

1.- TITULO DEL PROYECTO

Desarrollo de tecnologías biomédicas aplicadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento de artrosis

2.- UNIDAD EJECUTORA (UE)

Instituto de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería y Bioinformática (IBB), CONICET-UNER

3.- DIRECTOR DE LA UNIDAD EJECUTORA

Dr. Víctor H. Casco (e-mail: vcasco@ingenieria.uner.edu.ar, tel.: 0343 4975100/101 int. 120)

4.- RESPONSABLE CIENTIFICO-TÉCNICO:

Dr. José Biurrún Manresa (e-mail: jbiurrun@ingenieria.uner.edu.ar, tel.: 0343 4975100/101 int. 121)

5.- RESUMEN DEL PROYECTO

La artrosis u osteoartritis es una afección degenerativa crónica caracterizada por el deterioro paulatino de los cartílagos de las articulaciones móviles, y la consecuente afectación del hueso aledaño. El avance progresivo de esta enfermedad produce eventualmente dolor, pudiendo llegar a un extremo incapacitante, constituyendo un desafío para los sistemas de salud y la sociedad en relación con sus costos. Se estima que en Argentina hay aproximadamente tres millones de personas con artrosis sintomática, por lo que en Entre Ríos y Santa Fe existirían alrededor de trescientos mil pacientes. Por esto, son necesarios avances tanto en investigación básica como aplicada para proporcionar la descripción completa de la enfermedad y desarrollar nuevos tratamientos que permitan aliviar los síntomas y reducir la destrucción progresiva de las articulaciones. En este contexto, el objetivo general del proyecto consiste en diseñar, desarrollar, evaluar y transferir tecnologías para la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de la artrosis desde una perspectiva integral basada en investigación traslacional. El proyecto se subdivide en cuatro módulos, destinados a: 1) desarrollar un modelo computacional del contacto lubricado de una articulación de rodilla que permita profundizar en el conocimiento de la fisiología, fisiopatología y biomecánica de las articulaciones sanas y artrósicas; 2) desarrollar una plataforma de microfluídica que permita evaluar el desempeño de biomateriales que optimice la liberación de fármacos de uso tópico para artrosis; 3) desarrollar herramientas que permitan determinar las características de la marcha relacionadas con la aparición de artrosis en personas sanas y amputadas; y 4) desarrollar y evaluar predictores de éxito terapéutico de terapias basadas en plasma rico en plaquetas, integrando la información clínica con la composición del secretoma y/o el transcriptoma plaquetario, mediante el uso de biosensores funcionalizados para la detección selectiva de biomoléculas. Se espera que los resultados de este proyecto contribuyan a una mayor comprensión de la artrosis, mediante la generación y transferencia al medio socio-productivo de conocimiento y tecnologías que permitan predecir y diagnosticar de manera temprana el desarrollo de la enfermedad, aliviar los síntomas relacionados (particularmente el dolor) y contribuir a la mejora en las estrategias de tratamiento y rehabilitación.

6.- OBJETIVOS, ACTIVIDADES Y RESULTADOS

6.1.- Objetivo general o marco de referencia

La artrosis u osteoartritis es una afección degenerativa crónica caracterizada por el deterioro paulatino de los cartílagos de las articulaciones móviles, y la consecuente afectación del hueso aledaño. El avance progresivo de esta enfermedad produce eventualmente dolor, pudiendo llegar a un extremo incapacitante, constituyendo un desafío para los sistemas de salud y la sociedad en relación con sus costos. Se estima que en Argentina hay aproximadamente tres millones de personas con artrosis sintomática, por lo que en Entre Ríos y Santa Fe existirían alrededor de trescientos mil pacientes. Por esto, son necesarios avances tanto en investigación básica como aplicada para proporcionar la descripción completa de la enfermedad y desarrollar nuevos tratamientos que permitan aliviar los síntomas y reducir la destrucción progresiva de las articulaciones. Es aquí donde entra en juego el concepto de investigación traslacional, para aplicar el conocimiento generado por equipos multidisciplinarios de investigación para desarrollar

estrategias que solventen necesidades médicas, en un enfoque “del laboratorio al paciente”. En este contexto, *el objetivo general del proyecto de unidad ejecutora (P-UE) consiste en diseñar, desarrollar, evaluar y transferir tecnologías para la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de la artrosis desde una perspectiva integral basada en investigación traslacional.*

6.2.- Objetivos específicos

- Construir y resolver un modelo computacional del contacto lubricado de una articulación de rodilla que permita profundizar en el conocimiento de la fisiología, fisiopatología y biomecánica de las articulaciones, particularmente con respecto a la comprensión del proceso de lubricación en juntas sanas y artrósicas.
- Diseñar y desarrollar una plataforma de microfluídica que permita evaluar, en un modelo animal, el desempeño de un biomaterial que optimice la liberación de fármacos de uso tópico para artrosis.
- Desarrollar protocolos, herramientas y métodos de análisis que permitan determinar las características de la marcha que están potencialmente relacionadas con la aparición de artrosis en personas sanas y en personas amputadas que utilizan distintos tipos de prótesis.
- Desarrollar y evaluar predictores de éxito terapéutico de terapias basadas en plasma rico en plaquetas, integrando la información clínica con la composición del secretoma y/o el transcriptoma plaquetario, mediante el uso de biosensores funcionalizados para la detección selectiva de biomoléculas.

6.3.- Introducción, conocimientos existentes y resultados previos:

6.3.a) Introducción general al tema y estado del arte

La artrosis, también conocida como osteoartritis u osteoartrosis (OA) es la patología articular con mayor prevalencia, y la principal causa de dolor y discapacidad física entre las enfermedades crónicas [1]. Se caracteriza por el deterioro progresivo del cartílago en las articulaciones, lo que provoca un contacto directo entre los huesos, generando dolor, rigidez y dificultades en el movimiento. La OA afecta más frecuentemente las articulaciones de las rodillas, manos, pies y columna, y es relativamente común en articulaciones de hombros y cadera. El factor preponderante en el desarrollo de OA es el envejecimiento; no obstante, también está asociada con una variedad de factores de riesgo, entre los que se encuentran la obesidad, la falta de ejercicio, la predisposición genética, la densidad ósea, el sexo y eventos externos como trauma o lesiones ocupacionales [2].

Las cifras exactas de la ocurrencia de OA son difíciles de estimar, aún en países desarrollados, por las variadas definiciones de la enfermedad. Sin embargo, en líneas generales se calcula que mundialmente existen alrededor de 250 millones de personas afectadas. Más importante aún, debido a los efectos combinados de envejecimiento progresivo y obesidad en aumento, la OA es cada vez más prevalente, lo que constituye un problema sustancial en términos de salud pública, con graves implicancias económicas y sociales para los individuos afectados y los sistemas de salud [3]. Estudios recientes reportan una prevalencia de OA sintomática de caderas y rodillas del 10% y 16%, respectivamente para personas de más de 45 años [4], [5], y una prevalencia de OA en manos del 26,2% en las mujeres y del 13,4% en los hombres mayores de 70 años de edad [6]. Por esto, según cálculos estimativos, en Argentina la OA de cadera afectaría a unas 900 mil personas, mientras que entre 0,6 y 1,5 millones de pacientes padecerían artrosis en manos o rodillas, respectivamente [1].

El mecanismo fisiopatogénico de la OA no está completamente esclarecido. Se cree que inicia con la alteración metabólica del tejido articular, en donde el estrés celular y la degradación de la matriz extracelular inician micro y macro lesiones, activándose respuestas reparadoras maladaptativas, por ejemplo, mecanismos proinflamatorios de inmunidad innata. Posteriormente, continúa con daño fisiológico y/o anatómico, como por ejemplo desgaste del cartílago, remodelación ósea subcondral, formación de osteofitos, inflamación sinovial, compromiso de los músculos periarticulares, de los ligamentos, y del sistema neurosensorial, redundando en pérdida de la función normal [7].

Las etapas claves del manejo de la OA son la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Existen tres niveles de prevención: primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria involucra un número limitado de factores protectores como control de peso (por ejemplo, mediante el ejercicio físico y una dieta adecuada), la toma de precauciones en el ambiente laboral (por ejemplo, evitando las actividades que involucren uso repetitivo de las articulaciones), y el cuidado en la práctica de deportes (por ejemplo, con un buen calentamiento previo y el uso de equipamiento adecuado) [8]. La prevención secundaria se apoya en la predicción y el diagnóstico temprano, que permitan intervenciones apropiadas para minimizar las consecuencias de la enfermedad. Si bien existen estudios recientes intentando identificar biomarcadores que puedan ser utilizados para identificar la OA en las etapas tempranas de su desarrollo, todavía no se sabe lo suficiente como para implementarlos en la práctica clínica [9]. Finalmente, la prevención terciaria se enfoca en minimizar las complicaciones de la OA una vez diagnosticada, para lo cual se utilizan estrategias como la autogestión, los programas de ayuda hogareños, intervenciones cognitivo-conductuales, y servicios de rehabilitación [8].

El diagnóstico de OA se realiza predominantemente mediante un examen físico, en el cual se evalúan los síntomas clásicos de la enfermedad como crepitación, inflamación articular, rango de movimiento limitado, sensibilidad a la presión y dolor durante movimientos normales, entre otros [10]. La radiografía es una herramienta diagnóstica adicional que se utiliza para cuantificar la pérdida de espacio articular, y para detectar espolones óseos o signos de desgaste en los extremos de los huesos en la articulación afectada [8]. En ciertos casos también pueden realizarse imágenes de resonancia magnética para realizar un diagnóstico diferencial, o una artroscopia para diagnosticar la enfermedad y monitorizar el progreso de la enfermedad, que puede combinarse con cirugía articular terapéutica. Sin embargo, es necesario remarcar que todas estas herramientas de diagnóstico poseen baja sensibilidad y especificidad.

Con relación al tratamiento de OA, existen tres estrategias principales: no farmacológica, farmacológica y quirúrgica, siguiendo ese orden jerárquico de acuerdo a la severidad de los síntomas, que tienen como objetivos educar a los pacientes acerca de su enfermedad, controlar el dolor, mejorar la función y alterar el proceso de la patología y sus consecuencias [11]. Las estrategias no farmacológicas son similares a las de prevención descritas anteriormente, más la terapia física y el uso de aparatos ortopédicos. Las estrategias farmacológicas comienzan con analgésicos simples, como el paracetamol, en los casos leves a moderados, y se agregan o suplen con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tanto de forma oral como tópica, en pacientes que no responden adecuadamente [12]. En el caso de pacientes con contraindicaciones a los AINEs, los opioides constituyen una alternativa útil. Por último, estrategias alternativas que involucran glucosamina y condroitín sulfato, así como las inyecciones intrarticulares de esteroides o ácido hialurónico son controversiales, dado que poseen efectos pequeños y de corta duración [13]–[15]. Las alternativas quirúrgicas (artroscopías, osteotomías y reemplazos articulares) se reservan para aquellos pacientes que presentan dolor debilitante y limitaciones considerables de función, que les impiden caminar, trabajar o dormir adecuadamente [11].

De lo expuesto se desprende que el síntoma reportado más relevante -dolor- a menudo no coincide con cambios físicos detectables, o bien se inicia en estadíos tardíos de la enfermedad, cuando las intervenciones para solucionar las modificaciones estructurales de la articulación ya no son posibles. Además, los tratamientos farmacológicos actuales solo brindan alivio temporario y a menudo están asociados con efectos adversos. Por lo tanto, existe una necesidad crítica de encontrar soluciones para afrontar las consecuencias individuales y sociales de la OA. Más aún, estas soluciones tienen que tomar en cuentas las diferencias interindividuales entre pacientes en relación con los factores asociados a la enfermedad (p. ej. nivel de actividad física, biomecánica de la marcha, edad, índice de masa corporal, etc.) para mejorar sus probabilidades de éxito, tanto en prevención como en tratamiento [16].

6.3.b) Principales contribuciones de otros al problema o interrogante

De lo expuesto anteriormente se desprenden numerosas preguntas que dan las bases para fomentar nuevas líneas de investigación en OA [7], [16], [17]. Entre las más relevantes, se encuentran las siguientes:

- ¿Es posible obtener una mayor comprensión de la patología a partir de modelos matemáticos o computacionales que consoliden la gran cantidad de información existente para caracterizar los distintos fenotipos presentes en OA?
- ¿Es posible mejorar los tratamientos no farmacológicos y farmacológicos de la OA teniendo en cuenta variables biológicas, mecánicas y estructurales relacionadas a la patología?
- ¿Es posible identificar biomarcadores moleculares que permitan identificar la patología en etapas tempranas, y eventualmente predecir la efectividad de determinadas terapias?

En relación con la primera pregunta, el modelado de articulaciones sinoviales es un proceso extremadamente complejo, sobre todo en lo referente al proceso de la lubricación de la junta. Sin embargo, su estudio teórico ha tenido enormes progresos, desde los primeros modelos basados en lubricación elastohidrodinámica [18], para luego identificar otros mecanismos como lubricación por compresión [19] y lubricación de frontera [20]. Y si bien hubo un período en que se dieron grandes disputas acerca de cuál era el mecanismo correcto, hoy en día existe consenso de que todos ellos actúan simultáneamente, contribuyendo diferencialmente en función de las condiciones operativas [21]. También se han realizado grandes progresos en el modelado del tejido cartilaginoso [22] como del fluido sinovial [21] que lubrica la articulación.

Cabe mencionar que existen algunos estudios recientes, basados en el método de elementos finitos, donde se estudia la lubricación elastohidrodinámica bidimensional de juntas de reemplazo de rodilla, considerando en algunos la característica de *shear-thinning* del fluido sinovial [23], [24], la inclusión adicional de la lubricación de frontera [23] o geometrías realistas del implante en la zona del contacto lubricado [25]. Sin embargo, los estudios publicados aún analizan situaciones simplificadas, donde típicamente se desprecian/ignoran alguno/s de los mecanismos de lubricación, las complejas características reológicas del fluido sinovial o del cartílago, la intrincada geometría de la junta de rodilla o las condiciones reales de carga. Por lo tanto, si bien es posible delimitar las condiciones de validez de estas hipótesis simplificadoras, como también de los resultados así obtenidos, es evidente la necesidad de modelizar el comportamiento de juntas sinoviales utilizando hipótesis menos restrictivas. Se desprende entonces que el modelado y simulación de la junta sinovial permitiría una mejor comprensión de los mecanismos de lubricación en articulaciones sanas y su alteración en el proceso artrósico, lo que podría contribuir con soluciones a este problema [26].

Con respecto a los tratamientos para la OA, las alternativas farmacológicas consisten en la administración de AINEs o corticoides por vía oral, lo que frecuentemente genera complicaciones gastrointestinales y tiene contraindicaciones en pacientes con riesgo cardiovascular [27]. Por esto, resulta de interés evaluar la dosificación tópica transdérmica de éstas y otras sustancias que podrían ser efectivas en el tratamiento de la OA y el dolor asociado, como la glucosamina [28], la capsaicina [29] o los anestésicos locales [30]. Sin embargo, cuando la administración es tópica, la principal barrera a la liberación del fármaco es la piel [31]. Para aumentar la eficacia del tratamiento, se han diseñado diversos nano-vehículos transportadores basados en liposomas, dendrímeros y más recientemente polímeros sensibles al entorno [32]–[34]. Además, se ha demostrado que estos sistemas de suministro combinados con estímulos físicos como el calor, la electricidad, el ultrasonido y la luz han mejorado la penetración a través de la piel [35].

Aun así, el perfil de penetración transdérmico no puede determinarse con precisión y su distribución local y efecto terapéutico se evalúa sólo en función del resultado clínico, como por ej. la reducción en la inflamación. Así, se requiere entonces desarrollar metodologías que permitan evaluar la efectividad de un vehículo de suministro tópico (VST) de fármacos en función de su penetración transdérmica, que permita su monitoreo en tiempo real en un sistema biológico. En este sentido, la tecnología de microfluidos permite diseñar micro o nanoportadores farmacológicos reproducibles, de tamaños homogéneos y de la forma deseada, y además presenta una plataforma

útil para la evaluación o investigación metódica de fármacos *in situ* [36], [37]. Posteriormente, se requiere evaluar el proceso de absorción cutánea en modelos animales que permitan realizar pruebas rápidas, para generar datos funcionales y que simultáneamente se puedan usar como una plataforma de prueba. Debido a su transparencia óptica, la epidermis de embriones y larvas de pez cebra es ventajosa para monitorear la biodistribución de fármacos e investigar el mecanismo de internalización celular [38]–[40].

Por otra parte, las intervenciones no farmacológicas apuntan a reducir el dolor en las articulaciones, las limitaciones en las funciones de la vida diaria, la deformación de las articulaciones y desviaciones en la forma de caminar [41], ya que estas condiciones interactúan, pudiendo acelerar el desarrollo de OA [42]. En particular, los pacientes amputados unilaterales de miembro inferior presentan una mayor incidencia de OA de rodilla en la pierna sana que las personas sin patologías [43], [44]. Dado que los amputados unilaterales confían y por tanto utilizan esta extremidad, la presencia de dolor y la reducción de movilidad ocasionada por la OA incrementan la discapacidad para el individuo.

Por esto, los nuevos diseños protésicos se enfocan principalmente en disminuir las compensaciones musculares y en facilitar las actividades de la vida diaria [45], [46]. Sin embargo, aun utilizando los nuevos diseños, los patrones de marcha de personas con amputaciones han demostrado diferencias con los de personas sanas, incluyendo la asimetría en los parámetros espacio temporales y cinéticos. En particular, el tiempo de apoyo del pie con el suelo y el tiempo de vuelo del pie durante el avance de la extremidad muestran diferencias significativas entre la pierna sana y la pierna protésica. También encontraron diferencias significativas en los picos característicos de la fuerza vertical medida sobre una plataforma, indicando una asimetría en la descarga de peso [47]. La magnitud de las diferencias está asociada a las tecnologías protésicas utilizadas [48], [49]. Estas diferencias han sido señaladas como posibles facilitadores en la aparición de OA en amputados [44], [48]–[51] y podrían explicar su alta incidencia por lo que es indispensable.

Finalmente, en relación al desarrollo de nuevas terapias contra la OA, el plasma rico en plaquetas (PRP) resulta de especial interés para el ámbito público sanitario, donde podría reemplazar a medicamentos actuales, por su óptima relación entre efectividad, seguridad, fácil manejo y bajo costo [52], [53]. La técnica consiste en la inyección de un concentrado de plaquetas autólogas que localmente secretan una serie de factores de crecimiento (GF) y de citoquinas inmunomoduladoras (regCK) que, mediante mecanismos regenerativos a nivel tisular, celular y molecular, promueven la reposición de colágeno en los cartílagos afectados a la vez que modulan la inflamación local, restituyendo la funcionalidad de la articulación y aligerando los síntomas [54]–[56]. Dado el carácter autólogo del PRP, resultan evidentes sus ventajas en términos de costo relativo y seguridad, pero por las mismas razones, la eficacia relativa estará sujeta al estatus genotípico y fenotípico del paciente [55], [57]–[60].

Por esto, un paso clave hacia el desarrollo de estrategias de medicina de precisión en OA consiste en establecer *a priori* cuál es el perfil de pacientes con que resultarían receptivos o refractarios al tratamiento PRP. En tal sentido, la caracterización molecular de los pacientes requiere de descripción de aspectos como la composición del secretoma plaquetario (p. ej. GF y regCK presentes en el PRP) y del microambiente articular [55], [56], [60]. A la fecha, existen un gran número de alternativas tecnológicas que pueden utilizarse para lograr esta caracterización molecular de los pacientes, como la secuenciación de ARN (RNA-seq) o diferentes abordajes proteómicos (MALDI-TOF e inmunoensayos multiplex) [61]–[64]. Sin embargo, a la fecha no se cuenta con ningún dispositivo que permita la caracterización molecular en el punto de atención a un costo accesible

6.3.c) Principales contribuciones al tema por parte del grupo del proyecto

Los P-UE prevén generar nuevas capacidades, adicionales a las de investigación y desarrollo que ya se llevan a cabo en la UE. En este sentido, la temática propuesta relacionada con la prevención, diagnóstico y tratamiento de artrosis es completamente novedosa dentro de la UE. No obstante, los grupos de investigación que componen el instituto poseen vasta experiencia en investigación

básica, investigación aplicada y desarrollo de tecnologías médicas aplicadas en el ámbito de la salud. En particular, el Dr. José Biurrún Manresa, responsable técnico del proyecto, es especialista en el estudio de la neurofisiología del dolor, y está al frente del Grupo de Investigación en Neurociencia Computacional y Experimental (GINCE). Entre sus líneas de investigación en relación con la temática se destacan el desarrollo de métodos y técnicas para la evaluación cuantitativa y objetiva de la nocicepción [65]–[71], su aplicación en modelos experimentales de dolor en humanos [72]–[76], la cuantificación de la confiabilidad de técnicas psicofísicas y electrofisiológicas para la evaluación del dolor [77]–[80], y el estudio de la sensibilización central como mecanismo preponderante en la transición de dolor agudo a dolor crónico [81]–[86].

Con respecto al modelado y simulación de articulaciones, el grupo de investigación está encabezado por el Dr. Sebastián Ubal, perteneciente al Grupo de Biomecánica Computacional (GBC). El Dr. Ubal posee amplia experiencia en el modelado y simulación computacional -2D y 3D- de flujos de lubricación, problemas de frontera libre y biomecánica de medios continuos en general [87]–[91]. En esta línea de investigación también colaborará el Dr. Emiliano Ravera, quien integra el Laboratorio de Investigación del Movimiento Humano (LIMH). El Dr. Ravera posee antecedentes tanto en el área de la generación y análisis de herramientas computacionales de modelado musculoesquelético [92]–[94] como en el desarrollo modelos de elementos finitos bajo el enfoque biomecánico integrador que buscan identificar la distribución de tensiones mecánicas óseas en el hueso a lo largo de la marcha bajo condiciones de contorno fisiológicas como fuerzas musculares estimadas a partir de un modelo musculoesquelético [95], [96].

En relación con la evaluación de vehículos de suministro tópico de fármacos en función de su penetración transdérmica, el grupo de investigación estará encabezado por la Dra. Valeria Sigot y el Dr. Gastón Miño. La Dra. Sigot integra el Laboratorio de Microscopía Aplicada a Estudios Moleculares y Celulares (LMAE), y se especializa en el diseño y síntesis de liposomas cargados con nanopartículas fluorescentes (Quantum Dots, QDs) para suministro sitio-dirigido. Ha empleado para la caracterización de estos vehículos técnicas de dispersión dinámica de luz, espectroscópicas y principalmente de microscopía ópticas en 3D [34], [97]–[99]. Por su parte, el Dr. Miño es integrante del LMAE y también integrante del Grupo de Investigación en Microfluídica (GIM), además es responsable del Área de Microfabricación (AMF) y del Área de Cultivo Celular y Crioconservación (ACCC) de la FIUNER. El Dr. Miño se especializa en estudiar procesos bacterianos y celulares utilizando dispositivos microfluídicos, en los cuales estudia la caracterización de diferentes propiedades de suspensiones bacterianas (agitación activa [100], transporte en medios confinados [101]–[103], cambios en la viscosidad [104]) como así también respuestas quimiotácticas en células eucariotas móviles [105], mediante un enfoque biofísico de estos sistemas. El grupo de investigación también contará con la colaboración de otros integrantes del LMAE, en particular del Dr. Víctor Casco y el Dr. Javier Adur, quienes poseen una amplia trayectoria en investigación de patologías en modelos con pequeños animales, particularmente en lo relacionado al diagnóstico por imágenes utilizando técnicas de microscopias lineales y no lineales [106]–[112].

La línea de investigación referente al estudio del desarrollo de artrosis en pacientes amputados estará encabezada por la Dra. Paola Catalfamo, especialista en Análisis del Movimiento Humano (AMH) y directora del Laboratorio de Investigaciones de Movimiento Humano (LIMH). Las líneas de investigación de la Dra. Catalfamo apuntan a diseñar, desarrollar, evaluar e implementar herramientas de AMH en los ambientes clínicos dedicados a la rehabilitación de pacientes con limitaciones motrices. En este sentido, posee experiencia no solamente en el desarrollo y evaluación de herramientas propiamente dichas, como la estimación de parámetros espacio temporales a partir de videografía convencional [113]–[116], medidas fisiológicas tales como la medición de gasto energético aplicado al análisis de marcha [117], [118], el uso de electromiografía en el movimiento [119], [120] y el uso de modelos musculoesqueléticos en la valoración funcional [93], [96], [121], [122] sino también en la aplicación de estas herramientas combinadas para formar protocolos clínicos de análisis del movimiento [123],[124], [125]. El análisis no lineal de señales a realizarse en esta línea de investigación será asistido por el Dr. Gastón Schlotthauer y su grupo, pertenecientes al Laboratorio de Señales y Sistemas no Lineales. Tanto el Dr. Schlotthauer como el

resto de los integrantes del laboratorio tienen vasta experiencia en el desarrollo teórico de métodos no lineales y su aplicación al análisis de señales biomédicas [126]–[131].

Por último, en lo que concierne a la evaluación de la efectividad del tratamiento de PRP, la línea estará a cargo del Dr. Pablo Schierloh. Entre las contribuciones del Dr. Schierloh vinculadas al presente proyecto, se destaca el desarrollo de diversos métodos inmunoquímicos (IFI, ELISA, Luminex, CdF, CyTOF) y moleculares (HPLC, RT-qPCR, Maldi-TOF) para la detección de biomarcadores diagnósticos y/o pronósticos en fluidos y tejidos humanos, del ganado y aislados microbiológicos clínicos [64], [132], [141], [133]–[140]. En el marco de la investigación clínica en sujetos humanos, además de la experiencia como investigador fue integrante del Comité de Ética en Investigación (CEI) del Instituto Vacarezza (UBA) y del CEI del Hospital Muñiz (GCABA) para lo cual ha cumplimentado con la capacitación específica en ética y metodología del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) exigida por el gobierno de CABA. En esta línea también se contará con la colaboración de la Dra. Gabriela Merino, cuyas líneas de investigación se centran en el desarrollo de herramientas bioinformáticas para análisis de datos de diversas fuentes como el control de calidad en datos de secuenciación masiva de ADN [142], análisis de expresión diferencial y *splicing* diferencial de genes [143], [144], e integración de múltiples fuentes de datos “ómicos” para el análisis funcional de genes [62]. Finalmente, en lo que respecta al desarrollo de biosensores, el responsable será el Dr. Martín Zalazar, quien se desempeña en el Laboratorio de Prototipado Electrónico y 3D (LPE3D) y Grupo de Investigación en Microfluídica (GIM). Sus líneas de investigación y desarrollo están relacionadas con biosensores, como microbalanzas de cristales de cuarzo [145], [146] y BioMEMS utilizando materiales piezoeléctricos [147], [148], los cuales son diseñados, modelados y simulados mediante el método de elementos finitos.

6.3.d) Resultados preliminares.

Como ya se mencionó anteriormente, la línea de investigación propuesta es totalmente original en el IBB. Sin embargo, las líneas de investigación de los grupos de investigación que lo conforman han brindado resultados que pueden utilizarse de base para alcanzar los objetivos propuestos. En particular, el Dr. Ubal es autor de varias publicaciones referidas al modelado y simulación de lubricación de juntas sinoviales [149]–[151], así como la reconstrucción geométrica de articulaciones de rodilla a partir de imágenes médicas [152].

Una de las líneas de investigación en el IBB se centra en el estudio *in vivo* mediante microscopía de fluorescencia del remodelado de contactos adhesivos intercelulares mediados por cadherina epitelial (Cadh-E) durante el desarrollo del pez cebra (*Danio rerio*). La expresión de Cadh-E es clave para establecer la organización tridimensional de la epidermis y para esto se ha puesto a punto la generación de embriones transgénicos cadh-E-GFP (green fluorescent protein) y la comarcación con QDs para analizar la integridad de la barrera de la epidermis durante su morfogénesis. En este sentido, la Dra. Sigot y el Dr. Miño están desarrollando una metodología de procesamiento de imágenes basados en Velocimetría de Imágenes de Partículas (del inglés Particle Velocity Image, PIV) para evaluar la velocidad del remodelado de contactos intercelulares en embriones de pez cebra. Los resultados preliminares han sido presentados en dos congresos internacionales [153], [154]. Estas técnicas cuantitativas de microscopía *in vivo* sumado a las herramientas de procesamiento de imágenes multidimensionales implementadas previamente [155], proveerán de una descripción espacio-temporal de la dinámica del remodelado de los contactos intercelulares mediados por cadh-E en la epidermis. En el contexto del plan, permitirán evaluar *in vivo* a nivel celular y molecular el desempeño de la plataforma de microfluídica y la interacción del vehículo terapéutico con el modelo animal.

Por otra parte, la Dra. Catalfamo está actualmente trabajando en el análisis del movimiento humano en amputados de miembro inferior. En particular, se utilizan herramientas desarrolladas en el laboratorio, aplicadas al estudio de la marcha de personas amputadas, en dos aspectos. Por un lado, en colaboración con la Universidad de Surrey en Inglaterra, se están estudiando parámetros espacio temporales de la marcha y sus simetrías en pacientes que utilizan prótesis de miembro inferior [156], [157]. Por otro lado, en el marco de un convenio específico con el Hospital de

Rehabilitación Integral del Discapacitado Dr. Vera Candiotti, se investiga el uso de diferentes herramientas combinadas en protocolos de valoración, para la evaluación del progreso de la rehabilitación en pacientes amputados [158], [159]. Estos resultados previos constituyen las bases de la propuesta para evaluar la aparición y desarrollo de artrosis en personas sanas y pacientes amputados. Finalmente, con relación a la evaluación de la efectividad de la terapia PRP, cabe mencionar que el Dr. Zalazar se encuentra dirigiendo un PICT Start Up con el objetivo de crear una empresa de base tecnológica para el desarrollo de biosensores. Específicamente, se encuentran en la etapa de evaluación de un prototipo funcional de una microbalanza de cristal de cuarzo y su funcionalización con aptámeros para uso clínico.

6.4.- Actividades, cronogramas y metodología

El proyecto se divide en cuatro módulos, cada uno con una serie de actividades destinadas a cumplir con los objetivos específicos planteados. Los módulos planteados son:

Módulo (M1): Modelado y simulación multiescala de la junta sinovial de rodilla y del conjunto musculoesquelético asociado.

Actividad 1 (M1.A1): Formulación del modelo de la junta sinovial. Se formulará un modelo fisicomatemático inicial de un contacto lubricado 2D que incluya los mecanismos de lubricación por *sliding* y *squeezing* (con condiciones de contorno de Sommerfeld y/o Reynolds), las características *shear-thinning* del fluido sinovial y que represente a los cartílagos como sólidos elásticos.

Actividad 2 (M1.A2): Resolución del modelo mediante el método de elementos finitos. Se implementará y pondrá a punto una técnica numérica basada en el método de elementos finitos que resuelva el modelo formulado.

Actividad 3 (M1.A3): Formulación del modelo del mecanismo de lubricación de frontera por hidratación. Se formulará un modelo del mecanismo de lubricación de frontera por hidratación; el cual será incorporado al modelo general y procedimiento numérico previos.

Actividad 4 (M1.A4): Formulación de un modelo mejorado de tejido cartilaginoso. Formular un modelo mejorado del tejido cartilaginoso, basado en las teorías actuales de material bifásico; incorporarlo al modelo general y procedimiento numérico previos.

Actividad 5 (M1.A5): Incorporación de características geométricas y de cargas al modelo. Se incorporarán características geométricas y de carga más realistas para una articulación de rodilla, basadas las primeras en imágenes médicas, y las segundas en modelos musculoesqueléticos existentes, desarrollados a partir de registros de dinámica articular.

Módulo 2 (M2): Desarrollo de una plataforma de microfluídica para evaluar biomateriales utilizados para la liberación de drogas para tratamiento tópico de artrosis.

Actividad 1 (M2.A1): Selección del biomaterial transportador y del fármaco para el VST. Se seleccionará el vehículo óptimo para transportar un fármaco de uso frecuente en tratamientos de OA. Seguidamente, en el modelo animal se evaluarán diferentes excipientes que puedan ayudar al transporte del fármaco seleccionado y su biocompatibilidad. Una vez determinado el VST, se procederá a caracterizar sus propiedades fisicoquímicas. Se determinará y adicionará una marcación fluorescente para el VST que permita monitorear su integridad y tiempo de vida media en la PMF. Como marcadores, se utilizarán Quantum Dots (QDs) por su alta fotoestabilidad para que pueda ser observado por microscopía confocal por períodos largos (horas).

Actividad 2 (M2.A2): Diseño e implementación de la plataforma de microfluídica (PMF) y de la configuración experimental asociada para caracterizar el transporte del VST. Se diseñará e implementará la PMF mediante litografía blanda convencional, utilizando primeramente PDMS [160]. Se determinará qué estímulo externo (temperatura, radiación UV, campo eléctrico, etc.) produce modificaciones significativas en el transporte del VST. Determinado el estímulo externo se adaptará el dispositivo para poder realizar ensayos con múltiples larvas de pez cebra simultáneamente en un microscopio confocal Zeiss 880, el cual está equipado con control de temperatura y atmósfera de CO₂.

Actividad 3 (M2.A3): Simulación de la cinética de transporte y liberación del fármaco desde el VST en el sistema de microfluídica en función de la geometría del dispositivo. Previo a los ensayos *in vivo* se realizará la simulación de la cinética de transporte y liberación del fármaco seleccionado en el sistema de microfluídica considerando variables que optimicen la liberación del mismo desde el VST. Para ello se procederá a diseñar la geometría del canal microfluídico en CAD, plantear las variables que se van a estudiar junto con las ecuaciones que gobiernan el problema del transporte, y buscar las soluciones numéricas planteando un estudio mediante método de elementos finitos. Luego se realizará la comparación de los resultados numéricos y experimentales.

Actividad 4 (M2.A4): Evaluación de la interacción del VST con la epidermis de pez cebra en la PMF y monitoreo in vivo mediante microscopía de fluorescencia. Se evaluará la performance de la PMF para el control de la dosificación del fármaco desde el VST *in vivo* en modelo de pez cebra. Empleando los VST marcados con el fluoróforo (definido en M2.A1), se observará mediante microscopía confocal, la integridad de los VST, interacción y distribución en la plataforma de microfluídica. Luego, se evaluará su interacción con embriones y larvas de pez cebra, montados en la PMF en la configuración definida en M2.A2. Para ello se generarán por microinyección de ARNm, embriones con expresión transgénica transitoria de cadherina epitelial (Cadh-E), fusionada a la proteína reportera fluorescente GFP (Green Fluorescent Protein). Utilizando la geometría adaptada de la plataforma microfluídica al microscopio confocal definida en M2.A2 se realizará el montaje de múltiples embriones de pez cebra cadh-E-GFP. Esto permitirá evaluar mediante microscopía de fluorescencia confocal la integridad de la epidermis durante el suministro controlado de los VST (marcados con QDs) para distintos tiempos y se comparará con el suministro bajo el estímulo externo definido en M2.A2. Luego se realizará el procesamiento y análisis de imágenes multidimensionales de la epidermis. En una última etapa se caracterizará en los embriones post-tratamiento el perfil de penetración transdérmica del fármaco en el tiempo y se evaluará el efecto sistémico a través del perfil de expresión de genes de respuesta inflamatoria.

Módulo 3 (M3): Evaluación de los efectos de los diseños protésicos en las características de la marcha relacionadas con la aparición de artrosis en amputados de miembro inferior.

Actividad 1 (M3.A1): Desarrollo de herramientas y algoritmos para el análisis. Se diseñarán protocolos de adquisición de señales de la marcha, comenzando con la puesta a punto de equipamiento para la adquisición de señales cinemáticas, cinéticas y de electromiografía. Se definirá una configuración experimental específica para la adquisición de las señales de interés. A partir de estas señales, se extraerán variables de relevancia como el ángulo de aducción de rodilla, momento aductor de rodilla, simetría en la descarga de peso, entre otras. Para la extracción de las variables y las características, se desarrollarán algoritmos de procesamiento, que incluirán en primer lugar el preprocesamiento habitual para este tipo de señales: filtrado y recorte de los datos al ciclo de la marcha, con métodos previamente validados para la detección de eventos de la marcha [161], [162]. Para el análisis de las señales, se implementarán dos tipos de métodos: i) métodos clásicos, para estudiar características como máximos, latencias y valores promedios durante determinadas fases del ciclo de la marcha [47], [163], y ii) métodos no lineales, incluyendo a la variabilidad de la marcha como indicador de estabilidad y complejidad [164].

Actividad 2 (M3.A2): Extracción de características de la marcha en personas con amputación de miembro inferior. Se cuenta con datos cinemáticos y cinéticos de 14 amputados unilaterales de miembro inferior (obtenidos previamente en el laboratorio de marcha de la Universidad de Surrey, Inglaterra). La base de datos cuenta con señales cinemáticas (con un equipo de once cámaras infrarrojas) y cinéticas (de plataforma de fuerza y de plantillas de presión) de participantes caminando sobre suelo a nivel y sobre rampa. Además, se cuenta con registros videográficos de dos videocámaras convencionales. Como parte del protocolo los participantes utilizaron tres tipos diferentes de prótesis: una que incluye una articulación de tobillo completamente mecánica, una hidráulica y una hidráulica con microprocesador. Sobre las señales seleccionadas de esta base de datos, se aplicarán los algoritmos diseñados previamente y se extraerán características de interés.

Actividad 3 (M3.A3): Extracción de características en personas sin patología de la marcha. Se definirán las características de las personas a participar (grupo etario, velocidad autoseleccionada

de la marcha, entre otras) de acuerdo con los registros seleccionados de las personas con amputación de miembro inferior. Luego, se registrarán señales cinemáticas, cinéticas y electromiográficas, siguiendo los protocolos definidos en M3.A1. Sobre las señales seleccionadas, se realizará la extracción de características utilizando los algoritmos diseñados en M3.A1.

Actividad 4 (M3.A4): Análisis de los resultados. Para cada característica, se realizará un promedio por condición y luego se realizará un análisis estadístico. Para ello, se aplicarán pruebas que permitan la comparación de las condiciones mencionadas. De acuerdo con el parámetro y las condiciones implementadas, se propone utilizar análisis de varianza (ANOVA) que incluya para cada parámetro al tipo de prótesis (sin prótesis, mecánica, hidráulica y microcontrolada).

Módulo 4 (M4): Predicción de éxito terapéutico del plasma rico en plaquetas en artrosis mediante biomarcadores peptídicos.

Actividad 1 (M4.A1): Identificación de Bmp candidatos para predecir efectividad de terapia PRP en OA mediante la integración de literatura, bases de datos, secretomas y transcriptomas plaquetarios. Se estudiará el estado del arte sobre fisiopatología de la OA y los mecanismos condreo-regenerativos mediados por PRP para luego aplicar metodologías estadísticas de revisión sistemática de datos publicados (metanálisis). Seguidamente, se digitalizarán y procesarán datos clínicos de pacientes locales accesibles mediante convenios de colaboración con instituciones públicas, particularmente con el Hospital de la Baxada “Dra. Teresa Ratto” (Paraná, E.R.). La caracterización molecular de los procesos tanto degenerativos de la OA como los regenerativos fomentados por PRP se realizará mediante el uso y/o desarrollo de estrategias bioinformáticas para el análisis e integración de bases de datos de libre acceso. Se analizarán datos transcriptómicos plaquetarios y de cartílago articular y datos proteómicos de secretomas y gránulos plaquetarios humanos. Con la información extraída de las diferentes fuentes se conducirá un análisis integrativo orientado a obtener un listado preliminar de biomarcadores peptídicos (Bmp) candidatos. A fin de asignar una valoración objetiva a los candidatos, se realizarán estudios de expresión diferencial (a nivel de genes y/o de proteínas), análisis de enriquecimiento funcional y se obtendrán redes de interacción describiendo los procesos previamente mencionados. Estos análisis se harán con bases de datos de libre acceso disponibles en repositorios *online* como *SRA-NCBI* [165] y *ArrayExpress-EBI* [166]. Finalmente, sobre el listado inicial de Bmp se realizará una valoración final en función de características que resultan necesarias para la detección mediante biosensores. Tales características obedecen a razones fisiológicas (variabilidad interindividual medible en el rango de detección del biosensor piezoeléctrico), fisicoquímicas (estabilidad estructural frente a posibles fluctuaciones de temperatura, pH y fuerza iónica) y biotecnológicas (disponibilidad comercial de reactivos biológicos: i) aptámeros y/o anticuerpos específicos; ii) forma recombinante del analito para ser utilizado como patrón). Se espera arribar a un máximo de 3 Bmp.

Actividad 2 (M4.A2): Diseño, desarrollo y validación de métodos de dosaje para la valoración en PDA de Bmp basados en un biosensor piezoeléctrico funcionalizado con reactivos de captura de alta relación eficiencia/costo seleccionados in silico. El diseño pre-experimental consistirá en la selección racional de reactivos de captura específicos para cada Bmp. En los casos donde la evidencia experimental no sea suficiente, se aplicarán métodos de modelado (HM) y simulación (MD) computacional de biomoléculas a fin de predecir la estabilidad del complejo Bmp-aptámero y/o Bmp-anticuerpo en función de cálculos de energía de interacción ($\Delta G_{\text{binding}}$) frente a diferentes condiciones microambientales (pH, temperatura, fuerza iónica, etc.). El criterio será seleccionar para cada Bmp, el reactivo biológico con la relación óptima entre estabilidad funcional (considerando especialmente el potencial efecto detrimental de la funcionalización del electrodo del biosensor), costo relativo, afinidad/avidez y mínima reactividad cruzada contra moléculas plasmáticas humanas abundantes (p. ej. simulación de *docking* contra seroalbúmina, beta2-microglobulina e inmunoglobulinas). Al culminar la selección se prevé adquirir comercialmente los pares analito-recombinante humano/reactivo de captura óptimo específico para cada Bmp. En la etapa de puesta a punto se realizará el barrido de condiciones de funcionalización del electrodo buscando minimizar la pérdida de masa y actividad del reactivo de captura [145], [167], [168]. Luego se determinará el rango dinámico de detección lineal de cada Bmp recombinante solubilizado en PBS y plasma humano, previamente inmuno-depletado del analito en cuestión. A lo

largo de toda esta etapa, el método de ELISA sándwich será empleado como *gold standard* para escalar la señal del biosensor. Por último, se ensayarán las condiciones sub-óptimas posibles (fluctuaciones esperables en condiciones PDA) mediante un barrido tridimensional de pH (7 ± 2), fuerza iónica (0.15 ± 0.2 mM) y temperatura ($25 \pm 10^\circ\text{C}$) (5x5x5 condiciones) [169]. La etapa siguiente consistirá en establecer el rango de distribución poblacional de cada Bmp a partir de muestras de PRP de donantes sanos obtenidas ($n > 40$ en base la dispersión observada en datos de ELISA publicados [170]). Luego, se procederá a la determinación sobre una cohorte de pacientes OA bajo diferentes regímenes de tratamiento de la enfermedad. Se prevé prolongar este estudio hasta alcanzar una casuística suficiente para establecer inferencias (modelo lineal por bloques, $n > 10$ por tratamiento) acerca del posible efecto de confusión que diferentes tratamientos concurrentes en pacientes con OA podrían tener sobre los valores de Bmp medidos.

Actividad 3 (M4.A3) Estudio clínico observacional, transversal para establecer el valor predictivo de los Bmp sobre el éxito terapéutico y el desempeño del método de medición en un contexto sociosanitario real. Se reclutarán pacientes con diagnóstico de OA, documentando el estado de avance de la enfermedad al inicio del tratamiento (t_0) mediante una valoración ordinal y cuestionarios. La determinación de los Bmp se realizará sobre una alícuota del preparado PRP correspondiente a la primera aplicación terapéutica. La etapa sucesiva involucra el análisis de la respuesta al tratamiento. Transcurrido un intervalo estandarizado, los participantes responderán un segundo cuestionario y serán reevaluados clínicamente. Los cambios en el score respecto de t_0 constituirán la medida a partir de la cual se definirá el criterio de receptividad/refractariedad al tratamiento PRP [57]–[59]. Las asociaciones entre Bmp y otros factores con respecto a la VR serán tratados de manera individual (análisis univariado) y en su conjunto (análisis multivariado).

Cronograma de actividades

		Año 1				Año 2				Año 3				Año 4				Año 5				
Activ.		T1	T2	T3	T4																	
M1	A1	§	§	§	§	§	§	§	§	§												
	A2																					
	A3																					
	A4																					
	A5																					
M2	A1	#	#	#	#	#	#															
	A2																					
	A3																					
	A4																					
M3	A1	§	§	§	§	§	§	§														
	A2																					
	A3									§	§	§	§	§								
	A4																					
M4	A1																					
	A2						§#	§#	§#	§#	§#	§#	§#	§#	§#							
	A3																					

Metodología de trabajo

El proyecto plantea cuatro módulos de trabajo, que abarcan todo el espectro de investigación traslacional, desde la investigación básica en simulaciones computacionales y modelos animales, pasando por la investigación aplicada en voluntarios sanos y pacientes, hasta finalizar el desarrollo de tecnologías biomédicas para transferencia al medio. Cada módulo del proyecto contará con un equipo de trabajo conformado por investigadores de distintos laboratorios coordinados por el responsable científico-tecnológico, para fomentar la transversalidad y la colaboración entre grupos de investigación. Cada uno de estos equipos será responsable de la supervisión de un doctorando, y en los casos relevantes se trabajará multidisciplinariamente con profesionales de la salud

pertencientes a las instituciones de salud participantes. Si bien algunas de las actividades planteadas consideran interacciones entre los equipos de trabajo (p. ej. M1.A5, M2.A3 y M4.A2), las líneas de investigación son mayoritariamente independientes entre sí, con el fin de garantizar el nivel de producción científica y transferencia tecnológica inclusive en el caso de que alguna de las hipótesis planteadas en un módulo particular no se verifique. Finalmente, las actividades marcadas con ‘\$’ o ‘#’ en el cronograma requerirán de la participación de profesionales de apoyo. En el primer caso (‘\$’), se requiere colaboración para el desarrollo inicial del modelo computacional de junta sinovial (M1.A1), así como también el desarrollo de software *ad hoc* para el amplificador de biopotenciales BioAmp (M3.A1), la plataforma de presión FootX (M3.A1) y el biosensor piezoeléctrico (M4.A2), así como la configuración y puesta a punto de equipamiento para análisis de movimiento. En el segundo caso (‘#’), se requiere asesoramiento para la selección de los biomateriales y excipientes para el vehículo de suministro tópico (M2.A1), así como la microfabricación del biosensor piezoeléctrico (M4.A2).

6.5.- Resultados esperados

Al finalizar el proyecto se espera contar con:

- Un modelo computacional de articulación de rodilla que permita simular articulaciones sanas y artrósicas.
- Una plataforma de microfluídica que permita evaluar tratamientos tópicos de artrosis.
- Una estrategia integral para la selección de prótesis en pacientes amputados para minimizar el riesgo de artrosis, basada en el análisis de parámetros de marcha.
- Un conjunto de biomarcadores peptídicos para predecir el éxito terapéutico del plasma rico en plaquetas, identificables mediante un biosensor costo-efectivo.

De manera integral, se espera que los resultados de este proyecto contribuyan a una mayor comprensión de la artrosis, generando conocimiento y tecnologías que permitan predecir y diagnosticar de manera temprana el desarrollo de la enfermedad, aliviar los síntomas relacionados (particularmente el dolor) y contribuir a la mejora en las estrategias de tratamiento y rehabilitación.

6.6.- Difusión de los resultados

Se prevé que el conocimiento generado a partir de la concreción de los objetivos específicos de los cuatro subproyectos planteados sea difundido en conferencias nacionales e internacionales de relevancia en el tema. Además, se espera que los resultados parciales y finales de las investigaciones sean publicados en revistas indexadas internacionales de alto impacto. En particular, se hará énfasis en seleccionar revistas que permitan el modelo de publicación *green open access*, en el cual se permite que los autores almacenen y publiquen una versión revisada pero no editada de los artículos en repositorios controlados por los autores o las instituciones que financian la investigación. Adicionalmente, se propone realizar ateneos, seminarios y otras actividades de formación y divulgación, destinadas tanto para profesionales de la salud como para la comunidad en general.

6.7.- Protección de los resultados

En caso de que los resultados obtenidos puedan ser susceptibles de protección bajo los regímenes legales vigentes de propiedad intelectual o industrial y/o en caso de que en virtud del mismo pueda resultar la necesidad de establecer sistemas de protección de la información contenida en los proyectos bajo el carácter de confidencial y secreto por todas las personas que puedan tener acceso al mismo, se procederá conforme a las políticas y normativas de propiedad intelectual; procedimiento de patentamiento y procedimiento de firmas de acuerdos de confidencialidad del CONICET (Res. N° D3249/2007, Res. N° 0790/2015 y Res. N° D3312/2011, respectivamente) y Ordenanza 361 de propiedad intelectual de la UNER.

6.8.- Actividades de transferencia

Específicamente para este proyecto, se cuenta con convenios y compromisos de colaboración con instituciones de salud de la región, como el Centro de Medicina Nuclear y Molecular Entre Ríos (CEMENER) en Oro Verde, el Hospital de la Baxada Dra. Teresa Ratto en Paraná, el Hospital de

Rehabilitación Integral del Discapacitado Dr. Vera Candioti de la ciudad de Santa Fe, INECO sede Rosario y el Centro Universitario de Asistencia, Docencia e Investigación (CUADI) de la Universidad del Gran Rosario (UGR), integrados por profesionales médicos que colaborarán en el proyecto aportando su experiencia clínica y asistiendo en el reclutamiento de pacientes. Se espera que las tecnologías desarrolladas en este proyecto sean transferidas a estas instituciones de salud, teniendo en cuenta los resguardos de propiedad intelectual correspondientes.

Concretamente, se espera que el desarrollo de la plataforma de microfluídica se utilice para la cuantificación de suministro de fármacos tópicos, lo cual puede ser relevante para la industria farmacéutica local. Con relación a las herramientas de prevención de artrosis en pacientes amputados, se espera transferir estas estrategias de selección de prótesis a instituciones como el Hospital de Rehabilitación Integral del Discapacitado Dr. Vera Candioti y el CUADI. También podrán ser transferidos el equipamiento desarrollados en la FIUNER a tal fin (e.g. amplificador de biopotenciales BioAmp). Finalmente, se espera que los avances relacionados a la terapia de PRP, tanto en términos de predicción de efectividad como de transferencia tecnológica del biosensor, sean utilizados en el Hospital de la Baxada Dra. Teresa Ratto.

En este sentido los laboratorios e integrantes del presente proyecto acreditan un largo historial de transferencia hacia el medio socio productivo. Algunos ejemplos (no exhaustivos por limitaciones de espacio) son:

- Entre los desarrollos para transferencia del LPE3D pueden mencionarse un amplificador de biopotenciales *open source*, una plataforma de sensado de presión plantar y una microbalanza de cristal de cuarzo para sensado de biomoléculas.
- El LIMH ha realizado transferencia de Informes Técnicos y Protocolo sugerido de AMH para pacientes amputados al Hospital de Rehabilitación Integral del Discapacitado Dr. Vera Candioti. También ha asesorado a la empresa CACTO3D en la construcción de calzado deportivo personalizado en impresoras 3D, y ha transferido software de análisis de datos al Laboratorio de Marcha del Hospital FLENI, sede Escobar.
- El Dr. Biurrún Manresa posee una patente relacionada con la medición objetiva del dolor para el diagnóstico de enfermedades crónicas [171].
- El Dr. Miño asesora actualmente a la compañía *Selectivity* para optimizar el diseño de un dispositivo microfluídico para selección espermática.

7.- JUSTIFICACIÓN DEL PRESUPUESTO

Gastos de capital: se planea adquirir un sistema F-Scan (<https://www.tekscan.com/products-solutions/systems/f-scan-system>, aprox. USD 10000) para equipar el LIMH. Este sistema permitiría, en el marco de este proyecto, replicar exactamente la adquisición en datos de personas sanas a la base de datos de personas con patologías de la marcha ya existente. A largo plazo, este sistema permitiría el rediseño y la mejora de equipamientos alternativos desarrollados en la FIUNER (como la plataforma FootX) y serviría como validación para equipos desarrollados en otras Universidades con similares propósitos. También se planea actualizar el parque informático del IBB, a fin de proveer a los doctorandos y profesionales de apoyo a incorporar con computadoras personales de última generación. Esto resulta particularmente importante dado que buena parte del trabajo realizado en el IBB consiste en el procesamiento de datos, modelización y análisis, lo cual requiere computadoras suficientemente potentes para el objetivo. Por otro lado, se utilizará parte del presupuesto para la compra de equipamiento pequeño para las áreas de microfabricación, cultivo celular y crioconservación (p. ej. una centrifuga y un kit para PRP, un inyector y jeringa programable para microfluídica). Adicionalmente, se propone también adquirir una licencia adicional del software COMSOL Multiphysics, así como normas ISO-IRAM relacionadas al desarrollo de hardware y software para dispositivos médicos.

Gastos corrientes: el presupuesto para bienes de consumo se utilizará para la compra de materiales para la realización de experimentos, entre los que se cuentan los biomateriales, fármacos, reactivos, electrodos, componentes electrónicos, etc., de los proyectos que poseen una componente experimental. Asimismo, los gastos por servicios de terceros corresponden a los costos de ensamblado, mantenimiento y reparación de equipos y a los servicios de microscopía.

Los gastos de viajes y viáticos se proyectan en función de un viaje y una estadía corta (nacional o internacional) para formación y capacitación de cada uno de los doctorandos en las instituciones con las que los investigadores del proyecto mantienen colaboraciones. También se consideran en este ítem gastos de capacitación para los profesionales de apoyo. Finalmente, en relación con la protección de los resultados, se prevén gastos para análisis de factibilidad de patentamiento de las tecnologías desarrolladas (potencialmente para la plataforma de microfluídica o para el biosensor piezoeléctrico), y en caso de que la patentabilidad sea factible, se proyectan gastos de presentación de una solicitud internacional de patente (PCT).

8.- VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD TÉCNICA

La sede física del IBB se encuentra en la Facultad de Ingeniería (FI) de la UNER. El IBB posee acceso a las bibliotecas físicas de la FI-UNER y del CCT Santa Fe, como así también a la biblioteca electrónica del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Además, dispone de la siguiente infraestructura y equipamiento:

- **Grupo de Biomecánica Computacional:** posee una oficina con 10 puestos de trabajo, 3 computadoras de alto desempeño, y licencia del software COMSOL Multiphysics. Cuenta con acceso a un clúster para cómputo distribuido, con 10 nodos, cada uno de 24 núcleos, 128GB de memoria RAM y disco SSD de 120GB.
- **Laboratorio de Microscopías, Biofotónica y Bioinformática Aplicadas al Análisis de Imágenes Biológicas:** consiste en una sala de microscopía electrónica, una sala de microscopía confocal, un laboratorio general, un acuario con planteles adultos de peces cebra, un cuarto oscuro, tres oficinas y tres boxes. Posee microscopio electrónico de transmisión Philips 201, un microscopio electrónico de barrido Hitachi HU11-C, un microscopio de fluorescencia directo Olympus BX-50, un microscopio de fluorescencia invertido de seccionamiento Olympus IX-83, un microscopio de fluorescencia invertido Nikon Eclipse y un microscopio láser confocal Zeiss LSM 880 con detector Airyscan y módulo FLIM.
- **Área de Cultivo Celular y Crioconservación:** consiste en un laboratorio con estufa de cultivo celular, un flujo laminar con aire filtrado para manipulación celular, y permite realizar tareas de esterilización de instrumental de laboratorio.
- **Área de Microfabricación:** consiste en una sala Limpia clase 7 rodeado de una sala gris, destinada al diseño y desarrollo de dispositivos microfluídicos mediante procesos de litografía blanda. También cuenta con equipamiento para realizar microcircuitos mediante deposición de metales mediante diferentes técnicas (*sputtering plasma etching, wire bonder*, etc.).
- **Laboratorio de Investigación del Movimiento Humano:** consiste en dos oficinas con 8 puestos de trabajo. Posee, medidor de frecuencia cardíaca (Polar RS 400) para estimación de gasto energético, sistemas videográficos para análisis de marcha (uno de ellos portátil, con cámara de videografía Nikon 3300 y software ad-hoc), amplificadores BioAmp y OpenBCI para adquisición de señales de electromiografía y una plataforma FootX para registro de presiones plantares. Además, posee una base de datos de registros de marcha obtenidos en convenios con la Universidad de Surrey, que pueden ser utilizados para el presente proyecto.
- **Laboratorio de Prototipado Electrónico e Impresión 3D:** cuenta con las capacidades para diseñar y desarrollar sistemas embebidos orientados a la implementación de prototipos para la industria de tecnología médica y agropecuaria. Permite el desarrollo en microelectrónica aplicable a la fabricación de biosensores y realiza estudios de técnicas de prototipado rápido que integran la electrónica con impresión 3D.
- **Laboratorio de Señales y Dinámicas No Lineales:** consiste en una oficina con 9 puestos de trabajo.

9.- AUTORIZACIONES CORRESPONDIENTES

Para la ejecución de algunas de las actividades detalladas en el proyecto, que requieren la recolección de datos a partir de experimentos que involucran animales o seres humanos, se

solicitará previamente la aprobación de los protocolos de investigación por parte de los Comités de Ética correspondientes, tanto en Entre Ríos (Comité Central de Bioética en la Práctica y en la Investigación Biomédica, http://www.entrierios.gov.ar/msalud/?page_id=12492) como en Santa Fe (Comité de Ética y Seguridad del Trabajo Experimental, <https://santafe.conicet.gov.ar/ceytse/>). Los protocolos seguirán normativas internacionales, nacionales y provinciales en relación a la investigación biomédica, incluyendo entre otras la Declaración de Helsinki, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, de la ONU, las Disposiciones de la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos de la UNESCO, las Pautas Éticas Internacionales del CIOMS, la Ley 26529 de Salud Pública, el Art. 58 del Código Civil y Comercial, la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud y las Resoluciones 1047/05 y 540/06 del Directorio de CONICET. Además, en el marco del cumplimiento de la Ley 26.899, reglamentada por Resolución del MINCYT 753 – E/2016, se presentará antes del inicio del proyecto un plan de Gestión de Datos, que contemple el correcto registro, procesamiento, preservación y archivo de los datos originados por este proyecto. Los animales se manipularán de acuerdo con las guías nacionales e internacionales provistas por el Comité Asesor de Ética y Seguridad de la Investigación de la Facultad de Farmacia y Ciencias Bioquímicas de la Universidad Nacional del Litoral, incluyendo la Declaración de la Asociación Mundial de Médicos sobre el Uso de Animales en la Investigación Biomédica, la Guía de la NRC para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio y la Guía de la AVMA para la Eutanasia de Animales.

Referencias bibliográficas

- [1] “Primeras guías argentinas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis de caderas, rodillas y manos,” *Rev. Argent. Reumatol.*, pp. 3–5, 2010.
- [2] I. Haq, “Osteoarthritis,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 79, no. 933, pp. 377–383, Jul. 2003.
- [3] D. J. Hunter and S. Bierma-zeinstra, “Seminar Osteoarthritis,” vol. 393, 2019.
- [4] J. M. Jordan *et al.*, “Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project.,” *J. Rheumatol.*, vol. 34, no. 1, pp. 172–80, Jan. 2007.
- [5] J. M. Jordan *et al.*, “Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project.,” *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 4, pp. 809–15, Apr. 2009.
- [6] Y. Zhang, J. Niu, M. Kelly-Hayes, C. E. Chaisson, P. Aliabadi, and D. T. Felson, “Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study.,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 156, no. 11, pp. 1021–7, Dec. 2002.
- [7] V. B. Kraus, F. J. Blanco, M. Englund, M. A. Karsdal, and L. S. Lohmander, “Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 23, no. 8. W.B. Saunders Ltd, pp. 1233–1241, 01-Aug-2015.
- [8] M. Blagojevic, C. Jinks, A. Jeffery, and K. P. Jordan, “Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis.,” *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 18, no. 1, pp. 24–33, Jan. 2010.
- [9] S. Schaller *et al.*, “In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: How biomarkers can assist?,” *Assay and Drug Development Technologies*, vol. 3, no. 5. pp. 553–580, Oct-2005.
- [10] G. Iolascon *et al.*, “Early osteoarthritis: How to define, diagnose, and manage. A systematic review,” *Eur. Geriatr. Med.*, vol. 8, no. 5–6, pp. 383–396, 2017.
- [11] D. J. Hunter and D. T. Felson, “Osteoarthritis,” *BMJ*, vol. 332, no. 7542, pp. 639–642, Mar. 2006.
- [12] T. Pincus, C. Swearingen, P. Cummins, and L. F. Callahan, “Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis,” *J. Rheumatol.*, vol. 27, no. 4, pp. 1020–1027, 2000.
- [13] M. Bhandari *et al.*, “Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective,” *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, vol. 9, no. 9. SAGE Publications Ltd, pp. 231–246, 01-Sep-2017.
- [14] P. Jüni *et al.*, “Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2015, no. 10. John Wiley and Sons Ltd, p. CD005328, 22-Oct-2015.
- [15] T. Towheed *et al.*, “Glucosamine therapy for treating osteoarthritis,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4. p. CD002946, 18-Apr-2009.
- [16] T. P. Andriacchi *et al.*, “Bridging Disciplines as a pathway to Finding New Solutions for Osteoarthritis a

collaborative program presented at the 2019 Orthopaedic Research Society and the Osteoarthritis Research Society International," *Osteoarthr. Cartil. Open*, no. November 2019, p. 100026, 2020.

- [17] T. P. Andriacchi, "Osteoarthritis: Probing knee OA as a system responding to a stimulus," *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 8, no. 7, pp. 371–372, Jul. 2012.
- [18] R. I. Tanner, "An alternative mechanism for the lubrication of synovial joints," *Phys. Med. Biol.*, vol. 11, no. 1, pp. 119–127, 1966.
- [19] D. Dowson, A. Unsworth, and V. Wright, "Analysis of 'boosted lubrication' in human joints," *J. Mech. Eng. Sci.*, vol. 12, no. 5, pp. 364–369, 1970.
- [20] J. Charnley, "The lubrication of animal joints," in *Ins. Mech. Eng. Proc. Symp. Biomech*, 1959, pp. 12–19.
- [21] D. Dowson, "Bio-tribology," *Faraday Discuss.*, vol. 156, no. 1, pp. 9–30, 2012.
- [22] B. A. Lakin, B. D. Snyder, and M. W. Grinstaff, "Assessing cartilage biomechanical properties: techniques for evaluating the functional performance of cartilage in health and disease," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 19, pp. 27–55, 2017.
- [23] L. Gao, Z. Hua, R. Hewson, M. S. Andersen, and Z. Jin, "Elastohydrodynamic lubrication and wear modelling of the knee joint replacements with surface topography," *Biosurface and Biotribology*, vol. 4, no. 1, pp. 18–23, 2018.
- [24] M. Mongkolwongrojn, K. Wongseedakaew, and F. E. Kennedy, "Transient elastohydrodynamic lubrication in artificial knee joint with non-Newtonian fluids," *Tribol. Int.*, vol. 43, no. 5–6, pp. 1017–1026, 2010.
- [25] H. A. Butt, L. Nissim, R. Hewson, L. Gao, and C. Myant, "Lubrication model of the human knee implant," in *Proceedings of the 15th International Symposium on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Lisboa, Portugal, 26--26 MAR, 2018*, p. 5 pag.
- [26] S. Jahn, J. Seror, and J. Klein, "Lubrication of articular cartilage," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 18, pp. 235–258, 2016.
- [27] J. Steinmeyer, F. Bock, J. Stöve, J. Jerosch, and J. Flechtenmacher, "Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: Special considerations of the new German guideline," *Orthop. Rev. (Pavia)*, vol. 10, no. 4, Dec. 2018.
- [28] A. T. Onigbinde, A. E. Talabi, and R. A. Shehu, "Acute effects of combination of glucosamine sulphate Iontophoresis with exercise on fasting plasma glucose of participants with knee osteoarthritis," *Hong Kong Physiother. J.*, vol. 29, no. 2, pp. 79–85, Dec. 2011.
- [29] V. Guedes, J. P. Castro, and I. Brito, "Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review," *Reumatologia Clinica*, vol. 14, no. 1. Ediciones Doyma, S.L., pp. 40–45, 01-Jan-2018.
- [30] L. L. Jorge, C. C. Feres, and V. E. P. Teles, "Topical preparations for pain relief: Efficacy and patient adherence," *Journal of Pain Research*, vol. 4. Dove Press, pp. 11–24, 2011.
- [31] E. Abd *et al.*, "Skin models for the testing of transdermal drugs," *Clin. Pharmacol. Adv. Appl.*, vol. Volume 8, pp. 163–176, Oct. 2016.
- [32] J. C. Cuggino, E. R. O. Blanco, L. M. Gugliotta, C. I. Alvarez Igarzabal, and M. Calderón, "Crossing biological barriers with nanogels to improve drug delivery performance," *J. Control. Release*, vol. 307, pp. 221–246, Aug. 2019.
- [33] C. Kang, E. Jung, H. Hyeon, S. Seon, and D. Lee, "Acid-activatable polymeric curcumin nanoparticles as therapeutic agents for osteoarthritis," *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 23, p. 102104, Jan. 2020.
- [34] V. Sigot, D. J. Arndt-Jovin, and T. M. Jovin, "Targeted Cellular Delivery of Quantum Dots Loaded on and in Biotinylated Liposomes," *Bioconjug. Chem.*, vol. 21, no. 8, pp. 1465–1472, Aug. 2010.
- [35] W. W. Ting, C. D. Vest, and R. D. Sontheimer, "Review of traditional and novel modalities that enhance the permeability of local therapeutics across the stratum corneum," *Int. J. Dermatol.*, vol. 43, no. 7, pp. 538–547, Jul. 2004.
- [36] N. Gupta, J. R. Liu, B. Patel, D. E. Solomon, B. Vaidya, and V. Gupta, "Microfluidics-based 3D cell culture models: Utility in novel drug discovery and delivery research," *Bioeng. Transl. Med.*, vol. 1, no. 1, pp. 63–81, Mar. 2016.
- [37] E. K. Sackmann, A. L. Fulton, and D. J. Beebe, "The present and future role of microfluidics in biomedical research," *Nature*, vol. 507, no. 7491, pp. 181–189, Mar. 2014.
- [38] G. T. Eisenhoffer *et al.*, "A toolbox to study epidermal cell types in zebrafish," *J. Cell Sci.*, vol. 130, no. 1, pp. 269–277, Jan. 2017.
- [39] Q. Li, M. Frank, C. I. Thisse, B. V. Thisse, and J. Uitto, "Zebrafish: A Model System to Study Heritable Skin Diseases," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 131, no. 3, pp. 565–571, Mar. 2011.
- [40] M. van Pomeran, N. R. Brun, W. J. G. M. Peijnenburg, and M. G. Vijver, "Exploring uptake and

- biodistribution of polystyrene (nano)particles in zebrafish embryos at different developmental stages," *Aquat. Toxicol.*, vol. 190, pp. 40–45, Sep. 2017.
- [41] P. D. Franklin, W. Li, and D. C. Ayers, "Functional outcome after total knee replacement varies with patient attributes," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 466, no. 11, pp. 2597–2604, 2008.
- [42] Y. Sagawa *et al.*, "Associations between gait and clinical parameters in patients with severe knee osteoarthritis: A multiple correspondence analysis," *Clin. Biomech.*, vol. 28, no. 3, pp. 299–305, 2013.
- [43] P. A. Struyf, C. M. van Heugten, M. W. Hitters, and R. J. Smeets, "The Prevalence of Osteoarthritis of the Intact Hip and Knee Among Traumatic Leg Amputees," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 90, no. 3, pp. 440–446, Mar. 2009.
- [44] D. C. Norvell, J. M. Czerniecki, G. E. Reiber, C. Maynard, J. A. Pecoraro, and N. S. Weiss, "The prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis among veteran traumatic amputees and nonamputees," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 86, no. 3, pp. 487–493, 2005.
- [45] E. J. Wolf, V. Q. Everding, A. L. Linberg, B. L. Schnall, J. M. Czerniecki, and J. M. Gambel, "Assessment of transfemoral amputees using C-Leg and Power Knee for ascending and descending inclines and steps," *J. Rehabil. Res. Dev.*, vol. 49, no. 6, p. 831, 2012.
- [46] M. Windrich, M. Grimmer, O. Christ, S. Rinderknecht, and P. Beckerle, "Active lower limb prosthetics: A systematic review of design issues and solutions," *Biomed. Eng. Online*, vol. 15, no. 3, pp. 5–19, 2016.
- [47] T. Varrecchia *et al.*, "Common and specific gait patterns in people with varying anatomical levels of lower limb amputation and different prosthetic components," *Hum. Mov. Sci.*, vol. 66, pp. 9–21, 2019.
- [48] C. M. Powers, L. Torburn, J. Perry, and E. Ayyappa, "Influence of prosthetic foot design on sound limb loading in adults with unilateral below-knee amputations," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 75, no. 7, pp. 825–829, 1994.
- [49] M. T. Karimi *et al.*, "Sound side joint contact forces in below knee amputee gait with an ESAR prosthetic foot," *Gait Posture*, vol. 58, no. August, pp. 246–251, 2017.
- [50] C. H. Lloyd, S. J. Stanhope, I. S. Davis, and T. D. Royer, "Strength asymmetry and osteoarthritis risk factors in unilateral trans-tibial, amputee gait," *Gait Posture*, vol. 32, no. 3, pp. 296–300, 2010.
- [51] S. Farrokhi, B. Mazzone, A. Yoder, K. Grant, and M. Wyatt, "A Narrative Review of the Prevalence and Risk Factors Associated With Development of Knee Osteoarthritis After Traumatic Unilateral Lower Limb Amputation," *Mil. Med.*, vol. 181, no. S4, pp. 38–44, 2016.
- [52] R. M. Vakharia, M. W. Roche, J. C. Alcerro, and C. J. Lavernia, "The Current Status of Cell-Based Therapies for Primary Knee Osteoarthritis," *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 50, no. 4, pp. 415–423, Oct. 2019.
- [53] M. Kopka *et al.*, "Arthroscopy Association of Canada Position Statement on Intra-articular Injections for Knee Osteoarthritis," *Orthop. J. Sport. Med.*, vol. 7, no. 7, p. 232596711986011, Jul. 2019.
- [54] J. C. Fernandes, J. Martel-Pelletier, and J.-P. Pelletier, "The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology," *Biorheology*, vol. 39, no. 1–2, pp. 237–46, 2002.
- [55] M. J. Wood *et al.*, "Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients," *JCI Insight*, vol. 4, no. 2, Jan. 2019.
- [56] D. O'Brien *et al.*, "Evaluating the Effects of Platelet-Rich Plasma and Amniotic Viscous Fluid on Inflammatory Markers in a Human Coculture Model for Osteoarthritis," *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.*, vol. 35, no. 8, pp. 2421–2433, Aug. 2019.
- [57] D. V. Pachito, C. de O. C. Latorraca, and R. Riera, "Efficacy of platelet-rich plasma for non-transfusion use: Overview of systematic reviews," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 73, no. 11, Nov. 2019.
- [58] H. Elik, B. Doğu, F. Yılmaz, F. A. Begoğlu, and B. Kuran, "The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis," *J. Back Musculoskeletal Rehabil.*, vol. 33, no. 1, pp. 127–138, Jan. 2020.
- [59] R. Burchard, H. Huflage, C. Soost, O. Richter, B. Bouillon, and J. A. Graw, "Efficiency of platelet-rich plasma therapy in knee osteoarthritis does not depend on level of cartilage damage," *J. Orthop. Surg. Res.*, vol. 14, no. 1, p. 153, Dec. 2019.
- [60] H. Rashid and C. K. Kwoh, "Should Platelet-Rich Plasma or Stem Cell Therapy Be Used to Treat Osteoarthritis?," *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 45, no. 3, pp. 417–438, Aug. 2019.
- [61] J. Steinberg *et al.*, "Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 8935, Dec. 2017.
- [62] J. C. Rodriguez, G. A. Merino, A. S. Llera, and E. A. Fernández, "Massive integrative gene set analysis enables functional characterization of breast cancer subtypes," *J. Biomed. Inform.*, vol. 93, p. 103157, May 2019.
- [63] P. F. Bray *et al.*, "The complex transcriptional landscape of the anucleate human platelet," *BMC*

Genomics, vol. 14, no. 1, p. 1, 2013.

- [64] K. T. Maleki *et al.*, "Serum Markers Associated with Severity and Outcome of Hantavirus Pulmonary Syndrome," *J. Infect. Dis.*, vol. 219, no. 11, pp. 1832–1840, May 2019.
- [65] M. B. Jensen, J. A. B. Manresa, K. S. Frahm, and O. K. Andersen, "Analysis of muscle fiber conduction velocity enables reliable detection of surface EMG crosstalk during detection of nociceptive withdrawal reflexes.," *BMC Neurosci.*, vol. 14, no. 1, p. 39, Mar. 2013.
- [66] J. A. Biurrun Manresa, G. P. Nguyen, M. Curatolo, T. B. Moeslund, and O. K. Andersen, "Probabilistic model for individual assessment of central hyperexcitability using the nociceptive withdrawal reflex: a biomarker for chronic low back and neck pain," *BMC Neurosci.*, vol. 14, no. 1, p. 110, Dec. 2013.
- [67] E. N. van den Broeke, C. M. van Rijn, J. A. Biurrun Manresa, O. K. Andersen, L. Arendt-Nielsen, and O. H. G. Wilder-Smith, "Neurophysiological Correlates of Nociceptive Heterosynaptic Long-Term Potentiation in Humans," *J. Neurophysiol.*, vol. 103, no. 4, pp. 2107–2113, Apr. 2010.
- [68] J. A. Biurrun Manresa, M. B. Jensen, and O. K. Andersen, "Introducing the reflex probability maps in the quantification of nociceptive withdrawal reflex receptive fields in humans," *J. Electromyogr. Kinesiol.*, vol. 21, no. 1, pp. 67–76, Feb. 2011.
- [69] M. B. Jensen, J. A. Biurrun Manresa, and O. K. Andersen, "A new objective method for acquisition and quantification of reflex receptive fields.," *Pain*, vol. 156, no. 3, pp. 555–64, 2015.
- [70] J. A. Biurrun Manresa, J. Hansen, and O. K. Andersen, "Development of a data acquisition and analysis system for nociceptive withdrawal reflex and reflex receptive fields in humans," in *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 2010, vol. 2010, pp. 6619–6624.
- [71] D. M. Torta *et al.*, "Intense and sustained pain reduces cortical responses to auditory stimuli: Implications for the interpretation of the effects of heterotopic noxious conditioning stimulation in humans," *Eur. J. Neurosci.*, no. March, pp. 1–10, 2019.
- [72] J. A. Biurrun Manresa, C. D. Mørch, and O. K. Andersen, "Long-term facilitation of nociceptive withdrawal reflexes following low-frequency conditioning electrical stimulation: A new model for central sensitization in humans," *Eur. J. Pain*, vol. 14, no. 8, pp. 822–831, Sep. 2010.
- [73] T. Kronborg Larsen *et al.*, "Investigating mechanisms behind offset analgesia: Effect on spinal responses during thermal stimulation," *Scand. J. Pain*, vol. 5, no. 3, pp. 207–208, 2014.
- [74] J. A. Biurrun Manresa, O. K. Andersen, A. Mouraux, and E. N. van den Broeke, "High frequency electrical stimulation induces a long-lasting enhancement of event-related potentials but does not change the perception elicited by intra-epidermal electrical stimuli delivered to the area of increased mechanical pinprick sensitivity," *PLoS One*, vol. 13, no. 9, p. e0203365, Sep. 2018.
- [75] C. A. Mista, S. J. Laugero, J. F. Adur, O. K. Andersen, and J. A. Biurrun Manresa, "A new experimental model of muscle pain in humans based on short-wave diathermy," *Eur. J. Pain*, vol. 23, no. 9, pp. 1733–1742, Oct. 2019.
- [76] D. Lelic *et al.*, "Venlafaxine and oxycodone effects on human spinal and supraspinal pain processing: a randomized cross-over trial," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 44, no. 11, pp. 2966–2974, Dec. 2016.
- [77] P. H. Vuilleumier *et al.*, "Reliability of Quantitative Sensory Tests in a Low Back Pain Population," *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 40, no. 6, pp. 665–673, 2015.
- [78] J. A. Biurrun Manresa, A. Y. Neziri, M. Curatolo, L. Arendt-Nielsen, and O. K. Andersen, "Test–retest reliability of the nociceptive withdrawal reflex and electrical pain thresholds after single and repeated stimulation in patients with chronic low back pain," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 111, no. 1, pp. 83–92, Jan. 2011.
- [79] J. A. Biurrun Manresa *et al.*, "Is the Conditioned Pain Modulation Paradigm Reliable? A Test-Retest Assessment Using the Nociceptive Withdrawal Reflex," *PLoS One*, vol. 9, no. 6, p. e100241, Jun. 2014.
- [80] M. Müller *et al.*, "Measurement Error of a Simplified Protocol for Quantitative Sensory Tests in Chronic Pain Patients," *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 42, no. 5, pp. 660–668, 2017.
- [81] J. A. Biurrun Manresa, A. Y. Neziri, M. Curatolo, L. Arendt-Nielsen, and O. K. Andersen, "Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain," *Pain*, vol. 154, no. 8, pp. 1318–1324, Aug. 2013.
- [82] P. H. Vuilleumier *et al.*, "Psychophysical and Electrophysiological Evidence for Enhanced Pain Facilitation and Unaltered Pain Inhibition in Acute Low Back Pain Patients," *J. Pain*, vol. 18, no. 11, pp. 1313–1323, Nov. 2017.
- [83] A. Y. Neziri, J. A. Biurrun Manresa, P. Jüni, L. Arendt-Nielsen, O. K. Andersen, and M. Curatolo, "Expansion of nociceptive reflex receptive fields in patients with low back and neck pain," *Abstr. Pain Eur. VII 7th Congr. Eur. Fed. Pain@Chapters*, vol. 5, no. 1, pp. 109–110, 2011.

- [84] J. A. Biurrun Manresa *et al.*, “Central sensitization in spinal cord injured humans assessed by reflex receptive fields,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 2, pp. 352–362, Feb. 2014.
- [85] J. A. Biurrun Manresa *et al.*, “Dynamic Changes in Nociception and Pain Perception After Spinal Cord Stimulation in Chronic Neuropathic Pain Patients.,” *Clin. J. Pain*, vol. 31, no. 12, pp. 1046–53, Dec. 2015.
- [86] A. Y. Neziri *et al.*, “Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients,” *Pain*, vol. 151, no. 3, pp. 798–805, 2010.
- [87] S. Ubal, P. Grassia, D. M. Campana, M. D. Giavedoni, and F. A. Saita, “The influence of inertia and contact angle on the instability of partially wetting liquid strips: A numerical analysis study,” *Phys. Fluids*, vol. 26, no. 3, p. 032106, Mar. 2014.
- [88] P. Grassia, S. Ubal, M. D. Giavedoni, D. Vitasari, and P. J. Martin, “Surfactant flow between a Plateau border and a film during foam fractionation,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 143, pp. 139–165, Apr. 2016.
- [89] P. Grassia and S. Ubal, “Streamline-averaged mass transfer in a circulating drop,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 190, pp. 190–219, Nov. 2018.
- [90] J. Lu, M. Ferri, S. Ubal, O. Campanella, and C. M. Corvalan, “Contraction of a shear-thinning axisymmetric cavity,” *Phys. Fluids*, vol. 31, no. 12, p. 123103, Dec. 2019.
- [91] D. M. Campana, S. Ubal, M. D. Giavedoni, and F. A. Saita, “Influence of surfactants on dip coating of Fibers: Numerical analysis,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 55, no. 19, pp. 5770–5779, 2016.
- [92] E. P. Ravera, M. J. Crespo, and A. A. A. Braidot, “Estimation of muscle forces in gait using a simulation of the electromyographic activity and numerical optimization,” *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2016.
- [93] E. P. Ravera, M. J. Crespo, and P. A. Catalfamo Formento, “Assessment of the energy-related cost function over a range of walking speeds,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, no. 2006, 2019.
- [94] E. P. Ravera, J. A. Beret, M. Riveras, M. J. Crespo, A. F. Shaheen, and P. A. Catalfamo Formento, “Assessment of two musculoskeletal models in children with crouch gait,” in *Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics*, vol. 32, Springer Netherlands, 2020, pp. 13–23.
- [95] E. P. Ravera, M. J. Crespo, F. A. Guarnieri, and A. A. Braidot, “Stress in human pelvis throughout the gait cycle: Development, evaluation and sensitivity studies of a finite element model,” in *IFMBE Proceedings*, 2015, vol. 49, pp. 246–249.
- [96] E. P. Ravera, M. J. Crespo, and P. A. Catalfamo Formento, “A subject-specific integrative biomechanical framework of the pelvis for gait analysis,” *Proc. Inst. Mech. Eng. Part H J. Eng. Med.*, vol. 232, no. 11, pp. 1083–1097, 2018.
- [97] V. Sigot, “Assembly, Characterization, and Delivery of Quantum Dot Labeled Biotinylated Lipid Particles,” in *Quantum Dots: Applications in Biology*, A. Fontes and B. S. Santos, Eds. Springer New York, 2014, pp. 113–127.
- [98] G. Menéndez, M. J. Roberti, V. Sigot, M. Etchelon, T. M. Jovin, and E. A. Jares-Erijman, “Interplay of multivalency and optical properties of quantum dots: implications for sensing and actuation in living cells,” 2009, p. 71890P.
- [99] E. A. Jares-Erijman *et al.*, “Use of luminescent quantum dots to image and initiate biological functions.” 2009.
- [100] G. L. Miño, J. Dunstan, A. Rousselet, E. Clément, and R. Soto, “Induced diffusion of tracers in a bacterial suspension: Theory and experiments,” *J. Fluid Mech.*, vol. 729, pp. 423–444, Aug. 2013.
- [101] G. L. Miño *et al.*, “<i>E coli&/i> Accumulation behind an Obstacle,” *Adv. Microbiol.*, vol. 08, no. 06, pp. 451–464, Jun. 2018.
- [102] E. Altshuler *et al.*, “Flow-controlled densification and anomalous dispersion of *E. coli* through a constriction,” *Soft Matter*, vol. 9, no. 6, pp. 1864–1870, Feb. 2013.
- [103] I. L. Molnar *et al.*, “Colloid Transport in Porous Media: A Review of Classical Mechanisms and Emerging Topics,” *Transp. Porous Media*, vol. 130, no. 1, pp. 129–156, Oct. 2019.
- [104] J. Gachelin, G. Miño, H. Berthet, A. Lindner, A. Rousselet, and E. Clément, “Non-Newtonian viscosity of *Escherichia coli* suspensions.,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 110, no. 26, p. 268103, Jun. 2013.
- [105] G. L. Miño, M. A. R. Koehl, N. King, and R. Stocker, “Finding patches in a heterogeneous aquatic environment: pH-taxis by the dispersal stage of choanoflagellates,” *Limnol. Oceanogr. Lett.*, vol. 2, no. 2, pp. 37–46, Apr. 2017.
- [106] A. A. Zeitoune *et al.*, “Epithelial ovarian cancer diagnosis of second-harmonic generation images: A semiautomatic collagen fibers quantification protocol,” *Cancer Inform.*, vol. 16, p. 117693511769016, Feb. 2017.
- [107] L. A. Erbes, Á. A. Zeitoune, H. M. Torres, V. H. Casco, and J. Adur, “Morphological characterization of colorectal pits using autofluorescence microscopy images,” *Arq. Gastroenterol.*, vol. 56, no. 2, pp.

191–196, Apr. 2019.

- [108] J. Adur *et al.*, “Colon Adenocarcinoma Diagnosis in Human Samples by Multicontrast Nonlinear Optical Microscopy of Hematoxylin and Eosin Stained Histological Sections,” *J. Cancer Ther.*, vol. 05, no. 13, pp. 1259–1269, 2014.
- [109] J. Adur *et al.*, “Second harmonic generation microscopy as a powerful diagnostic imaging modality for human ovarian cancer,” *J. Biophotonics*, vol. 7, no. 1–2, pp. 37–48, Jan. 2014.
- [110] J. Adur *et al.*, “Optical Biomarkers of Serous and Mucinous Human Ovarian Tumor Assessed with Nonlinear Optics Microscopies,” *PLoS One*, vol. 7, no. 10, p. e47007, Oct. 2012.
- [111] J. E. Díaz Zamboni, D. Osella, E. V. Paravani, and V. H. Casco, “Evaluation and Validation of a Semiautomatic Image Analysis Method: Quantification of Nares Cell Proliferation of *Rhinella arenarum* (Anura) Detected with the Avidin-Biotin Complex/Peroxidase, DAB,” *J. Histol.*, vol. 2015, pp. 1–10, 2015.
- [112] J. E. Díaz Zamboni and V. H. Casco, “Estimation methods of the point spread function axial position: A comparative computational study,” *J. Imaging*, vol. 3, no. 1, p. 7, Mar. 2017.
- [113] M. V. Peterson, D. Ewins, A. Shaheen, and P. A. Catalfamo Formento, “Evaluation of methods based on conventional videography for detection of gait events,” in *IFMBE Proceedings*, 2015, vol. 49.
- [114] A. Arcila Cano, D. Ewins, A. Shaheen, and P. Catalfamo Formento, “Evaluation of methods based on conventional videography for detection of gait events,” in *IFMBE Proceedings*, 2017, vol. 60.
- [115] C. De Grucci, D. Ewins, A. Shaheen, and P. Catalfamo Formento, “Evaluation of a visual method to calculate temporal parameters.,” *IEEE Argencon*, no. 1c, 2016.
- [116] C. De Grucci *et al.*, *Gait Analysis through a visual method to calculate temporal parameters: comparison of performance between the gait laboratory and the clinical setting*, vol. 23, no. 2. .
- [117] R. Muñoz and C. Catalfamo Formento, Paola Bonell, “Evaluation of a new metabolic cost indicator for gait analysis,” *Rev. Argentina Bioingeniería*, vol. 23, no. 2, pp. 8–11, 2019.
- [118] R. Muñoz, P. Catalfamo Formento, C. I. Dutto, C. I. Dure, and C. E. Bonell, “Evaluation of a protocol to measure the Total Heart Beat Index in research and clinical environments,” *FMBE Proc.*, vol. 75, pp. 1403–11409, 2020.
- [119] L. A. Schulz, P. Catalfamo Formento, E. Ravera, and C. Bonell, “Evaluación de algoritmo clasificador de doble umbral para la detección de la actividad electromiográfica durante la marcha,” in *XVII Congreso Brasileiro de Biomecánica, I Encuentro Latinoamericano de Biomecánica y VIII Simposio en Neuromecánica Aplicada*, 2017.
- [120] L. A. Schulz, C. F. Paola, R. Emiliano, and C. E. Bonell, “Evaluación de la sensibilidad y la especificidad de un método basado en umbral en la detección de la actividad electromiográfica durante la marcha,” in *2016 IEEE Biennial Congress of Argentina, ARGENCON 2016*, 2016.
- [121] E. Ravera, M. Crespo, and P. Catalfamo Formento, “Evaluation of both muscle eenergy expenditure and muscle forces for support and progression in individuals with crouch gait,” in *XVII National Congress SIAMOC*, 2016.
- [122] E. P. Ravera, M. Nuñez, D. Yedlin, E. Samara, M. Crespo, and P. Catalfamo Formento, “Does rectus femoris transfer surgery improve the muscle energetic efficiency in stiff-knee gait?,” in *XXVI Congress of the International Society of Biomechanics*, 2017.
- [123] C. I. Duré, J. Savio, B. Marengo, G. Perotti, P. C. Formento, and C. E. Bonell, “Protocol for the Functional Evaluation of Patients with Knee Injury Treated in a Local Rehabilitation Centre,” *IFMBE Proc.*, vol. 75, pp. 907–912, 2020.
- [124] C. I. Duré, P. Catalfamo Formento, and C. E. Bonell, “Diseño y aplicación de un protocolo de valoración funcional de las patologías de rodilla en un Centro Médico de Rehabilitación.,” in *XXVII Jornadas de Jóvenes Investigadores*, 2019, pp. 1–9.
- [125] C. I. Duré, P. Catalfamo Formento, and C. E. Bonell, “Aporte de herramientas de la bioingeniería para la protocolización de la evaluación de la rehabilitación.,” in *XXIII Congreso Argentino de Kinesiología*, 2019, vol. 3.
- [126] A. Humeau-Heurtier, M. A. Colominas, G. Schlotthauer, M. Etienne, L. Martin, and P. Abraham, “Bidimensional unconstrained optimization approach to EMD: An algorithm revealing skin perfusion alterations in pseudoxanthoma elasticum patients,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 140, pp. 233–239, 2017.
- [127] R. Sharma, L. Vignolo, G. Schlotthauer, M. A. Colominas, H. L. Rufiner, and S. R. M. Prasanna, “Empirical mode decomposition for adaptive AM-FM analysis of speech: A review,” *Speech Commun.*, 2017.
- [128] G. A. Alzamendi and G. Schlotthauer, “Modeling and joint estimation of glottal source and vocal tract filter by state-space methods,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 37, pp. 5–15, 2017.

- [129] M. A. Colominas and G. Schlotthauer, "Empirical mode decomposition in a time-scale framework," in *Signal Processing Conference (EUSIPCO), 2016 24th European*, 2016, pp. 155–159.
- [130] M. A. Colominas, A. Humeau-Heurtier, and G. Schlotthauer, "Orientation-Independent Empirical Mode Decomposition for Images Based on Unconstrained Optimization," *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 25, no. 5, pp. 2288–2297, 2016.
- [131] J. F. Restrepo and G. Schlotthauer, "Noise-assisted estimation of attractor invariants," *Phys. Rev. E*, vol. 94, no. 1, p. 12212, Jul. 2016.
- [132] M. Genoula *et al.*, "Formation of Foamy Macrophages by Tuberculous Pleural Effusions Is Triggered by the Interleukin-10/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Axis through ACAT Upregulation.," *Front. Immunol.*, vol. 9, no. MAR, p. 459, Mar. 2018.
- [133] L. Balboa *et al.*, "Diverging biological roles among human monocyte subsets in the context of tuberculosis infection," *Clin. Sci.*, vol. 129, no. 4, pp. 319–330, 2015.
- [134] A. Bénard *et al.*, "B Cells Producing Type I IFN Modulate Macrophage Polarization in Tuberculosis.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 197, no. 6, pp. 801–813, Mar. 2018.
- [135] F. C. Blanco *et al.*, "Study of the immunological profile towards Mycobacterium bovis antigens in naturally infected cattle," *Microbiol. Immunol.*, vol. 53, no. 8, pp. 460–467, Aug. 2009.
- [136] V. I. Landoni *et al.*, "Shiga toxin 1-induced inflammatory response in lipopolysaccharide- sensitized astrocytes is mediated by endogenous tumor necrosis factor alpha," *Infect. Immun.*, vol. 78, no. 3, pp. 1193–1201, Mar. 2010.
- [137] L. Geffner *et al.*, "Patients with multidrug-resistant tuberculosis display impaired Th1 responses and enhanced regulatory T-cell levels in response to an outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis M and Ra strains," *Infect. Immun.*, vol. 77, no. 11, pp. 5025–5034, Nov. 2009.
- [138] P. Schierloh *et al.*, "NK cells from tuberculous pleurisy express high ICAM-1 levels and exert stimulatory effect on local T cells.," *Eur. J. Immunol.*, vol. 39, no. 9, pp. 2450–8, Sep. 2009.
- [139] V. I. Landoni *et al.*, "Tolerance to lipopolysaccharide promotes an enhanced neutrophil extracellular traps formation leading to a more efficient bacterial clearance in mice," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 168, no. 1, pp. 153–163, Apr. 2012.
- [140] P. Schierloh *et al.*, "Human pleural B-cells regulate IFN- γ production by local T-cells and NK cells in a Mycobacterium tuberculosis-induced delayed hypersensitivity reaction," *Clin. Sci.*, vol. 127, no. 6, pp. 391–403, Sep. 2014.
- [141] D. Martire-Greco *et al.*, "all-trans-Retinoic acid improves immunocompetence in a murine model of lipopolysaccharide-induced immunosuppression," *Clin. Sci.*, vol. 126, no. 5, pp. 355–365, Mar. 2014.
- [142] G. A. Merino *et al.*, "TarSeqQC: Quality control on targeted sequencing experiments in R," *Hum. Mutat.*, vol. 38, no. 5, pp. 494–502, May 2017.
- [143] G. A. Merino and E. A. Fernández, "Differential splicing analysis based on isoforms expression with NBSplice," *J. Biomed. Inform.*, vol. 103, p. 103378, Mar. 2020.
- [144] G. A. Merino, A. Conesa, and E. A. Fernández, "A benchmarking of workflows for detecting differential splicing and differential expression at isoform level in human RNA-seq studies," *Brief. Bioinform.*, vol. 20, no. 2, pp. 471–481, Mar. 2019.
- [145] C. Mista, M. Zalazar, A. Peñalva, M. Martina, and J. M. Reta, "Open Source Quartz Crystal Microbalance with dissipation monitoring," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 705, p. 12008, 2016.
- [146] C. A. Mista, M. Zalazar, N. Díaz Molina, M. Weiss, and E. Paravani, "Characterization of QCM-based sensors with dissipation using Polyethylene Glycol," in *XXI Congreso Argentino de Bioingeniería - SABI 2017*, 2017, pp. 1–4.
- [147] M. Zalazar and F. Guarnieri, "Diamond-Based Thin Film Bulk Acoustic Wave Resonator for Biomedical Applications - IOPscience," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 477, p. 012009, 2013.
- [148] M. Zalazar *et al.*, "Integration of piezoelectric aluminum nitride and ultrananocrystalline diamond films for implantable biomedical microelectromechanical devices," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 102, no. 10, Mar. 2013.
- [149] M. E. Berli, D. M. Campana, S. Ubal, and J. Di Paolo, "Lubrication model of a knee prosthesis, with non Newtonian fluid and porous rough material," *Lat. Am. Appl. Res.*, vol. 39, no. 2, pp. 105–111, 2009.
- [150] M. E. Berli, D. M. Campana, S. Ubal, and J. Di Paolo, "Cómo afecta la viscoelasticidad de los polímeros a la lubricación de las prótesis de rodilla? Predicciones desde un modelo de prótesis autolubricada," *Rev. la Fac. Ing. Univ. Cent. Venez.*, vol. 28, no. 4, pp. 15–24, 2013.
- [151] B. A. Weiss, B. Bou-Saïd, S. Ubal, and J. Di Paolo, "The Phan-Thien and Tanner model applied to the lubrication of knee prostheses," *J. Biomech. Eng.*, vol. 141, no. 8, p. 81008, 2019.
- [152] S. R. Vanrell, S. Ubal, and J. Di Paolo, "Metodología para la construcción de modelos geométricos

para simulaciones por elementos finitos, a partir de imágenes médicas,” in *Memorias de las 4tas Jornadas de Difusión de Proyectos de Investigación, Extensión y Actividades Académicas de la UNER, Oro Verde, Argentina, 8--9 NOV, 2011*.

- [153] G. L. Miño, M. F. Sampedro, and V. Sigot, “Cell migration dynamics inside zebrafish embryo,” in *II Brazil-Argentina Microfluidics Congress, 2019*.
- [154] V. Sigot, M. F. Sampedro, and G. L. Miño, “Dynamics of E-cadherin distribution during collective migration of the posterior lateral line primordium,” in *X Meeting of the Latin American Society for Developmental Biology, 2019*.
- [155] M. F. Sampedro, M. F. Izaguirre, and V. Sigot, “E-cadherin expression pattern during zebrafish embryonic epidermis development,” *F1000Research*, vol. 7, p. 1489, Feb. 2019.
- [156] M. Riveras, E. Ravera, A. F. Shaheen, D. Ewins, and P. Catalfamo Formento, “Spatio Temporal Parameters and Symmetry Index in Transtibial Amputees Wearing Prosthetic Feet with and without Adaptive Ankles,” *Pan Am. Heal. Care Exch. PAHCE*, vol. 2019-March, pp. 1–6, 2019.
- [157] M. Riveras, E. Ravera, A. F. Shaheen, D. Ewins, and P. Catalfamo Formento, “Spatio temporal parameters and symmetry in subjects ascending and descending a ramp , using three different prosthetic feet,” *J. Mech. Sci. Technol.*, vol. 34, no. 2, pp. 955–961, 2020.
- [158] A. Bertot, V. Barrera, C. I. Dutto, M. C. Bernal, and P. Catalfamo Formento, “ANÁLISIS DEL MOVIMIENTO CLÍNICO,” in *X Congreso Iberoamericano de Tecnologías de Apoyo a la Discapacidad, 2019*.
- [159] A. Bertot, V. Barrera, C. I. Dutto, C. Bernal, and P. A. Catalfamo Formento, “ANÁLISIS DE MARCHA EN AMPUTADOS : PRUEBA PILOTO,” *Prótesis, Ortesis y Movil.*, vol. 2, no. 1, pp. 34–37, 2019.
- [160] G. L. Miño *et al.*, “Accumulation behind an Obstacle,” *Adv. Microbiol.*, vol. 08, no. 06, pp. 451–464, 2018.
- [161] P. Catalfamo, R. Acevedo, S. Ghousayni, and D. Ewins, “Comparison of kinematic and pressure measurement reference methods used in gait event detection,” *Footwear Sci.*, vol. 6, no. 3, pp. 193–202, 2014.
- [162] P. Catalfamo, D. Moser, S. Ghousayni, and D. Ewins, “Detection of gait events using an F-Scan in-shoe pressure measurement system,” *Gait Posture*, vol. 28, no. 3, pp. 420–426, 2008.
- [163] M. Karia, M. Masjedi, L. Duffell, M. Kotti, and A. McGregor, “Comparison of gait biomechanics in patients with and without kneeosteoarthritis during different phases of gait,” *J. Orthop. Trauma Rehabil.*, vol. 25, pp. 11–15, 2018.
- [164] C. Strongman and A. Morrison, “A scoping review of non-linear analysis approaches measuring variability in gait due to lower body injury or dysfunction,” *Hum. Mov. Sci.*, vol. 69, no. December 2019, p. 102562, 2020.
- [165] R. Leinonen, H. Sugawara, and M. Shumway, “The Sequence Read Archive,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 39, no. Database, pp. D19–D21, Jan. 2011.
- [166] A. Athar *et al.*, “ArrayExpress update – from bulk to single-cell expression data,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 47, no. D1, pp. D711–D715, Jan. 2019.
- [167] X. Zhang and V. K. Yadavalli, “Surface immobilization of DNA aptamers for biosensing and protein interaction analysis,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 26, no. 7, pp. 3142–3147, Mar. 2011.
- [168] S. Emir Diltemiz, R. Keçili, A. Ersöz, and R. Say, “Molecular Imprinting Technology in Quartz Crystal Microbalance (QCM) Sensors,” *Sensors*, vol. 17, no. 3, p. 454, Feb. 2017.
- [169] T. Hianik, V. Ostatná, M. Sonlajtnerova, and I. Grman, “Influence of ionic strength, pH and aptamer configuration for binding affinity to thrombin,” *Bioelectrochemistry*, vol. 70, no. 1, pp. 127–133, Jan. 2007.
- [170] J. Etulain *et al.*, “An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 1513, Dec. 2018.
- [171] O. K. Andersen, M. B. Jensen, and J. A. Biurrun Manresa, “System And Method For Determining Nociceptive Withdrawal Reflex Threshold And Quantifying A Reflex Receptive Field,” 2016.