y también cuando los picos intercambien posiciones en sus frecuencias de desplazamiento químico.



Dr. Pablo A. Hoijemberg, investigador a cargo del grupo de RMN Bioanalítica

Desarrollo de superficies micro y nanoestructuradas con propiedades antibacterianas

Los biofilms son comunidades de microorganismos que viven adheridos tanto a superficies abióticas como bióticas y pueden estar conformados por una única cepa de bacterias o múltiples especies. Las bacterias asociadas en biofilms son más resistentes al estrés medioambiental y, por lo tanto, más difíciles de eliminar que las planctónicas. Por ello, representan una importante problemática para la medicina y la industria.

En medicina, los biofilms formados sobre catéteres pueden desarrollar resistencia al tratamiento con antibióticos y plantean un problema mayor para pacientes hospitalizados inmunodeprimidos. En el marco industrial, los biofilms se forman frecuentemente en cañerías, produciendo procesos de biofouling, al mismo tiempo que causan taponamientos y biocorrosión. En contraste, los biofilms tienen un rol beneficioso en procesos de purificación de agua y en generación de bioelectricidad, donde es deseable que el biofilm bacteriano se desarrolle con un buen contacto con la superficie del electrodo. Por ello, es relevante comprender cómo el proceso de formación de biofilms bacterianos es afectado por las características topográficas y fisicoquímicas de las superficies con la finalidad de desarrollar superficies con topografías que inhiban o estimulen el desarrollo de los biofilms.

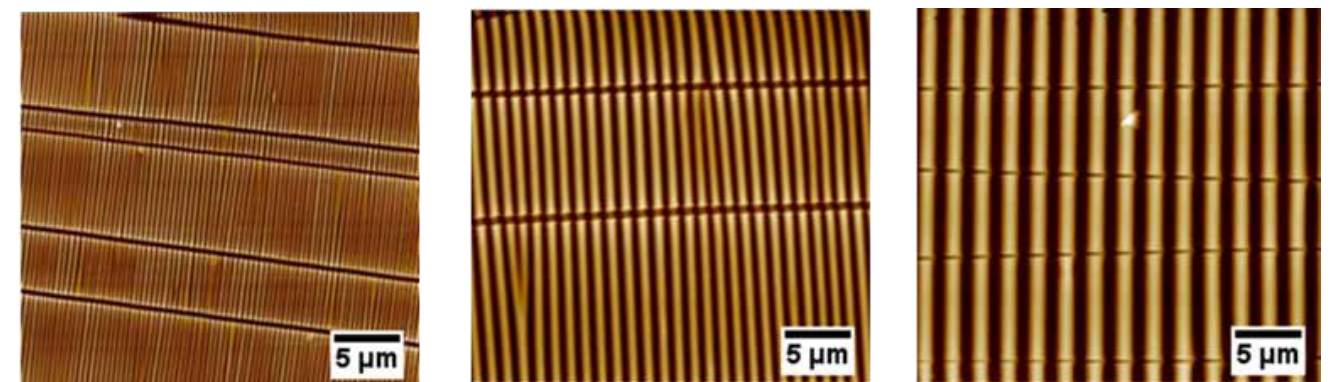


Figura 1. Imágenes topográficas de AFM de superficies de PDMS con diferentes topográficas. a) Bloque de PDMS preestirado un 20% y expuesto a Plasma de aire por 15 min, resultando una superficie ondulada $\lambda=480$ nm, $A=80$ nm; b) Bloque de PDMS preestirado un 30% y expuesto a Plasma de aire por 20 min, resultando una superficie ondulada $\lambda=1\mu\text{m}$, $A=200$ nm; c) Bloque de PDMS preestirado un 15% y expuesto a Plasma de aire por 30 min, resultando una superficie ondulada $\lambda=2\mu\text{m}$, $A=400$ nm.

La Figura 1 muestra, a modo de ejemplo, topografías sinusoidales sobre PDMS producidas en CIBION. Estas imágenes fueron obtenidas usando microscopía de fuerza atómica (AFM) y ejemplifican la alta regularidad que se obtiene en las superficies, así como la posibilidad de modificar la longitud de onda y la amplitud de la topografía superficial sinusoidal. Además se caracterizaron la dureza y el ángulo de contacto de las superficies producidas.

Diversos estudios resaltan a la topografía de la superficie como una propiedad relevante en la adhesión bacteriana. El objetivo principal del trabajo fue variar sistemáticamente la topografía de la superficie de manera controlada para determinar la influencia de esta en las distintas etapas de formación de biofilms. En el laboratorio se elaboraron superficies micro-nano estructuradas con surcos controlados usando el método de oxidación a través de plasma de elastómeros de polidimetilsiloxano bajo estiramiento uniaxial.

Este método consiste en el estiramiento uniaxial de un fragmento macroscópico de PDMS, seguido de una oxidación por plasma que produce una capa superficial vítrea y cuando se libera el preestiramiento se forman los surcos superficiales con un patrón topográfico sinusoidal muy regular. La oxidación de PDMS por exposición a plasma cambia los grupos Si-CH₃ elásticos y formando una capa superficial vítrea densa y rígida de SiO_x, produciendo una bicapa con un alto contraste de módulo de elasticidad entre las capas vítrea (~220-790 MPa, dependiendo tiempo de oxidación) y el substrato polimérico (~4MPa) [24], requerimiento para la formación de topografía de surcos. A través de este método se lograron superficies con topografía sinusoidal con λ en el rango de 0,4-5 μm .

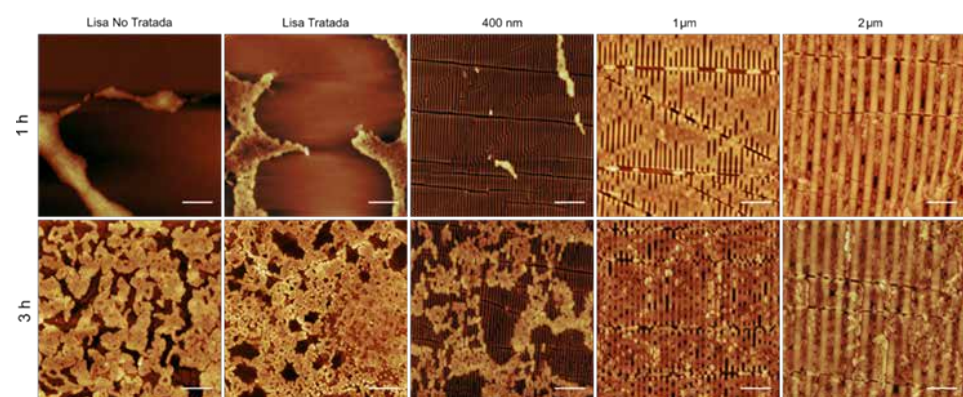


Figura 2. Imágenes representativas de las superficies de PDMS incubadas sobre cultivos de *P. protegens* Pf-5 ($DO_{600nm} \approx 4$) durante 1 y 3 horas adquiridas mediante AFM. Barra de escala= 5 μm .

Las superficies con topografía controlada se utilizaron para evaluar el efecto de la microestructura en la adhesión bacteriana utilizando *Pseudomonas protegens* Pf-5 como bacterias. Las superficies se incubaron en cultivos de crecimiento bacteriano con las cepas a estudiar. Se analizó el proceso de adhesión y colonización de las bacterias a través de obtención de

imágenes microscópicas de AFM a 1 hora y 3 horas de incubación con la intención de estudiar el proceso de adhesión en el tiempo. Se observaron varias diferencias en la adhesión de *P. protegens* a 1 hora entre las superficies lisas y las estructuradas. Por un lado, en las superficies lisas las bacterias se encuentran en forma de aglomerados. En cambio en las superficies con topografía sinusoidal con $\lambda = 1 \mu\text{m}$ ó $\lambda = 2 \mu\text{m}$ donde la mayoría de las bacterias quedan confinadas entre los surcos y se distinguen bacterias individuales (Figura 2).

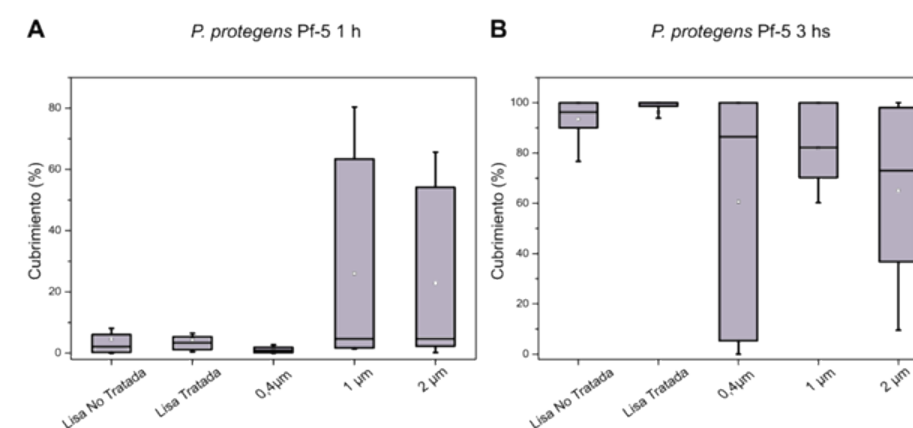


Figura 3. Porcentaje de cubrimiento de los cupones de PDMS luego de A) 1 hora y B) 3 horas de incubación con *P. protegens* Pf-5 ($DO_{600nm} \approx 4$). Las cajas contienen el 50% de los datos y el 80% de los datos se encuentra entre los bigotes. La línea continua y el cuadrado hueco () representan la mediana y la media, respectivamente.

Además, comparando con las superficies lisas, el porcentaje de cobertura disminuyó significativamente en la superficie con ondas de 400 nm (tamaño menor que el de las bacterias) y aumentó al menos 10 veces en las superficies con ondas mayores ($p < 0,05$) (Figura 3). Transcurridas las 3 horas de incubación, en todas las superficies estudiadas se observan zonas completamente cubiertas con bacterias, aunque en las superficies con ondas de $\lambda = 0,4 \mu\text{m}$ y $\lambda = 2 \mu\text{m}$ existen zonas sin colonizar o con poca cantidad de bacterias.

Se observó que en el caso de *P. protegens* la topografía juega un rol crítico a tiempos cortos de incubación (1 hora), dado que el porcentaje de cubrimiento varía según el tamaño de las ondas del sustrato. De hecho, no se vieron diferencias en el porcentaje de cubrimiento entre las superficies Lisa Tratada y Lisa No tratada, a pesar de exponer diferente composición e hidrofobicidad en su superficie. Sin embargo, si bien el cubrimiento resulta similar, quizás las estrategias utilizadas en cada caso sean diferentes. En el caso de las superficies Lisas No Tratadas, se observaron parches de, posiblemente, EPS adheridos al sustrato o incluso debajo de las bacterias, los cuales no se vieron en las demás superficies. A tiempos mayores (3 horas), sólo se observó un aumento en el cubrimiento en la superficie con patrones de onda de $\lambda = 0,4 \mu\text{m}$ mientras que en las otras superficies no se observaron cambios relevantes.

Los resultados obtenidos permitieron concluir que la superficie con patrones de ondas de $\lambda = 0,4 \mu\text{m}$ presenta actividad bactericida para la bacteria *P. protegens* Pf-5, inhibiendo el crecimiento bacteriano.



COLABORACIONES

- 01** En diciembre de 2022, el laboratorio de nanofísica inició una serie de proyectos de colaboración con el IBR de Rosario. El principal objetivo es conocer la distribución celular y dinámica de las proteínas que componen la "vía Des" de la bacteria bacillus subtilis. Se trata de una bacteria presente en numerosos hábitats. Es un excelente agente de control biológico de enfermedades causadas por hongos de suelo y bacterias. La localización de dicha proteína se realiza utilizando técnicas de microscopía de súper resolución.
- 02** El grupo de química medicinal estableció colaboraciones valiosas para la transferencia de conocimientos y tecnología. A través de Servicios Tecnológicos de Alto Nivel (STAN), realizó "Asesoramiento sobre rutas de síntesis de moléculas bioactivas a partir del análisis del estado del arte" (STAN 4991) y "Determinación de la actividad proteasa de muestras de origen natural o sintético" (STAN 5499) con empresas como Securitas Bioscience, Meton INC y Massone SA. También, en conjunto con el Dr. Lázaro Martínez, realizó "Síntesis y control de PolyAr87", un producto de origen nacional, desarrollado por ambos investigadores, para llevar a cabo la transfección transiente de diversas proteínas. Este producto se transfirió tanto al sector científico (UNQ, UBA, Fundación Leloir, IBioBA) como al sector productivo (Biogenesis Bago, Maxbcience, Inmunova).
- 03** En colaboración con el grupo de Lucas Pontel (iBioBA) y María Eugenia Monge (CIBION), se publicó un trabajo en la revista Nature Communications. Los datos obtenidos en dicho trabajo podrían tener amplias implicaciones para la biología subyacente al síndrome IBMFS/AMe impulsado por FA, para los pacientes con anemia de Fanconi, para los portadores de mutaciones en BRCA2 y para las células cancerosas que tendrían que lidiar con el FA sanguíneo. El aporte del laboratorio de espectrometría de masas bioanalítica fue llevar a cabo la síntesis del metabolito S-hydroxymethyl-glutathione, que no estaba disponible en el mercado debido a su dificultad sintética y baja estabilidad.

SERVICIOS Y FACILIDADES

Servicios

- ✓ Espectroscopía UV - visible - NIR
- ✓ Servicios del laboratorio de espectrometría de masas
- ✓ Determinación de la actividad proteasa de muestras de origen natural o sintético.
- ✓ Asesoramientos científico y técnicos.
- ✓ Asistencia científica y de laboratorio a start-ups.

Facilidades

- ✓ Sistemas de espectrometría de masas.
- ✓ Calorimetría diferencial de barrido.
- ✓ Microscopía de fluorescencia de super - resolución.
- ✓ Mediciones de espectroscopía óptica, de fluorescencia resuelta en el tiempo e infraroja.
- ✓ Microscopía de fuerza atómica.



Sistema de cromatografía líquida



Calorímetro



Espectrofluorímetro

An alternative to MINFLUX that enables nanometer resolution in a confocal microscope

Luciano A. Masullo^{1,2}, Alan M. Szalai¹, Lucía F. Lopez¹, Mauricio Pilo-Pais³, Guillermo P. Acuna³ and Fernando D. Stefani^{1,2,✉}

Abstract

Localization of single fluorescent emitters is key for physicochemical and biophysical measurements at the nanoscale and beyond ensemble averaging. Examples include single-molecule tracking and super-resolution imaging by single-molecule localization microscopy. Among the numerous localization methods available, MINFLUX outstands for achieving a ~10-fold improvement in resolution over wide-field camera-based approaches, reaching the molecular scale at moderate photon counts. Widespread application of MINFLUX and related methods has been hindered by the technical complexity of the setups. Here, we present RASTMIN, a single-molecule localization method based on raster scanning a light pattern comprising a minimum of intensity. RASTMIN delivers ~1–2 nm localization precision with usual fluorophores and is easily implementable on a standard confocal microscope with few modifications. We demonstrate the performance of RASTMIN in localization of single molecules and super-resolution imaging of DNA origami structures.

PUBLICACIONES

Introduction

Fluorescence microscopy is a major workhorse in life sciences, biophysics, and physical chemistry, as it allows visualization with great specificity and sensitivity. In particular, the detection of single fluorescent molecules was pioneered more than thirty years ago^{1,2}. Since then, single-molecule detection and spectroscopy has evolved into numerous analytical methods capable of providing information beyond ensemble averages with applications in physical chemistry, nanophotonics, and biophysics^{3–8}, among other fields. Arguably, the most prominent application is super-resolution imaging by single-molecule localization microscopy^{9–11}. Another important application is single-molecule tracking, which reveals molecular trajectories that would be otherwise

hidden in the average behavior of an ensemble of unsynchronized molecules^{12–16}.

Most commonly, single-molecule detection and tracking are performed in a wide-field configuration using uniform illumination. The molecular positions are determined from a fit to their images recorded with a photodetector array (e.g., an EM-CCD or CMOS camera). Typically, this approach delivers a lateral localization precision in the range of 10 to 50 nm for organic fluorophores under biologically compatible conditions. The achieved localization precision is limited by the photostability of the fluorophores^{11,17,18}.

Alternatively, other approaches infer the molecular position from the signal registered upon excitation with a sequence of spatially shifted patterns of light. This type of methods can be interpreted in a common framework¹⁹ and termed single-molecule localization with sequential structured illumination (SML-SSI). They were first developed for single-molecule tracking using Gaussian beams^{20–25}, i.e., the so-called orbital tracking method. More recently, minimal photon fluxes (MINFLUX)²⁶ represented a breakthrough by achieving a ~10-fold

Correspondence: Fernando D. Stefani (fernando.stefani@df.uba.ar)

¹Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Godoy Cruz 2390, C1425FQD Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

²Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Güiraldes 2620, C1428EHA Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Martínez, L. P., Gargiulo, J., Barella, M., Violi, I. L. and Stefani, F. "Fine tuning the optical properties of single Au nanoparticles by plasmon-drive growth in closed - loop control". *Advanced Optical Materials* 10 (2002) 2102724

Umansky, C., Morellato, A. E., Scheidegger, M. A., Martinefski, M. R., Fernández, G. A., Pak, O., Kolesnikova, K., Rengruber, H., Bollini, M., Crossan, G. P., Sommer, N., Monge, M. E., Schumacher, B., Pontel, L. B. "Endogenous formaldehyde scavenges cellular glutathione resulting in redox disruption and cytotoxicity". *Nature Communications* 13. (2022) 745.

Masullo, L., Szalai, A. M., López, L. F., Pilo - Pais, M., Acuna, G. P., Stefani, F. D. "An Alternative to MINFLUX that enables nanometre resolution in a confocal microscope." *Light: Science & Applications* 11 (2022) 199

Cappellari, M. V., Marcano García, L. F., Simoncelli, S., Aramendia, P. "Determination of association equilibrium constant from single molecule fluorescence localization microscopyAn Alternative to MINFLUX that enables nanometre resolution in a confocal microscope." *Photochemical and photobiological sciences*. 2022

Zhu, F., Sanz-Paz, M., Fernández Domínguez, A. I., Zhuo, X., Liz-Marzán, L. M., Stefani, F. D., Pilo - Pais, M. and Acuña, G. P. "DNA - Templated Ultracompact optical antennas for unidirectional reactional single-molecule emission." *Nano Letters* 20 (2022) 6402-6408

Steinberg, P. Y., Krimer, N. I., Sarmiento, G. P., Rodrigues, D., Huck-Iriart, C., Clemens, D., Zelcer, A., and Mirenda, M.. "Ibuprofen molecular aggregation by direct back-face transmission steady-state fluorescence". *Photochemical & photobiological science* (2022)

Enderle, A. G., Franco - Castillo, I., Atrián-Blasco, E., Martín-Rapún, R., Lizarraga, L., Culzoni, M. J., Bollini, M., de la Fuente, J. M., Silva, F., Streb, C. and Mitchell, S. G. "Hybrid antimicrobial films containing a polyoxometalate-ionic liquid." *ACS applied polymer materials* (2022)

Frey, K. M., Bertoletti, N., Chan, A. H., Ippolito, J. A., Bollini, M., Spasov, K. Jorgensen, W. L., Anderson, K. S. "Structural studies and structure activity relationships for novel computationally designed non-nucleoside inhibitors and their interactions with HIV-1 reverse transcriptase." *Frontiers in molecular biosciences* 9 (2022)

Masullo, L. and Stefani, F. D. **"PyFocus - a Python package for vectorial calculations of focused optical fields under realistic conditions. Application to toroidal foci."** Computer Physics communications 275 (2022) 108315.

Violi, I. L., Martínez, L. P., Barella, M., Zaza, C., Chvatal, L., Zemánek, P., Gutiérrez, M. V., Paredes, M. Y., Scarpetini, A. F., Olmos-Trigo, J., Pais, V. R., Díaz Nóbrega, I., Cortes, E. Sáenz, J. J., Bragas, A. V., Gargiulo, J., Stefani, F. D. **"Challenges on optical printing of colloidal nanoparticles"**. Journal of chemical physics 156 (2022) 034201.

Masullo, L., López, L., and Stefani, F. D. **"A common framework for single-molecule localization using sequential structured illumination."** Biophysical reports 2 (2022) 100036

Masullo, L., Szalai, A. M., López, L., and Stefani, F. D. **"Fluorescence nanoscopy at the sub-10 nm scale."** Biophysical reviews 13 (2022) 1101-1112

Vaney, M. C., Dellarolle, M., Duquerroy, S., Medits, I., Tsuochnikas, G., Rouvinski, A., England, P., Stiasny, K., Heinz, F. X., Rey, F. A.. **Evolution and activation mechanism of the flavivirus class II membrane - fusion machinery.** Nature communications, (2022) 13 (1), 3718.

Benfrid, S., Park, K. H., Dellarolle, M., Voss, J. E., Tamietti, C., Pehau - Arnaudet, G., Raynal, B., Brule, S., England, P., Zhang, X., Mikhailova, A., Hasan, M., Ungeheuer, M. N., Petres, S., Biering, S. B., Harris, E., Sakuntabhai, A., Buchy, P., Doung, V., Dussart, P., Flamand, M. **Dengue virus NS1 proteing conveys pro-inflammatory signals by docking onto high-density lipoproteins.** EMBO reports, (2022) 23 (7).

Crampon, E., Covernton, E., Vaney, M. C., Dellarolle, M., Sharma, A., Haouz, A., England, P., Lapault, J., Duquerroy, F. A., Rey, Barba-Spaeth, G. (2022). **Molecular mechanisms regulating the pH-dependent pr / E interaction in yellow fever virus.** BioRxiv

Schmidt de León, T., Salum, M. L., Matsushita, Y., Fukushima, K., Monge, M. E., Erra-Balsells. **ESI-MS reveals preferential complex formation of carbohydrates with Z sinapinic add compared with the E-isomer.** New Journal of chemistry (2022) 18563.

Cabrera, J. N., González, G. A., Lizarraga, L. y Negri, R. M. **Energy extraction from capacitive mixing: experimental and computational analysis of chemical aspects.** Journal of the Electrochemical Society, (2022) 169 (4)

Zdankowski, P., López, L., Acuna, G., Stefani, F. **Nanometer resolution imaging and tracking of single fluorophores by sequential structured illumination .** ACS Photonics 9. (2022) 3777-3785.

Adamczyk, T., Huijben, A., Sison, M., di Luca, A., Ciarelli, G., Vanni, S., Brasselet, S., Mortensen, K., Stefani, F., Pilo-Pais, M., y Acuna, G. **DNA self-assembly of single molecules with deterministic position and orientation.** ACS Nano 16. (2022) 16924-16931.

Adler, N., Cababie, L., Sarto, C., Cavasotto, C., Gebhard, L., Estrin, D., Gamarnik, a., Arrar, M. Kaufman, S. **DInsights into the product release mechaism of dengue virus NS3 helicase.** ANucleic Acids Res. (2022) Jul 8; 50 (12): 6968: 6979.

Martinez, F., Adler, N., Cavasotto, C. and Aucar, G. **Solvent effects on the NMR shieldings of stacked DNA base pairs.** Solvent effects on the NMR shieldings of stacked DNA base pairs, Journal: Phys. Chem. 2022. Volume 24 en "The Royal Society of Chemistry".

Capellari, M., Marcano García, L., Simoncelli, S., Aramendia, P. **SDetermination of association equilibrium constant from single molecule fluorescence localization microscopy.** Photochem Photobiol Sci 2022 Oct; 21; (10): 1751: 1760.

Masullo, L., Szalai, A., López, L., Pilo Pais, M., Acuna, G. y Stefani, F. **Correction: an alternative to MINFLUX that enables nanometre resolution in a confocal microscope.** Light: Science & Applications 11 (2022) 199.

Kent, B., Holman, C., Amoako, E., Antonietit, A., Azam, J., Ballhausen, H., et al. **CRecommendations for empowering early career researcher to improve research culture and practice.** LPLoS Biol (2022) 20 (7): e3001680.

Buratti, F., Boeffinger, N., Garro, H., Flores, J., Hita, F., Goncalvez, P., Copello, F., Lizarraga, L., Rosetti, G., Carloni, P., Zweckstetter, M., Outeiro, T., Eimer, S., Griesinger, C., Fernández, C. **Aromaticity at position 39 in a-synuclein: a modulator of amyloid fibril assembly and membrane-bound conformations.** Protein Sci (2022) Jul; 31 (7): e4360.

Franceschini, E., Giménez, G., Lombardo, M., Zelcer, A., Soller Illia, G., Juan de Avila, A. **A Nanoencapsulation of isotropic and anisotropic particles through a green chemistry aerosol method: a scalable approach for ad-hoc surface tuning.** Springer; Journal of Sol-Gel Science and Technology; 102; 1; 11-2021, 208-218.

Gallo, F., Enferle, A., Pardo, L., Leal, E., Bollini, M. **Challenges and perspectives in the discovery of dengue virus entry inhibitors.** Curr Med. Chem. 2022; 29 (4): 719-740.

Berit, S., Schmink, J., Peraza, A. **CReaction optimization: a high - throughput approach.** 2022. Richardson, P.F., (eds) Green Chemistry in Drug Discovery. Methods in pharmacology and toxicology. Humana, New York, NY.

CONICET



C I B I O N

Godoy Cruz 2390 Piso 1, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

T: + 54 11 4899 - 5500 Int 5596

    / CIBION CONICET