



# Piel de laboratorio

Científicos brasileños crean modelos de tejido humano para estudiar enfermedades y reemplazar a las pruebas de cosméticos y de medicamentos que se realizan en animales

**Yuri Vasconcelos**

PUBLICADA EN JULIO DE 2016

**P**asados tres años desde que entró en vigencia una resolución del Consejo Nacional de Control de Experimentación Animal (Concea) de Brasil, que obliga a los fabricantes de cosméticos y a los laboratorios farmacéuticos a adoptar métodos alternativos al uso de animales en la investigación científica, el país ha realizado avances significativos en el desarrollo de piel reconstruida en laboratorio. Este material biológico recibe también el nombre de piel artificial, piel en 3D o piel equivalente, y tiene una morfología y una fisiología similares a las del tejido humano. Podrá utilizárselo en pruebas de nuevos cosméticos y de productos de higiene personal en reemplazo de los animales, en el estudio de enfermedades tales como el melanoma y el cáncer de cuello uterino y en el tratamiento de úlceras dermatológicas crónicas y quemaduras. Empresas, institutos de investigación y universidades de Brasil corren contra el tiempo para desarrollar modelos nacionales de piel humana *in vitro*.

La piel artificial se reconstruye partiendo de células humanas, y su desarrollo tarda entre 10 y 30 días (vea la infografía en la página 85). El tejido

dura entre 7 y 10 días, lapso de tiempo durante el cual se encuentra en condiciones de utilización. En el caso de las pruebas de cosméticos, la nueva sustancia debe aplicarse sobre la piel. Tanto en crema como en polvo, dicho material se esparce con la ayuda de una espátula o con un hisopo flexible; de ser líquido, se lo gotea sobre el tejido. Al cabo de algunas horas, se lava la piel *in vitro*, a los efectos de remover la sustancia. Al día siguiente, los investigadores cuentan en el laboratorio la cantidad de células vivas y muertas, con el objetivo de verificar el potencial corrosivo irritante del nuevo producto. Cada fragmento de piel reconstruida mide entre 1,5 y 3 centímetros (cm) de diámetro, y puede utilizarse sólo una vez.

En la actualidad, el mercado de piel artificial está liderado por la multinacional francesa L'Oréal, una de las compañías gigantes del sector de cosméticos. La empresa es propietaria de los modelos Episkin y Skinethic, distribuidos en países de Europa en kits de 24 unidades de tejidos de piel artificial humana reconstruidos en laboratorio. Además de la piel completa, formada por la epidermis (la capa externa) y la dermis (la capa situada inmediatamente debajo de la epidermis), L'Oréal

Piel artificial en el Laboratorio de Biología de la Piel de la USP, reconstruida con células humanas



Preparación de una muestra de piel diseñada por la profesora Silvy Maria-Engler, de la USP

comercializa en el exterior otros seis modelos de tejidos, entre ellos una epidermis humana reconstruida, una epidermis pigmentada que mimetiza distintos colores de piel y diversos tipos de epitelio, tales como los que componen las mucosas de la boca, las encías, la vagina y la córneas. Otra gran participante en ese mercado es la empresa estadounidense MatTek, que vende distintos modelos de piel equivalente, no muy distintos de los que elabora L'Oréal. Los precios en las empresas –de muestras individuales– varían entre 50 y 80 dólares. En Alemania, el Instituto Fraunhofer IGB creó un sistema automatizado capaz de producir 12 mil fragmentos de piel con base en una sola muestra de tejido humano. Desde 2014, ese instituto alemán vende el sistema a empresas que aspiran a obtener la certificación de que sus productos de belleza no provocan alergia o irritación.

Aunque la legislación brasileña permite la importación de piel artificial fabricada en el exterior, esto no siempre es factible; de allí la importancia de desarrollar estos tejidos en el país. “Como es un material vivo y, por eso mismo, perecedero, los fragmentos de piel presentes en los kits tienen una validez de unos pocos días. Suele suceder que tengamos que afrontar problemas aduaneros, lo que en la práctica inviabiliza su importación”, dice el bióloga Silvy Stuchi Maria-Engler, docente de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de São Paulo (FCF-USP) y una referente en las investigaciones con piel equivalente. “Con la prohibición del uso de animales en pruebas de cosméticos e insumos a partir de 2019, resulta sumamente importante que los kits empiecen a producirse en Brasil.” (Lea en el recuadro de la página 88)

A finales de 2015, el grupo Boticário, que controla las unidades de negocios O Boticário, Eu-

## Las estructuras celulares elaboradas en laboratorio tienen características muy similares a la piel humana

dora y Quen disse, Berenice?, anunció que había logrado elaborar un material equivalente a la piel humana en su Centro de Investigación y Desarrollo, con sede en la ciudad de São José dos Pinhais, en el estado de Paraná. Ese tejido se emplea en pruebas de materias primas y productos terminados, tales como maquillajes, lociones y cremas, y en ensayos de seguridad y toxicidad, en lugar de utilizar animales. “Para hacer nuestra piel en 3D utilizamos células aisladas de tejidos cutáneos descartados durante cirugías plásticas, con el consentimiento de los donantes y con la aprobación del Comité de Ética e Investigación de nuestro Centro de I&D”, informa Márcio Lorençini, gerente de Investigación Biomolecular de la compañía. En el laboratorio, el nuevo tejido se forma célula por célula, capa por capa, tal como la piel humana. El resultado de ello es un fragmento de hasta tres centímetros de diámetro listo para la realización de pruebas.

En la recreación *in vitro*, se obtiene la epidermis, que es la capa exterior de la piel, mediante el cultivo de queratinocitos, células que realizan la síntesis de la queratina y responden por las funciones de barrera y protección, y de melanocitos, responsables de la producción de melanina, que dota de pigmentación a la piel. La dermis se reconstituye con base en el cultivo de fibroblastos humanos cultivados en gel de colágeno. Los


# Tejido reconstruido

Este método hace posible la realización de pruebas de nuevos cosméticos y fármacos y permite disminuir la cantidad de ensayos en seres humanos

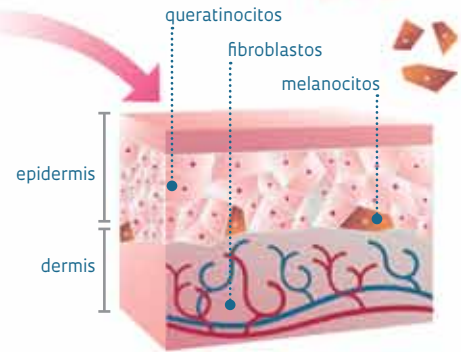
FUENTE: GRUPO BOTICÁRIO Y SILVYA STUCHI MARIA-ENGLER



**1 EL TEJIDO DE ORIGEN**  
Se reconstituye la piel artificial partiendo de células humanas descartadas durante cirugías plásticas o de muestras del prepucio (la capa de piel que cubre el glande del pene) de recién nacidos



**2 ESTERILIZACIÓN Y LIMPIEZA**  
Los fragmentos de piel (de entre 5 y 8 cm<sup>2</sup>) pasan por un proceso de esterilización y por pruebas de control microbiológico para asegurarse de que estén puros y sin infecciones virales o bacterianas




**3 AISLAMIENTO CELULAR**  
Luego se aíslan las principales células cutáneas: los fibroblastos, responsables de la producción de proteínas que dotan de firmeza a la piel, los queratinocitos, que responden por la protección, y los melanocitos, que la dotan de pigmentación




**6 EL TIEMPO DE CRECIMIENTO**  
Se requieren 10 días para desarrollar pieles en tamaños menores (1,5 cm de diámetro). Para fragmentos mayores (3 cm), son 30 días. La piel reconstituida dura a lo sumo siete días

*La piel artificial permite lograr una mayor asertividad en las pruebas, pues se la elabora con un pool de células de varios individuos*





**5 LA RECONSTITUCIÓN DE LA EPIDERMIS**  
Sobre la dermis reconstruida se realiza el cultivo de queratinocitos y melanocitos. Dicho cultivo puede llevarse a cabo también sobre una membrana de policarbonato




**4 LA CONSTRUCCIÓN DE LA DERMIS**  
El primer paso rumbo a la reconstitución total de la piel (dermis + epidermis) es la síntesis de la dermis. En una matriz de colágeno, los científicos inducen el crecimiento de los fibroblastos humanos


## VENTAJAS




Disminuye la cantidad de test o evita las pruebas con animales en la industria cosmética y en la de medicamentos



Aumenta la confiabilidad de las pruebas, ya que la piel reconstruida se asemeja más al tejido humano que la piel de los animales de laboratorio



Permite testear diversas fórmulas e identificar cuáles son las más seguras y más eficaces



Hace posible lograr una disminución de los ensayos clínicos en humanos



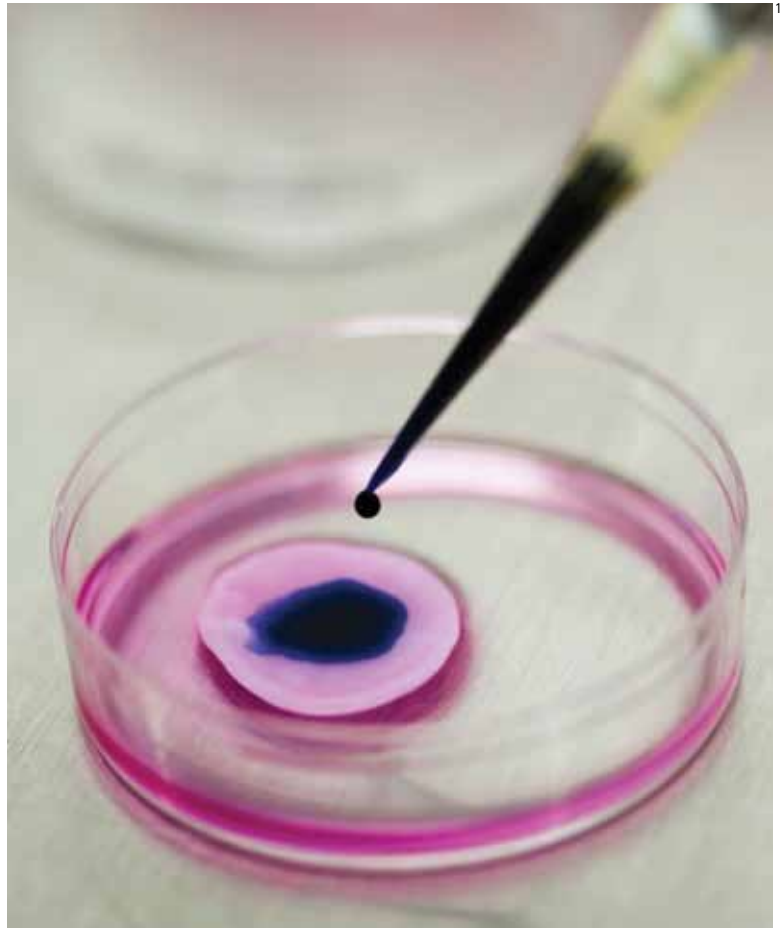
fibroblastos son los encargados de producir las proteínas capaces de sintetizar las fibras de colágeno y de elastina.

Todas estas estructuras celulares producidas en laboratorio tienen características de crecimiento muy similares a las de la piel humana, lo que aumenta a uniformidad y la reproductibilidad de las pruebas. Y guardan una semejanza mucho mayor con la piel humana que la de los ratones normalmente utilizados en el análisis de nuevos productos. La piel completa conformada por la dermis y la epidermis es ideal para el estudio de enfermedades y para el examen de nuevos medicamentos, en tanto que la estructura formada únicamente por la epidermis es suficiente para la realización de ensayos de corrosión e irritación que realiza la industria de cosméticos.

### LA PIEL EN 3D

La tecnología del grupo Boticário, según Márcio Lorencini, empezó desarrollarse en 2009. Con la misma es posible realizar varios test en una misma unidad de piel reconstituida. “La piel en 3D permite una mayor amplitud y asertividad en las pruebas, debido a que se elabora con base en un conjunto de células de varios individuos [una práctica común entre las actuales técnicas de todos los grupos que investigan y producen pieles artificiales]. Mediante el empleo de un *pool* de células, disminuimos la variabilidad individual. Si empleásemos células derivadas de una sola persona, podríamos obtener respuestas variables de un individuo a otro, lo que no es ideal para el análisis de los parámetros toxicológicos y de eficacia de productos y materias primas cosméticas”, afirma Lorencini. Además de su uso en los ensayos de toxicidad, corrosión e irritación cutánea, la empresa emplea la piel artificial para la evaluación de la eficacia de la producción de melanina, para el análisis de la expresión génica y proteica de diversos marcadores tisulares, tales como colágenos, elastinas y queratinas, y para el estudio de las citocinas, que son biomarcadores de inflamación.

El grupo Boticário diseñó este modelo con recursos propios, sin la ayuda de aliados en la academia, pero contó con la participación en su equipo de la bióloga Carla Abdo Brohem, quien concretó su formación en el Laboratorio de Biología de la Piel de la USP, con beca de doctorado de la FAPESP. También con el apoyo de la Fundación, Abdo Brohem realizó un posdoctorado entre 2010 y 2011, con práctica en el laboratorio de la investigadora australiana Pritinder Kaur, del Peter MacCallum Cancer Centre, una institución médica con sede en la ciudad de Melbourne especializada en la investigación y el tratamiento del cáncer. Kaur es considerada una gran experta en el estudio de células madre epiteliales, y colabora



con el grupo de la profesora Silvy Stuchi Maria-Engler. Actualmente, Abdo Brohem coordina el Núcleo de Evaluación de Seguridad y Eficacia del Centro de I&D de la compañía.

En São Paulo, Stuchi Maria-Engler, coordinadora del Laboratorio de Biología de la Piel de la USP, finalizó su primer modelo de piel humana reconstruida *in vitro* en 2006. Entre sus trabajos más recientes cobran relieve el desarrollo de una piel envejecida para su uso en test de cosméticos antienvjecimiento, la creación de una epidermis similar a los modelos comerciales y la producción de una piel en 3D destinada a estudios sobre el cáncer de piel. Esta línea de investigación ha redundado en la publicación de 45 artículos científicos elaborados por su grupo.

“Es fundamental que Brasil domine la tecnología de producción de piel humana reconstruida, para ganar en autonomía en este campo de investigación”, afirma la científica. “Los modelos de piel completa y epidermis que diseñamos son idénticos a los que se producen en el exterior. Estamos transfiriéndole este conocimiento a la sociedad a través de FipFarma, la Fundación Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la USP. Hemos recibido consultas de varios fabricantes de cosméticos que están interesados en recibir

Una prueba de cosmético líquido sobre piel artificial en la USP. Cada fragmento puede utilizarse una sola vez



La primera muestra de piel humana reconstruida en la USP se concluyó en 2006

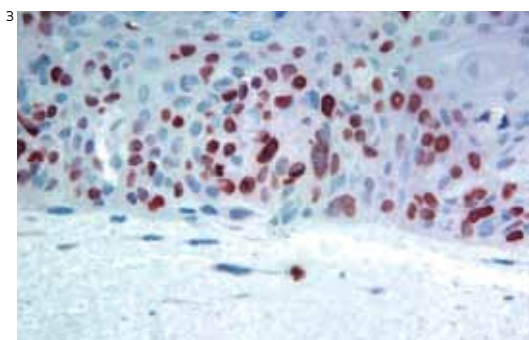
capacitación para aprender a elaborar esos tejidos en laboratorio”, dice Stuchi Maria-Engler.

La primera empresa que realizó el curso de capacitación de la USP fue OneSkin Technologies, una *startup* de biotecnología especializada en ingeniería de tejidos creada por tres investigadoras brasileñas y con sede en San Francisco, California. “Con el entrenamiento que recibimos en la USP, logramos construir nuestro modelo de epidermis humana *in vitro*. Ahora estamos trabajando en el desarrollo de la piel completa”, comenta la bioquímica Carolina Reis de Oliveira, socia fundadora de OneSkin. Incubada desde marzo de este año en IndieBio, una de las mayores aceleradoras de biotecnología de Estados Unidos, OneSkin aspira a dominar la tecnología de construcción de piel en 3D para actuar en el mercado de cosméticos antienvjecimiento. “Nuestro próximo desafío es desarrollar un tipo de piel envejecida que nos permita estudiar mecanismos tendientes a prevenir el envejecimiento”, dice Reis de Oliveira. Cuando alcance este objetivo, OneSkin se abocará a la búsqueda de moléculas con potencial contra el envejecimiento. “Nuestra idea es licenciar moléculas relevantes o producir nuevos cosméticos con ellas”. OneSkin recibió una invitación para instalarse en IndieBio después participar en un evento destinado a *startups* en Brasil y llamar la atención de inversores extranjeros.

En el Laboratorio de Biología de la Piel de la USP, la bióloga Paula Comune Pennacchi trabaja en una línea de investigación similar a la de OneSkin. La investigadora creó un modelo de piel humana que simula el envejecimiento cutáneo fisiológico y las alteraciones de la piel que se observan en los pacientes diabéticos. Este trabajo fue su tesis doctoral, defendida en febrero de este año. “Recreamos un modelo capaz de responder a la acción de cosméticos y fármacos con acción sobre el envejecimiento cutáneo. Nuestra piel reconstruida también contribuyó en lo que hace a la comprensión de fenómenos relacionados con la deficiencia de cicatrización y con la mayor intensidad inflamatoria en la piel de los pacientes diabéticos”, explica la investigadora.

#### A LA ESPERA DE LA REGLAMENTACIÓN

El grupo Boticário no va a compartir la piel en 3D construida en sus laboratorios mientras no se concrete en Brasil la validación de este tipo de productos. La francesa L’Oréal tomó la decisión de invertir en Brasil en el área y también aguarda la reglamentación para poder vender en el país tejidos de la línea Episkin, tal como lo hace Europa y Asia. “Mientras no haya una reglamentación clara para la distribución de los tejidos, estamos en Brasil únicamente con fines de investigación. En Francia producimos anualmente unas 150 mil unidades de piel reconstruida, mientras que en China fabricamos otros 30 mil tejidos de piel pigmentada”, comenta Rodrigo De Vecchi, gerente de Investigación Avanzada de L’Oréal de Brasil. En principio, la empresa trabaja en Brasil únicamente con el modelo de epidermis humana reconstruida conocido por la sigla RHE, que lleva en su constitución queratinocitos humanos, el principal tipo celular epitelial. El RHE es un tejido aprobado por el Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (Cevma) para su aplicación en test de seguridad de productos cosméticos, en reemplazo de las pruebas realizadas en animales. “Cuando el modelo RHE esté disponible en Brasil, contaremos con una herramienta para su uso en cosméticos y también en áreas de investigación tales como la biomedicina, la medicina



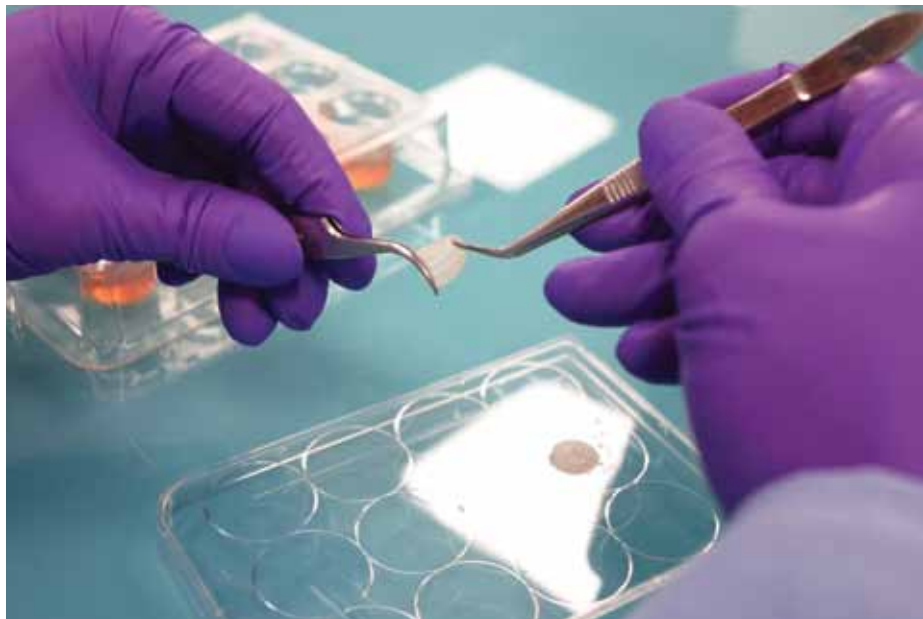
Microscopía de infección por papiloma virus (VPH), a la izquierda, y la piel artificial normal, en experimentos realizados en el Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB)



regenerativa y la de evaluación toxicológica”, afirma De Vecchi.

Con la finalidad de refinar su modelo de epidermis reconstruida, L'Oréal concretó recientemente una asociación con Instituto D'Or de Pesquisa e Educação (IDor), de Río de Janeiro. “Nuestra propuesta consiste en inervar nuevamente el modelo de epidermis humana reconstruida con neuronas que elaboramos para que se asemeje aún más a la piel humana original”, comenta el neurocientífico Stevens Rehen, coordinador de investigaciones del IDor. Se trata de una investigación con enorme potencial biotecnológico, según el investigador, quien también es docente del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Federal de Río de Janeiro (ICB-UFRJ). El área de interés de Rehen es el estudio de la biología de células madre reprogramadas. “En 2014 suscribimos la asociación con L'Oréal destinada al uso de células madre para la creación de modelos celulares humanos en laboratorio”, dice. “Creemos que al inervar la epidermis humana reconstruida con neuronas incrementaremos la capacidad predictiva del modelo.”

Además de poder empleársela como plataforma para pruebas de cosméticos y productos de higiene personal, la piel cultivada también es una herramienta para la validación de nuevos medicamentos y el estudio de enfermedades, entre ellas las que causa el papilomavirus humano (VPH) y el melanoma. En la USP se llevan adelante estudios en esa línea en el laboratorio de la profesora Maria-Engler y en el Instituto de Ciencias Biomédicas. En este último, el profesor Enrique Boccardo desarrolló un modelo de piel humana *in vitro* para investigar los mecanismos de transformación celular asociados al VPH y profundizar las investigaciones sobre el cáncer de cuello



uterino causado por ese microorganismo. “Traje esa tecnología de Estados Unidos en 2001, con el apoyo de la FAPESP, cuando trabajaba en el Instituto Ludwig de Investigaciones sobre el Cáncer en São Paulo”, comenta Boccardo.

“Para estudiar a fondo la biología del virus, trajimos a Brasil un sistema de cultivo de células *in vitro* que permite reproducir el ambiente en el cual el microorganismo cumple su ciclo. Este tejido, que es similar a la piel, está compuesto por queratinocitos humanos, colágeno y fibroblastos”, explica Boccardo. “Hemos utilizado este modelo para analizar los mecanismos moleculares que el virus utiliza para escapar de la respuesta inmunitaria del organismo y entender de qué manera el VPH manipula a la

La piel reconstruida de L'Oréal: las investigaciones están avanzando hacia la inserción de neuronas en el producto

1

## Métodos alternativos a los experimentos con animales

El uso de tejidos reconstruidos en Brasil depende de un costoso proceso de validación

Brasil es el cuarto mercado global de productos de belleza, detrás de Estados Unidos, China y Japón. Las alrededor de 2.500 empresas del segmento facturaron 42.600 millones de reales en 2015, de acuerdo con la Asociación Brasileña de la Industria de Higiene Personal, Perfumería y Cosméticos (Abihpec). A partir de 2019, cualquier nuevo producto de belleza deberá pasar obligatoriamente por pruebas dermatológicas en pieles humanas reconstruidas, tanto en Brasil como en el exterior. “No existen estudios que

apunten el tamaño del mercado de piel equivalente en Brasil, pero en teoría sería significativo, dado que todos los años se concretan muchos lanzamientos de cosméticos”, afirma la profesora Silvy Maria-Engler, de la USP, quien integra el Consejo Científico de la Abihpec.

La obligatoriedad de reemplazar las pruebas en animales por modelos de piel equivalente fue determinada hace dos años por el Consejo Nacional de Control de Experimentación Animal (Concea), un organismo dependiente del Ministerio de Ciencia, Tecnología, Innovación y

Comunicaciones (MCTIC), encargado de estipular las normas para la realización de experimentos con animales en Brasil. La entidad reconoció 17 métodos alternativos al uso de animales en actividades de investigación científica, de los cuales dos contemplan el uso de epidermis humana equivalente para la validación de cosméticos. “Uno se destina a la verificación del potencial de irritación de los nuevos productos y el otro se emplea para evaluar la corrosión de las sustancias testeadas”, destaca el excoordinador del Concea, José Mauro





célula con la finalidad de sintetizar su material genético y reproducir nuevas partículas virales.”

En la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la USP, la investigadora y posdoctoranda Fernanda Faião Flores recurre al tejido artificial que desarrolló el grupo de la profesora Silvy Maria-Engler para estudiar los mecanismos de resistencia al melanoma, la forma más letal de cáncer de piel. “Utilizamos linajes celulares, muestras de pacientes y un modelo de piel humana reconstituida *in vitro* que mimetiza la invasión y la propagación de las células de melanoma”, comenta. “Así fue como probamos compuestos y logramos caracterizar el fenómeno de resistencia a un medicamento llamado vemurafenib, que inhibe la actividad proliferativa del tumor”. La piel recons-

Producción de piel en O Boticário: pruebas para toxicidad, corrosión e irritación cutánea

Granjeiro. Estos dos métodos alternativos fueron refrendados por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), entidad que aprobó los métodos que se emplean en Europa y que sirvieron de base para la elaboración de la norma brasileña.

“La piel en 3D que desarrollamos en la USP se creó apuntando a la realización de estudios científicos, pero puede utilizarse comercialmente, siempre y cuando pase por un proceso de validación”, comenta María-Engler. En ese proceso, las muestras de la piel cultivada *in vitro* deben pasar por una extensa batería de pruebas, a un costo aproximado

de un millón de reales. En general, entre uno y tres laboratorios independientes participan en la validación, que es coordinada por el Centro Brasileño para la Validación de Métodos Alternativos (Bracvam) con el apoyo de la Red Nacional de Métodos Alternativos (Renama), creada en 2012 por el gobierno federal brasileño. “Debido a su alto costo, esto sólo es factible con el apoyo de empresas y laboratorios privados”, subraya la farmacéutica y bioquímica Silvia Berlanga Barros, docente de la FCF-USP. La investigadora participó en el diseño de la piel artificial como integrante del grupo de Silvy Stuchi Maria-Engler.

truida con melanoma sirvió para evaluar al compuesto como posible agente quimioterapéutico.

## EN EL TRATAMIENTO DE QUEMADOS

En el área médica, otra opción es el empleo de piel humana reconstituida y la terapia celular con trasplante de células cutáneas en el tratamiento de úlceras de piel y quemaduras de pacientes. En la localidad de Campinas, la dermatóloga Maria Beatriz Puzzi, coordinadora del Laboratorio de Cultivo de Células de Piel de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Campinas (FCM-Unicamp), estudia la recreación del tejido celular en laboratorio para la realización de injertos con base en células aisladas del propio paciente, lo que hace que ambos tejidos –la piel natural y la reconstituida– tengan una estructura muy similar, y permite la realización de trasplantes autólogos (cuando se utiliza tejido de un mismo individuo) con menor riesgo de rechazo. “El problema de esta metodología reside en que la recreación de piel en laboratorio tarda entre 45 y 60 días, y los pacientes quemados necesitan ese tratamiento inmediatamente”, explica Puzzi.

Para sortear este problema, en lugar del implante de la piel reconstruida, el grupo decidió emplear la terapia celular con células de la piel. “Extraemos un pequeño trozo de la piel del paciente, aislamos los queratinocitos y los fibroblastos y hacemos el cultivo de esas células en el laboratorio. Al cabo de 15 días, se las mezcla con un gel y se las aplica en el paciente. En poco tiempo, éstas se esparcen por las lesiones reconstruyendo la piel”, comenta. “Hemos obtenido resultados sumamente positivos con esa ruta, que acelera la cicatrización, acorta el tiempo de hospitalización y disminuye la morbilidad de los pacientes.” ■

## Proyectos

1. Desarrollo de piel artificial con equivalente dérmico glucado en la evaluación de la eficacia y la toxicidad de compuestos antigluccación (nº 2011/ 14327-6); **Modalidad** Ayuda a la Investigación – Regular; **Investigadora responsable** Silvy Stuchi Maria-Engler (USP); **Inversión** R\$ 85.925,35.
2. Generación de pieles artificiales humanas y melanomas invasivos como plataforma para pruebas farmacológicas (2008/ 58817-4); **Modalidad** Ayuda a la Investigación – Regular; **Investigadora responsable** Silvy Stuchi Maria-Engler (USP); **Inversión** R\$ 165.075,55.
3. El impacto de la expresión de reck en el control de la invasión de melanoma: Estudio en monocapas y piel artificial (nº 2010/ 50157-5); **Modalidad** Beca en Brasil – Posdoctorado; **Investigadora responsable** Silvy Stuchi Maria-Engler (USP); **Becaria** Carla Abdo Brohen (USP); **Inversión** R\$ 32.690,51.
4. Estudio de la posible implicación de p53 en los efectos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) sobre células inmortalizadas por papilomavirus humano (VPH) (nº 1998/ 07087-2); **Modalidad** Beca en Brasil – Regular; **Investigadora responsable** Luisa Lina Villa/ USP; **Becario** Enrique Mario Boccardo Pierulivo (USP); **Inversión** R\$ 104.861,71.
5. Análisis de la expresión de proteínas de polaridad en procesos neoplásicos asociados al papilomavirus humano utilizando cultivos organotípicos. (FAPESP-Conicet) (nº 2012/ 51017-8); **Modalidad** Ayuda a la Investigación – Regular; **Investigador responsable** Enrique Mario Boccardo Pierulivo (USP); **Inversión** R\$ 22.988,33.