

02

ENGIUM

Engenharia e Inovação na Universidade do Minho

BIOTECNOLOGIAS,
BIOENGENHARIA
e BIOMATERIAIS

*Biotechnologies,
Bioengineering
and Biomaterials*



Universidade do Minho
Escola de Engenharia

ENGIUM



Universidade do Minho
Escola de Engenharia

EDITORIAL

A EEUM encontra na atividade de investigação que os seus Centros de I&D desenvolvem a sua mais imediata projeção a nível nacional e internacional. Esta atividade alia-se aos projetos de ensino que ministra na prossecução de um objetivo: uma escola de engenharia de excelência.

A ENGIUM, revista de Engenharia e Inovação da Escola de Engenharia da Universidade do Minho (EEUM), teve o contributo dos seus Centros de investigação para o relançamento desta publicação, os quais foram desafiados a produzir uma revista que reunisse os principais resultados das respetivas atividades.

O Conselho Editorial da ENGIUM visiona esta publicação como elemento de divulgação interna e externa das atividades da Escola de Engenharia (EEUM). Com o compromisso assumido estamos certos de poder contar com a colaboração de todos os seus membros.

Esta nova edição da ENGIUM distingue-se da anterior pela sua estrutura e pelas áreas que tratará em cada um dos seus números. O presente número, 02, é dedicado à Biotecnologia, à Bioengenharia e aos Biomateriais, áreas de investigação do Centro de Engenharia Biológica (CEB) e do Grupo de Investigação 3B's. Outras áreas de elevado interesse que poderão encontrar nos próximos números incluem: i) Tecnologias de Informação, Comunicação e Eletrónica; ii) Engenharia de Materiais e Processos e iii) Território, Energia, Ambiente e Construção.

ÍNDICE / INDEX

GRUPO 3B's

Grupo 3B's O que fazemos	> 03
Alumni Depoimentos / <i>Testimony</i>	> 06
Artigos / <i>Papers</i> Nanomedicina; Biomateriais; Biologia integrada; Engenharia e Medicina regenerativa <i>Nanomedicine; Biomaterials; Integrated Biology; Engineering and Regenerative Medicine</i>	> 07
Projetos / <i>Projects</i> FIND&BIND; EXPERTISSUES	> 15
Patentes / <i>Patents</i>	> 17
Spin-off STEMMATTERS	> 18
Prêmios / <i>Prizes</i> O saber vencedor	> 19
Notícias / <i>News</i> Notícias relevantes <i>Relevant News</i>	> 20
Eventos / <i>Events</i>	> 20

CEB

CENTRO DE ENGENHARIA BIOLÓGICA O que fazemos	> 23
Alumni Depoimentos / <i>Testimony</i>	> 26
Artigos / <i>Papers</i> Biotecnologia: Saúde; Ambiente; Alimentar; Industria <i>Biotechnology: Health, Environment; Food; Industry</i>	> 27
Projetos / <i>Projects</i> PARTEX PROJECT; VALUE FROM URINE PROJECT; KACELLE PROJECT	> 31
Patentes / <i>Patents</i>	> 34
Spin-off AMBISYS, S.A.; BIOMODE; BIOTEMPO; CASTRO, PINTO & COSTA, LDA.; FERMENTUM; MYCOTEC; SILICOLIFE; SIMBIENTE; VINALIA	> 36
Prêmios / <i>Prizes</i> O saber vencedor	> 39
Notícias / <i>News</i> Notícias relevantes <i>Relevant News</i>	> 40
Eventos / <i>Events</i>	> 42

GRUPO 3B's

www.3bs.uminho.pt

O grupo 3B's tem prosseguido uma estratégia de reforço das ligações a redes e a programas internacionais, como o FP7 da União Europeia (EU) e o programa MIT-Portugal. É, ainda, uma aposta estratégica do grupo a promoção de parcerias com grupos de referência da Europa, E.U.A./Canadá, Japão, Austrália ou Singapura, na área dos Biomateriais, Engenharia de Tecidos / Medicina Regenerativa e Células Estaminais. Essas parcerias incluem projetos de investigação financiados e publicações conjuntas resultantes da mobilidade de estudantes. O Instituto Europeu de Excelência em Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa, que compreende diferentes instituições europeias, é coordenado pelo grupo 3B's e a sua sede está centrada no edifício onde o grupo exerce a sua atividade, no AvePark, Taipas. Este Instituto desempenha um papel fundamental na projeção das atividades do consórcio à escala global e na captação de financiamento para investigação e desenvolvimento. Existem protocolos com os principais hospitais da região que permitiram, em condições sujeitas a rígidos protocolos éticos e de consentimento informado, trabalhar com células humanas obtidas a partir de procedimentos cirúrgicos. Contactos com clínicas e hospitais permitiram também estabelecer parcerias para se reforçar as componentes mais clínicas do desenvolvimento de terapias para regeneração de tecidos. Existem projetos com empresas em Portugal, Brasil, E.U.A. e, principalmente, em diferentes países europeus (SP, SW, F, H, D, B) em áreas como o desenvolvimento e processamento de biomateriais, dispositivos médicos, terapias celulares e equipamentos de laboratório. Alguns desses projetos são de financiamento direto por parte das empresas, e outros resultam de projetos financiados a partir de candidaturas altamente competitivas.

The 3B's group has pursued a strategy of strengthening the links to networks and international programmes such as FP7 of the European Union (EU) and the MIT-Portugal Programme. It is also a strategy of the group to promote partnerships with groups of reference from Europe, USA / Canada, Japan, Australia or Singapore in the area of Biomaterials, Tissue Engineering / Regenerative Medicine and Stem Cells. All partnerships include funded research projects and

joint publications resulting from the exchange of students. The European Institute of Excellence in Tissue Engineering and Regenerative Medicine, which includes various European institutions, is coordinated by the 3B's group and its headquarters are in the building where the group carries out its activity at AvePark, Taipas. The Institute plays a key role in projecting the activities of the consortium and in attracting funding for research and development. The 3B's groups established protocols with major hospitals in the region which allowed, under conditions subject to strict ethical protocols and informed consent, to work with human cells obtained from surgical procedures. Contacts with clinics and hospitals also allowed establishing partnerships to strengthen the clinical components of the developed therapies for tissue regeneration. There are projects with companies in Portugal, Brazil, USA and mainly with different European countries (SP, SW, F, H, D, B) in areas such as developing and processing of biomaterials, medical devices, cellular therapies and laboratory equipment. Some of these projects are directly supported by the companies, and others result from projects financed from highly competitive applications.





MISSÃO/OBJETIVOS

A investigação conduzida neste Grupo de Investigação tem como principal objetivo o desenvolvimento de novos materiais biodegradáveis e/ou biomiméticos, bem como manipulação e diferenciação de células estaminais humanas. Estudam-se ainda soluções que possam dar origem a aplicações clínicas, nomeadamente na regeneração e substituição de diversos tecidos humanos e (nano ou micro) sistemas para libertação controlada de fármacos ou outros agentes bioativos.

RECURSOS

O grupo de investigação 3B's conta com investigadores com formação em áreas como as ciências básicas (Química, Física, Biologia, Bioquímica), engenharia (Materiais, Polímeros, Química, Biomédica, Biológica) e ligadas à saúde, incluindo médicos e veterinários. Possui colaborações sólidas com muitos grupos de investigação de referência na área dos biomateriais, células estaminais, engenharia de tecidos e ciência de polímeros em diversos países europeus, do continente americano e da Ásia.

O parque de equipamentos adstrito ao grupo permite ter uma atividade autónoma na maior parte da execução experimental dos seus projetos, incluindo a componente de síntese e modificação de materiais, processamento/modificação superficial, caracterização de materiais, estudos de degradação e libertação de moléculas, estudos biológicos e testes in vivo. Os equipamentos foram obtidos a partir de projetos científicos nacionais e europeus, conseguidos em avaliações competitivas, e em projetos industriais. O edifício é também a sede do Instituto Europeu de Excelência em Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa, liderado pelos 3B's e conta com a colaboração ativa dos melhores grupos europeus na área. Em maio de 2011 foi criada uma nova estrutura de I&D do Sistema Científico e Tecnológico Português, o primeiro Laboratório Associado totalmente baseado em grupos da UMinho: o Laboratório Associado ICVS/3Bs.

PRINCIPAIS PROJETOS

O grupo 3B's coordena ou coordenou grandes projetos europeus, de onde se destaca a Rede de Excelência EXPERTISSUES, que integrou 20 parceiros de 13 países e que constituiu a única rede de excelência financiada no domínio da engenharia de tecidos. Conta com o financiamento importante em projetos industriais, e participa em projetos industriais financiados pela Agência de Inovação. Os investigadores do grupo 3B's coordenam diversos projetos financiados pela FCT.

PRINCIPAIS ÁREAS DE ATIVIDADE

Processamento e caracterização de biomateriais biodegradáveis; Ciência de polímeros aplicada ao desenvolvimento de novos materiais; comportamento em soluções fisiológicas simuladas e mecanismos de degradação; biomateriais e superfícies inteligentes; bioatividade, biomineralização e controlo biomimético da degradação de agentes bioativos; modificação superficial de biomateriais; hidrogéis e cimentos ósseos biodegradáveis; desenvolvimento e modificação de materiais de origem natural; membranas de origem natural; biocompatibilidade de resposta imunológica a biomateriais; interações biomateriais-proteínas e caracterização de biomateriais sob esforços cíclicos; co-culturas de células; isolamento/cultura/expansão de células estaminais; diferenciação de células estaminais; ensaios animais; bio-reatores.

3B's RESEARCH GROUP – BIOMATERIALS, BIODEGRADABLES AND BIOMIMETICS / IBB ASSOCIATED LABORATORY

Mission/Objectives

The research that is carried out in the 3B's research group has, as the major objective, the development of new biodegradable or biomimetics materials, as well as human stem cells manipulation and differentiation. The 3B's Research Group also studies solutions that may lead to relevant clinical applications, namely in the regeneration and replacement of human tissues or organs and in (nano or micro) systems for the controlled delivery of drugs or other bioactive agents.

Resources

The researchers that integrate the 3B's Research Group have backgrounds in areas such as basic sciences (Chemistry, Physics, Biology, Biochemistry), engineering (materials, polymer, chemistry, biomedical, biological) and related to health, including veterinarians and medical doctors. The group collaborates with a significant number of internationally well-recognized research groups in the fields of biomaterials, stem cells, tissue engineering and polymer science from countries of Europe, North America and Asia.

The equipment directly associated with the 3B's research group permits an autonomous activity for the main experimental execution of the projects, namely the synthesis and modification of materials, the processing and surface modification, materials' characterization, degradation and drug release studies, biological evaluation and in vivo tests. The equipment was obtained from national and European scientific projects, financed through competitive evaluations, or from industrial projects.

The building in AvePark (Taipas), which opened in June 2008, allows the centralization of both human and experimental resources of the group and provides all the best conditions to optimize the execution of the projects. The building is also the headquarters of the European Institute of Excellence on Tissue Engineering and Regenerative Medicine, led by 3B's, that has an active collaboration from the best European research groups in this area. In May 2011 a new structure of R&D was settled in the Scientific and Technological Portuguese System: the Associate Laboratory ICVS/3Bs.

Main Projects

The 3B's research group coordinate or coordinated several major European projects, including the Network of Excellence (NoE) EXPERTISSUES, that joined 20 partners from 13 countries, being the only NoE in the area of tissue engineering and regenerative medicine. The 3B's group participates as a partner in other European projects. The the 3B's group is also involved in several industrial projects financed directly by companies or by AdI (Portuguese Innovation Agency). The researchers from the 3B's research group also co-ordinate several FCT projects.

Main Research Areas

Processing and characterization of biodegradable biomaterials; Polymer science applied to the development of new materials; Behaviour in simulated physiological solutions and degradation mechanisms; Smart biomaterials and surfaces; Bioactivity, biomineralization, biomimetic coatings and bioceramics; Production of porous biomaterials; Tissue Engineering; Systems for controlled release of bioactive agents; Surface modification of biomaterials; Hydrogels and degradable bone cements; Development and modification of natural origin materials; Membranes and wound dressings of natural origin; Biocompatibility and immunological responses to biomaterials; Biomaterials-protein interactions and Characterization of biomaterials under dynamic loads; Co-cultures of cells; Stem cells; Animal Models; Bioreactors.



LUCIANO F. BOESEL

(DEPOIMENTO/ TESTIMONY)

“Depois de concluir o doutoramento em 2006, prossegui com uma bolsa de investigação Marie-Curie no Instituto de Ciência e Tecnologia de Polímeros (Madrid) – Conselho Nacional de Investigação (ICTP-CSIC). Continuei depois a minha carreira de investigação com uma bolsa Alexander von Humboldt no Instituto Max-Planck para Investigação em Polímeros (MPIP), na Alemanha. Desde julho de 2010 sou líder de projetos nos laboratórios federais de Ciência dos Materiais e Tecnologia (EMPA), na Suíça, onde sou responsável pela elaboração e gestão de projetos de investigação aplicada em colaboração com parceiros industriais.

A minha estadia no 3B's preparou-me com sucesso para assumir funções de liderança de projetos e aprender a interagir com parceiros industriais, tendo sido muito útil na minha carreira recente.”

“After completing the PhD in 2006, I pursued a Marie-Curie Research Fellowship at the Institute of Science and Technology of Polymers – Spanish National Research Council (ICTP-CSIC). I continued my research career with an Alexander von Humboldt Fellowship at the Max-Planck Institute for Polymer Research (MPIP) in Germany. Since July/2010 I am a Project Leader at the Swiss Federal Laboratories for Materials Science and Technology (EMPA), in Switzerland, where I am responsible for preparing and managing applied research projects in collaboration with industrial partners.

My stay at 3B's successfully prepared me for assuming project leadership functions and learning how to interact with industrial partners, which has been very useful in my recent career.”

KADRIYE TUZLAKOGLU

(DEPOIMENTO/ TESTIMONY)

Depois de concluir o meu doutoramento no Grupo 3B's, voltei para o meu país natal, a Turquia, onde solicitei uma bolsa de pós-doutoramento ao Conselho de Investigação Científica e Tecnológica da Turquia. Trabalhei como investigadora no departamento de Bioengenharia da Universidade Hacettepe durante dois anos. Em janeiro de 2010, comecei a trabalhar na universidade Yalova, no departamento de Engenharia de Polímeros, como professora auxiliar. Neste momento pretendo progredir como professora associada na mesma universidade.

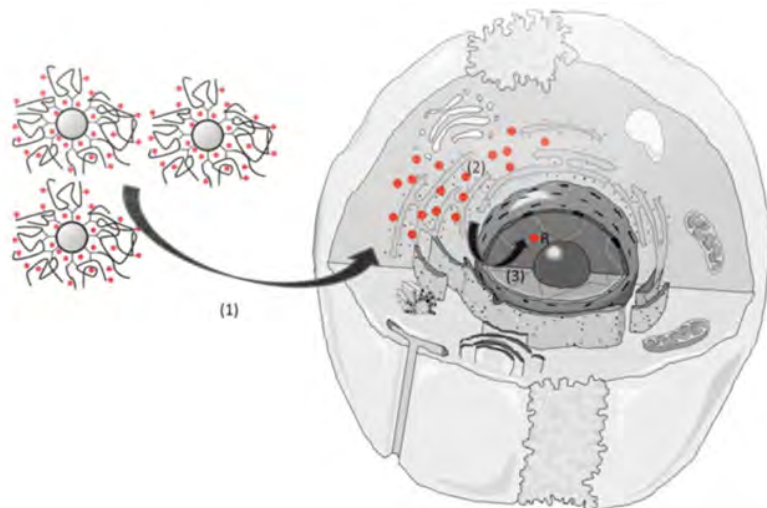
Durante a minha estadia em Portugal no Grupo 3B's, aprendi como trabalhar individualmente e em equipa. Além disso, estive envolvida em muitas atividades do grupo de investigação, tal como na organização de eventos científicos (conferências, cursos, reuniões), ou na criação de técnicas laboratoriais, o que me ajudou a melhorar a minha capacidade de organização. O grupo tinha estudantes de várias nacionalidades. Esta estrutura diversificada ajudou-me a conhecer muitas culturas diferentes e tenho agora muitos amigos de diferentes países. O diretor do grupo também me incentivou a participar em muitas conferências internacionais importantes, e tive oportunidade de conhecer muitas pessoas distintas na minha área de trabalho. Devido a todas estas razões, sinto-me muito afortunada por ter feito parte do grupo 3B's durante seis anos.

“After completing my PhD at the 3B's Research Group at the University of Minho, I returned to my home country, Turkey, and applied for Post-doctoral grant from The Scientific and Technological Research Council of Turkey. I had been working as a Post-doc in Bioengineering Department in Hacettepe University for two years. In January 2010, I started to work in Yalova University, Department of Polymer Engineering, as an Assistant Professor. Currently, I'm working there and have applied to be an associate professor.

During my stay in Portugal at the 3B's Research Group, I learned how to work both individually and in a team. Furthermore, I was also involved in many activities of our research group, like in the organization of scientific events (conferences, courses, meetings), set-up of laboratory facilities, which helped me improve my organization skills. My group had students from several countries and nationalities. This diverse structure of the group allowed me to get to know many different cultures and I have many friends from different countries now. The director of the group also encouraged us to participate in many important international conferences and I had opportunity to meet a number of honourable people in my working field. Due to all the reasons above, I consider myself very lucky to have been part of 3B's Research Group for six years.”

IN VIVO STUDY OF DENDRON-LIKE NANOPARTICLES FOR STEM CELLS TUNE-UP: FROM NANO TO TISSUES

Oliveira JM, Sousa RA, Malafaya PB, Silva SS, Hirose M, Ohgushi H, Mano JF, Reis RL,
Nanomedicine: NBM 7, 914–924 (2011)



- 1) Internalização das nanopartículas pela célula;
- 2) Libertação do fármaco;
- 3) Translocação do complexo fármaco-receptor (R) para o núcleo.

Dendrimeros são polímeros sintéticos, esféricos e multifuncionais, que possuem uma estrutura ramificada por vezes comparável às das árvores ou dentes de leão^[1]. Uma vez que os dendrimeros apresentam a capacidade de atravessar várias barreiras biológicas, tem havido um grande interesse no seu uso como sistemas de libertação de fármacos por forma a modular as funções celulares (e.g. células estaminais) e em abordagens da engenharia de tecidos e medicina regenerativa.

Apesar disso ainda subsistem alguns problemas que impossibilitam a sua aplicação em humanos, nomeadamente a necessidade de clarificar a sua biocompatibilidade, biosegurança e bioeliminação. Recentemente, Oliveira et al.^[2] modificou a superfície de dendrimeros de poli(amido-amina) com um polímero natural, i.e. carboximetilquitosano, por forma a evitar o efeito citotóxico de dendrimeros catiónicos de elevada geração.

Estudos in vitro, demonstraram a elevada eficiência dos dendrimeros de carboximetilquitosano/poli(amido-amina) (nanopartículas de CMChT/PAMAM), marcadas com um marcador de fluorescência, para serem internalizadas por diferentes tipos de células nomeadamente, células da medula óssea de rato e do sistema nervoso central^[2,3]. Também verificamos que nanopartículas de CMChT/PAMAM nas quais incorporamos dexametasona não apresentam

qualquer efeito citotóxico e promovem a osteogénese, in vitro^[2]. Estudos complementares in vivo demonstraram que recorrendo a uma estratégia de engenharia de tecidos, i.e. combinando estruturas tridimensionais porosas “scaffolds” poliméricas ou cerâmicas, células estaminais isoladas da medula e nanopartículas de CMChT/PAMAM com dexametasona permitiu uma maior formação de novo osso^[4]. Subsequentemente, investigou-se a biodistribuição das nanopartículas de CMChT/PAMAM com diferentes fármacos quando injectadas em ratos Wistar Han^[5].

Este estudo revelou que as nanopartículas CMChT/PAMAM injectadas por via intravenosa podem ser encontradas no fígado, rim e pulmão e no plexo coróide, após 24, 48 e 72 horas. Os estudos histológicos não revelaram alterações morfológicas relevantes nestes órgãos, demonstrando que as nanopartículas de CMChT/PAMAM são estáveis em circulação. Em resumo, o sistema de libertação de fármacos desenvolvido mostrou-se biocompatível, sendo os resultados destes estudos encorajadores no que respeita a uma potencial aplicação em abordagens regenerativas, e no controlo da actividade celular (diferenciação), in vitro e in vivo.

Dendrimers are synthetic, nanospherical and multifunctional polymers that possess an architectural structure resembling a tree or dendron^[1]. Since dendrimers present the ability of crossing different

biological barriers, the use of dendrimers in stem cell research and tissue engineering and regenerative medicine has been attracting great deal of attention.

Despite that there are some safety concerns with respect to the biosafety, biocompatibility and bioelimination of dendrimers prior its application in human. Oliveira et al.^[2] surface modified dendrimers with a natural-based polymer, i.e. carboxymethylchitosan as a strategy to avoid the cytotoxic effect of cationic and high generation dendrimers.

In our in vitro studies, we have shown the ability of the fluorescent-labelled carboxymethylchitosan/poly(amido amine) dendrimer nanoparticles (CMChT/PAMAM dendrimer nanoparticles) to be uptaken by different cell types namely, rat bone marrow stromal cells and central nervous system cells^[2,3]. Dexamethasone-loaded CMChT/PAMAM nanoparticles were found to be non-cytotoxic and promote osteogenesis, in vitro^[2]. Complementarily, in vivo studies have shown that combination of polymeric or ceramic scaffolds, bone marrow stromal cells and Dex-loaded CMChT/PAMAM dendrimer nanoparticles enhanced de novo bone formation^[4]. Following these studies, we also investigated the short-term in vivo biodistribution of fluorescent-labelled and drug-loaded CMChT/PAMAM dendrimer nanoparticles in Wistar Han rats^[5].

This study revealed that these CMChT/PAMAM dendrimer nanoparticles can be found within the vascular space and parenchyma of liver, kidney and lung, and in the choroid plexus, after 24, 48 and 72 hours upon intravenous injection. The histological study revealed no morphological changes within the organs. The developed CMChT/PAMAM dendrimer nanoparticles were stable in circulation. In brief, the use of these nanocarriers opened up a new regenerative possibility as it proved to be a biocompatible DDS that allows controlling cells fate, in vitro and in vivo.

REFERENCES

1. Oliveira JM, Salgado AJ, Mano JF, Sousa N, Reis RL, Dendrimers and its Derivatives as a Potential Therapeutic Tool in Tissue Engineering and Regenerative Medicine Strategies: A Review, *Progress in Polymer Science*, 35(9):1163–1194 (2010).
2. Oliveira JM, Marques AP, Pirraco RP, Benesch J, Costa SA, Mano JF, Reis RL, Surface Engineered Carboxymethylchitosan/Poly(amidoamine) Dendrimer Nanoparticles for Intracellular Targeting, *Advanced Functional Materials*, 18:1840–1853 (2008).
3. Salgado AJ, Oliveira JM, Pirraco RP, Mano JF, Reis RL, Sousa N Carboxymethylchitosan/Poly(amidoamine) Dendrimer Nanoparticles in Central Nervous System Regenerative Medicine: Effects on Neurons/glia Cell Viability and Internalization Efficiency, *Macromolecular Bioscience*, 10(10):1130–1140 (2010).
4. Oliveira JM, Sousa RA, Malafaya PB, Silva SS, Kotobuki N, Hirose M, Mano JF, Reis RL, and Ohgushi H, In Vivo Study of Dendron-like Nanoparticles for Stem Cells “Tune-up”: From Nano to Tissues, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, Medicine*, 7:914–924 (2011).
5. Pereira VH, Cerqueira SR, Frias AM, Oliveira JM, Mano JF, Reis RL, Sousa N and Salgado AJ, A Short Term Assay on the In Vivo Biodistribution of Carboxymethylchitosan/Poly(amidoamine) Dendrimer Nanoparticles Following Intravenous Injection in Rats, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 26(6):619–627 (2011).

OSTEOGENIC INDUCTION OF HBMSCS BY ELECTROSPUN SCAFFOLDS WITH DEXAMETHASONE RELEASE FUNCTIONALITY

Martins, A; Duarte, ARC; Faria, S; Marques, AP; Reis, RL; Neves, NM, *Biomaterials*. 31: 5875–5885 (2012).

Um aumento global da esperança de vida da população e da crescente pressão para associar melhor qualidade de vida com a contenção dos custos dos cuidados de saúde fornecem o quadro ideal para explorar as novas possibilidades abertas pela nanotecnologia e ciência de biomateriais para enfrentar os problemas muito exigentes relacionados com a saúde a partir de um ângulo radicalmente inovador. Espera-se que a medicina regenerativa e a engenharia de tecidos irão permitir o desenvolvimento de novas soluções terapêuticas, de resultados duradouros e altamente eficazes para problemas clínicos ainda não solucionados e também a melhora da segurança e eficácia dos dispositivos médicos actualmente disponíveis.

Membranas fibrosas obtidas por electrofiação têm captado o interesse de diferentes áreas da comunidade científica e, em particular, na área biomédica, incluindo a engenharia de tecidos e os sistemas de libertação controlada de drogas. A interseção desses tópicos criou uma oportunidade singular, beneficiando das sinergias existentes entre as áreas cada vez mais importantes da engenharia de tecidos e medicina regenerativa, biomateriais e nanotecnologia.

A tecnologia de eletrofiação, sendo simples de implementar e permitindo a obtenção de estruturas com características únicas e altamente desejáveis para muitas aplicações médicas específicas, proporciona uma estratégia interessante para desenvolver produtos customizados e altamente inovadores. O nosso grupo de investigação tem vindo a desenvolver novas maneiras de expandir o uso potencial de malhas electrofiadas. Um método eficiente de otimizar uma superfície é através do tratamento com plasma de gás. Com estes tratamentos, e depois de cultivar linhas de células osteoblásticas, fibroblásticas e condrocíticas foi possível demonstrar que é possível otimizar as propriedades de superfície de malhas de nanofibras para melhorar o desempenho biológico de culturas de células, quando cultivadas nas malhas de nanofibras [1]. Num estudo subsequente, combinámos malhas electrofiadas com estruturas 3D produzidos por uma tecnologia de prototipagem rápida (Bioplotter), para otimizar o desempenho dessas estruturas hierárquicas, utilizando um processo de deposição dinâmica de células [2]. A vantagem destes sistemas combinados é que a estrutura mecânica é muito mais estável, melhorando a funcionalidade das malhas electrofiadas. Os tamanhos dos poros obtidos em malhas electrofiadas tipicamente impede a possibi-

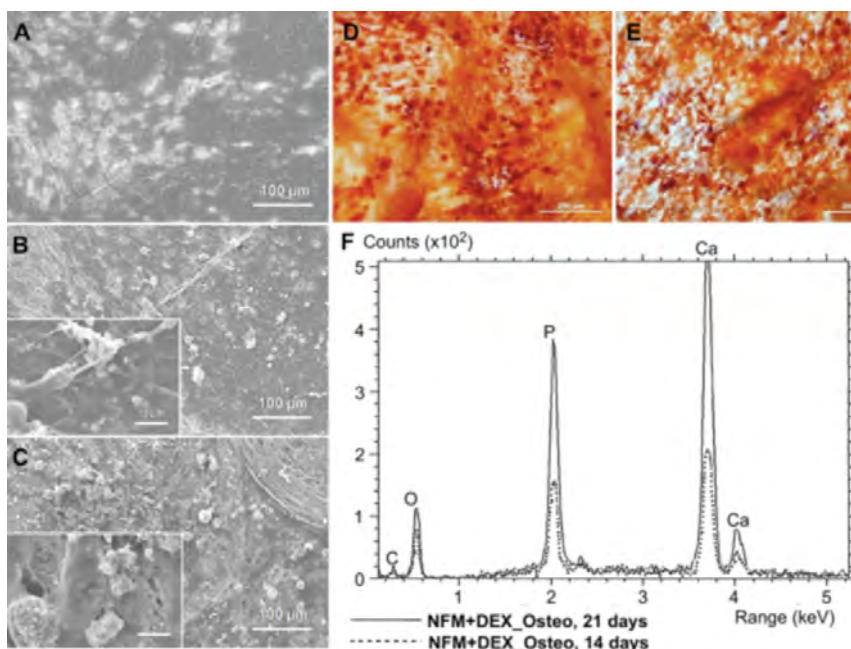


Figure 1 Micrografias de células estaminais cultivadas em malhas electrofiadas carregadas com DEX durante 7 (A), 14 (B) e 21 dias (C). As ampliações superiores evidenciam os nódulos de mineralização produzidos pelas hBMSCs. Coloração com vermelho de alizarina das células cultivadas em malhas carregadas com DEX aos 14 (D) e 21 dias (E). Espectroscopia de energia dispersiva (EDX), mostra a presença de fosfatos de cálcio produzido pelas células estaminais diferenciadas para a linhagem osteogénica após 14 e 21 dias (F).

SEM micrographs of hBMSCs cultured on DEX-loaded NFMs during 7 (A), 14 (B) and 21 days (C). Higher magnifications are shown to evidence the mineralization nodules produced by the hBMSCs. Alizarin red staining of the DEX-loaded NFMs-hBMSCs constructs after 14 (D) and 21 days (E). Energy dispersive spectrometer (EDS) spectra of the calcium phosphates nodules produced by hBMSCs cultured on DEX-loaded NFMs after 14 and 21 days (F).

dade de as células de se infiltrarem na estrutura, e fazendo com que as culturas de células se desenvolvessem apenas no plano da malha (em 2D). Nós desenvolvemos um sistema que nos permite aumentar a porosidade efetiva, intercalando uma camada co-electrofiada de sacrifício (solúvel em água) [3]. Nesse estudo, demonstrámos que as novas malhas facilitam a migração das células e permitem a obtenção de uma colonização 3D das malhas electrofiadas pelas células. Num estudo posterior desenvolvemos malhas de nanofibras com um revestimento biomimético de fosfato de cálcio obtido em condições fisiológicas de pH e de temperatura [4]. Essas malhas mostraram-se muito eficazes para estabelecer culturas de uma linha celular osteoblástica em condições de cultura dinâmicas. Recentemente, desenvolvemos malhas de nanofibras com morfologias especiais que são compostas por regiões de alto alinhamento de fi-

bras e regiões de baixo alinhamento de fibras, imitando algumas características da matriz extracelular de tecidos biológicos específicos [5]. Demonstrou-se que as referidas malhas têm a capacidade especial de influenciar a distribuição de células estaminais humanas obtidas da medula óssea e de suportar eficazmente a sua diferenciação para a linhagem osteogénica. Em particular, essas malhas podem ser muito útil para o desenvolvimento de co-culturas de diferentes comunidades de células.

No presente trabalho, propomos estruturas electrofiadas como suportes para engenharia de tecidos devido a suas semelhanças morfológicas e estruturais com a matriz extracelular encontrada em muitos tecidos nativos. Estas estruturas fibrosas têm vindo a ser propostos como sistemas de libertação controlada de fármacos, explorando a dependência directa da

taxa de liberação de um fármaco da sua área de superfície. Neste caso, foi incorporado em malhas electrofiadas de policaprolactona um factor de diferenciação osteogénica, a dexametasona (DEX), em diferentes concentrações (5, 10, 15 e 20 em percentagem ponderal), num processo de passo único. A DEX incorporada no transportador polimérico demonstrou-se por DSC que se encontra no estado amorfo, e que a sua incorporação não influencia a morfologia típica de nanofibras. Os estudos in vitro de liberação do fármaco demonstraram que a liberação de dexametasona foi mantida ao longo de um período de 15 dias. A bioactividade da dexametasona libertada foi avaliada por cultura de células estaminais mesenquimais da medula óssea humana (hBMSCs). As malhas carregadas com 15% de DEX foram usadas para estudar a diferenciação osteogénica sem qualquer suplementação de DEX no meio de cultura. Observou-se que as células produzem níveis superiores de fosfatase alcalina e têm uma maior deposição de matriz mineralizada. A expressão fenotípica e genotípica de marcadores osteoblásticos específicos corrobora a atividade osteogénica do factor de crescimento/diferenciação carregado nas malhas. Os resultados obtidos sugerem que as nanofibras electrofiadas biodegradáveis podem ser utilizadas como veículos para a liberação controlada e sustentada de factores de crescimento/diferenciação relevantes para várias estratégias de engenharia de tecidos e medicina regenerativa.

A global increase of life expectancy of the population and the increasing pressure to associate better quality of life to decreasing costs of health care, provide the ideal framework to explore the new possibilities opened by nanotechnology and biomaterials science to tackle very demanding health-related problems from a radically new angle. It is expected that regenerative medicine and tissue engineering will enable developing long lasting and highly effective therapeutical solutions to previously unmet clinical needs and also improving the safety and efficacy of currently available medical devices.

Electrospun fibrous membranes captured the interest of different areas of the scientific community and, in particular, in the biomedical fields including tissue engineering and drug delivery. The intersection of those topics benefits from a singular opportunity in time, being at the cross-roads of the increasing important areas of tissue engineering and regenerative medicine, nanotechnology and biomaterials.

The technology of electrospinning, being simple to implement and enabling obtaining structures with unique and highly desirable characteristics for many specific medical applications, provide an exciting strategy to develop customized and innovative products. We have developed new ways to expand the potential use of electrospun meshes by the development of plasma surface modifications that showed an enhanced performance with osteoblastic, fibroblastic and chondrocyte cell lines suggesting that it is possible to optimize the surface properties of nanofiber meshes to enhance the biological performance of cell cultures when seeded in the nanofiber meshes^[1]. In a follow-study, we combined electrospun meshes with 3D structures produced by a rapid prototyping technology (bioplotter), to optimize the performance of those hierarchical structures using a dynamic seeding process of cells^[2]. The advantage of those combined systems is that the mechanical structure is much more stable, enhancing the functionality of the electrospun meshes. The pore sizes obtained in electrospun meshes typically hinder the possibility of cells to infiltrate in the structure, and causing the cells to develop in 2D. Thus, we designed a system enabling us to enhance the effective porosity by intercalating a co-electrospun sacrificial layer (soluble in water)^[3]. In this study, we were able to show that the new meshes do facilitate the migration of cells and enable obtaining a 3D colonization of the electrospun meshes by the cells. In a subsequent study, we developed electrospun nanofibrous meshes with calcium phosphate coatings^[4]. Those meshes were shown to be more effective to culture osteoblastic

cell line in dynamic culturing conditions. Recently, we developed nanofibre meshes with special morphologies that show regions of high fibre alignment and regions of low fibre alignment, mimicking some features of the ECM of specific tissues^[5]. It was demonstrated the capacity of those special meshes to influence the distribution of human bone marrow stem cells and to effectively sustain the differentiation of human stem cells. In particular, those meshes may be very useful for the development of co-cultures of different cell communities.

In the current work, we propose electrospun structures as scaffolds owing to their morphological and structural similarities with the extracellular matrix found in many native tissues. These fibrous structures were also proposed as drug release systems by exploiting the direct dependence of the release rate of a drug on the surface area. Herein, an osteogenic differentiation factor, dexamethasone (DEX), was incorporated into electrospun polycaprolactone (PCL) nanofibers at different concentrations (5, 10, 15 and 20 wt.% polymer), in a single-step process. The DEX incorporated into the polymeric carrier is in amorphous state, as determined by DSC, and does not influence the typical nanofibers morphology. In vitro drug release studies demonstrated that the dexamethasone release was sustained over a period of 15 days. The bioactivity of the released dexamethasone was assessed by cultivating human bone marrow mesenchymal stem cells (hBMSCs) on 15 wt.% DEX-loaded PCL NFMs, under dexamethasone-absent osteogenic differentiation medium formulation. An increased concentration of alkaline phosphatase and deposition of a mineralized matrix was observed. Phenotypic and genotypic expression of osteoblastic-specific markers corroborates the osteogenic activity of the loaded growth/differentiation factor. Overall data suggests that the electrospun biodegradable nanofibers can be used as carriers for the sustained release of growth/differentiation factors relevant for bone tissue engineering strategies.

REFERENCES

1. Martins A, Pinho ED, Faria S, Pashkuleva I, Marques AP, Reis RL, et al. Surface modification of electrospun polycaprolactone nanofiber meshes by plasma treatment to enhance biological performance. *Small*. 5:1195–206. (2009).
2. Martins A, Chung S, Pedro AJ, Sousa RA, Marques AP, Reis RL, Neves NM. Hierarchical starch-based fibrous scaffold for bone tissue engineering applications. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 3: 37–42 (2009).
3. Guimarães A, Martins A, Pinho ED, Faria S, Reis RL, Neves NM. Solving cell infiltration limitations of electrospun nanofiber meshes for tissue engineering applications. *Nanomedicine*. 5:539–54 (2010).
4. Araujo JV, Cunha-Reis C, Rada T, Da Silva MA, Gomes ME, Yang Y, et al. Dynamic culture of osteogenic cells in biomimetically coated poly(caprolactone) nanofibre mesh constructs. *Tissue Engineering – Part A*. 16:557–63 (2010).
5. Martins A, Alves da Silva ML, Faria S, Marques AP, Reis RL, Neves NM. The influence of patterned nanofiber meshes on human mesenchymal stem cell osteogenesis. *Macromolecular Bioscience*. 11:978–87 (2011).

COMBINATORIAL CELL-3D BIOMATERIALS CYTOCOMPATIBILITY SCREENING FOR TISSUE ENGINEERING USING BIOINSPIRED SUPERHYDROPHOBIC SUBSTRATES

Salgado CL, Oliveira MB, Mano JF, Integrative Biology. 4:318-327 (2012).

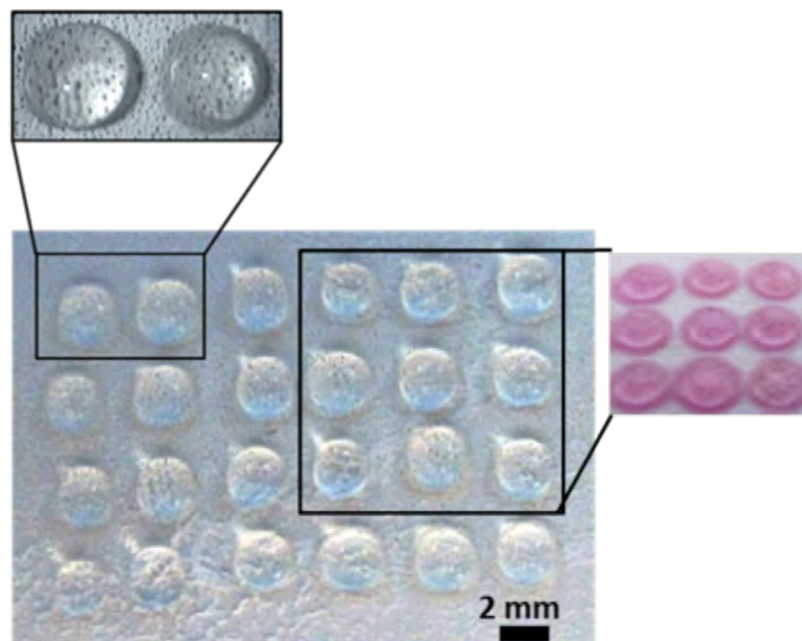


Figure 1 Hidrogéis fabricados em zonas hidrofílicas impressas num substrato superhidrofóbico e imagem ampliada dos hidrogéis após 24 horas de imersão em meio de cultura celular.

Hydrogels samples dropped into the hydrophilic spots and magnified image of the hydrogel alginate based materials after 24h of immersion in culture medium.

A obtenção de produtos otimizados para aplicação em engenharia de tecidos (TE) pode ser conseguida através de diferentes combinações de biomateriais, células e fatores químicos capazes de estimular a regeneração de tecidos. Para testar esta complexidade de combinações de uma forma rápida e economicamente viável foram propostas metodologias de análise expedita. Geralmente, estes testes são realizados em condições 2D. No entanto, na área da TE a extensão dos ensaios combinatórios para ambientes 3D – mais próximos do ambiente in vivo – é importante para aumentar a sua fiabilidade.

As superfícies superhidrofóbicas têm sido um dos tópicos de interesse na investigação realizada no grupo de investigação 3B's. Estas superfícies biomiméticas foram desenvolvidas recorrendo a um método de separação de fases, que confere uma nano- e micro- rugosidade à superfície do material, estrutura esta

semelhante à da folha de Lotus. Esta modificação meramente física das superfícies garante a sua citocompatibilidade inicial. Polímeros usados em aplicações biomédicas – poli-L-ácido láctico – e em cultura celular – poliestireno – foram modificados através deste método [1]. A molhabilidade das superfícies pode ser facilmente alterada expondo as superfícies a radiação UV/ozono ou a tratamento por plasma. Estudou-se o comportamento celular nestas superfícies e demonstrou-se que a adesão e proliferação celulares foram reduzidas [2]. A repelência extrema destas superfícies foi usada para desenvolver um método de preparação de partículas para libertação de fármacos e TE, colocando soluções poliméricas contendo fármacos ou células nas superfícies superhidrofóbicas [3], obtendo-se esferas quase perfeitas em condições secas. Tal permite eliminar a perda de moléculas durante o processamento das partículas, tornando esta técnica competitiva.

Criando canais hidrofílicos em poliestireno superhidrofóbico desenvolvemos plataformas para microfluídica aberta [4]. Fabricaram-se ainda plataformas para análise expedita de interações células-biomateriais 2D criando diferentes padrões de zonas molháveis nas superfícies superhidrofóbicas [5]. Para estudos celulares em ambiente 3D, diferentes tipos de células foram combinadas com diferentes soluções poliméricas, sendo que diferentes hidrogéis foram obtidos um por cada zona molhável presente numa mesma plataforma.

Considerando o estudo combinatório do comportamento celular em matrizes 3D, cada região molhável continha hidrogéis baseados em alginato reticulado ionicamente, com células encapsuladas (Figura 1). Cada região molhável encontra-se isolada das restantes devido ao elevado contraste de molhabilidade entre estas e a zona hidrofóbica circundante. Outros polímeros naturais foram combinados com alginato em diferentes proporções e estudou-se o efeito de cada combinação de materiais sobre o comportamento de fibroblastos e pré-osteoblastos. Testes de citotoxicidade locais e não-destrutivos foram desenvolvidos, usando corantes celulares e programas de análise de imagem. Os resultados destas técnicas foram corroborados por testes de atividade metabólica e de quantificação celulares convencionais. Estes testes revelaram-se destrutivos para a plataforma, evidenciando a grande utilidade destas plataformas em testes rápidos e simplificados de citotoxicidade. O número e viabilidade dos fibroblastos foram superiores em hidrogéis com um alto teor em alginato e contendo colagénio. Enquanto os pré-osteoblastos apresentaram este comportamento em hidrogéis de menor teor em alginato e contendo quitosano. Para além da análise de citotoxicidade, esta plataforma mostrou-se promissora para a análise de interações mais complexas entre células e biomateriais.

Optimized tissue engineering (TE) products may be obtained by combining biomaterials, cells and soluble factors able to stimulate tissue regeneration and by varying conditions among these factors. High-throughput methodologies have been proposed to master such complexity in a rapid cost-saving manner. Usually, these tests are performed using cells cultured into 2D biomaterials. However, in TE the extension of combinatorial assays to 3D milieus – closer

to *in vivo* environment – is important to improve tests' reliability.

Superhydrophobic surfaces (SHSs) have been one of the topics of interest in the research of the 3B's Research Group during the last few years. These biomimetic surfaces were developed using phase separation methods relying on the induction of nano- and micro-roughness on materials surface, resembling the structure of the Lotus leaf. The purely physical modification of the surfaces avoids the chemical modification of the materials, guaranteeing their initial cytocompatibility. This modification was performed in the well-known polymer for biomedical applications, poly-L-lactic acid, and in the gold-standard material for cell culture, polystyrene [1]. Wettability was easily tuned by treating SHSs with plasma or UV/ozone irradiation. Cell behavior in these surfaces was studied and overall results showed that cell attachment and proliferation was impaired [2]. The extreme repellence of the surfaces was used to develop a biocompatible method to prepare particles for drug release and TE by dropping polymeric solutions containing drugs or cells in the SHSs [3], obtaining almost perfect polymeric spheres in dry conditions. This allows eliminating the loss of molecules to the media during processing, which makes this technique competitive with existing methodologies.

By generating hydrophilic channels in polystyrene SHSs we developed platforms for open microfluidics [4]. Arrays of wettable regions were patterned in the SHSs and the chips were used for high-throughput cell–2Dbiomaterials interactions screening, by adsorbing proteins in the wettable spots and seeding cells in each spot [5]. For cell behavior studies in 3D environment, different cell types were mixed with

combinatorial polymeric solutions and the hydrogel arrays were made by dropping a distinct solution in each spot.

Regarding the combinatorial study of cell behavior in 3D environments, each hydrophilic spot contained alginate-based cell-encapsulated distinct hydrogels crosslinked with CaCl₂ (Figure 1). Those were isolated from the others due to the high contrast of wettability between the patterns and the repellent surroundings. Different natural polymers were combined with alginate in different proportions to obtain combinatorial alginate-based ionic hydrogel arrays. Different materials combinations showed different effects on distinct encapsulated cell types: fibroblasts and pre-osteoblasts. Local and non-destructive cytotoxicity assessment was developed using cell dying agents and image analysis. Results corroborated the conventional destructive MTS metabolic activity test and dsDNA quantification test results, showing that the use of these chips allow for non-destructive array-based cytotoxicity analysis. Fibroblasts showed higher number and viability for high alginate-content and collagen-content hydrogels, while pre-osteoblasts showed higher cell viability and cell number in low alginate-content and chitosan-containing hydrogels. Besides cytotoxicity analysis, this platform shows to be promising for more complex analysis of 3D biomaterials–cells interactions in TE.

REFERENCES

1. Song WL, Veiga DD, Custodio CA, Mano JF. Bioinspired Degradable Substrates with Extreme Wettability Properties. *Adv Mater.* 21:1830–1834 (2009).
2. Oliveira SM, Song WL, Alves NM, Mano JF. Chemical modification of bioinspired superhydrophobic polystyrene surfaces to control cell attachment/proliferation. *Soft Matter.* 7:8932–8941 (2011).
3. Song WL, Lima AC, Mano JF. Bioinspired methodology to fabricate hydrogel spheres for multi-applications using superhydrophobic substrates. *Soft Matter.* 6:5868–5871 (2010).
4. Oliveira NM, Neto AI, Song WL, Mano JF. Two-Dimensional Open Microfluidic Devices by Tuning the Wettability on Patterned Superhydrophobic Polymeric Surface. *Appl Phys Expr.* 3: 085205 (2010).
5. Neto AI, Custodio CA, Song WL, Mano JF. High-throughput evaluation of interactions between biomaterials, proteins and cells using patterned superhydrophobic substrates. *Soft Matter.* 7:4147–4151 (2011).

OSTEOGENIC DIFFERENTIATION OF TWO DISTINCT SUBPOPULATIONS OF HUMAN ADIPOSE-DERIVED STEM CELLS: AN IN VITRO AND IN VIVO STUDY

Rada T, Santos TC, Marques AP, Correlo VM, Frias AM, Castro AG, Neves NM, Gomes ME and Reis RL, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 6(1):1-11, 2012

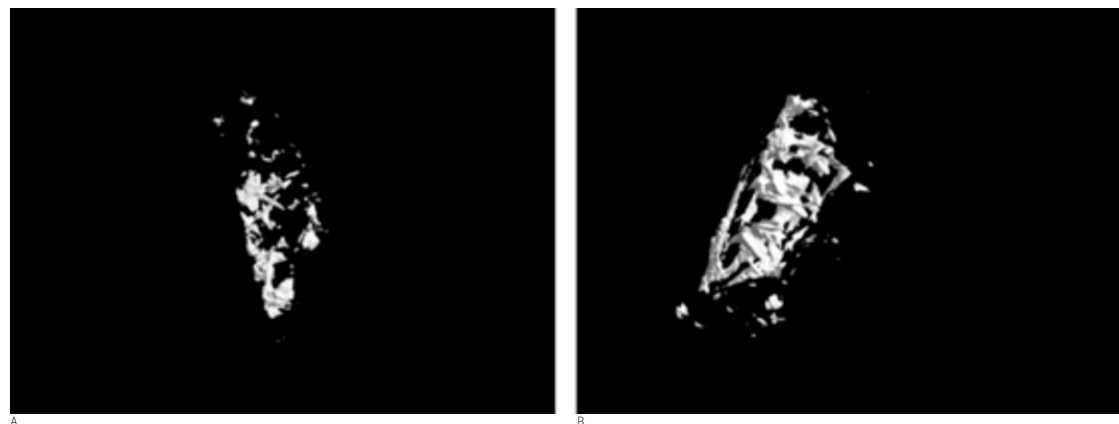


Figure 1 imagens de modelos virtuais obtidas por mCT de scaffold de SPCL s com subpopulações de hASC, após implantação em ratinhos atímicos. (A) Scaffolds com ASCsCD29+; (B) scaffolds com ASCsSTRO1+

mCT 3D virtual models images of SPCL scaffolds seeded with hASCs subpopulation and implanted in nude mice. (A) Scaffolds seeded with ASCsCD29+; (B) scaffolds seeded with ASCsSTRO1+

As primeiras células estaminais a serem consideradas para a reconstrução do tecido ósseo foram as da medula óssea. Posteriormente, outras células com um perfil de expressão de marcadores típicos de células estaminais e potencial de diferenciação semelhantes foram encontradas noutros tecidos, como o tecido adiposo. Esta fonte de células estaminais tem um futuro muito promissor para aplicações em engenharia de tecidos, considerando a abundância deste tecido no corpo humano, a facilidade do procedimento de obtenção e o elevado número de células estaminais que é possível encontrar numa pequena quantidade de tecido^[1].

O processo de isolamento das células estaminais do tecido adiposo (ASCs) é geralmente baseado na digestão enzimática do tecido, seguida da seleção natural das células estaminais baseada na sua capacidade de adesão as superfícies de cultura, o que conduz á obtenção de uma população de células muito heterogénea. Esta é uma das maiores desvantagens do uso das células estaminais do tecido adiposo, já que a heterogeneidade da população celular pode comprometer a sua capacidade de proliferação e de diferenciação. Em estudos anteriores, foram isoladas sub-populações de células do tecido adiposo (de rato e humanas) usando esferas imunomagnéticas, revestidas com diversos anticorpos, nomeadamente, CD29, CD105, CD90, p75,

STRO-1, CD44, CD73 e CD49d^[2,3]. Os resultados obtidos nestes trabalhos permitiram selecionar duas sub-populações com elevado potencial osteogénico, especificamente as subpopulações isoladas usando os anticorpos STRO-1ab e CD29.

No estudo analisou-se o comportamento in vitro e in vivo destas sub-populações. Para esse efeito, as sub-populações ASCsCD29+ and ASCsSTRO-1+ foram isoladas e cultivadas num material de suporte (scaffold) biodegradável polimérico, utilizando meio de cultura osteogénico e depois implantadas em ratinhos atímicos. O scaffold utilizado consiste numa rede de fibras obtidas a partir de uma mistura polimérica de amido e policaprolactona (SPCL), que já tem sido utilizado com sucesso em estratégias de engenharia de tecido ósseo. Os materiais híbridos (scaffolds+ ASCs) implantados demonstraram promover a formação de novo tecido ósseo em ratinhos atímicos. Também foi possível verificar diferenças no comportamento das duas subpopulações celulares em estudo, permitindo concluir que a subpopulação ASCs STRO-1+ é a mais adequada a utilizar em aplicações de engenharia de tecido com vista a regeneração do osso.

The first stem cells considered for the reconstruction of bone were bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs). Subsequently, cells with similar marker expression panel and differentiation potential were

found in new sources of cells, such as adipose tissue. This source of stem cells has a promising future in tissue-engineering applications, considering the abundance of this tissue in the human body, the easy harvesting and the high number of stem cells that are available from such a small amount of tissue^[1]. The isolation of the adipose stem cells is generally performed by means of enzymatic digestion of the tissues, followed by a natural selection of the stem cells based on their capacity to adhere to the culture flasks, leading to a quite heterogeneous population. This constitutes a major drawback for the use of these cells, since the heterogeneity of the cell culture obtained can compromise their proliferation and differentiation potential. In previous studies (Rada et al., 2009b, 2010) we have isolated ASC subpopulations (from rat and human origin) using immunomagnetic beads coated with a range of antibody (ab) markers for these stem cells,

viz. CD29, CD105, CD90, p75, STRO-1, CD44, CD73 and CD49d^[2,3]. From the results obtained in these studies, it was possible to select two subpopulations with high osteogenic potential, viz. the subpopulations isolated using immunomagnetic beads coated with anti STRO-1ab and CD29 ab.

In the present study we analysed the in vitro and in vivo behaviour of these selected subpopulations with

high osteogenic potential. For this purpose, ASCsCD29+ and ASCsSTRO-1+ subpopulations were isolated and in vitro cultured onto a biodegradable polymeric scaffold, using osteogenic medium, before implantation in a nude mice model. The biodegradable polymeric scaffold used is a fibre-mesh structure based on a blend of starch and polycaprolatone (SPCL) that has been successfully used in several bone tissue-engineering studies. The implanted ASCs-scaffold constructs promoted the formation of new bone tissue in nude mice. However, the results obtained show differences in the behaviour of the two ASCs subpopulations under study, particularly regarding their potential to differentiate into the osteogenic lineage, and allowed the identification of ASCs STRO-1+ as the best subpopulation for bone tissue engineering applications.

REFERENCES

1. Rada T, Reis RL, Gomes ME. Adipose tissue derived Stem Cells and their application in bone and cartilage tissue engineering. Tissue Engineering Reviews. 15(2): 113-125 (2009)
2. Rada T, Reis RL, Gomes ME. Novel method for the isolation of adipose stem cells (ASCs), J Tissue Eng Regen Med, 3:158-59 (2009)
3. Rada T, Reis RL, Gomes ME. Distinct Stem cells subpopulations isolated from human adipose tissue with different chondrogenic and osteogenic differentiation potential. Stem Cells Reviews and Reports. 7(1): 64-76 (2011)

FIND&BIND

MASTERING SWEET CELL-INSTRUCTIVE BIOSYSTEMS BY COPYCAT NANO-INTERACTION OF CELLS WITH NATURAL SURFACES FOR NOLOGICAL APPLICATIONS

NMP4-SL-2009-229292 (FP7)

Orçamento Total/Total Budget: 4.6 M€

Orçamento/U.Minho Budget: 0.8 M€

Coordenator/Coordinator: R.L. Reis

Início/Starting: 1/10/2009

Tempo de duração/Duration Time: 48 Meses/Months

Parceiros/Partners: Martin Luther University Halle-Wittenberg, Germany; Swiss Federal Institute of Technology, Switzerland; Chalmers University of Technology, Sweden; INNOVENT e. V., Germany; Fundación TEKNIKER, Spain; Q-Sense AB, Sweden; Histocell S. L., Spain; StemMatters, Portugal

As células são entidades complexas com uma capacidade notável de sentir, integrar e responder a estímulos ambientais. Os hidratos de carbono, juntamente com as proteínas, estão envolvidos nestes processos de reconhecimento e integração de estímulos ambientais. O projeto pretende explorar o potencial dos hidratos de carbono como mediadores de reconhecimento específico e, desse modo, permitir a modulação de determinados processos biológicos. Assim, o projeto visa criar critérios de design biológico para o desenvolvimento de novos materiais e dispositivos construídos a partir destes materiais através da compreensão, mimetização e controlo, à nano-escala, dos mecanismos de interação celular no seu ambiente in vivo. Espera-se, a longo prazo, que sejam desenvolvidos sistemas inovadores, tais como ⁽ⁱ⁾ materiais celulares instrutivos tridimensionais capazes de restaurar e melhorar as funções dos tecidos saudáveis; ⁽ⁱⁱ⁾ biosensores e ⁽ⁱⁱⁱ⁾ superfícies para a diferenciação seletiva de células estaminais.

Living cells are complex entities with remarkable capacity to sense, integrate and respond to environmental cues. Undoubtedly, carbohydrates are a class of molecules which together with the proteins are involved in these processes. The project intends to explore the potential of this class of molecules to mediate specific recognition events and therefore to provide modulation of certain biological processes. Thus, the project aims at creating biological design criteria for the development of new materials and devices constructed from these materials by understanding, mimicking and mastering the nanoscale

mechanisms of the interactions of cells and their in vivo environment. The long-term innovation potential of the developed constructs as ⁽ⁱ⁾ 3D cell instructive materials able to restore and enhance the functions of healthy tissues; ⁽ⁱⁱ⁾ Biosensors and ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Surfaces for selective differentiation of stem cells also are in the targets of this project.

www.findandbind.eu

EXPERTISSUES

NOVEL THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TISSUE ENGINEERING OF BONE AND CARTILAGE USING SECOND GENERATION BIOMIMETIC SCAFFOLDS – EXPERTISSUES

NoE, Ref. NMP3-CT-2004-500283-2 (FP6)

Orçamento Total/Total Budget: 7.3 M€;

Orçamento/U.Minho Budget: 0.96 M€.

Coordenator/Coordinator: R.L. Reis

Data de início/fim/Start/End Date: 2004-10-01 / 2009-09-30

A NoE EXPERTISSUES levou à criação do Instituto Europeu de Excelência em Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa, que tem sede nas Taipas, Guimarães, inserido no AvePark, com filiais em todas as restantes 19 instituições de 13 países europeus diferentes. A rede reúne centros académicos líderes na Europa e ainda parceiros da indústria complementares num consórcio multidisciplinar que pretende orientar e estruturar a investigação para que seja competitiva à escala internacional. A rede é composta por uma massa crítica de investigadores de elevado reconhecimento e com perfis muito diversificados na área da regeneração de tecidos do osso e cartilagem. Outra meta que esta rede visa atingir é a de ser capaz de integrar e criar conhecimento que originará os avanços que são necessários no campo da engenharia de tecidos. As atividades da rede visam essencialmente: a) proporcionar uma plataforma para o desenvolvimento e integração de conhecimento na área da Medicina Regenerativa e Engenharia de Tecidos; b) educar e formar novos investigadores; c) apoiar o desenvolvimento de carreira de jovens investigadores e d) contribuir para o desenvolvimento de legislação e normas nesta área.

This NoE led to the establishment of the EXPERTISSUES European Institute of Excellence on Tissue Engineering and Regenerative Medicine EEIG (EXPER-

TISSUES EEIG), a European Economic Interest Group (EEIG) that aims to be a global leader in the research and development of technology targeted on Tissue Engineering and Regenerative Medicine (TERM). Its activities are focused on the integration of the European know-how and intellectual property to develop new TERM-related therapies that will contribute to improve the European competitiveness in the biomedical field. The EXPERTISSUES EEIG is composed by a network of academic institutions, research centres and industrial players, and its main objectives are to: a) provide a transnational platform for the development and integration of knowledge in the TERM field; b) educate and train researchers; c) support the career development of young researchers and d) contribute to the development of standards and regulations within the TERM field.

www.expertissues.org

PROJETOS EM BIOMATERIAIS DE ORIGEM MARINHA

O ambiente marinho apresenta uma diversidade inimitável de materiais, no que diz respeito às suas propriedades químicas e biológicas. Consciente do seu enorme potencial, o Grupo de Investigação 3B's tem vindo a trabalhar com recursos marinhos como matérias-primas para o desenvolvimento de aplicações inovadoras para regeneração de tecidos, no âmbito de projetos europeus relevantes, com o IBEROMARE, MARMED e SPECIAL.

No âmbito do projeto IBEROMARE (POCTEP), têm sido produzidos diversos materiais (nomeadamente ulvano, quitosano e colagénio), utilizados em diversas estratégias de engenharia de tecidos. O seu objetivo global é a criação de um Centro Multipolar de Valorização de Recursos Marinhos, com a participação de 4 instituições do Norte de Portugal (Laboratórios Associados) e 5 da Galiza.

No projeto MARMED (Espaço Atlântico), baseado numa colaboração estreita com o tecido industrial e um consórcio de 10 instituições de Portugal, Espanha, França, Reino Unido e Irlanda, são aplicadas tecnologias de valorização de subprodutos resultantes do processamento de pescado para desenvolver produtos de alto valor acrescentado para aplicação no sector biomédico.

O projeto SPECIAL (FP7) centra-se em esponjas marinhas como plataforma para a produção de colagénio, utilizado no desenvolvimento de biomateriais para estratégias de regeneração de tecidos. Estes esforços estão a ser desenvolvidos através de uma forte colaboração entre 11 instituições de Portugal, Israel, Holanda, Itália, Alemanha, China e Suécia.

No seu conjunto, estes projetos têm um orçamento total de 8 M€, dos quais 1 M€ representa financiamento para a Universidade do Minho.

PROJECTS ON MARINE BIOMATERIALS

Marine environment is a source of such a remarkable diversity of materials with specific biological and chemical features that one can hardly imagine. Recognizing their high potential, the 3B's Research Group has been working on Marine Resources as raw materials for the development of innovative applications for Tissue Regeneration, under the scope of major European projects, namely IBEROMARE, MARMED and SPECIAL.

Within IBEROMARE (POCTEP), several materials are being isolated (namely ulvan, squid chitosan and collagen) and further used in the production of structures for tissue engineering approaches. Its ultimate goal is the creation of a multipolar centre for the valorization of marine resources, together with 4 institutions from North of Portugal (all Associated Laboratories) and 5 from Galiza.

MARMED (Atlantic Area), based on a close collaboration with industrial partners and a consortium of 10 institutions from Portugal, Spain, France, UK and Ireland, is applying valorization technologies to sub products of fish processing industries to render innovative products with high added value on biomedical arena.

SPECIAL (FP7) focuses on marine sponges as platforms for the production of collagen, used for the development of biomaterials for tissue regeneration approaches. Its efforts are being developed based on a strong collaboration between 11 partners from Portugal, Israel, The Netherlands, Italy, Germany, China and Sweden.

In total, these projects have a budget of 8 M€, from which 1 M€ represents funding for the University of Minho.

HIDROGÉIS À BASE DE GOMA GELANA PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICINA REGENERATIVA E ENGENHARIA DE TECIDOS, SEU SISTEMA E DISPOSITIVOS DE PROCESSAMENTO

GELLAN GUM BASED HYDROGELS FOR REGENERATIVE MEDICINE AND TISSUE ENGINEERING APPLICATIONS

Esta invenção refere-se ao processamento e aplicação de goma gelana em abordagens de Medicina Regenerativa e Engenharia de Tecidos, concentrando-se no embalamento, manuseamento e processamento de diferentes estruturas, crosslinking aniônico controlado de goma gelana, assim como a sua combinação com biomoléculas e/ou células de modo a reduzir a variabilidade nas suas propriedades químicas e físicas e nos resultados biológicos produzidos, aumentando a sua eficácia na regeneração de tecidos nos testes celulares antes e/ou depois da implantação em animais e/ou humanos, o que permitirá uma transferência mais eficaz da potencial aplicação da goma gelana em contexto clínico.

This invention refers to the processing and application of gellan gum for regenerative medicine and tissue engineering approaches, focusing processes of packaging, handling, processing of different structures, controlled anionic crosslinking of gellan gum, as well as for its combination with biomolecules and/or live cells in order to reduce the variability in its chemical and physical properties and in the biological results produced, increasing their effectiveness in the regeneration of living tissues in cellular tests before and/or after implantation in animals and/or humans, which will allow a more effective transfer of the potential application of gellan gum in a clinical context.

PROCESSAMENTO E APLICAÇÃO INDUSTRIAL E BIOMÉDICA DE POLISSACÁRIDOS DE ALGAS VERDES

PROCESSING AND INDUSTRIAL AND BIOMEDICAL APPLICATION OF GREEN ALGAE POLYSACCHARIDE

A presente invenção refere-se ao processamento e aplicação industrial de um polissacarídeo obtido de algas verdes, ulvano, sendo focadas a extração e purificação deste polímero de acordo com o objetivo e aplicações finais, assim como o seu processamento em diversas estruturas que podem ser utilizadas em diferentes áreas de aplicação e interesse comercial e industrial.

The present invention relates to processing and industrial application of a polysaccharide obtained from green algae, ulvan, highlighting the extraction and purification of the aforementioned polymer according to the final objectives and envisaged

applications, as well as its processing into various structures that may be used in different application areas with industrial and commercial interest.

BIOREACTOR MULTI-CÂMARA COM PERFUSÃO BIDIRECIONAL INTEGRADO NUM SISTEMA DE CULTURA PARA APLICAÇÃO EM ESTRATÉGIAS DE ENGENHARIA DE TECIDOS

MULTI-CHAMBER BIOREACTOR WITH BIDIRECTIONAL PERFUSION INTEGRATED IN A CULTURE SYSTEM FOR TISSUE ENGINEERING STRATEGIES APPLICATION

A presente invenção está relacionada com a colonização e adesão celular e cultura bidimensional e/ou tridimensional de células. Em particular, a presente invenção descreve um bioreator desenhado para suportar a colonização e cultivo de células em estruturas bidimensionais e/ou tridimensionais de suporte para crescimento celular, para posterior utilização como implantes médicos.

This invention refers to the colonization and cellular adhesion and bi-dimensional and/or tridimensional culture of cells. In particular, this invention describes a bioreactor designed to support the colonization and culture of cells in bi-dimensional and/or tridimensional support structures for cellular growth, to enable their future application as medical implants.

DISPOSITIVO, MÉTODO E SISTEMA DE FABRICO DE MICROCÁPSULAS

DEVICE, METHOD AND SYSTEM FOR PREPARING MICROCAPSULES

A presente invenção refere-se ao encapsulamento de agentes bioativos e células em microcápsulas de hidrogéis com uma distribuição de tamanhos uniforme. Mais especificamente, a invenção refere-se à produção de microgotas constituídas por misturas de polímero/células com tamanho homogêneo, quando injetadas num fluxo de óleo no interior de tubos elásticos.

The present invention relates to the encapsulation of bioactive agents and cells into hydrogel microcapsules with homogeneous size distribution. More particularly, this invention relates to the generation of homogeneous size micro droplets of polymer/cells mixture when injected into cross-flowing oil stream inside elastic tubing.



Stem matters

A Stem matters é uma empresa de biotecnologia focada no desenvolvimento e comercialização de novos produtos e serviços para reparação e regeneração de tecidos. A Stem matters foi criada como uma spin-off do Grupo de investigação 3B's da Universidade do Minho (3B's). A missão da empresa é "To relentlessly counteract the health impact of aging by developing and clinically deploying novel and effective products and services for tissue repair and regeneration".

Localizada no Parque Tecnológico Avepark (Caldas das Taipas, Guimarães), a empresa partilha o edifício onde está sediada com o Grupo 3B's e com a sede do European Institute of Excellence for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Research. As instalações da empresa incluem uma planta para processamento e armazenamento de células e tecidos humanos de acordo com as boas práticas internacionais, assim como laboratórios para pesquisa e desenvolvimento de biomateriais e laboratórios para biologia celular e molecular.

A Stem matters opera em dois modelos de negócio principais. A Stem matters Life Banking oferece serviços inovadores de isolamento e armazenamento de células estaminais isoladas a partir de vários tipos de tecido. A Stem matters Therapeutics visa o desenvolvimento de dispositivos médicos e terapias para condições osteoarticulares com vista a licenciamento ou venda em estágios de desenvolvimento pré-clínico ou clínico.

Stem matters is a biotechnological company focused on the development and marketing of new products and services for tissue repair and regeneration. Stem matters is a spin-off from the 3B's Research Group (University of Minho, Portugal). The company's mission is "To relentlessly counteract the health impact of aging by developing and clinically deploying novel and effective products and services for tissue repair and regeneration".

Settled at the Avepark Technological Park (Caldas das Taipas, Guimarães), Stem matters shares the building with the 3B's Research Group and the headquarters of the European Institute of Excellence for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Research. The company's facilities include a GMP compliant plant of nearly 300 m2 for the processing and storage of human tissue and cells, research laboratories for biomaterials development and testing, as well as laboratories for advanced cellular and molecular biology studies.

Stem matters operates in two main business models. Stem matters Life Banking offers innovative isolation and storage services for stem cells isolated from several tissues. Stem matters Therapeutics targets the development of medical devices and therapies for osteoarticular conditions to be licensed or sold in stages of pre-clinical or clinical development.

HOMENAGEM DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA DESPORTIVA HOMAGE FROM THE PORTUGUESE SOCIETY FOR ORTHOPAEDICS AND SPORTS TRAUMATOLOGY

Homenagem da Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia Desportiva (SPAT), atribuindo o Título de Membro Honorário da SPAT ao Prof. Doutor Rui Reis e ao Prof. Doutor João Espregueira-Mendes, com a presença do Senhor Presidente do Futebol Clube do Porto Jorge Nuno Pinto da Costa e de Sua Excelência o Sr. Secretário de Estado do Desporto e Juventude, Doutor Alexandre Miguel Mestre – junho de 2012

Homage from the Portuguese Society for Orthopaedics and Sports Traumatology (SPAT), by granting the Title of Honorary Member of SPAT to Prof. Rui L. Reis and Prof. João Espregueira-Mendes, with the presence of the President of F.C. Porto, Dr. Jorge Nuno Pinto da Costa, and his Excellency the Secretary of state for Sports and Youth, Dr. Alexandre Miguel Mestre – June 2012.

HOMENAGEM AO PROF. RUI L. REIS HOMAGE TO PROF. RUI L. REIS

Homenagem ao Prof. Rui L. Reis pela International Union of Societies for Biomaterials Science & Engineering, com a eleição como Fellow, Biomaterials Science & Engineering (FBSE) – junho 2012

Homage to Prof. Rui L. Reis by the International Union of Societies for Biomaterials Science & Engineering, with his election as Fellow, Biomaterials Science & Engineering (FBSE) – June 2012

PRÉMIO CIENTIFICO DE CARREIRA DA ESB SCIENTIFIC CAREER AWARD FROM ESB

Prémio Científico de Carreira da ESB (European Society for Biomaterials) ao Prof. Rui L. Reis – George Winter Award (o principal prémio científico Europeu na área dos Biomateriais), entregue em Dublin em setembro de 2011



Scientific Career Award from ESB (European Society for Biomaterials) granted to Prof. Rui L. Reis – George

Winter Award (most important European scientific award in the field of Biomaterials) – Dublin, September 2011

MEDALHA DE OURO DE MÉRITO CIENTIFICO SCIENTIFIC MERIT GOLD MEDAL

Medalha de Ouro de Mérito Científico atribuída ao Prof. Rui L. Reis pela Câmara Municipal de Guimarães – junho de 2011

Scientific Merit Gold Medal granted to Prof. Rui L. Reis by Guimarães City Hall – June 2011

PRÉMIOS NOVO NORTE NOVO NORTE AWARDS

Prémios Novo Norte: “Grande Prémio NOVO NORTE – Boa Prática Regional do Ano – Melhor Iniciativa em 2009 em toda a região Norte” e “Norte Inovador”, 2010, atribuídos pela Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Norte (CCDR-N) e pelo Programa Operacional Regional do Norte (ON.2), em parceria com o “Jornal de Notícias”, ao Instituto Europeu de Excelência em Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa, sede do Grupo de Investigação 3B's, Universidade do Minho – maio de 2010

Novo Norte Awards: “Grande Prémio NOVO NORTE – Boa Prática Regional do Ano – Melhor Iniciativa em 2009 em toda a região Norte” and “Norte Inovador” attributed by the Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Norte (CCDR-N) and Programa Operacional Regional do Norte (ON.2), in partnership with Jornal de Notícias (JN), to the European Institute of Excellence in Tissue Engineering and Regenerative Medicine, headquarters of 3B's Research Group, University of Minho – May 2010

DOCTORAMENTO HONORIS CAUSA EM MEDICINA HONORIS CAUSA PHD IN MEDICINE

Doutoramento Honoris Causa em Medicina, atribuído pela conceituada Universidade de Granada, Espanha, ao Prof. Rui L. Reis pelas suas contribuições científicas na área da Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa – maio 2010



Honoris Causa PhD in Medicine, granted by the well-known University of Granada, Spain, to Prof. Rui L.

Reis for his scientific contributions to the field of Tissue Engineering and Regenerative Medicine – May 2010

PRÉMIO DE MÉRITO À INVESTIGAÇÃO RESEARCH MERIT AWARD

Prémio de Mérito à Investigação ao Prof. Rui L. Reis, prémio anual atribuído (até hoje apenas três vezes) pela Universidade do Minho, para o docente/investigador mais destacado da UM em termos das suas atividades de investigação científica – fevereiro 2010

Research Merit Award attributed to Prof. Rui L. Reis, annual award given by the University of Minho to the most recognized professor/researcher of UMinho in terms of scientific research activities – February 2010



> Investigadores estudam esponjas marinhas para fins farmacêuticos, in Correio dos Açores, 23-06-2012

Researchers study marine sponges for pharmaceutical applications, in Correio dos Açores, 23-06-2012

> Investigação junta biomateriais à ortopedia desportiva | ICVS/3B's quer recriar e substituir meniscos perdidos, in NÓS, Jornal online da Uminho, edição Junho 2012

Research joins biomaterials to sports orthopedics | ICVS/3B's wants to recreate and replace damaged meniscus, in NÓS, online Journal of UMinho, June 2012 edition

> Entrevista de Hélder Pereira e Miguel Oliveira à Antena 1 na sequência do Prémio atribuído pela Sociedade Europeia de Traumatologia Desportiva (ESSKA)

Interview to Hélder Pereira and Miguel Oliveira to radio station Antena 1 on the scope of the award attributed by the European Society of Sports Traumatology Knee Surgery and Arthroscopy (ESSKA)

> Visita do Presidente da FCT, Prof. Miguel Seabra, às instalações do Grupo de Investigação 3B's, no Avepark, pólo das Taipas do LA ICVS/3B's

Visit by the President of FCT, Prof. Miguel Seabra, to 3B's Research Group facilities, in Avepark, Taipas campus of LA ICVS/3B's



STEM CELLS AND THE FUTURE OF REGENERATIVE MEDICINE: FROM BASIC RESEARCH, TO TRANSLATIONAL ASPECTS AND UPCOMING THERAPIES.

> Conferência organizada pelo Grupo de Investigação 3B's, com objetivo de aliar o melhor da Ciência em Células Estaminais com o melhor da cultura com Guimarães, Capital Europeia da Cultura 2012

Conference organized by 3B's Research Group, with the objective of allying the best of Stem Cells Science with the best of Culture in Guimarães 2012 European Capital of Culture

9|13 Outubro/ 9|13 Outuber, 2012
CCVF, Guimarães, Portugal

PRÓXIMOS EVENTOS / NEXT EVENTS

> O Grupo de Investigação 3B's contará ainda em 2013 com uma série de workshops no âmbito de projetos de investigação em curso.

Mais ainda, planeará organizar um grande congresso internacional em finais de 2013, a par do que já fez em anos anteriores com a conferência TERMIS-EU 2008 (Conferência Europeia da Sociedade Europeia de Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa) de 22 a 26 de junho de 2008 que contou com cerca de 700 participantes de todo o mundo na Alfândega no Porto e ainda com a conferência ESAO-IFAO (Conferência da Sociedade Europeia de Órgãos Artificiais em parceria com a congénere internacional) que reuniu também na Alfândega do Porto cerca de 400 participantes de todo o mundo em outubro de 2011.

In 2013, the 3B's Research Group will have several other workshops on the scope of the European projects it coordinates/participates.

Additionally, it will plan the next big international conference, taking as example previous large conferences organized like TERMIS-EU 2008 (European Society for Tissue Engineering and Regenerative

Medicine) from 22 to 26 of June 2008 that had around 700 participants from all over the world in Alfândega Congress Centre in Porto as well as the previously organized ESAO IFAO 2011 Conference (European Society for Artificial Organs in partnership with its International section) that had around 400 participants from all over the world also in Alfândega Congress Centre in Porto in October 2011.



02

ENGIUM CEB



A estratégia de internacionalização do CEB tem resultado num reforço das relações estabelecidas com diversas entidades públicas e privadas internacionais, enquadradas por diversos formatos de parcerias que incluem projetos conjuntos, essencialmente do 7º PQ, redes, prestação de serviços de consultoria, e financiamento direto de investigação aplicada. A nível da colaboração com Instituições de Ensino Superior destaca-se a participação do CEB no programa MIT-Portugal na área da Bioengenharia e colaborações continuadas com o Instituto de Tecnologia de Massachussets, a Escola Médica da Harvard, a Universidade de Cambridge, a Universidade de Wageningen, o Instituto Pasteur, a Universidade Técnica de Delft, a Universidade Técnica da Dinamarca, a Universidade de Chalmers, a Universidade de S. Paulo, a Universidade de Campinas, o VTT – Centro de Investigação Técnica da Finlândia. Estas colaborações envolvem projetos de investigação conjuntos e co-orientações de estudantes de doutoramento. A nível empresarial destacam-se contratos com a Dupont (EUA), a Johnson & Johnson (EUA), a Alstom (PT), a Veolia (Holanda), a Wetsus (Holanda), a PPG (EUA), a Partex (PT) com financiamentos diretos a projetos de investigação aplicada realizados no CEB, a Embrapa (Brasil), as empresas portuguesas Unicer, Frulact, Derovo, Quinta dos Ingleses, Quinta dos Moinhos Novos, Controlvet, Decorgel, com trabalhos de investigação conjuntos enquadrados por projetos co-financiados por entidades nacionais ou internacionais. Além destas entidades, há um número significativo de parcerias do CEB em projetos Europeus do 7º PQ. Em 2011, 30% das publicações do CEB envolveram parcerias internacionais.

The strategy of internationalization of CEB has resulted in the consolidation of relationships established with several public and private organizations, framed by various forms of partnerships that include joint projects, mainly from FP7, networks, services, consulting, and direct funding of applied research. The level of cooperation with Institutions of Higher Education includes the participation of CEB in the MIT-Portugal Programme in the area of Bioengineering and current collaborations with the Massachusetts

Institute of Technology, the Harvard Medical School the University of Cambridge, the University of Wageningen, the Pasteur Institute, the Technical University of Delft, The Chalmers University, the Technical University of Denmark, the University of São Paulo, the University of Campinas, the VTT – Technical Research Centre of Finland. These collaborations involve joint research projects and co-guidance of PhD students. We also highlight contracts with Dupont (USA), Johnson & Johnson (USA), Alstom (PT), Veolia (The Netherlands) Wetsus (The Netherlands), PPG (USA), Partex (PT) with direct financing to projects of applied research conducted in CEB, Embrapa (Brazil), Portuguese companies Unicer, Frulact, Derovo, Quinta dos Ingleses, Quinta dos Moinhos Novos, Controlvet, Decorgel, with joint research projects co-financed by national or international agencies. Besides these entities, there is a significant number of partnerships of CEB in FP7 projects. In 2011, 30% of the CEB publications involving international partnerships.



CENTRO DE ENGENHARIA BIOLÓGICA

MISSÃO/OBJETIVOS

O Centro de Engenharia Biológica é um centro de investigação que combina ciência fundamental – Química, Bioquímica, Microbiologia, Biologia Molecular – com Ciências de Engenharia – Fenómenos de Transferência, Engenharia da Reação – para obter produtos e processos de valor acrescentado nas indústrias Química, Alimentar, Biotecnológica e do Ambiente.

O CEB integra o Laboratório Associado “Instituto de Biotecnologia e Bioengenharia”, unidade de I&D fundada em outubro de 2006. O IBB constitui-se como uma infraestrutura estratégica para o desenvolvimento da I&D e inovação Portuguesas nas áreas de Biotecnologia e Bioengenharia.

RECURSOS

O CEB conta com cerca de 250 investigadores, dos quais 90 têm um grau de Doutor. Dispõe dos seguintes laboratórios localizados no edifício do Departamento de Engenharia Biológica, no Campus de Gualtar, em Braga: Imagem e Microscopia, Biotecnologia Ambiental, Micologia e Biologia Molecular, Fermentação, Microbiologia Aplicada, Engenharia Química, Biofilmes, Tecnologia Enzimática e Bioseparações, Ciência e Tecnologia Alimentar, Processos e Indústria, Ecologia e Microbiologia Molecular, Cultura de Células e Tecidos, Cromatografia.

PRINCIPAIS PROJETOS

O CEB está envolvido em mais de 50 projetos com financiamento da Fundação para a Ciência e Tecnologia, Programa Quadro da União Europeia, Agência de Inovação, IAPMEI, FLAD, ISHST, GR Açores e diversos contratos industriais diretos com empresas Nacionais (Unicer, Águas do Fastio, Lactogal, Hovione) e multinacionais (Dupont, Johnson & Johnson, PPG Industries Europe).

PRINCIPAIS ÁREAS DE ATIVIDADE

A investigação no CEB está alocada às seguintes 3 áreas interdisciplinares que cobrem as escalas molecular, celular e de sistema de processo:

- > Biotecnologia Ambiental
- > Biotecnologia na Saúde
- > Biotecnologia Industrial

Mission/Objectives

CEB is a research centre that combines fundamental science – Chemistry, Biochemistry, Microbiology, Molecular Biology – with Engineering Sciences – viz. Transport Phenomena, Reaction Engineering – to obtain added value products or processes in the Food, Chemical, Biotech, and Environmental Industries.

CEB is part of the Institute for Biotechnology and Bioengineering a R&D unit (“Laboratório Associado”) aiming to be a strategic infrastructure for the development of the Portuguese R&D and innovation policies in the areas of Biotechnology and Bioengineering.

Resources

About 250 researchers integrate CEB from which 90 hold a PhD degree .

The research is being carried out in the following laboratories located in the Biological Engineering Building, in Campus de Gualtar, Braga: Image and Microscopy, Environmental Biotechnology, Micology and Molecular Biology, Chromato-graphy, Fermentations, Applied Microbiology, Chemical Engineering, Biofilms, Enzyme Technology and Bio-separations, Food Science and Technology, Cell and Tissue Culture, Pilot Installations.

Main Projects

Nearly 50 research projects are funded with the support of Fundação para a Ciência e Tecnologia, European Commission-FP7, Agência de Inovação and has participated in several direct contracts with Portuguese companies (Partex, Unicer, Águas do Fastio, Lactogal, Hovione) and multinational companies (Dupont, Johnson & Johnson, PPG Industries Europe, Veolia, Alstom)

Main Research Areas

The core research is allocated to 3 interdisciplinary thrust areas that cover the molecular, cellular, process and system scales, viz. "Environmental Biotechnology", Industrial Biotechnology" and "Health Biotechnology".



SÃO VÁRIOS OS GRADUADOS DO CEB QUE PROSSEGUIRAM UMA CARREIRA DE RELEVO INTERNACIONAL. DESTACAM-SE NUNO REIS E FILIPA LOPES, QUE APRESENTAM O SEU PERCURSO.

NUNO REIS

(DEPOIMENTO/ TESTIMONY)

"Após concluir o doutoramento em Engenharia Química e Biológica no CEB, em janeiro de 2007 decidir realizar um pós-doutoramento na Universidade de Cambridge, Reino Unido, onde havia criado uma forte colaboração com alguns nomes respeitados na área da engenharia química e biotecnologia. Inicialmente financiado pela FCT, em Cambridge tive a oportunidade de embarcar num número de projetos pioneiros que partilhavam o interesse em desenvolver novas tecnologias para a intensificação de processos das indústrias biotecnológica e farmacêutica, associando um forte conhecimento multidisciplinar à micro- e meso-escala. Em 2008 fui galardoado pela Comissão Europeia com uma bolsa individual de investigação Marie Curie, a qual me deu oportunidade de desenvolver novas micro-tecnologias e trabalhar em conjunto com líderes mundiais na área de bioquímica e bioengenharia, como sejam Sir Tom Blundell, Nigel Slater e Howard Chase, de onde surgiu um número de publicações de relevo sob a tutela de um fantástico mentor, Malcolm Mackley. As inúmeras surpresas científicas e tecnológicas resultaram no desenvolvimento de uma nova plataforma para diagnóstico clínico e tornaram-me num "empreendedor accidental", pelo que tive a oportunidade de trabalhar com o veículo de propriedade intelectual da Universidade de Cambridge na proteção de 2 patentes e comercialização da nova tecnologia. Nesse processo, sou cofundador e diretor não executivo de 2 empresas baseadas no Reino Unido. Em agosto de 2011, assumi uma posição de professor auxiliar na Universidade de Loughborough onde procuro dar asas à imaginação e encontrar o balanço entre ser professor, investigador, tutor, empreendedor e, acima de tudo, pai a tempo inteiro."

"After being awarded a PhD in Chemical and Biological Engineering by CEB, I joined the University of Cambridge, UK in January 2007 as a post-doctoral research associate initially supported by FCT, Portugal. The department hosted at the time reference names in the areas of chemical engineering and biotechnology. In Cambridge I had the opportunity to be involved in a number of pioneering research projects that had in common the development of advanced approaches for the intensification of biotechnological and pharmaceutical processes. This required a strong multi-disciplinary background and set of skills at the meso-, micro- and nano-scale. In 2008 I was awarded a Marie Curie Intra-European Research Fellowship by the EC, which made it possible for me to be more focused on microtechnologies and work in close collaboration with world authorities in the areas of biochemistry and bioengineering, such as Sir Tom

Blundell, Nigel Slater and Howard Chase. A number of high-impact publications have been published under the guidance of a fantastic mentor, Malcolm Mackley who has supported me in Cambridge since the beginning of my PhD. The scientific creativity associated with a number of experimental "surprises" resulted in the development of a new multiplex platform for clinical diagnostics, which made me an "accidental entrepreneur". Since then, I had the opportunity to work closely with the Intellectual Property vehicle of the University of Cambridge on filing two distinct patents and developing a commercialization plan for the technology. This involved being co-founder and non-executive director of two start-up companies. In August 2011, I become a Lecturer in Loughborough University, where I span my creativity over a number of innovative projects whilst facing the biggest challenge: finding the equilibrium between different full-time jobs as a lecturer, researcher, tutor, entrepreneur, and above all, dad.

LE11 3TU

Loughborough University, UK

+44 (0)1509 263171

N.M.Reis@lboro.ac.uk

FILIPA LOPES

(DEPOIMENTO/ TESTIMONY)

"Após uma licenciatura em Engenharia Biológica e Mestrado em Tecnologia do Ambiente no CEB, e consciente que o meu caminho profissional seria sempre ligado à investigação científica, decidi fazer um doutoramento em Engenharia Química e Biológica no CEB e na Universidade de Aalborg na Dinamarca.

De seguida, decidi continuar a minha aventura científica no estrangeiro e instalei-me em Paris, em 2003, onde comecei um pós doutoramento no Centro de Energia Atómica (CEA). Foi um período muito interessante que me permitiu enriquecer os meus conhecimentos na área do meu doutoramento (os biofilmes e a biocorrosão), participar em vários projetos de investigação nacionais e internacionais e colaborar com empresas de renome da área da energia nuclear como a EDF e a AREVA.

Em 2006, comecei uma carreira no ensino superior na Universidade Paris Diderot-Paris 7, em Paris. Descubri uma outra área científica (a biogeoquímica) e uma outra comunidade com a qual aprendi e evolui.

Em 2008, de volta às minhas raízes de engenharia, integro a equipa de Engenharia Química da École Central

Paris. Aqui, sou responsável por várias disciplinas na área da microbiologia e da biotecnologia, dirijo vários alunos de doutoramento e pós doutoramento, colaboro a nível de ensino e da investigação com inúmeras empresas na área da biotecnologia e vivo intensamente as minhas paixões que são a investigação e o ensino dos futuros engenheiros.

After a degree in Biological Engineering and MSc in Environmental Technology at CEB, and conscious that my career path would be forever linked to scientific research, I decided to do a PhD on Chemical and Biological Engineering at CEB in collaboration with the University of Aalborg in Denmark. Then, I decided to continue my scientific adventure abroad and I settled in Paris in 2003, where I started a post-doctorate at the Centre for Atomic Energy (CEA). It was a very interesting period which allowed me to enrich my knowledge in the area of my PhD (biofilms and biocorrosion), to participate in several national research projects and to collaborate with international and renowned companies in the field of nuclear energy as EDF and AREVA. In 2006, I started a career in higher education at the University Paris Diderot-Paris 7, Paris. I discovered another scientific area (biogeochemistry) and another community with which I learned and evolved. In 2008, back to my engineering roots, I joined the chemical Engineering Team of the École Centrale Paris. Here, I am responsible for several courses in the field of microbiology and biotechnology, I supervise several PhD students and post-docs, I collaborate with numerous companies in the area of biotechnology and I intensely live my passions, which are research and education of future engineers.

École Centrale Paris

Tel : 00331404113112

Filipa.lopes@ecp.fr

CANDIDA GLABRATA, CANDIDA PARAPSILOSIS AND CANDIDA TROPICALIS: BIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, PATHOGENICITY AND ANTIFUNGAL RESISTANCE

HEALTH BIOTECHNOLOGY

Silva Sónia¹, Negri Melyssa¹, Henriques Mariana¹, Oliveira Rosário¹, Williams David², Azeredo Joana¹

¹Institute for Biotechnology and Bioengineering, Universidade do Minho, Campus de Gualtar, Braga, Portugal

²Tissue Engineering & Reparative, Dentistry, School of Dentistry, Heath Park, Cardiff, UK

FEMS Microbiology Reviews, 36, 288–305, 2012

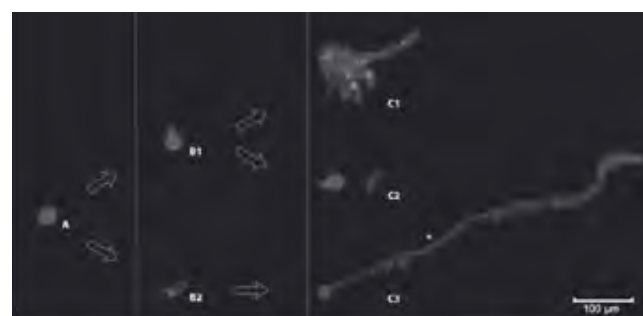


Figure 1 Epi/fluorescence photocomposition of different morphological growth forms of *Candida albicans* stained with calcofluor white; (A) blastoconidia; (B1) reproduction by budding; (B2) germ tube formation; (C2) yeast form; (C3) Hyphae formation. *internal cross walls (speta)

The incidence of infections caused by *Candida* species (candidosis) has increased considerably over the past three decades, mainly due to the rise of the AIDS epidemic, an increasingly aged population, higher numbers of immunocompromised patients and the more widespread use of indwelling medical devices. *Candida albicans* is the main cause of candidosis; however, non-*C. albicans* *Candida* (NCAC) species such as *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* and *Candida parapsilosis* are now frequently identified as human pathogens. The apparent increased emergence of these species as human pathogens can be attributed to improved identification methods and also associated with the degree of diseases of the patients, the interventions that they were subjected and the drugs used. *Candida* pathogenicity is facilitated by a number of virulence factors, most importantly adherence to host surfaces including medical devices, biofilm formation and secretion of hydrolytic enzymes (e.g. proteases, phospholipases and haemolysins).

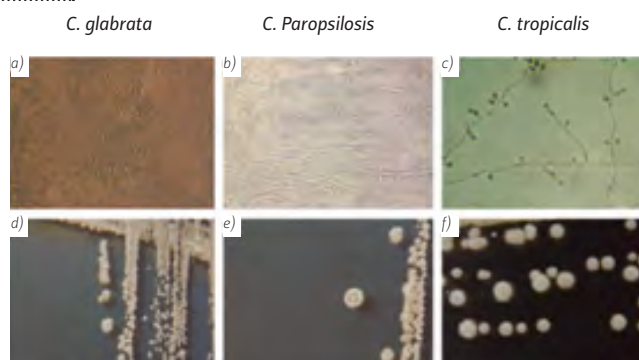


Figure 2 *Candida* species macroscopic colonies on commeal Tween 80 and microscopic structure on SDA. Microscopic structures: (a) *Candida glabrata*; (b) *Candida parapsilosis*; (c) *Candida tropicalis*; macroscopic colonies: (d) *C. glabrata*; (e) *C. parapsilosis*; (f) *C. tropicalis*

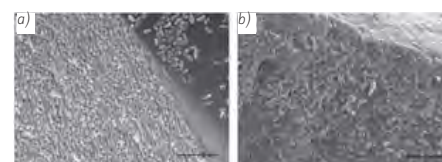


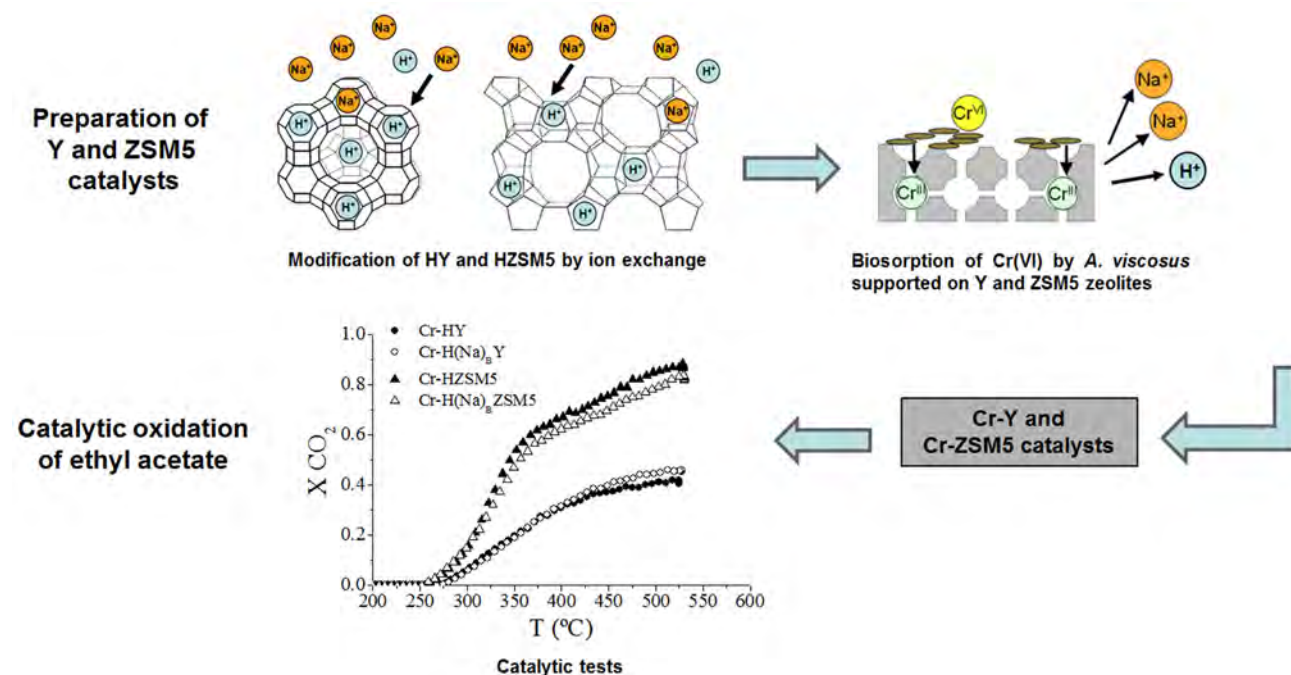
Figure 3 Scanning electron microscopy images of *Candida tropicalis* biofilms formed on (a) silicone and (b) latex catheter in artificial urine after 24h. Scale bar = 20 µm

EVALUATION OF ION EXCHANGE-MODIFIED Y AND ZSM-5 ZEOLITES IN Cr(VI) BIOSORPTION AND CATALYTIC OXIDATION OF ETHYL ACETATE

ENVIRONMENTAL BIOTECHNOLOGY

Silva, Bruna; Figueiredo, H.; Soares, O.S.G.P.; Pereira, F.; J. Figueiredo; Lewandowska, A.E.; Bãñares, M.A.; I. Neves; Tavares, T.

Applied Catalysis B: Environmental, No. 117–118, pp: 406–413, 2012



ABSTRACT

The aim of this work was the evaluation of the performance of two zeolites with different structures (FAU and MFI) and acidity properties in the biosorption of Cr(VI) and catalytic oxidation of ethyl acetate. The starting zeolites, Y (FAU) and ZSM5 (MFI), were modified by ion exchange treatments with NaNO₃ in order to obtain zeolites with different acidity and sodium content. A biosorption system consisting of a bacterium, *Arthrobacter viscosus*, supported on the different zeolites was used for Cr(VI) reduction and removal from solution. The best removal efficiencies and uptake of chromium, above 90% and 14 mgCr/gzeolite respectively, were achieved for Y zeolites due to their higher ion exchange capacity in comparison with ZSM5 zeolites. The ion exchange treatment did not produce considerable changes on the uptake process performed by the modified zeolites. Y and ZSM5 zeolites were characterized by ICP-AES, SEM, NH₃ chemisorption, XRD and N₂ adsorption. Y and ZSM5 zeolites obtained after biosorption presented chromium loadings between 0.92 and 1.20%, and were successfully reused as catalysts in the oxidation of ethyl acetate. The chromium-loaded ZSM5 zeolites were considerably more active and selective towards CO₂ than chromium-loaded Y zeolites, essentially due to their different framework structure, textural and acidity properties. The different sodium content of Y and ZSM5 zeolites did not produce marked changes in the catalytic behaviour of these catalysts.

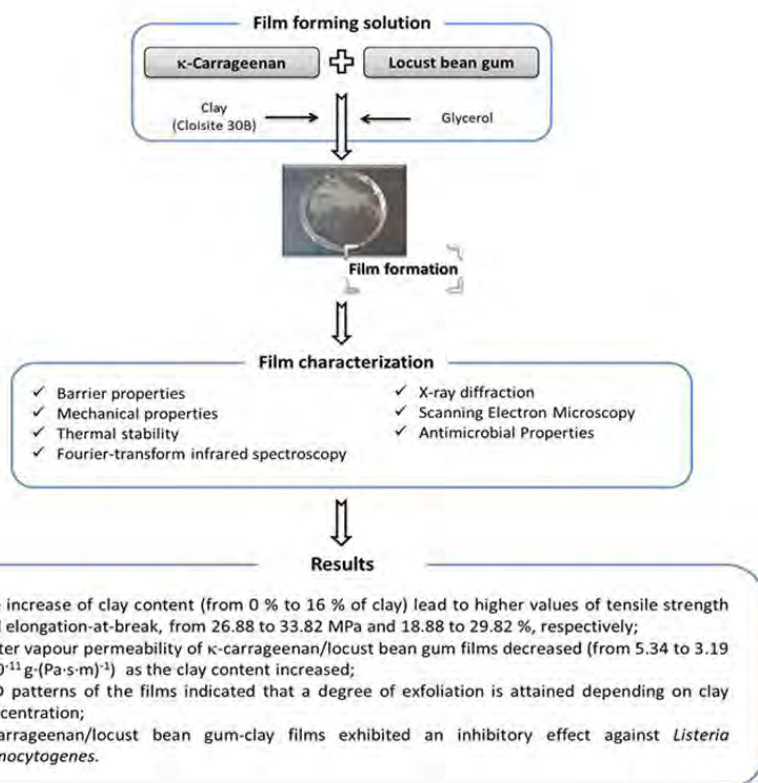
BIOCOMPOSITE FILMS BASED ON κ -CARRAGEENAN/LOCUST BEAN GUM BLENDS AND CLAYS: PHYSICAL AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES

FOOD BIOTECHNOLOGY

Martins, Joana T.¹, Bourbon, Ana I.¹, Pinheiro, Ana C.¹, Souza, Bartolomeu W. S.^{1,2}, Cerqueira, Miguel A.¹ and Vicente, António A.^{1,*}

¹BB – Institute for Biotechnology and Bioengineering, Centre of Biological Engineering, University of Minho, Campus de Gualtar, 4710–057 Braga, Portugal. *avicente@deb.uminho.pt; ²Departamento de Engenharia de Pesca, Universidade Federal do Ceará, Campus do Pici, Fortaleza – Ceará, Brazil

The aims of this work were to evaluate the physical and antimicrobial properties of biodegradable films composed of mixtures of κ -carrageenan (κ -car) and locust bean gum (LBG) when organically modified clay Cloisite 30B (C30B) was dispersed in the biopolymer matrix.



EXPLORING THE GAP BETWEEN DYNAMIC AND CONSTRAINT-BASED MODELS OF METABOLISM

INDUSTRIAL BIOTECHNOLOGY

Daniel Machado¹, Rafael S. Costa¹, Eugénio C. Ferreira¹, Isabel Rocha¹, Bruce Tidor²

¹IBB-Institute for Biotechnology and Bioengineering/Centre of Biological Engineering, University of Minho, Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal; ² Department of Biological Engineering/Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

This work is a contribution to improve the reliability of mathematical models in practical applications in Industrial Biotechnology. This field has been assuming a great relevance recently, as many chemical processes are being replaced by biotechnological ones due to environmental and economic advantages. However, although microbes have the capabilities to produce many industrially important compounds, often the productivities obtained are quite low, requiring the introduction of genetic manipulations to develop profitable industrial processes. As in other engineering fields, this requires the use of models and optimization tools prior to Lab implementation, provided by the disciplines of Systems Biology and Metabolic Engineering. Systems biology provides new approaches for metabolic engineering through the development of models and methods for simulation and optimization of microbial metabolism. Here we explore the relationship between two modelling frameworks in common use namely, dynamic models with kinetic rate laws and constraint-based flux models. We compare and analyse dynamic and constraint-based formulations of the same model of the central carbon metabolism of *Escherichia coli*.

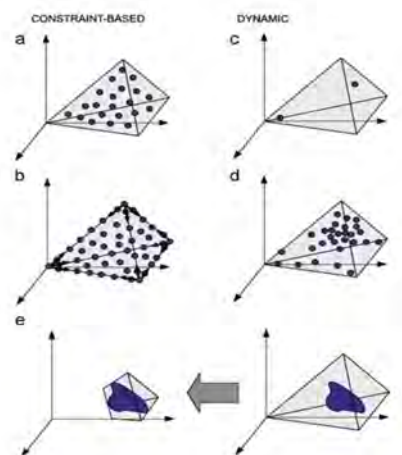


Figure 1 Overview of the methods applied in this work to the constraint-based and the dynamic model. The solution space of the constraint-based model has been sampled by (a) random sampling using a hit-and-run algorithm and (b) geometric sampling using the corners of the flux cone as starting points. The solution space of the dynamic model has been sampled by (c) varying the initial metabolite concentrations and (d) the kinetic parameters. (e) By constraining the kinetic parameters of the dynamic model we can delimit kinetically feasible flux regions and transfer them to the constraint-based model.

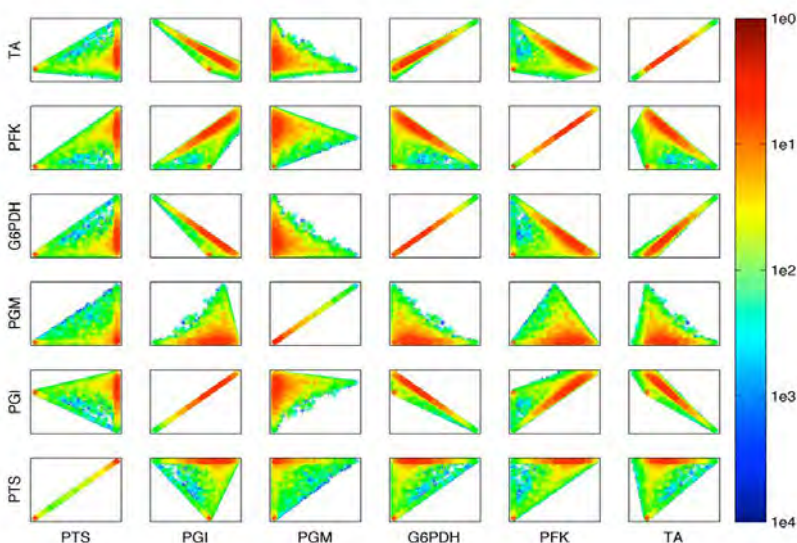


Figure 2 Pairwise projection of the solution space reachable by the dynamic model as a function of the variation, in terms of orders of magnitude, of the kinetic parameter space. The diagonal shows the variation for each flux independently.



MIRRI – *Microbial Resource Research Infrastructure* é um novo projeto (fase preparatória) a 3 anos do 7º Programa Quadro incluído no roteiro para a Estratégia Europeia para as Infraestruturas de Investigação (ESFRI). Este projeto junta os Centros de Recursos Microbiológicos (CRM) Europeus e as suas partes interessadas (os seus clientes, os políticos, os potenciais financiadores e todas as iniciativas envolvendo a investigação microbiana) com o objetivo de facilitar o depósito de material microbiano relevante e melhorar o seu acesso para incrementar a qualidade dos recursos microbiológicos dentro de um quadro legal apropriado e, assim, fortalecer e fomentar a investigação das ciências da vida (www.mirri.org).



Recursos biológicos, como os microrganismos e seus derivados, são o material base essencial para o avanço da biotecnologia, saúde humana e, investigação e desenvolvimento nas ciências da vida. O projeto MIRRI é um projeto transversal e está implicado em quase todos os setores da biotecnologia. Ele permitirá a compreensão do papel da diversidade microbiana nas áreas da fertilização dos solos, na alimentação e agricultura e, ainda, na produção alimentar. Produtos derivados dos microrganismos incluem drogas, antibióticos, biopesticidas, biomassa (*single cell proteins*) e enzimas industriais. Por seu turno, o uso direto dos microrganismos inclui o biocontrole, a produção de biocombustíveis e uso como alimentos. Uma melhor gestão destes recursos levará a um maior número de descobertas em todas as áreas das ciências da vida, incluindo a da saúde.

A Europa tem cerca de 60 coleções de serviços no domínio microbiano em 26 países europeus que estão organizadas sob a égide da ECCO (*European Culture Collections' Organisation*). Em conjunto, estas coleções fornecem acesso a mais de 350.000 estirpes microbianas. Todas estas coleções de serviços são candidatas a aderir a esta infraestrutura. O projeto MIRRI começará a 1 de novembro de 2012 e é constituído por 16 parceiros de 11 países. A coleção de fungos filamentosos Micoteca da Universidade do Minho (MUM, www.micoteca.deb.uminho.pt) é um destes parceiros e também lidera um dos *workpackages* do projeto.

Finalmente, o projeto MIRRI vai-se centrar na governação e estrutura, incluindo aspetos técnicos, legais e financeiros. Irá também fazer a ligação entre a comunidade dos CRM e os seus clientes, políticos e potenciais financiadores. Todas estas atividades serão construí-

das tendo por base: 1) os princípios definidos para as boas práticas pelo Grupo de Trabalho em CRM da OCDE; 2) o conhecimento criado pelos projetos financiados pela UE como o CABRI (www.cabri.org), EBRCN (www.ebrcn.net) e EMbaRC (www.embarc.eu); 3) o Projeto Demonstrativo GBRCN (www.gbrcn.com) que foi financiado pelo Ministério Federal Alemão para a Educação e Investigação (BMBF); e, 4) as atividades científicas voluntárias de redes de coleções como a WFCC (*World Federation of Culture Collections*) e ECCO

MIRRI – Microbial Resource Research Infrastructure is a new FP7 3 years project (preparatory phase) established on the European Strategy Forum for Research Infrastructures (ESFRI) road map which brings together European microbial resource collections (MRC) with stakeholders (their users, policy makers, potential funders and the plethora of microbial research efforts) aiming at facilitating the deposit of important microbial material and improving access to enhanced quality microbial resources in an appropriate legal framework, thus underpinning and driving life sciences research (www.mirri.org).

Biological Resources, such as microorganisms and their derivatives, are the essential raw material for the advancement of biotechnology, human health and research and development in the Life Sciences. MIRRI cross cuts and supports most biotechnological sectors. It will help the understanding of the role of microbial diversity in the area of soil fertility, food and agriculture, needed to develop approaches to improve agricultural and food production. Products derived from microorganisms include drugs, antimicrobials, biopesticides, biomass (single cell proteins) and industrial enzymes. Uses include biocontrol, biofuel production and direct use as food. Better

managed resources will lead to further discovery in all areas of the life sciences including healthcare.

Europe has close to 60 microbial domain service collections in 26 European countries organised in a roof organisation ECCO (European Culture Collections' Organisation). Collectively they provide access to more than 350,000 strains of microorganisms. All these service collections are candidates to join this infrastructure initiative. MIRRI will start at 1st November 2012 and will comprise 16 partners from 11 countries. The fungal culture collection Micoteca da Universidade do Minho (MUM, www.micoteca.deb.uminho.pt) is one of the partners and workpackage leader.

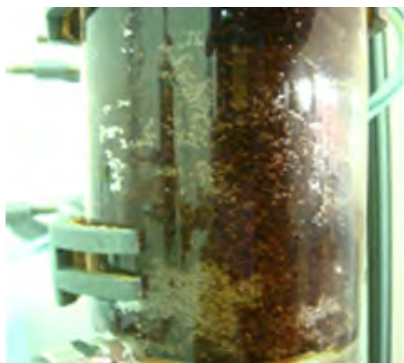
Finally, MIRRI will focus on governance and structure including technical, legal governance and financial issues. It will establish the links between the MRC community, its users, policy makers and potential funders. It will build on: 1) the foundation set by the OECD BRC Task Force providing best practice; 2) EU funded projects such as CABRI (www.cabri.org), EBRCN (www.ebrcn.net) and EMbaRC (www.embarc.eu); 3) the GBRCN (www.gbrcn.com) Demonstration Project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), and 4) voluntary scientifically based collection network activities, such as WFCC (World Federation of Culture Collections) and ECCO.

PARTEX PROJECT

O petróleo é uma fonte essencial de energia e um dos fatores determinantes no desenvolvimento da economia mundial. A sua recuperação inclui uma fase de recuperação primária e uma fase de recuperação secundária, sendo nesta fase necessário estimular a extração do petróleo pela injeção de fluidos para melhorar o seu fluxo. Ao longo da vida útil de um reservatório petrolífero a pressão vai diminuindo e, com a extração das frações mais leves, o petróleo vai ficando mais denso e viscoso o que dificulta a sua mobilidade. No final da fase de recuperação secundária os reservatórios contêm ainda 30–70% do óleo original sendo nessa altura necessário recorrer a técnicas de recuperação avançada. Há várias técnicas de recuperação avançada de petróleo (EOR) sendo as mais usuais a injeção de CO₂ ou de tensioativos para promover a remoção do petróleo aprisionado no reservatório. Uma tecnologia que tem vindo a conhecer um interesse crescente é a recuperação avançada de petróleo por microrganismos (MEOR).

A MEOR recorre ao metabolismo dos microrganismos para a indução de vários efeitos que contribuirão para recuperação de petróleo num reservatório: a produção de biosurfactantes, que terá um efeito análogo à injeção de tensioativos químicos com a vantagem que os biosurfactantes serão produzidos 'in situ' e são menos agressivos ambientalmente; a produção de CO₂ que contribuirá para aumentar a pressão no reservatório e diminuir a viscosidade do óleo; a degradação da fração pesada do óleo, o que contribuirá para a diminuição da viscosidade do óleo; a produção de biomassa, que contribuirá também para o deslocamento do óleo retido nos poros e a alteração das características de molhabilidade da rocha-reservatório; a produção de biopolímeros, que poderá contribuir para colmatar falhas e fechar canais de escoamento preferencial no reservatório.

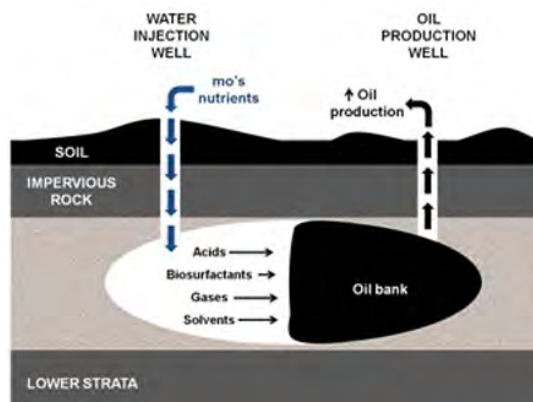
O desenvolvimento de uma comunidade de microrganismos num reservatório petrolífero pode ser conseguido por dois meios: através da injeção de um inóculo de um consórcio de microrganismos no reservatório que irão aí desenvolver determinados mecanismos de atuação para os quais foram preparados; ou através da estimulação da microfauna existente no reservatório pela injeção dos nutrientes adequados para incentivar determinadas vias metabólicas que desenvolvam a produção ou o comportamento desejado para a recuperação avançada do petróleo. Pretende-se com este projeto desenvolver tecnologia que permita a aplicação de MEOR a reservatórios de petróleo. Neste projeto seguir-se-ão duas abordagens alternativas: 1 – Identificar estirpes de microrganismos que sejam produtoras de biosurfactantes e ativas na degradação de frações pesadas de petróleo que possam ser injetadas em reservatórios petrolíferos para promover MEOR. 2 – Promover análises de amostras de petróleo e água dos reservatórios em estudo que permitam a identificação



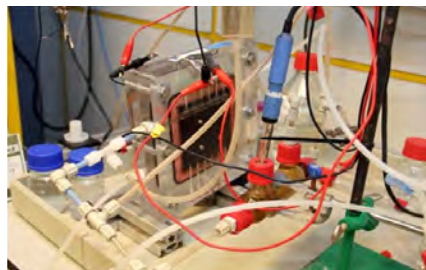
da microfauna presente com vista à avaliação da potencialidade de, através da sua estimulação, se obter resultados de recuperação avançada de petróleo.

Oil is an essential source of energy and one of the main factors driving the economic development of the World. Its recovery comprises a primary phase, which produces oil and gas using the natural pressure drive of the reservoir; and a secondary phase, which involves stimulating the oil wells by the injection of fluids to improve the flow of oil and gas to the well-head. While primary recovery produces 5–10% of the original oil in place, recovery efficiencies in the secondary stage range from 10% to 40%. Therefore, crude oil remaining in the reservoirs after conventional oil recovery operations makes up to two-thirds of the total oil reserves, this requiring the implementation of techniques to increase oil recovery. Microbial Enhanced Oil Recovery (MEOR) is an important tertiary oil recovery technology that represents a cost-effective and eco-friendly alternative to Chemical Enhanced Oil Recovery (CEOR). In MEOR, selected microbial strains are used to synthesize compounds analogous to those used in CEOR processes to increase the recovery of oil from depleted and marginal reservoirs, thereby extending their life. MEOR is a less expensive process when compared with

CEOR because microorganisms can synthesize useful products by fermenting low-cost substrates or raw materials. Furthermore, microbial products are biodegradable and have low toxicity. Biosurfactant MEOR represents one of the most promising methods to recover a substantial proportion of the residual oil from mature oil fields. There are two main strategies that can be adopted for the use of biosurfactants in enhanced oil recovery. Biosurfactants can be produced ex situ and subsequently injected into the reservoir; or they can be produced in situ by indigenous or injected microorganisms, stimulated by the addition of selected nutrients into the well. The first approach is expensive due to the capital required for bioreactor operation, product purification and introduction into oil-containing rocks. The second option is more favourable from an economic point of view, but requires the use of microorganisms capable of producing sufficient amounts of biosurfactant within the reservoir. This project aims at: 1 – To identify microbial strains that are efficient biosurfactant producers and have the ability to degrade heavy oil fractions, which can be injected in oil wells to promote MEOR. 2 – To identify the microbial cultures from oil wells and water in the reservoirs in order to evaluate its stimulation for MEOR application.



VALUE FROM URINE PROJECT



A recuperação bio-eletroquimicamente assistida de recursos valiosos da urina (projeto ValueFromUrine) vai desenvolver, otimizar e avaliar um sistema bio-eletroquímico inovador que permite a recuperação de fósforo (P), amoníaco (NH₃) e energia elétrica (E) ou hidrogénio a partir da urina. O princípio inovador baseia-se na oxidação biológica de compostos orgânicos (presentes na urina) no ânodo de uma célula bio elétrica que promove o transporte do ião amônio através de uma membrana, permitindo a recuperação de NH₃ e a produção de alcalinidade (que pode ser utilizada para a precipitação de sais de P). Banheiros e mictórios que recolhem urina separadamente são cada vez mais usados em edifícios de serviços públicos recém-construídos ou durante a reconstrução de edifícios antigos. Ao contrário das tecnologias existentes, a tecnologia ValueFromUrine não só têm o potencial para recuperar mais de 95% do P e NH₃ a partir da urina, mas também para a produção de produtos químicos (NaOH, KOH) e de energia. O consórcio ValueFromUrine é composto por universidades, PMEs e parceiros da indústria, com competência em eletroquímica, tecnologia de membrana, microbiologia, micro-poluentes e tratamento de águas residuais descentralizado. Além disso, todos os parceiros comerciais têm experiência na validação de novas tecnologias.

The bio-electrochemically-assisted recovery of valuable resources from urine (ValueFromUrine) project will develop, optimize and evaluate an innovative bio-electrochemical system that allows the recovery of phosphorus (P), ammonia (NH₃) and electricity (E) or hydrogen from urine. The innovative principle is that biological oxidation of organics (present in urine) at a bio-anode drives both the transport of ammonium over a membrane (which allows the recovery of NH₃) and the production of alkalinity (which can be utilized for the precipitation of P-salts). Toilets and urinals that collect urine separately from other wastewater streams are increasingly being installed in newly constructed utility buildings or during renovation of old buildings. Unlike any state-of-the-art technology, the ValueFromUrine technology not only has the potential to recover over 95% of the P and NH₃ from urine, but also to produce chemicals (NaOH, KOH) and energy. The ValueFromUrine con-

sortium is made up of complementary knowledge institutes, SMEs and industry partners, each of them leading in one or more relevant fields (electro chemistry, membrane technology, microbiology, micro-pollutants and decentralized wastewater treatment). Moreover, all commercial partners have experience in the validation of new technologies. The participating SMEs have a key function in the consortium, which is reflected by the fact that 41% of the requested funding will go to the SMEs for research and technology development.

KACELLE PROJECT

O objetivo deste projeto é desenvolver a tecnologia Inbicon de produção de bio-etanol de segunda geração a nível comercial, tornando a tecnologia atraente para os investidores em 4-5 anos. A tecnologia foi desenvolvida em etapas (também, em parte, financiada pela UE) tendo conduzido à construção de uma unidade industrial em Kalundborg, na Dinamarca. A fábrica está já em operação e irá produzir 5 milhões de litros de etanol por ano. Mais de 10 anos de desenvolvimento resultaram num processo robusto capaz de produzir quantidades substanciais de etanol a partir de biomassa. Com o projeto Kacelle pretende-se reduzir os custos de produção, tornando o processo exequível. Nesta proposta, pretende-se demonstrar o funcionamento industrial processando 4 t/h de biomassa em escala industrial e otimizar a planta para reduzir os custos de produção de etanol através da melhoria da capacidade da fábrica, da redução do consumo de energia e balanço de água, adicionando uma etapa de fermentação para açúcares C5 e reciclando as enzimas no processo.

Em última análise, pretende-se melhorar a capacidade da fábrica, atingindo uma capacidade de processamento de 8-10 t/h, a funcionar em modo contínuo. Espera-se que isso resulte num significativo custo de corte de despesas de produção de etanol. O etanol produzido será caracterizado e testado no motor de ensaio e equipamentos em carros de frota,

cobrindo assim a cadeia de valor desde a entrada de palha, a produção de etanol e finalmente os utilizadores finais, nos carros. O processo será avaliado a partir de uma perspetiva ambiental através da análise de LCA e os resultados serão publicados para fins científicos e para a expansão do uso da tecnologia a utilizar para futuros parceiros de negócios. A equipa de parceiros do projeto são aqueles que têm um papel relevante na demonstração desta cadeia de valor, um centro de pesquisa e universidades com competências em áreas-chave.

The aim of this project is to bring the patented Inbicon Core technology for 2nd generation bio-ethanol production from a pre-commercial to a full commercial level, making the technology available in the market and attractive to investors in 4-5 years. The technology was developed in steps (also partly EU funded) and now a 4 t/hr biomass to ethanol plant is being built in Kalundborg in Denmark. The plant is already in operation and will produce 5 million litres of ethanol annually. More than 10 years of development has brought about a robust process capable of producing substantial quantities of ethanol from biomass. The next necessary step is to reduce the production costs, thus making the process feasible. The aim of the Kacelle project is to demonstrate the 4 t/hr at industrial scale and optimise the plant to lower the production costs for ethanol through: improving the capacity of the plant, reducing the energy consumption and water balance, adding a fermentation step for C5 sugars and recycle the enzymes in the process.

Ultimately we will improve the capacity of the plant to become a 8-10 t/hr plant by developing the process from being partly continuous to operate in a truly commercial continuous mode. We expect this to result in a significant cost-cut in ethanol production expenses. The ethanol produced will be characterized and tested in engine test-rigs and in car-fleet, thus covering the whole value chain from the straw entrance to the gate of the ethanol plant production to end-users in cars. The process will be assessed from an environmental perspective through LCA analysis and results will be published for scientific purpose and for expanding the use of the technology to benefit of future business partners. The partners in this project are those who have a relevant business role in the demonstration of this value chain, a research centre and universities with competences in key areas.

O NÚMERO DE PATENTES REGISTRADAS POR INVESTIGADORES DO CEB TEM VINDO A AUMENTAR NOS ÚLTIMOS ANOS. VÁRIAS PATENTES FORAM CONCEDIDAS E DESTACAM-SE ALGUMAS EM FASE DE EXPLORAÇÃO COMERCIAL, NOMEADAMENTE:

THE NUMBER OF PATENTS REGISTERED BY INVESTIGATORS OF THE CEB HAS BEEN INCREASING IN RECENT YEARS. SEVERAL PATENTS HAVE BEEN GRANTED AND WE HIGHLIGHT SOME THAT ARE IN STAGE OF COMMERCIAL EXPLOITATION:

"NOVEL ANAEROBIC REACTOR FOR THE REMOVAL OF LONG CHAIN FATTY ACIDS FROM FAT CONTAINING WASTEWATER"
"NOVEL ANAEROBIC REACTOR FOR THE REMOVAL OF LONG CHAIN FATTY ACIDS FROM FAT CONTAINING WASTEWATER"
"(WO/2007/058557).

O direito de comercialização foi adquirido à Universidade do Minho pela empresa Ambisys SA que construiu a primeira unidade industrial deste novo reator anaeróbio na nova fábrica da empresa de conservas "A Poveira".

The right of marketing was acquired to the University of Minho by the company Ambisys SA which built the first industrial scale plant of this new anaerobic reactor. This full scale plant is installed at the new factory of the fish canning industry "A Poveira".



Figures a); b)

Reactor IASB – 1ª referência à escala industrial (a) e unidade piloto (b)

Reactor IASB – 1ª Industrial reference (a) and pilot plant (b)

A Ambisys é ainda detentora, em parceria com a UMinho, da patente EP2394966-Apparatus para a retenção de (bio)sólidos e método para tratamento de material residual utilizando o equipamento mencionado (sludge lift separator – SLS). Uma instalação piloto esteve em atividade durante seis meses na LIPOR.

Ambisys is also holding the patent EP2394966 – Apparatus for the retention of (Bio) Solids and a method for the treatment of the waste material using aforementioned apparatus (SLS – Sludge Lift Separator) in partnership with Uminho.



Figures 1

Reator SLS – Instalação Piloto testada na Lipor em 2011. Co-digestão da fração orgânica dos resíduos sólidos municipais com lamas de ETAR.

SLS reactor – Pilot plant installed at Lipor (2011). Co-digestion of the organic fraction of municipal solid waste and FOG (fat oil and grease) sludge.

"SONDA DE ÁCIDO PÉPTIDO NUCLEICO (PNA), ESTOJO E MÉTODO PARA DETEÇÃO ESPECÍFICA DE HELICOBACTER PYLORI E RESPECTIVAS APLICAÇÕES"
"PEPTIDE NUCLEIC ACID PROBES (PNA), AND CASE METHOD FOR DETECTION OF SPECIFIC HELICOBACTER PYLORI AND THEIR APPLICATIONS"

A patente da autoria da Universidade do Minho, IPATIMUP e University of Southampton está a ser explorada comercialmente pela empresa Biomode.



Figure 1 Biomode

Investigadores do Centro de Engenharia Biológica (CEB), juntamente com investigadores da Universidade Católica de Leuven, patentearam uma enzima capaz de degradar a parede de bactérias, matando-as em poucos segundos. Esta enzima, designada por endolisina, foi obtida a partir do genoma de um vírus que mata bactérias e foi geneticamente modificada para ter a capacidade de penetrar a membrana externa de bactérias gram negativas. Esta invenção pode constituir um grande avanço para o controlo de doenças infecciosas, nomeadamente causadas por bactérias resistentes a antibióticos. A patente está agora a ser explorada pela empresa Alemã Lisando.

The patent authored by University of Minho, IPATIMUP University of Southampton, is being commercially exploited by the company Biomode

Researchers from the CEB and Catholic University of Leuven disclosed a novel enzyme capable of degrading bacterial cell walls, killing bacteria in a few seconds. This enzyme, which belongs to the group of endolysins, was obtained from the genome of a bacterial virus and was genetically modified to be able to penetrate the external membrane of gram negative bacteria. This invention can bring major advances for the control of infectious diseases particularly those caused by antibiotic resistant bacteria. The patent is now being explored by the German company Lisando.



Figure 1 Fagus

OUTRAS PATENTES REGISTRADAS ESTÃO EM FASE DE NEGOCIAÇÃO PARA EXPLORAÇÃO COMERCIAL:

OTHER PATENTS ARE CURRENTLY REGISTERED. NEGOTIATIONS ARE IN COURSE FOR COMMERCIAL EXPLOITATION:

“HIDROGEL DE DEXTRINO PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS”

(W02011070529).

“DEXTRIN HYDRGEL FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS”

(W02011070529)

Protege a invenção que consiste em formulação de hidrogéis de dextrino oxidado reticulado com dihidrazida do ácido adipico, podendo incluir na sua formulação polissacarídeos, proteínas, nanogéis, granulados bioativos osteogénicos ou células para regeneração de tecidos e libertação controlada de agentes bioativos. Estes hidrogéis podem ser injetáveis, têm elevada biocompatibilidade, são biodegradáveis e têm aplicação em medicina regenerativa como veículo de materiais granulados e células, funcionando simultaneamente como sistema de libertação controlada de fármacos.

Solution for Algae-Phosphorus Interaction Rupture (Pedido Provisório de Patente PPP-A2012/1000028 944), efectuado em co-autoria com ION-Business and Environmental Consulting.

Biosorption System Produced from Biofilms Supported on Faujasite (Fau) Zeolite, Process Obtaining it and its usage for Removal of Hexavalent Chromium (Cr (Vi)) W02007020588

Híbrido nanocompósito para remediação de meios aquáticos e respetivo método de produção – Patente Nacional nº 105441; Patente Internacional PCT/PT 2011/000044.

Solution for Algae-Phosphorus Interaction Rupture (Pedido Provisório de Patente PPP-A2012/1000028 944), efetuado em co-autoria com ION-Business and Environmental Consulting.

Biosorption System Produced from Biofilms Supported on Faujasite (Fau) Zeolite, Process Obtaining it and its usage for Removal of Hexavalent Chromium (Cr (Vi)) W02007020588.

The invention consists of a hydrogel formulation of oxidized dextrin reticulated with adipic acid dihydrazide, which may embody polysaccharides, proteins, nanogels, granular materials, bioactive molecules and cells for tissue regeneration and controlled drug delivery. This hydrogel can be injectable, highly biocompatible and biodegradable, is suitable for tissue regenerative applications, performing simultaneously as controlled drug delivery system.

Hybrid nanocomposite for remediation of aquatic environments and respective production method – National Patent nº 105441; International Patent PCT/PT 2011/000044.



A **Ambisys, S.A.** é uma empresa de BIO/TECNOLOGIA AMBIENTAL que desenvolve tecnologia anaeróbia para tratamento anaeróbio de efluentes e resíduos. Tem capacidade técnica para conceber, projetar e realizar o arranque e acompanhamento de processos de tratamento de água, efluentes e resíduos orgânicos. Em colaboração estreita com os seus clientes, a Ambisys fornece, para cada problema específico, a solução mais efetiva, nas dimensões económica, energética e ambiental. Tem atuação em mercados internacionais tais como Holanda, Moçambique e Angola.

A Ambisys foi criada em Maio de 2007. Sendo uma empresa start-up da UMinho, a Ambisys é um veículo de transferência de tecnologia Universidade-Empresa e que simultaneamente dá resposta a necessidades do mercado nas suas áreas de intervenção especializada.

Ambisys SA is a company of Environmental Bio/Technology that develops anaerobic waste and wastewater treatment technology and offers a whole pallet of services to its customers including start-up, operation, and management, of water, waste and wastewater treatment plants. In close collaboration with its customers, Ambisys provides, for each specific problem, the most effective solution considering the economic, environmental and energy dimensions. Ambisys operates in international markets such as the Netherlands, Mozambique and Angola.

Ambisys was created in May 2007. As a start-up company of the UMinho, the Ambisys is a vehicle of technology transfer between the University and the market.



BioMode – Biomolecular Determinação SA, fundada em 2010, é uma empresa criada com base numa tecnologia proprietária desenvolvida na Universidade do Minho. A BioMode tem por objetivo o desenvolvimento e comercialização de testes de diagnóstico genético, com base numa técnica inovadora com aplicações muito diversificadas. É particularmente focada no desenvolvimento de métodos moleculares para deteção e identificação rápida de microrganismos. O primeiro produto, kit Probe4Pylori – em fase de certificação, permite a deteção de *Helicobacter pylori*. Esta bactéria encontra-se presente em cerca de metade da população humana e está associada a várias doenças gástricas. Este kit baseia-se na tecnologia emergente PNA-FISH e permite não só a identificação de *H. pylori*, mas também do seu perfil

de resistência aos antibióticos, fornecendo informações valiosas para a decisão terapêutica.

*BioMode – Biomolecular Determination SA, founded in 2010, is based on a proprietary technology developed in the University of Minho. BioMode is a genetic diagnosis test company with a strong product development based on a novel technique and proprietary applications. It is particularly focused in developing rapid, molecular-based methods for the identification of microorganisms. The project aims at the commercialization of diagnosis kits. The first product allows the detection of *Helicobacter pylori*, a bacterium present in around half of the human population and associated to several gastric diseases in a significant part of it. This kit, entitled Probe4Pylori, is based on the emergent technology PNA-FISH and will allow the identification of not only *H. pylori* but also of relevant antibiotic-resistant strains, providing valuable information for therapeutic decisions.*



A **Biotempo** é uma empresa de conhecimento em Biotecnologia, com uma forte ligação entre o meio académico e industrial, promovendo, desta forma, a interação entre três pilares fulcrais: a indústria, a sociedade e a biotecnologia. Fundada em 2002 como uma Spinoff da Universidade do Minho, a Biotempo pretende desenvolver tecnologias que acrescentem valor à indústria alimentar, tais como novas tecnologias fermentativas que permitam a produção de novos ingredientes para alimentos funcionais. Dotada de recursos humanos altamente qualificados em engenharia química e biológica e nutrição, a BIOTEMPO assume o compromisso de se estabelecer como uma referência internacional ao nível da biotecnologia, desenvolver processos e produtos de alto valor acrescentado e oferecer serviços especializados na área da consultoria técnica.

Biotempo – Biotechnology Consulting, Lda. is a technology based firm that was created in 2002 as a result of a spin-off from University of Minho. Its activity is based on consulting services and on the promotion of R&D activities. Currently, BIOTEMPO participates in several R&D projects, some of them in consortium with industries and national universities and/or research centers. In its Food and Pharmaceutical Biotechnology Unit, BIOTEMPO has been focused on the development of new technologies for the production of ingredients for functional foods, and has elected this area as strategy for the firm's development.



A **Castro, Pinto & Costa, Lda.** (CPC) foi fundada em 2000 e tem vindo a consolidar e expandir as suas atividades. A empresa possui cinco áreas estratégicas de negócio, a saber: Consultoria/auditorias, Formação Profissional, Investigação e Desenvolvimento, Laboratório de análises e Comercialização de produtos. O fator de diferenciação é a forte ligação com o meio académico, o que permite o conhecimento e aquisição de competências nas novas tecnologias e produtos, garantindo uma constante atualização de conhecimentos. O seu KNOW-HOW na área técnica, proveniente de uma larga experiência na área de engenharia/consultoria e da capacidade de networking, permite atingir elevados padrões de excelência quer nos serviços prestados quer nos produtos comercializados.

Castro, Pinto & Costa, Lda. (CPC) was founded in 2000 (one of the first Spin-off's from the University of Minho), and has been expanding and consolidating its activities. Nowadays the company counts on 5 strategic business areas, namely: Consulting/Auditing, Training, Research and Development, Laboratory of Foodstuffs and Water Analysis, and Products selling and trading. The differentiation is the continuous acquisition/updating of competences in new technologies and/or products development which is possible due to the permanent liaison with Universities and R&D institutes. The company's technical KNOW-HOW in the Consulting/Engineering and also the networking capacity makes it possible to achieve the Excellence Standards in the services provided and also in the products traded.



A **Fermentum®** é uma empresa que oferece soluções de engenharia no ramo industrial de processos de fermentação, nomeadamente para a indústria vitivinícola, panificadora e cervejeira. Com origem em 2011, a Fermentum® está sediada em Vila Verde – Braga e conta com a parceria do CEB, essencial na partilha de conhecimento e experiência em bioprocessos industriais, facilitando o desenvolvimento de novos produtos e processos. A Fermentum® encontra-se atualmente a implementar o projeto de negócio “Cerveja Artesanal do Minho”, que visa a introdução no mercado de cervejas premium produzidas pelo método artesanal.

Neste projeto, a fábrica de cerveja será implementada num espaço rural único, denominado Ecomuseu Engenheiros de Água, um moinho de água com 150 anos de história.

Fermentum® is a company that provides engineering solutions in the industrial fermentation field, namely for the wine, bakery and brewing industries. Fermentum® was originated in 2011, is headquartered in Vila Verde – Braga and collaborates with the CEB, which is essential for sharing knowledge and experience in industrial bioprocesses, facilitating the development of new products and processes. Fermentum® is currently implementing the business project “Cerveja Artesanal do Minho” (Minho’s craft beer) which aims at developing and producing premium craft beers. In this project, the brewery will be implemented in unique rural area, called Ecomuseum of Water Devices, which is a water mill with 150 years of history.



MycoTec é uma empresa de base biotecnológica sediada no SpinPark, no Norte de Portugal. O seu foco são os fungos. Estes microrganismos têm numerosas aplicações na indústria farmacêutica (por exemplo, penicilina), na produção de ácidos orgânicos (por exemplo, o ácido cítrico) e na produção de enzimas industriais (ex.: amilase). Estes são também importantes na biodeterioração de alimentos, de produtos de madeira, de artefactos museológicos, de água potável, de habitações e em muitas outras áreas. Alguns fungos filamentosos produzem substâncias tóxicas em alimentos que necessitam de ser controladas. Além disso, eles estão cada vez mais envolvidos em doenças humanas.

A missão da MycoTec é fornecer conhecimentos, informações, serviços e treino especializado em micologia, a nível internacional, nos seguintes temas: (i) Identificação polifásica e caracterização dos fungos, incluindo morfologia, perfil bioquímico, biologia molecular e técnicas espectrais (MALDI-TOF ICMS e FT-IR); (ii) Isolamento de fungos de amostras alimentares, ambientais e clínicas; (iii) Micotoxinas; (iv) Fornecimentos de estirpes fúngicas para o ensino e a investigação; (v) Gestão e conservação de estirpes fúngicas; (vi) Edição de livros científicos; (vi) Promoção de reuniões nacionais e internacionais na área da biotecnologia, das ciências da saúde e da educação; (vii) Avaliação ‘in-loco’ de problemas envolvendo a micologia.

MycoTec is a Biotechnology company based at SpinPark in the North of Portugal. The focus of MycoTec is fungi. These organisms have numerous applications

in pharmaceutical (e.g. penicillin), organic acid (e.g. citric acid) and industrial enzyme (e.g. amylase) production. They are important in biodeterioration of food, wood products, museum artefacts, drinking water, mouldy homes and many other areas. Fungi produce mycotoxins in food which are dangerous and need to be quantified. Further, they are involved increasingly in human diseases. The MycoTec Mission statement is to provide expertise, information, services and training in mycology, at the highest international levels, in the following themes: (i) Polyphasic identification and characterisation of fungi, including morphology, biochemical, molecular biology and spectral techniques (MALDI-TOF ICMS and FT-IR); (ii) Isolation of fungi from food, clinical and environmental samples; (iii) Mycotoxins; (iv) Supply of fungi for teaching and research; (v) Preservation and management of fungi; (vi) Edition of scientific books; (vi) Promotion of national and international meetings in biotechnology, health sciences and education; (vii) “On-site” assessments of fungal.



A **SilicoLife** é uma empresa dedicada ao desenvolvimento de soluções computacionais para o setor da Biotecnologia Industrial, uma área em franco crescimento na atualidade.

A SilicoLife possui uma equipa com experiência e reputação internacional em Bioinformática e Biologia de Sistemas, capaz de desenvolver serviços especializados em áreas a maioria das vezes ausentes das indústrias biotecnológicas. A SilicoLife desenvolve modelos celulares, algoritmos inovadores e software profissional que permitem efetuar o desenho de estirpes microbianas e a otimização de bioprocessos, permitindo a aceleração das atividades de I&D e encurtando o tempo para o mercado de novos produtos de base biotecnológica.

SilicoLife is a company devoted to create computational solutions for the fast growing industrial Biotechnology market. It benefits from the expertise and international exposure of the team in the fields of Bioinformatics and Systems Biology, to provide highly specialized services, in an area most of the times absent in biotech companies. SilicoLife provides dedicated models, robust algorithms and user-friendly software tools to accelerate strain design and bioprocess optimization, therefore accelerating R&D efforts and shortening the time to market of new biotechnology-based products.



A **Simbiente – Engenharia e Gestão Ambiental** (www.simbiente.com) é uma empresa vocacionada para atividades de investigação, desenvolvimento, inovação e serviços nas áreas de Engenharia do Ambiente e Biotecnologia. As atividades da Simbiente estruturam-se em quatro áreas principais: (i) Sustentabilidade e Planeamento Estratégico (Gestão de Recursos Hídricos, Gestão Marinha e Costeira, Ordenamento e Desenvolvimento do Território, Gestão de Resíduos, Avaliação Ambiental Estratégica); (ii) Tecnologias Ambientais e Energéticas (Valorização de Águas Residuais e de Resíduos, Bioenergias, Investigação e Desenvolvimento Tecnológico); (iii) Gestão e Valorização de Ecossistemas (Avaliação de Serviços de Ecossistemas, Valorização de Recursos Naturais, Reabilitação/Recuperação de Ecossistemas Fluviais, Marinheiros e Costeiros); (iv) Formação e Comunicação Ambiental (Formação Técnica Avançada, Sistemas de Informação Ambiental e de Apoio à Decisão, Comunicação Estratégica e Participação Pública). A Simbiente está sediada no Avepark – Parque de Ciência e Tecnologia (Guimarães, Portugal) e partilha o corpo técnico, os projetos e a experiência com a Simbiente Açores (sediada em Ponta Delgada, Portugal) e com a Simbiente Chile (sediada em Valparaíso, Chile), tendo disponível uma equipa altamente qualificada de técnicos graduados e pós-graduados nas áreas da Engenharia (Ambiental, Biológica, Bioquímica, Geológica), da Biologia, da Microbiologia, da Geografia e da Geologia.

Simbiente – Environmental Engineering and Management (www.simbiente.com) is a technological company, focused on research, development, innovation and services related to Environmental Engineering and Biotechnology areas. The company's products and services are distributed among four fields of work: (i) Sustainability and Strategic Planning (Integrated Water Management, Sea and Coastal Management, Land Management and Development, Waste Management, Strategic Environmental Assessment); (ii) Environmental and Energy Technologies (Wastewater and Waste Valorisation, Bioenergies, Research and Technological Development); (iii) Ecosystems Management and Valorisation (Ecosystem Services Assessment, Natural Resources Valorisation, Fluvial, Coastal and Maritime Ecosystems Rehabilitation/Recovery); (iv) Environmental Training and Communication (Advanced Training, Environmental Information and Decision Support Systems, Strategic Communication and Public Participation). Simbiente is located in Avepark – Park of Science and Technology (Guimarães, Portugal) and shares the staff, projects and experience with Simbiente Açores (located in Ponta Delgada, Azores) and Simbiente Chile (located in Valparaíso, Chile), in a total of 17 multidisciplinary

professionals, including engineers (environmental, geological, biological, biochemical), biologists, microbiologists, geographers and geologists.

.....



Vinalia – Soluções de Biotecnologia para a Vitivinicultura e uma Spin-off académica da Universidade do Minho e interlocutor pluridisciplinar em I&D para o sector empresarial vitivinícola. A ligação da Vinalia à Universidade do Minho através do seu estatuto de Spin-Off representa: interlocução direta com projetos de investigação personalizados e dirigidos ao cliente, apoio de mentores científicos – professores e investigadores da UM, disponibilização de know-how científico e tecnológico. Qualidade e Inovação e investigação e Desenvolvimento no setor vinícola são os grandes vetores de atuação desta empresa.

Vinalia – Biotechnology Solutions for Viticulture and Enology is a spin-off venture of the University of Minho and a R&D knowledge interface between the University and the Wine Industry. The relationship between Vinalia and the University of Minho, due to its status as a Spin-off, results in R&D knowledge interface projects adjusted to the customers' needs, mentor's/sponsor's support – professors and researchers from the University of Minho, and access to scientific and technological know-how. Quality and Innovation and Research and Development are the most important concepts for this company.

.....

SEED OF SCIENCE

Engenharia e Tecnologias distinguiu José Teixeira, Investigador da Universidade do Minho pelo seu trabalho com “embalagens comestíveis e inteligentes”. José Teixeira é coordenador nacional do projeto internacional << Nanopacksafer >> que desenvolve embalagens alimentares inteligentes com propriedades antimicrobianas, mecânicas e térmicas, através de nano-revestimentos edíveis, filmes não-edíveis e nano-partículas.

“Seed of Science” Engineering and Technologies distinguished José Teixeira, researcher from the Centre of Biological Engineering of the University of Minho for his work with “smart and edible packaging”. Jose Teixeira is the national coordinator of the international project “Nanopacksafer” that develops intelligent food packaging with antimicrobial, thermal and mechanical properties, through edible nano-coatings, non-edible films and nano-particles.

PLÁSTICO AMIGO DO AMBIENTE PARA REGENERAÇÃO DE MEIOS AQUÁTICOS E RECUPERAÇÃO DO FÓSFORO

Este projeto venceu na categoria “Recursos Naturais & Alimentação”. A investigação premiada envolve o Centro de Engenharia Biológica e o Instituto de Polímeros e Compósitos, ambos da UMinho. Partiu do doutoramento de Manuel de Oliveira, sob orientação das professoras Ana Vera Machado (IPC) e Regina Nogueira (CEB).



Figura1 Manuel de Oliveira recebendo o Prémio da categoria Recursos Naturais & Alimentação./Manuel de Oliveira receiving the BES innovation Award 2012 in the category of Natural Resources and Food.

The project “environmentally friendly plastic for regeneration of aquatic environments and recovery of phosphorus,” won the BES innovation award 2012, in the category “Food & Natural Resources.” The winning research involves the Centre of Biological Engineering (CB) and the Institute for Polymers and Composites (IPC), both from UMinho and resulted from the PhD of

Manuel de Oliveira, under the guidance of the Professors Ana Vera Machado (IPC) and Regina Nogueira (CEB).

SILICOLIFE

A SilicoLife, uma spin-off do programa MIT Portugal Bioengenharia, foi a vencedora do concurso “Atrave-te 2010”, destinado a premiar o empreendedorismo e novas ideias por estudantes e recém formados. O prémio de 30 000 € foi financiado pela Caixa Geral de Depósitos.

SilicoLife a spin-off of MIT-Portugal Bioengineering programme won the award “Atrave-te 2010”. This award distinguishes new ideas from young entrepreneurs. The award, 30 000 € was funded by Caixa Geral dos Depósitos.

EXPLORING THE GAP BETWEEN DYNAMIC AND CONSTRAINT-BASED MODELS OF METABOLISM

O trabalho “Exploring the gap between dynamic and constraint-based models of metabolism” de Machado, D., Costa, R.S., Ferreira, E.C., Rocha, I., Tidor, B. vence prémio de melhor Poster no 5th Annual Workshop on the Business-Government Interface: Systems and Synthetic Biology, Braga, 6 de Junho de 2011.



Figura2 Prof. Stan Finkelstein do MIT entrega certificado do prémio a Daniel Machado /Prof Stan Finkelstein from MIT gives the award to Daniel Machado

The work “Exploring the gap between dynamic and constraint-based models of metabolism” de Machado, D., Costa, R.S., Ferreira, E.C., Rocha, I., Tidor, B. vence prémio “Best Poster Award” no 5th Annual Workshop on the Business-Government Interface: Systems and Synthetic Biology.

MELHOR POSTER NO II INTERNATIONAL CONFERENCE ON VIRUSES AND MICROBES
BEST POSTER AWARD AT THE II INTERNATIONAL CONFERENCE ON VIRUSES AND MICROBES

O trabalho “Efficacy of phage-antibiotic combination therapy for the control of *P. aeruginosa* biofilms in vitro” de C. Rodrigues, P. Pires, S. Sillankorva, e J. Azeredo recebeu o prémio de melhor poster no “II International Conference on Viruses and Microbes”, realizado em Bruxelas entre 16 e 20 de Julho de 2012.



*The work “Efficacy of phage-antibiotic combination therapy for the control of *P. aeruginosa* biofilms in vitro” by C. Rodrigues, P. Pires, S. Sillankorva, J. Azeredo received the best poster award at the “II International Conference on Viruses and Microbes”, held in Brussels the 16–20 July, 2012.*

DOUTORAMENTO HONORIS CAUSA PELA UNIVERSITATEA TEHNICĂ “GH. ASACHI”
HONORARY DOCTORATE BY UNIVERSITATEA TEHNICĂ “GH. ASACHI”

Madalena Alves, Professora Associada do Departamento de Engenharia Biológica, foi distinguida com Doutoramento Honoris Causa pela Universitatea Tehnică “Gh. Asachi”, em cerimónia realizada a 14 de Setembro de 2009, em Iași, Roménia.



Madalena Alves, Associate Professor, Department of Biological Engineering, was awarded Honorary Doctorate by Universitatea Tehnică “Gh. Asachi” in a ceremony held on 14 September 2009 in Iași, Romania.

> Novos livros editados por membros do CEB/New books edited by CEB staff members

A NewBacterial Nano Cellulose: a sophisticated multi-functional material (Miguel Gama Paul Gatenholm, Dieter Klemm (Eds) CRC press/ Taylor and Francis Group, USA

> Biofilmes – Na saúde, no ambiente, na indústria (Azevedo, N.F.; Cerca, N.) Publindústria, 978-972-8953-93-5, Porto, 1-396, 2012

A new book entitled Molecular Biology of Food and Water Borne Mycotoxigenic and Mycotic Fungi, edited by Dr Russell Paterson will be published by CRC Press/ Taylor and Francis Group, USA. It will contain approximately 25 chapters covering all human pathogenic fungi from food and water. Some of the chapters will be written by staff members.

A new book entitled Management of Microbial Resources in the Environment, edited by Abdul Malik, Elisabeth Grohmann and Madalena Alves will be published by Springer USA. It will contain 19 chapters.

> O Centro de Engenharia Biológica desenvolveu uma embalagem comestível, na área da nanotecnologia. A ideia é aumentar a qualidade dos alimentos, com produtos mais naturais e saudáveis, evitando os efeitos do plástico. *falta texto ingles*

> Uma investigadora da Universidade do Minho está envolvida na criação de um produto inovador capaz de combater a loque americana, uma doença bacteriana que atinge as abelhas e provoca prejuízos económicos "consideráveis" no setor da apicultura. A solução inovadora "evitará destruição de colmeias e favorecerá a exportação de mel e afins". A atividade dos 17 mil produtores de mel do país rendeu em 2011 cerca de 100 milhões de euros. A loque americana obriga a queimar as colmeias afetadas para erradicar a doença. O projeto está a ser desenvolvido pela investigadora da Universidade do Minho **Ana Oliveira**, em parceria com o engenheiro zootécnico Tiago Moreira, que se dedica à apicultura na zona de Entre Douro e Minho, a Federação Nacional de Apicultores e a Direção Geral de Veterinária. "Estamos a procurar uma forma de combater o flagelo não através de antibióticos, uma vez que de acordo com a legislação europeia não é permitida a sua presença no mel, mas utilizando vetores biológicos antimicrobianos, os bacteriófagos, que existem e são isolados do meio ambiente", explica Ana Oliveira.

The only way to efficiently control American foulbrood is burning the hives, which causes huge losses in an industry of millions of euros. A researcher at the University of Minho is involved in the development of an innovative product able to combat American foulbrood, a bacterial disease that affects bees and causes considerable economic losses in the beekeeping sector, was

announced today. The University of Minho adds that "that innovative solution avoids destruction of hives and promote the export of honey and related products". The University stresses that the activity of 17 thousand honey producers in the country yielded, in 2011, about 100 million euros. The American foulbrood demands burning the hives to eradicate the disease. The project is being developed by a researcher of the University of Minho Ana Oliveira, in collaboration with the zootechnical engineer Tiago Moreira, who dedicates himself to beekeeping in Entre Douro e Minho, the National Federation of beekeepers and the Direção Geral de Medicina Veterinária. "We are looking for a way to combat this plague not through antibiotics, since according to the European legislation its presence is not allowed in honey, but using antimicrobial biological agents, bacteriophages, which exist in nature and are isolated from the environment, explains Ana Oliveira.

> Investigadores do Centro de Engenharia Biológica da UMinho descobriram que a lactoferrina, uma proteína do leite, é decisiva no tratamento e prevenção do cancro da mama. No seu estudo recém-publicado no "Journal of Dairy Science", concluíram que o tratamento de células cancerosas com lactoferrina reduziu a sua viabilidade para metade e a sua proliferação em quase dois terços. A equipa de **Lígia Rodrigues** defende que produtos de leite e derivados possam ser enriquecidos com lactoferrina como forma natural de não contrair cancro da mama ou prevenir a evolução da doença. "Esta investigação é de particular relevância para a indústria alimentar. O consumo de leite e derivados, ou mesmo produtos enriquecidos com lactoferrina, pode no futuro constituir uma forma natural de prevenir o cancro de mama ou de melhorar o tratamento dos pacientes", realça Lígia Rodrigues.

Investigators from the Center for Biological Engineering UMinho discovered that lactoferrin, a milk protein, is critical for treating and preventing breast cancer. In their study recently published in the "Journal of Dairy Science", the researchers concluded that treatment of cancer cells with lactoferrin, reduced to half its viability and by nearly two-thirds its proliferation. The team of Lígia Rodrigues argues that milk and dairy products can be enriched with lactoferrin as a natural way of preventing disease or disease progression. "This research is of particular relevance to the food industry. Consumption of dairy products, or even products enriched with lactoferrin, may in the future provide a natural way to prevent breast cancer or to improve patient care," emphasizes Lígia Rodrigues. strains, providing valuable information for therapeutic decisions

> **BioMode** – Biomolecular Determinação SA, foi a primeira empresa a obter financiamento do fundo de capital de risco InovCapital-Actec. Esta empresa foi criada com base numa tecnologia proprietária desenvolvida na Universidade do Minho. A BioMode tem por objetivo o desenvolvimento e comercialização de testes de diagnóstico genético, com base numa técnica inovadora com aplicações muito diversificadas. É particularmente focada no desenvolvimento de métodos moleculares para deteção e identificação rápida de microrganismos.

BioMode – Biomolecular Determination SA is the first company to obtain funding from InovCapital-Actec venture fund. BioMode is based on a proprietary technology developed at the Universidade do Minho, and aimed at detecting a bacterium responsible for stomach ulcers. BioMode is a genetic diagnosis tests company with strong product development based on a novel technique and proprietary applications. The project aims at the commercialization of diagnostic kits for the bacterium Helicobacter pylori, present in an estimated half of the human population and that is suspected to cause stomach ulcers in a significant part of it. This kit, entitled Helicoprobe, is based on the emergent technology PNA-FISH and will allow not only the identification of H.pylori but also of relevant antibiotic-resistant strains, providing valuable information for therapeutic decisions.

> Investigadores da Universidade do Minho desenvolveram uma solução para recuperar e valorizar resíduos da indústria de laticínios, transformando soro de queijo em produtos usados na alimentação ou cosmética, e está prevista a instalação de uma unidade no Brasil, em resultado do investimento do grupo português Nelson Quintas. O projeto, desenvolvido em parceria com a Biotempo – Consultoria em Biotecnologia, permite transformar os resíduos em vários produtos de valor acrescentado, como concentrados proteicos para o setor alimentar, prébióticos. bioetanol, lactose refinada e água ultrapura para a indústria farmacêutica, bem como sais para a indústria agrícola. O investimento será de cerca de 35 milhões de euros.

Researchers from the Centre of Biological Engineering developed a solution to transform dairy industry waste (including whey) into products used in food and cosmetics. It is planned to install a unit in Brazil as a result of the investment of the Portuguese group Nelson Quintas. The project, developed in partnership with Biotempo – Biotechnology Consulting, will turn the waste into various value-added products, such as protein concentrates for the food industry, prebiotics, bioethanol, refined lactose and ultrapure water for the pharmaceutical industry, as well as salts for the agro industry. The investment will be about 35 million euros.

> A Spin-off do CEB **Ambisys SA** foi a única empresa Portuguesa a ganhar um projeto Europeu Ecoinnovation em 2010. O financiamento de cerca de 500 000 € permitiu co-financiar a construção da primeira referência à escala industrial do Reactor Inverted Anaerobic Sludge Blanket (IASB) na fábrica de conservas “A Poveira”.

The Spin-off of CEB Ambisys SA was the only Portuguese company to win a European project Ecoinnovation in 2010. The funding of about € 500,000 was applied in the construction of the first industrial-scale reference Reactor Inverted Anaerobic Sludge Blanket (IASB) in the Fish canning industry “A Poveira”.

> A Universidade do Minho é associada do **Wetsus – Centre of Excellence for Sustainable Water Technology**. Este instituto holandês co-financia o projeto “Bioenergy potential of hydrocarbonoclastic bacteria fattened-up from polluted wastewaters”, da responsabilidade da Doutora Alcina Pereira, Investigadora Auxiliar no CEB. Desde a sua criação em 2004 que o Wetsus recebe cerca de 3 a 4 alunos do Mestrado Integrado em Engenharia Biológica por ano, para realizarem trabalho de investigação em tecnologia da água, conducente à sua dissertação de mestrado

The University of Minho is associated of Wetsus– Centre of Excellence for Sustainable Water Technology. This Dutch institute co funds the project “Bioenergy potential of hydrocarbonoclastic bacteria fattened-up from polluted wastewaters”, leaded by Doctor Alcina Pereira, Research Assistant at CEB. Since its foundation in 2004, Wetsus receives regularly 3 to 4 students from the Integrated Master in Biological Engineering every year to perform research in water technology conducting to the MSc dissertation.

> A **SilicoLife** e os **Centros de Engenharia Biológica (CEB) e de Ciências e Tecnologias de Computação (CCTC)** da Universidade do Minho apostam em projeto para o sector da biotecnologia industrial, desenvolvendo em parceria uma plataforma computacional para o desenho de microorganismos para a produção de compostos de interesse industrial, num projecto co-financiado pelo Quadro de Referência Estratégico Nacional (QREN).



SilicoLife and the R&D centers CEB and CCTC from the University of Minho established a joint effort for the development of new bio-based solutions. The project combines the in silico design of microbial cell factories with wet lab validation and is co-financed by the

Portuguese National Strategic Reference Framework.

> A **Helpdesk NOVIWAM** (<http://www.noviwam.eu/helpdesk.html>) é uma plataforma consultiva, através da qual podem ser colocadas questões sobre gestão de recursos hídricos e sobre direitos de propriedade intelectual. As questões serão reencaminhadas para um painel de especialistas internacionais e as respostas devolvidas com a maior brevidade possível.

NOVIWAM Helpdesk (<http://www.noviwam.eu/helpdesk.html>) is a consultative platform where questions about water management or about intellectual property rights can be posted. All questions will be forwarded to an international board of experts and the answers will be sent as soon as possible.

> O CEB comemorou **lançamento da milésima publicação ISI**.

Os 1000 trabalhos científicos foram publicados em revistas internacionais reconhecidas pelo Institute of Scientific Information (ISI). O número e o impacto dos artigos têm vindo sistematicamente a aumentar, tendo o CEB publicado em 2011 154 artigos.

CEB celebrated the 1000th publication ISI.

The 1000 papers were published in international journals recognized by the Institute of Scientific Information (ISI). The number and the impact of the papers have been increasing systematically. Last year 154 ISI papers were published.



**O CEB ESTARÁ ENVOLVIDO NA ORGANIZAÇÃO, COMISSÕES CIENTÍFICAS OU PARTICIPAÇÃO NOS SE-
GUINTE EVENTOS:**

*CEB RESEARCHERS WILL BE INVOLVED EITHER AS OR-
GANISERS, MEMBERS OF SCIENTIFIC BOARDS OR
PARTICIPANTS IN THE FOLLOWING EVENTS:*

> American Chemical Society meeting, 1st International Symposium on Bacterial Nano Cellulose, New Orleans, April 2013

> Eurocarb, Telavive, July 2013

> Madrid, 3rd International Conference Lignocellulosic Ethanol, April 2013

> WORLD ENVIRONMENTAL & WATER RESOURCES CON-
GRESS 2013 – [http://content.asce.org/conferences/
ewri2013/](http://content.asce.org/conferences/ewri2013/)

> International Congress on, Chemical, Biological and Environmental Sciences (ICCBES) <http://www.iccbes.org/>

> Conferência Final do NOVIWAM “Aproximando autori-
dades, investigadores e empresas para IDT & I na gestão da água”, 21 a 22 de Janeiro de 2013, Sevilha, Espanha. (Para mais informações consulte o nosso sítio de inter-
net www.noviwam.eu)

> Hanoi University of Science, Loyola University Chica-
go, SETAC Asia Pacific Geographic Unit Joint Conference March 4–8–2013, Hanoi, Vietnam. https://vniceporm.com/Conference_Topics.html

> World Congress of Anaerobic Digestion, June 2013
(a CEB staff member is in the organizing committee)

> World Congress of Chemical Engineering, Seul, August, 2013

> 5th Congress of European Microbiologists (FEMS 2013). [http://fems.kenes.com/scientific/congress-
-topics/](http://fems.kenes.com/scientific/congress-topics/)

> IWA World Water Congress & Exhibition 2014. [http://
www.iwa2014lisbon.org/](http://www.iwa2014lisbon.org/)

> Workshop “Sediments in Freshwater Restoration –
Challenges and New Perspectives”, no dia 10 de Julho de 2013 – Universidade do Minho.

> 13th International Culture Collection Congress (ICCC’13), August 24–29 –2013, Beijing, China

> 32nd European Culture Collections’ Organization Meeting (ECCO XXXII), June 12–14– 2013 Athens, Greece

> 7th ASM Biofilms meeting (2014) (USA)

> 8th ASM Biofilms meeting (2016) (USA)

ENGIUM

02/2012 – OUTUBRO 2012: Biotecnologias, Bioengenharia e Biomateriais

Propriedade e Edição

Escola de Engenharia da
Universidade do Minho
Campus de Azurém
4800-058 Guimarães
Portugal
Tel.: +351 253 510 170
Email: info@eng.uminho.pt
<http://engium.eng.uminho.pt>

Conselho Editorial

Paulo Pereira, Diretor
Ana V. Machado, IPC
António Correia, C-TAC
Fernando Ferreira, 2C2T
João Monteiro, ALGORITMI
José B. Barros, HASLab
José C. Teixeira, CT2M
Madalena Alves, CEB
Madalena Araújo, CGIT
Miguel Rocha, CCTC
Paulo Lourenço, ISISE
Rui Reis, 3B's

Coordenação de

Produção e Marketing

Isabel Virgínia Fernández
Tel.: +351 253 510 172
Email: divulgacao@eng.uminho.pt

Conceção Gráfica e Paginação

Sofia Coutinho
ola@sofiacoutinho.com
Nuno Neto
nuno.ans@gmail.com

ISSN

1646-8740

2ª edição

Sede de redação

Escola de Engenharia da Universidade do Minho
Campus de Azurém
4800-058 Guimarães
Portugal

Periodicidade

Anual

Anotada na ERC

