



# ACTUALITAT NANOMÈDICA I NANOFARMACOLÒGICA

*Pseudònim: Charles Darwin*



"Yo decido: el cáncer no me va a controlar, sea cual sea el resultado."

Edith González

## Institut de Biociència i Biotecnologia (IBB)



11 de juliol del 2019



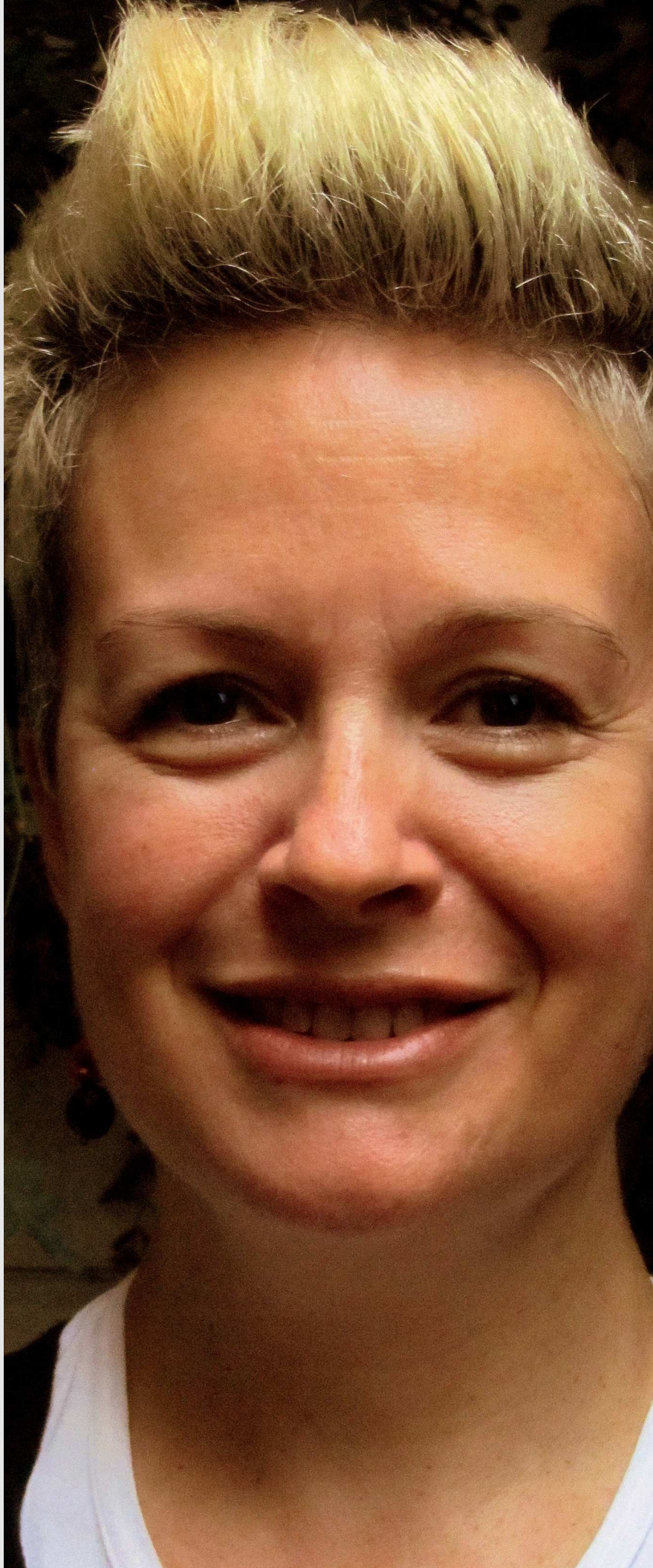
## Hospital la Vall d'Hebron



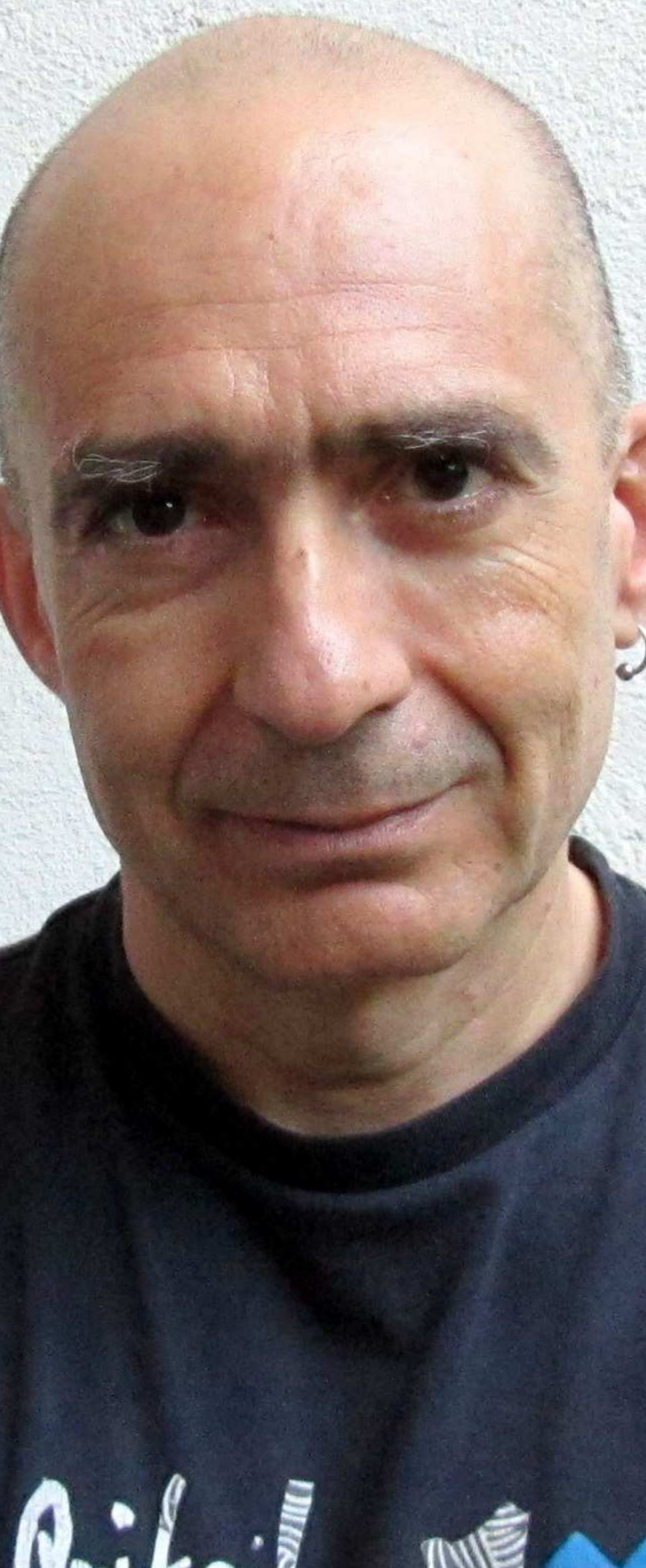
6 de setembre de 2019

## Dra. Esther Vázquez Gómez

Sóc doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Valladolid. Vaig completar la meua formació en la Universitat de l'Estat de Nova York on vaig obtenir un Màster en Biologia Molecular, a més de ser investigadora visitant en el Institute of Cancer Research a Londres. He rebut el Premi de Recerca del Consell Social de la Universitat de Valladolid i el Premi extraordinari del Doctorat en Medicina. A més he estat professora i he realitzat activitats de recerca en la Facultat de Medicina de la Universitat de Valladolid i en la Universitat Pompeu Fabra, on he obtingut resultats rellevants relacionats amb les bases moleculars de diferents malalties com a asma, fibrosi quística, hipertensió i càncer. Des que em vaig incorporar al Laboratori de Nanobiotecnologia del Institut de Biotecnologia i de Biomedicina de la UAB en 2007, he liderat una nova línia de recerca en Nanobiotecnologia Clínica basada en l'experiència prèvia del grup en producció de proteïnes recombinants, per a generar nanopartícules proteïques dirigides a cèl·lules tumorals en diferents models de càncer i en medicina regenerativa, gràcies a diferents col·laboracions amb altres grups CIBER-BBN en el marc de projectes intramurals (NanoMets i Pentri). Per al desenvolupament d'aquesta línia he obtingut finançament públic (com IP, PS09/00165, PI12/00327, PI15/00272) i privada (com a coordinadora i IP, TV32013-133930) en projectes competitius. Els resultats d'aquesta línia han donat lloc a més de 40 publicacions.







### Dr. Antonio Villaverde Corrales

Sóc professor de Microbiologia al Departament de Genètica i cap de Microbiologia del Nanobioteχνologia grup a l'Institut per Biotecnologia i Biomedicina (IBB) i cap de la Microbiologia Aplicada i Bàsica (SGR grup), Universitat Autònoma de Barcelona. Coordino un equip de recerca d'aproximadament 15 persones, plenament integrat al Treball en xarxa Centre de Recerca Biomèdica de Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina. He escrit més de 210 recerques al *microbiology-biotechnology-nanosciences interfaces*, a part de diversos llibres, reserva capítols i patents. He fundat i sóc cap i editor també de la revista *Open-Access journal Microbial Cell Factories*

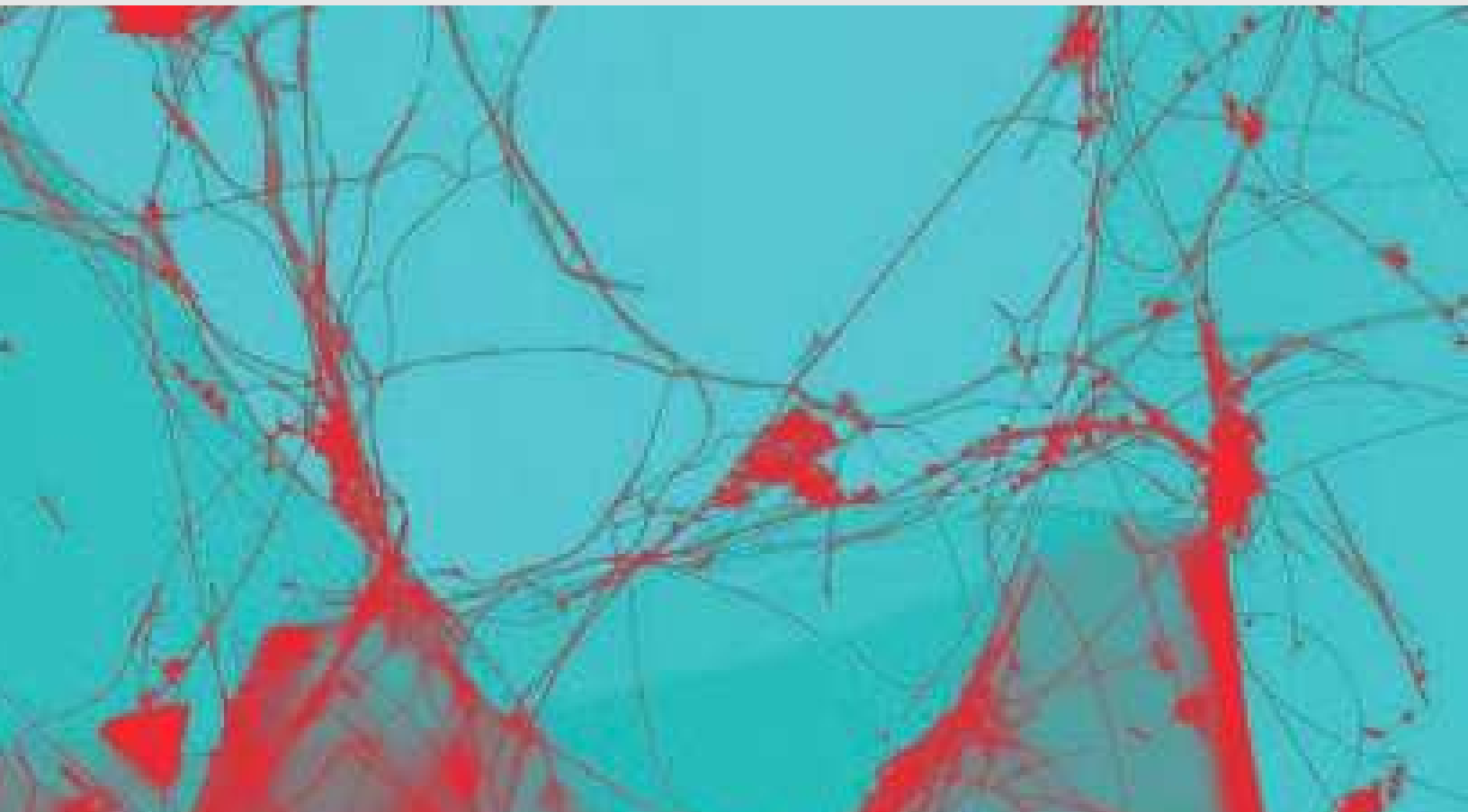
## PREGUNTES GENERALS

**Per què nanomedicina en comptes de la medicina convencional?**

La medicina convencional té una sèrie de limitacions, per això es busquen medicines innovadores que solucionin almenys part d'aquestes limitacions. Per tant, el fet d'utilitzar vehicles per l'entrega de fàrmacs que estan dintre de l'escala nano, és una d'aquestes vies d'innovació que pot solucionar alguns dels problemes associats a la medicina convencional.

**Quins interessos i factors van ser els causants de l'interès a treballar amb materials i fàrmacs nanomètrics?**

Les nanoestructures tenen un seguit de característiques fisicoquímiques que fan que siguin i es comportin mig com a sòlid i mig com a líquid. Això dóna unes propietats inusuals i que poden ajudar en molts aspectes aquesta entrega de fàrmacs, que és el que realment estem buscant.



## **Quin funcionament té el fet d'encapsular fàrmacs a mides tan petites?**

Nosaltres no encapsulem. Nosaltres el que fem és unir de forma química o de forma covalent un vehicle o una estructura a l'escala nano amb un fàrmac. Hi ha moltes tècniques d'encapsulació: basades en liposomes, capsetes de proteïnes, etc. Però pensa que els fàrmacs són més petits encara que aquestes capsas a l'escala nano i per tant no hi ha problemes físics.

**Les tres branques en les quals es divideix la nanomedicina són: Nanodiagnòstic (Nanodispositius), Nanoteràpia (Alliberació de fàrmacs) i Nanomedicina Regenerativa (Teràpia gènica). A quina d'aquestes treballa i de què tracta?**

Nosaltres fem nanoteràpia. El que fa la nanoteràpia és transportar fàrmacs, en el nostre cas antitumorals, a través de nanopartícules, és a dir, les nanopartícules són transportadores de fàrmacs. El fàrmac en si és un fàrmac convencional que simplement no s'entrega al cos de forma lliure. Per exemple, en la quimioteràpia tu et prens una aspirina i la substància activa es difon per tot el cos. Nosaltres el que fem és unir la substància activa amb nanoestructures que la dirigeixin a un lloc en concret del cos.

## **Quins avantatges comporta treballar a escala nanomètrica amb el cos humà?**

No hi ha diferència amb el cos humà, amb el d'animals o el que sigui. Aquesta escala nanomètrica, com et deia abans, dóna als productes i als objectes unes propietats que els fan estar entre líquid i sòlid, i això fa que per exemple, en el càncer, es produeixi un fenomen específic per l'escala nano anomenat Enhanced Permeability and Retention (EPR), que bàsicament fa que els objectes entrin dintre del tumor i no surtin. És a dir, aquesta penetrabilitat en els teixits ve donada per la mida.

Pensa que per exemple els virus, tenen una escala nano i es mouen molt bé en el cos penetrant molt bé en els teixits, i això és un fet que ve donat gràcies a aquesta escala nano. Volem reproduir aquesta versatilitat en la mobilitat i penetrabilitat que tenen els virus amb objectes que puguin ser utilitzats com a transportadors de fàrmacs.



### **Quins riscos o inconvenients poden arribar a comportar els nanofàrmacs?**

Jo crec que l'escala nano en si no comporta riscos, però el tipus de material que el forma sí. Per exemple, nosaltres fem nanopartícules basades en proteïnes, i les proteïnes són macromolècules del cos que són biocompatibles i biodegradables entre altres coses, per tant, no hi ha cap inconvenient. El cos està ple de nanopartícules formades per proteïnes: ribosomes, qualsevol oligòmer de proteïnes, d'enzims... Llavors la mida nanomètrica en si no comporta el risc.

El problema és que moltes de les nanopartícules que es fan, es fan amb substàncies que sí que són tòxiques: nanopartícules de metall, nanopartícules de lípids, nanopartícules de carboni... I aquests són materials que poden ser intrínsecament tòxics. El fet que a més a més siguin a escala nano, fa que la seva penetrabilitat en el cos sigui més alta i pugui augmentar la seva toxicitat. Però el fet de ser nano no és tòxic.

### **Quines malalties es poden arribar a combatre amb l'ús de la nanomedicina?**

Cualquiera. Cualquier enfermedad es susceptible de ser tratada mediante la nanomedicina.

Fixa't una cosa. La nanomedicina dona una oportunitat que és molt bona: dirigir el fàrmac a cèl·lules d'un teixit en particular. Això és super important en el cas del càncer perquè els fàrmacs antitumorals són citotòxics i maten a les cèl·lules. Nosaltres no volem que mati a totes les cèl·lules, només volem que acabi amb les cèl·lules diana. Per això els fàrmacs antitumorals tenen tants efectes secundaris. Però no únicament els antitumorals, sinó qualsevol fàrmac té efectes secundaris, ja que fins ara encara no hi ha fàrmacs que siguin dirigits als llocs on han d'anar.

Un es pren un fàrmac com podria ser un antiinflamatori i es difon per tot el cos, però no va a aquells teixits que concretament estan inflamats. Llavors la nanomedicina podria arribar a permetre en un futur que els fàrmacs vagin i actuïn on han d'actuar.


## **Què podeu dir de la nanotoxicitat i de l'impacte d'aquesta en un futur?**

Es parla molt d'això. Hi ha molts articles i molta recerca que busca toxicitat en productes derivats de nanotecnologies. Però com et deia abans, l'escala nano no és tòxica. La toxicitat està associada al tipus de substància que s'autoritza per construir aquest objecte nanomètric. El material del nostre cos està ple de nanopartícules de proteïnes que formen part de l'estructura del cos. Dintre d'una cèl·lula, com et deia, els ribosomes, els complexos enzimàtics, els sistemes de traducció de proteïnes... Tot això són coses que estan a l'escala nano, i no són tòxics.

Llavors, la toxicitat que s'estudia en aquests nous nanomaterials i que sí que hi és, és un tema preocupant que està més associat al material en si que no pas a l'escala, i voldria fer èmfasi un altre cop amb això.

Si tu t'exposes a nanopartícules d'or, doncs tindràs acumulació d'aquestes i les que no eliminis es quedaran per l'organisme causant toxicitat. Però si són proteïnes, lípids, carbohidrats o molècules biològiques d'aquest estil, per molta escala nano que siguin, això es pot degradar al cos i no és tòxic. La toxicitat per tant, depèn del material, no de la mida.



An abstract background on the left side of the page, featuring a teal vertical band and various thin, intersecting lines in red and black that create a network-like pattern.

**Actualment, on sou conscients que podem trobar nanomaterials? I en un futur, com creieu que haurà augmentat l'aplicació d'aquests?**

Això no és el nostre camp exactament. Els nanomaterials en un principi tenen aplicabilitat a qualsevol cosa: pintures, sistemes de protecció, cosmètics... Els nanomaterials no són res que siguin especials en si. Es parla molt però realment els nanomaterials impliquen que qualsevol cosa de la qual estiguis parlant té una mida en concret.

Una cosa que me gustaria añadir es que dentro de lo que son las nanopartículas en la nanomedicina, hay como dos conceptos:

El primero de ellos es que todo puede acabar en la escala nano. Por ejemplo, yo cojo una mesa y la empiezo a partir en trozos cada vez más pequeñitos y puedo tener nanos de mesa. Pero se trata de un concepto grande que pretende referirse a que se podría llegar a partir en trocitos muy pequeñitos, convirtiendo eso en nano.

Pero el concepto real de nano es el hecho que tu construyes desde la escala nano. Eso significa que no es que algo en trozos muy pequeños acabe siendo nano, sino que tu haces un diseño racional de algo, dentro de la escala nano, para que tenga una función concreta y vaya a un sitio concreto. Y tu eso lo diseñas desde la escala nano. Por ejemplo, tu coges cualquier sustancia y la disuelves y eso puede acabar dando moléculas que serán por supuesto nano. Pero en la nanomedicina o en las nanopartículas la construcción es desde la escala nano y eso es lo que hace diferencia respecto a otros productos que si que acaban siendo nano pero no porque se hayan diseñado y construido desde esa escala.

## **Quins nanofàrmacs sou conscients que ja són utilitzats i els podem trobar al mercat?**

Hi ha molt pocs. Hi ha un que és una mena de referent, l'Abraxane. Es tracta d'un antitumoral que és un nanofàrmac de primera generació molt simple que resulta d'un procés de molt poc disseny. És una cosa empaquetada amb molt poca estratègia. I aquest, encara que no sigui l'únic, deu ser el més important dels poquets que hi ha.

De hecho, es la primera nanopartícula de naturaleza proteica que está en el mercado. El fármaco es Paclitaxel, y se trata de un fármaco antitumoral muy tóxico con muchos efectos secundarios y muy hidrófobo. Encima, para poderlo hacer soluble, lo ponían con un excipiente que era todavía más tóxico que el fármaco en sí. Entonces al encapsularlo en albúmina, pues se mete en una proteína que actúa como transportador humano natural y formando entonces una nanopartícula que hace que el fármaco sea más soluble, tienda a ir más hacia al tumor, tenga menos efectos secundarios y se pierda menos fármaco. No es que sea la bomba, pero digamos que mejora bastante la toxicidad que tenía el fármaco de manera original.



## **Quin control han de passar per ser aprovats i com s'avaluen clínicament?**

Pel fet de ser nanofàrmac no haurà de passar ni més ni menys controls. Per tal que un medicament arribi al mercat poden passar mínim 10 anys de fases, d'experimentació clínica regulada, controls... Amb uns criteris de control de qualitat molt estrictes.

Hay 4 fases. La primera es solo para demostrar que ese fármaco no es tóxico y se puede aplicar a las personas sin causar ningún tipo de daño. En las siguientes se valoran elementos como la eficacia, entre otras muchas cosas. Hay un mínimo de 2 años por fase si todo va bien.

## **Quins avenços poden arribar a produir-se amb aquest fenomen d'encapsular a escala nanomètrica?**

El principal y más importante avance para mí sería el que te decía antes del diseño racional: tu puedes añadir a una partícula aquellos elementos que tu consideres necesarios para que eso que transporta la partícula sea funcional, vaya a un sitio y haga su función. Le puedes meter el elemento para que vaya a un tipo celular concreto, o que entre en el núcleo si hiciera falta, le puedes poner una señal de localización nuclear, o si hay que escapar de los endosomas para no ser destruidos con las enzimas lisosomales pues le pones un dominio de escape endosomal.

Es decir, el hecho de poder hacer un diseño racional para que eso haga lo que tu quieras. Uno de esos dominios que ahora mismo es tan importante sobretudo en la terapia de cáncer es decirle a un fármaco que solo entre a un tipo de célula en concreto y asegurándote que todos esos antitumorales que tienen tantísimos efectos secundarios que hacen que se te caiga el pelo, que vomites y todo eso, pues vayan justo a las células tumorales y el resto de las células normales no sean dañadas.

## **Quin creieu que serà el curs que seguirà la nanomedicina i com impactarà en la salut de la població?**

Segur que s'obtindran fàrmacs més eficients i això farà que l'objectiu terapèutic sigui quin sigui el fàrmac, es compleixi amb una estadística més bona reduint els efectes secundaris dels fàrmacs.

Y eso también hará que se puedan hacer terapias más personalizadas. Ahora se está viendo que no todos los enfermos son iguales. Cuando alguien dice que tiene cáncer de pulmón, no es consciente que existen distintos tipos de ese cáncer de pulmón. Hay gente que es refractaria a un determinado tratamiento, hay gente con más expresión de un receptor que de otro... Y el hecho de poder hacer un diseño racional significa que conociendo las características de un paciente en concreto, se puede hacer un traje a medida perfectamente adaptado a sus características y necesidades.





## NANOFÀRMAC DE PREVENCIÓ DE LA METÀSTASI EN EL CÀNCER COLORECTAL

### **Per què va formar l'equip amb l'IBB Sant Pau i el CSIC? Què és el CIBER-BNN?**

Els tres grups de recerca, a part de ser membres de la Universitat Autònoma de Barcelona, pertanyem a una institució que s'anomena "Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina" (CIBER-BNN) i es tracta d'un centre de l'Institut de Salut Carlos III que està a tota Espanya, formada per 47 grups i que té com a objectiu desenvolupar recerca col·laborativa entre aquests grups destinada a aconseguir millors nanomaterials per usar en clínica.



### **En què us vau basar i com vau fer per elaborar el nanofàrmac?**

La verdad es que hay mucha gente que diseña una nanopartícula y luego piensa para qué puede servir. Pero en nuestro caso, tuvimos la suerte de conocer a través de este CIBER-BNN, a Ramón Mangués, que trabaja en el Hospital de Sant Pau y lleva trabajando en cáncer toda su vida; con lo cual, él sabe muy bien cuáles son las bases moleculares del cáncer y cual podría ser una buena diana para diseñar un fármaco.

Entonces al colaborar con él, nos pudo decir las células que para él son fundamentales para tratar el cáncer metastásico, que es el que realmente mata a la gente: ese tipo de células, que son las células madre tumorales que forman las metástasis, sobreexpresan en su superficie un receptor, el CXCR4 y si lográramos entrar a través de ese receptor a esas células y meter dentro de esas células un fármaco, tendríamos parte de la batalla ganada.

Así ocurrió. Nosotros lo conocimos a él, él nos mostró sus necesidades y nosotros conociendo como era la célula y que receptores tenía, diseñamos una nanopartícula capaz de poder dirigir un fármaco antitumoral justo a esas células. Además se trata de unas células muy «puñeteras» porque las células madre tumorales son muy refractarias a los tratamientos antitumorales normales y con lo cual no les hace efecto, es decir, son bastante resistentes. Pero se puede combatir esta resistencia metiéndoles dentro un fármaco capaz de matarlas.

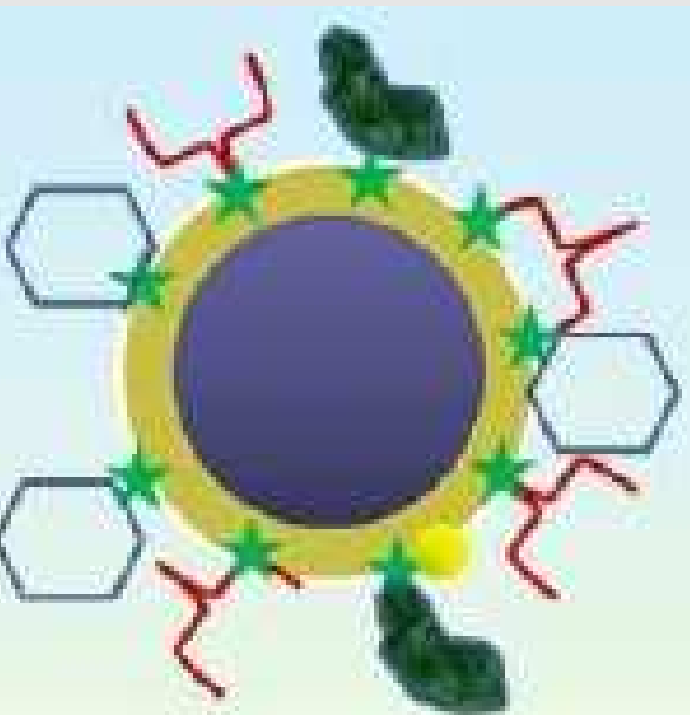
## Quin tipus de nanofàrmac és i què hi ha encapsulat?

A nuestra nanopartícula, a diferencia de otras como por ejemplo las formadas de oro, le vas añadiendo distintos dominios para entrar en una célula, o para hacer escape endosomal, le unes el fármaco...

Lo que tu ves (Esther senyala la fotografia que apareix a la part inferior de la pàgina) aquí es una proteína, es decir, es una cadena polipeptídica con distintos dominios. Y cada uno de estos dominios permite hacer una función.

Por ejemplo: dominio para que se autoensamble para formar nanopartículas (autoensamblaje), dominio para reconocer el receptor CXCR4, dominio para hacer escape endosomal... etc.

Todos estos dominios forman parte de una cadena polipeptídica. Entonces nosotros metemos un gen en una bacteria y esta bacteria hace como de fábrica. La bacteria una vez metido el gen, a partir de este gen, va a producir la proteína con todos estos dominios y con la capacidad de autoensamblarse. Fíjate, para que tu te hagas una idea, nosotros tenemos esta proteína con múltiples dominios y que además es capaz de formar nanopartículas. Nanopartículas proteicas que pueden llevar esto al sitio que le digamos. Entonces una vez que tenemos esta nanopartícula proteica que actúa como vehículo, lo que hacemos es unirle covalentemente un fármaco. Este fármaco, ya te digo que es muy pequeño. Tan pequeño que se filtra por riñón y cuando se inyecta a los pacientes que tienen cáncer, la mayor parte se pierde por riñones. Y de eso que queda, se distribuye por todo el organismo porque como no tiene un vehículo que lo dirija, va ha hacer daño por todo el organismo.



En cambio así, hacemos que este fármaco que es tan tóxico, vaya exclusivamente a las metástasis y entonces entre dentro de las metástasis y las elimine o las reduzca. Y justamente eso es lo que queremos porque fíjate que en cáncer, el tumor primario no nos preocupa porque no mata y se puede extirpar y eliminar quirúrgicamente. Realmente lo que mata a la gente que tiene cáncer son las metástasis.

### **Com arriba el nanofàrmac al teixit tumoral i com el reconeix?**

Nosotros lo que hicimos es, a nuestra proteína con múltiples dominios, sabiendo que queríamos ir al CXCR4, probarle distintos ligandos de CXCR4. De estos dominios, vimos que uno permitía entrar.

Como esta nanopartícula que utilizamos en un principio tenía una proteína fluorescente, le pudimos hacer el seguimiento y saber exactamente dónde iba. Entonces usamos distintos ligandos y a través de uno de ellos, como era fluorescente, pudimos ver bien como las nanopartículas entraban en las células metastásicas.

### **Com actua el nanofàrmac i com fa per bloquejar la disseminació metastàsica?**

Lo que hace es actuar como un caballo de Troya. Entramos a través del CXCR4, pero llevamos algo super tóxico que en este caso concreto se trata de un fármaco genotóxico. Es decir, se mete en la célula cuando esta está replicando y mete un nucleótido que hace que la célula no pueda vivir. Entonces el mecanismo de actuación es el de siempre, el que tenía el fármaco. Nosotros lo que hacemos es hacer que este fármaco entre específicamente en estas células.

### **Això és específic per a aquest tipus de metàstasis i càncer o també es podria aplicar a altres?**

Se puede aplicar a otros. Porque por ejemplo si ponemos este fármaco que se llama FDU, esto es especialmente bueno para cáncer colorrectal, pero si usamos otro tipo de fármacos, podrá ser bueno para otros tumores como por ejemplo leucemia, entre otros.

Lo que sí que hemos visto es que el ligando que usamos para entrar en CXCR4, que es el T22, no solo se puede encontrar en las células madre que expresan CXCR4 en cáncer colorrectal, sino que ocurre también en 20 tumores distintos. Y con esto quiero decir que el vehículo nos podría servir para 20 tumores distintos y lo único que hay que ir cambiando es el fármaco que transportamos porque según el tipo de cáncer, hay unas células que son más sensibles a un fármaco que otras.

### **Això vol dir que amb aquesta estructura es podria arribar a combatre més d'un càncer?**

Efectivamente. La estructura, que es lo importante, ya esta hecha. Y ya hemos visto unos resultados excelentes en cáncer colorrectal, leucemia y linfoma, por ahora.

### **Ja s'ha utilitzat amb pacients humans?**

No. No podemos, aunque queramos. Cuando esto salió publicado en las noticias, tuvimos una lluvia de gente que se puso en contacto con nosotros, gente que son pacientes con cáncer metastásico pidiendo por favor que lo probáramos en ellos. Su mensaje decía que aunque no sirviera para ellos, quizás serviría para conocer mejor la eficiencia de la nanopartícula y que ésta pudiera ayudar a gente que venga detrás. Pero nosotros no podemos, no nos dejan. Estaríamos fuera de la ley.



### **I aquest fet, us va comportar molta impotència no?**

Mucha impotencia. Esperamos que de aquí a un año podamos entrar en ensayos clínicos pero sabemos que los ensayos clínicos nos van a llevar 8 años y con lo cual ellos ya no lo verán. Y aunque nos dieran un permiso por escrito, no lo podemos hacer porque estaríamos infringiendo la ley.

### **És a dir, estem molt lluny de provar el nanofàrmac amb pacients humans?**

Cuando nos den el permiso de entrar en ensayos clínicos sí que podremos probarlo en enfermos que tengan metástasis, aunque en un determinado tipo de enfermos. Lo más probable es que solo nos vayan a dejar probarlo en enfermos que no respondan a ningún tipo de tratamiento y que ya estén muy mal. Con lo cual, en estos estadios probablemente no seamos capaces de curarlos, pero quizás sí de mejorarlos. Y eso podría ayudar a que en las siguientes fases del ensayo clínico nos permitan hacer tratamientos en gente que esté en fases más iniciales y ahí es donde se vería el efecto de manera muy buena.





### **Aleshores, on ho heu probat? Ratolins?**

En ratones. Ahora tenemos muy buenos resultados en ratones y estamos en lo que se llama fase preclínica. Eso significa que antes de que nos dejen entrar en ensayos clínicos, tenemos que demostrar muchas cosas: que somos capaces de producir esto a una escala muy grande de gramos y quilos, que eso siga teniendo las mismas propiedades y que además sea perfectamente reproducible, es decir, que siempre que se produzca sea igual y tenga las mismas propiedades. Esto es lo primero que tenemos que demostrar.

Y después, otra cosa que tenemos que demostrar es que en animales cada vez más parecidos a los humanos, vemos un efecto igual. Quizás después lo tendremos que probar en perros, cerdos, o incluso en monos. Porque lo que se quiere es que seamos capaces de acercarnos cada vez más al hombre. Si ven que somos capaces de curar tumores en monos, seguro que entonces ya nos darán permiso para empezar el ensayo clínico y aunque allí todavía no esté en el mercado ni nada, en los ensayos clínicos ya sí que podemos empezar a probarlo en humanos.



**Avui dia encara seguiu treballant en aquest nanofàrmac? És a dir, no significa fer el disseny i ja està, sinó que hi ha molt més després no?**

Sí. Nuestra labor ahora es probar que se puede producir a gran escala y luego haremos una especie de labor de supervisión. Cuando haya alguien que lo produzca en condiciones GMP (Good Manufacturing Practice), que son los estándares de calidad para producir fármacos de uso humano, comprobaremos y haremos todos los tests para ver que si se sigue comportando igual que el original que hicimos nosotros. Y también seremos como consultores de esos ensayos que se hagan en animales superiores.

**Quant temps us ha comportat arribar fins on esteu a dia d'avui?**


Mira pues para llegar hasta aquí hemos estado desde el 2009 hasta el 2017. 8 años desde que nos sentamos por primera vez para hablar con el profesor Ramón del Hospital de Sant Pau y nos dijo “Mirar, estas células expresan esto”, empezando entonces con la investigación.

## **Què ha significat aquest descobriment a escala personal i què pot comportar d'aquí a uns anys?**

Nosotros estamos muy contentos y muy motivados. Y una cosa que nos ha motivado mucho son estos mails y estas llamadas de gente que nos ve como una posibilidad real para hacer algo. Porque fíjate, ahora mismo no hay ningún fármaco que sirva para tratar metástasis, con lo cual, nosotros tenemos una oportunidad única de poder hacer algo que ayude verdaderamente a gente para la que ahora mismo no hay ninguna cura. Quiero decir que pensamos que tenemos algo muy importante y estamos muy emocionados.

Lo que también me gustaría comentarte es que hasta donde hemos llegado nosotros lo hemos hecho con relativo poco dinero: con proyectos que nos financia el Ministerio y que nos ha permitido ir haciendo este experimental a lo largo de 8 años. Pero los experimentos que nos quedan: preclínicos, clínicos, esto de hacer cosas a grandes escalas GMP y trabajar en animales superiores; implica que cada experimento sea de millones de euros. Y para eso ya no vale con un proyecto que te financie el Ministerio, sino que hace falta inversión privada.

Entonces ahora estamos en este paso de buscar inversores privados. Pero los inversores privados no miran tanto muchas veces el curar a la gente o la oportunidad única que tenemos ahora, sino el beneficio. Con lo cual, por un lado estamos muy emocionados, por otro lado nos sentimos con una responsabilidad hacia esa gente que tiene puestas sus esperanzas en nosotros, pero por otro lado también tenemos miedo de no ser lo suficientemente atractivos a inversores porque piensen que no van a tener una rentabilidad a su inversión a corto plazo, ya que tendrán que esperar unos 10 años para ver estos beneficios y quizás esto es demasiado tiempo para ellos y para esperar ver una rentabilidad.



**I tu pots tenir uns estudis amb molt bons resultats i a causa que els inversors no vegin un possible benefici, això pot quedar a l'aire i no aplicar-se mai? Els diners fan molt també en aquest sector?**

Sí. El dinero hace mucho. Pero también hay otras cosas.

Esto es muy prometedor porque curamos ratoncitos pero, ¿qué va a pasar con los cerdos y con los monos?, ¿van a reaccionar igual?, ¿va a tener el mismo efecto o va a ocurrir algo? Todavía tenemos un largo camino, pero es prometedor. Hay que continuar aun sabiendo que tiene mucho riesgo

**Què va significar per vosaltres que els vostres resultats es publicuessin a la EMBO (European Molecular Biology Organization) Molecular Medicine?**

És una bona revista que té molta fama i molt renom. Per tant, es molt bo per nosaltres que es publiqui aquí pel fet que dóna molta visibilitat i de cara als inversors també dona credibilitat. Això vol dir: Mireu, els resultats que hem obtingut han estat revisats pels experts d'aquestes revistes i els han vist bé. Tot això ajuda pel finançament d'inversors, ja que no és el mateix que et publiquin a la EMBO Molecular Medicine que a una revista menys prestigiosa. És una cosa molt important.

## Què és nanoligent i com funciona?

Nanoligent és l'empresa que hem creat juntament personal de l'Autònoma, de Sant Pau, i un emprenedor extern per gestionar les patents que s'han generat i que suporten els nostres descobriments. És l'empresa que està gestionant el desenvolupament del fàrmac buscant inversors, ja que nosaltres personalment com a individus no ho fem, sinó que ens centrem en recerca.

Hi ha un expert que és el cap i diguéssim el director executiu de l'empresa. Però aquesta empresa no és de serveis i no ven ni compra res, sinó que està destinada a portar aquest producte des d'una fase molt inicial a una fase que sigui transferible a una empresa farmacèutica més gran perquè acabi el seu desenvolupament.

Això vol dir que nosaltres no podrem acabar el desenvolupament del fàrmac fins al final, necessitem vendre'l quan ja estigui molt ben suportat tot a una gran farmacèutica que ja pugui pagar els assajos finals que faran falta.



**Coneixeu els nanofàrmacs de PLGA i Eudragit? En cas afirmatiu, què podeu dir d'aquests i quines creieu que són les seves diferències i aplicacions?**

PLGA sí que sabem que és, Eudragit no. PLGA és un polímer i la nostra es basa en proteïnes i per tant, estan basades en un altre tipus de material. És a dir, no hi ha relació ni no relació, sinó que són totalment diferents.



# CÀNCER

## **El vostre descobriment, ajudarà a un sol tipus de càncer?**

Com ja hem mencionat abans, avui dia pot ajudar a 20 tipus de càncers diferents. Però hem de tenir en compte que la tecnologia aquesta és molt transversal i encara que l'estem aplicant a una cosa molt en concret, la nostra tecnologia de construir nanopartícules basades en proteïnes, es podria aplicar a qualsevol altra malaltia.

## **Quines raons van fer creure que era més eficaç l'ús de nanofàrmacs?**

En el fondo es lo mismo. Si hacemos nanopartículas dirigidas que sirvan como vehículos para hacer unos fármacos antitumorales más eficaces, más dirigidos y más personalizados, vemos entonces un aumento de su eficacia.

## **Per què es va començar a treballar a escala nanomètrica per combatre el càncer?**

Aquí había capacidades y limitaciones. El cáncer todavía no tiene cura pero ¿por qué no tiene cura?, ¿qué necesidades había entonces?

Hay dos necesidades fundamentales hoy en día: generar una terapia personalizada por el hecho de que no todos los cáncers son iguales, incluso dentro del mismo tipo de cáncer no todos los pacientes son iguales. Y la segunda necesidad es la llamada terapia dirigida, ya que uno de los principales problemas del cáncer y de los tratamientos antitumorales son su toxicidad. Entonces haciendo nanopartículas somos capaces de poder acercarnos más a esos problemas.



**Quines són les raons per les quals es considera que la nanomedicina enfocada al diagnòstic i els sistemes d'alliberament revolucionarà els tractaments contra el càncer?**

Augmentarà la seva efectivitat i reduirà a la vegada els efectes secundaris.

Y esto es muy importante, porque fíjate: ¿por qué los antitumorales hoy en día no son suficientemente eficaces? Porque tienen tantos efectos secundarios que obligan a reducir la dosis y a esa dosis, no son suficientemente eficaces. Con lo cual, si dirigimos ese fármaco antitumoral hacemos que sea menos tóxico en las células normales y por lo tanto, se podrán aumentar las dosis y a esas dosis ya podremos ir contra las células madre tumorales, que son las que generan las metástasis.

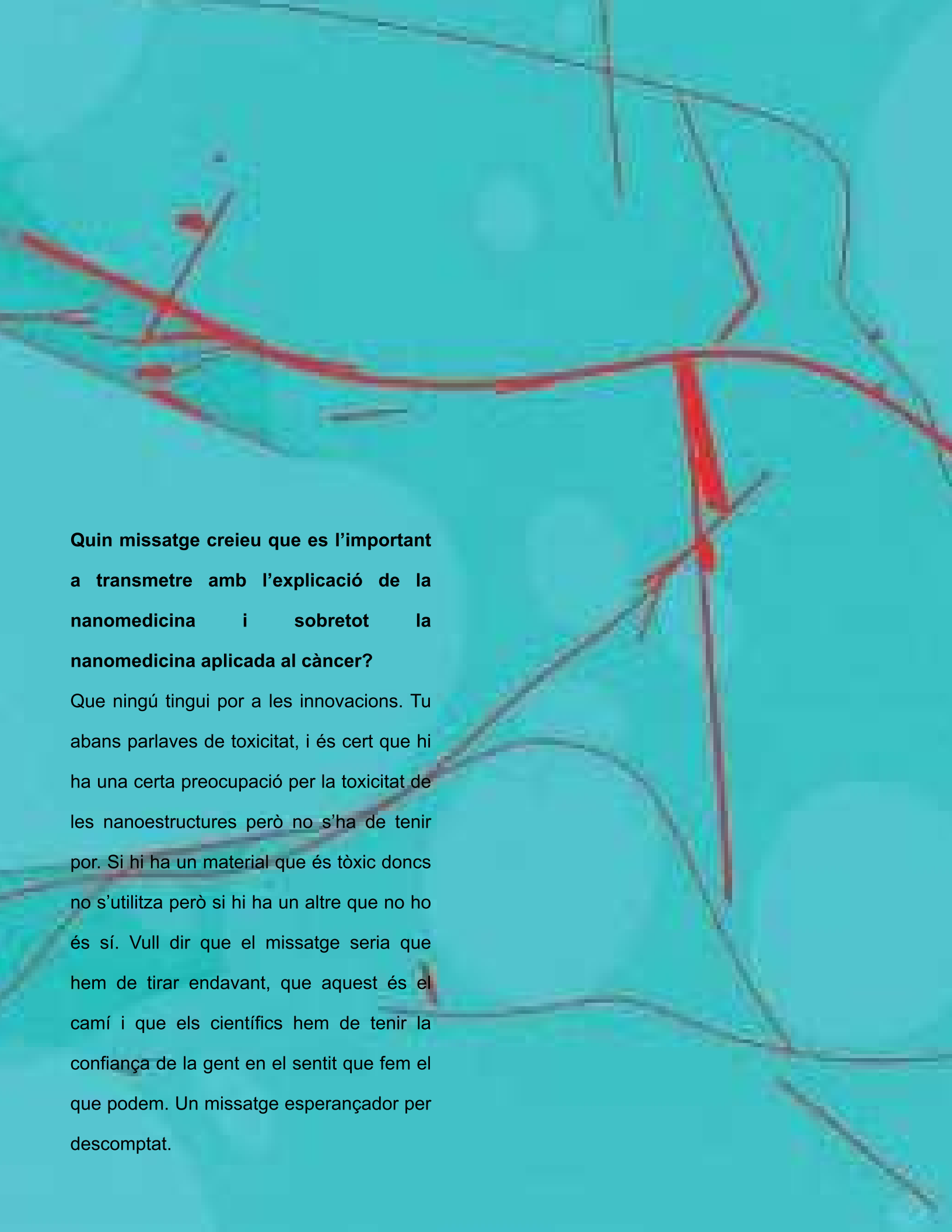
**Com creieu que pot afectar la nanofarmacologia i nanomedicina en la cura del càncer en un futur? Estem davant de la que podria ser la cura del càncer? O això encara queda lluny?**

Yo creo que el cáncer acabara siendo derrotado, acabará teniendo cura y solución para combatirlo.

La cura del càncer evidentment, encara està lluny, però jo crec que és la direcció i el camí correcte. Fins ara no hi havia camí, és a dir, era basar-se a administrar substàncies tòxiques que ho mataven tot i amb cirurgia gairebé no hem avançat de l'Edat Mitjana fins aquí, ja que se segueix eliminant quirúrgicament i poc més. A més a més, la quimioteràpia és molt poc eficaç en metàstasis.

Falta molt però anem bé i podem dir que hi ha llum al final del túnel.





**Quin missatge creieu que es l'important a transmetre amb l'explicació de la nanomedicina i sobretot la nanomedicina aplicada al càncer?**

Que ningú tingui por a les innovacions. Tu abans parlaves de toxicitat, i és cert que hi ha una certa preocupació per la toxicitat de les nanoestructures però no s'ha de tenir por. Si hi ha un material que és tòxic doncs no s'utilitza però si hi ha un altre que no ho és sí. Vull dir que el missatge seria que hem de tirar endavant, que aquest és el camí i que els científics hem de tenir la confiança de la gent en el sentit que fem el que podem. Un missatge esperançador per descomptat.

## Dr. Simó Schwartz Jr.

El Dr. Simó Schwartz Jr (1967, Barcelona) és el director i membre de la Junta de CIBBIM-Nanomedicine, que se centra en la recerca de noves aplicacions biomèdiques basades en nanotecnologia. En particular, nous sistemes d'administració de medicaments, sistemes de diagnòstic basats en imatges i validació preclínica de conjugats terapèutics i bio-nanosensors, principalment en les àrees d'oncologia i malalties estranyes. També és membre de la Junta Assessora de Ciències de l'Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR) i membre de la Junta Assessora de Ciències d'Oryzon Genomics, una empresa biotecnològica líder a Espanya. També lidera el "grup de distribució i focalització de medicaments" en el CIBBIM-Nanomedicine. Posseeix 13 patents, la majoria transferides a empreses líders dels sectors biotecnològic i farmacèutic, i coautor de més de 60 articles en revistes de factors d'alt impacte.

El Dr. Schwartz Jr és coordinador i col·laborador de diversos projectes de recerca directament relacionats amb l'obtenció i validació de sistemes d'administració de fàrmacs terapèutics. Entre ells es troben projectes internacionals i de la UE que involucren PIME en els quals s'utilitzen models animals per a la validació preclínica de noves teràpies dirigides contra les cèl·lules tumorals. Membre de la Plataforma Espanyola de Nanomedicina (NanomedSpain) i de la "Plataforma Europea de Nanomedicina", on va ser coautor de l'Agenda Estratègica de Recerca 2006 destinada a la Comissió Europea. El seu grup de recerca també és membre del grup "CIBER de Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina" (CIBER-BBN) de l'Institut Espanyol de Salut Carlos III (ISCIII) que reuneix un total de 45 grups de recerca d'excel·lència nacional en el camp de la nanotecnologia i nanomedicina.

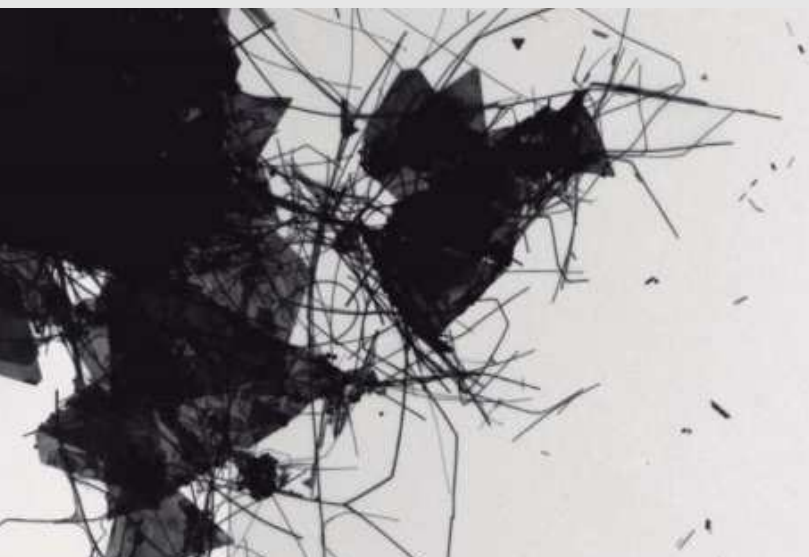
El Dr. Simó va ser el Coordinador de Nanomedicina de CIBER-BBN a nivell nacional i recentment va ser nomenat Director Adjunt i coordinador de transferència de tecnologia. Actua també com a Assessor Científic de SOM BIOTECH i CELGENE i membre del Consell Assessor de NANOCAN, Universitat del Sud de Dinamarca. El Dr. Schwartz també va ser cofundador i assessor científic de ARGON Pharma SL (2008), una empresa spin-off establerta al Parc Científic de Barcelona amb la missió de desenvolupar noves teràpies innovadores



## PREGUNTES GENERALS

**En quin moment vas decidir dedicar-te a la nanomedicina i com has arribat fins on estàs?**

Per ser breu, això es remunta a quan jo tenia més o menys la teva edat, que el que tenia era molt interès per fer recerca. Llavors en aquell moment no hi havia tantes opcions com ara. Ara hi ha moltes més carreres. En aquell moment o feies biologia, medicina, química, farmàcia o quatre coses més. Jo vaig fer medicina perquè vaig pensar “Bé, si vull fer recerca amb coses i malalties que afectin les persones, doncs millor ser metge perquè llavors en sabre més i podré fer després més coses aplicades”. Vaig triar això en comptes de biologia. I aquí vaig començar. Clar, i la nanomedicina quan ve? Doncs en el nostre cas fa aproximadament 10 anys. Vull dir, en un moment on es començava a plantejar el possible ús de la nanotecnologia amb coses aplicades al tractament i diagnòstic. Aleshores a nosaltres això ens va semblar molt interessant. Fins aquell moment nosaltres havíem fet moltes coses de recerca amb càncer sobretot, i aquí vam fer l’aposta de saltar a fer coses de nanotecnologia aplicada. En aquell moment va ser tot un repte perquè això no es feia i perquè tampoc no s’entenia massa de manera que els primers anys van ser els més complicats. No fa massa, igual parlem de fa 9 anys, però pensa que fa 9 anys aquí parlaves de nanomedicina i tothom et preguntava que què era. Ara no, ara ja està molt més desenvolupat.



Això ha fet que nosaltres en aquest moment, com a centre sanitari de referència, siguem capdavanters mundials com a centre sanitari. A Europa som el número 1, no hi ha ningú més. I a la resta del món potser hi ha 2 o 3 que estan com nosaltres.





**A part d'Espanya, on més has realitzat estudis i investigació? És certa aquesta importància que se li dona al fet d'investigar a l'estranger?**

Sí. Molta molta importància. Això no vol dir que aquí no es faci recerca bona i per tant la bona es fa fora, no, no em refereixo a això. Aquí es fa recerca molt bona i de fet, la gent que es forma aquí és gent que després està molt buscada fora perquè és gent que amb un talent i unes capacitats molt importants. Però sí que és veritat que el fet d'anar fora et dona l'oportunitat de poder-te enriquir a títol professional i a títol personal i sobretot de veure com les coses es fan de moltes maneres a altres llocs. Llavors, és un enriquiment de tot tipus: cultural, formatiu en general, d'experiència vital... i això aporta molt. El fet de veure com altres laboratoris amb altres centres de referència organitza i canvia les coses o el fet de fer-se amb una cosa que per nosaltres és tan bàsica i essencial com és dominar l'anglès perfectament. I això si no vas fora, és molt difícil.

Tot està en anglès. Pensa que les reunions que fem nosaltres aquí a diari contínuament, s'acostumen a fer en anglès perquè els equips són pluridisciplinaris. Com la ciència que es fa aquí és molt bona, ve molta gent de fora també. Aleshores nosaltres als equips hem tingut d'arreu del món: hem tingut gent del Japó, Xina, Sud-amèrica, Portugal, França, Itàlia, Anglaterra... és a dir, gent de molts llocs diferents. I això va canviant però al final l'idioma bàsic de treball nostre és l'anglès.

Pel que fa als meus estudis, jo bàsicament als Estats Units. Jo vaig acabar aquí la carrera, me'n vaig anar a fer part del doctorat a Nova York, i allà vaig estar-hi un any. Vaig tornar, vaig acabar les coses que em calien acabar per obtenir el títol de doctor i quan vaig acabar amb el doctorat vaig anar a Califòrnia, on vaig estar 4 anys. Després ja vaig venir i aquí i vaig tenir l'oportunitat de muntar en l'hospital el primer grup d'estudis oncològics moleculars del càncer, i ja a partir d'aquí vam anar creixent. En aquell moment el que teníem era un ordinador i una taula, no hi havia res. Vull dir, aquesta és la realitat. Pensa que la recerca és una professió molt demandant en el sentit que és altament competitiva i ho és perquè estàs competint amb altres persones que també tenen unes capacitats molt grans i alguns fins i tot millors que tu per aconseguir recursos.

En general, els sous dels equips de recerca i de les persones que hi treballen, les infraestructures que necessites, els equips, el gasto diari, el manteniment... són coses que t'has de buscar la vida i pagar-ho tu. L'hospital no paga tot, l'hospital et paga un sou si tens sort, si no te l'has de buscar tu també. De manera que no és que siguis un autònom, perquè això tampoc és així, però sí que tots els diners vénen de fora. El sistema públic amb sort posa alguna cosa. Sí que és veritat que paga la infraestructura, que posa l'edifici, que posa projectes europeus, etc. I sense tenir aquesta capacitat no pots contractar personal, no pots comprar la maquinària, no pots comprar el material que necessites cada dia, etc. Per tant, parlem d'un cost molt i molt gran. Per tant, parlant del concepte de recerca com a professió, si el grup té èxit i es va fent gran, arriba un moment que el teu temps s'ha de dividir entre dirigir la recerca, en dir per qui sí i per qui no, donar idees, escriure moltes coses... però cada vegada tens una basant més pública i més de buscar diners, relacions, contactes i xarxes; un fet que és necessari i ocupa molt i molt de temps. Però al final si tens èxit, les coses funcionen, si no no.

Aquí nosaltres vam crear el centre de nanomedicina, el CIBBIM. El CIBBIM té 10 grups de recerca i on som més de 140 persones més o menys treballant-hi en diferents aspectes per fer que la nanomedicina tingui una aplicació igual a la societat i que tingui un servei.



### **Què implica ser director del CIBBIM-Nanomedicina? Quines tasques has de realitzar?**

El CIBBIM-Nanomedicina vol dir Centre d'Investigació en Bioquímica i Biologia Molecular. Això es va crear aquí com una mena d'experiment pilot per part de la conselleria de sanitat en l'any 95, amb la idea que hi hagués un lloc, un espai, dintre d'un gran hospital com era la Vall d'Hebron on gent de l'hospital pogués fer recerca. En aquell moment no hi havia grans coses. Sembla que parli de fa mil anys, però no han passat mil anys. Però realment no hi havia res. Llavors era una manera de començar a fer alguna cosa relacionada. Després ja van venir les fundacions de recerca, es van invertir més diners, van fer edificis i la cosa va canviar.

Però el CIBBIM va seguir com a tal, com a un centre que el que fa al final és agrupar una sèrie de grups de gent de l'hospital. En aquest cas nosaltres pertanyem al que és la gran estructura de recerca de la Vall d'Hebron, i més concretament al que és l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron, el VHIR, que és una mica qui empara tot. Llavors estem allà dintre i el que fem nosaltres és centralitzar i englobar tots els grups que en aquests moments estem treballant sobretot en temes relacionats amb nanomedicina, aquests 10 que ara tenim. I hem fet créixer això.

Que què implica ser director del CIBBIM? Sobretot poder estar molt al capdavant de poder ja no només organitzar el centre i donar directrius de cap a on estratègicament hem d'anar o no, resoldre els problemes del dia a dia del centre per tal que pugui continuar en marxa com els que es troben els grups que moltes vegades necessiten ajuda que no poden trobar fàcilment. Bàsicament solucionar problemes del dia a dia. A més de resoldre problemes, tenir una basant una mica política estratègica que és necessària, assegurar que el centre com a tal és conegut arreu del món, que té els contactes adequats, que sobretot la nostra relació amb Europa i la Comissió Europea siguin bones, etc. Sobretot estar en el centre del lobby europeu, ja que d'alguna manera facilitarà després la feina, i coses de l'estil. La veritat és que és un càrrec, ocupa temps, molt de temps.



### **I president de la *European Society of Nanomedicine* (ESNAM)?**

Això és la Societat Europea de Nanomedicina. La majoria de disciplines científiques tenen a gent que s'organitza i donen lloc a societats. Hi ha una Societat Internacional de Nanomedicina, i dintre de la Societat Internacional està l'Europea per exemple. Després hi ha d'altres: l'Australiana, l'Americana, la Japonesa, la Coreana, etc. Amb això vull dir que hi ha moltes de diferents.

Aleshores aquestes societats tenen en algun moment a algú que s'escull com a president que és el que dóna també les directrius de què fem i deixem de fer dintre de les societats i com les organitzem. Al final l'objectiu bàsic és que la gent col·labori i es conegui.

I que fas com a president de l'ESNAM? Doncs unes pàgines web que cada vegada són més quasi com unes xarxes socials, organitzar actes i esdeveniments perquè tothom pugui parlar i pugui tractar, coses de formació perquè la gent es pugui formar i pugui entendre que cada vegada hi ha més en recerca que està necessitat de que hi hagi un contacte i una comprensió social del que fem. Sobretot perquè la gent sàpiga que és això, per què es fa, quin impacte té a la societat i que ho vegin com a una cosa que és bona i natural. El que vinc a dir és que aquesta disseminació a vegades és important. Sobretot cada vegada veuràs més en els elements que d'alguna manera intenten visualitzar de cara a fora la feina que es fa en els hospitals, en els centres de recerca, etc. A les societats passa el mateix.

Veuràs molt també que les pàgines web tenen Facebook, Twitter, LinkedIn, Instagram... de tot! Però clar, això també implica tenir equips dedicats només a això. Però bé, és una de les coses del món globalitzat. Al final si no ets conegut, la gent no et busca. Nosaltres tenim la sort que hi ha molta gent d'altres països i moltes organitzacions i empreses que ens truquen per fer projectes amb ells perquè ens coneixen i saben que treballem bé, un fet que fa que et vulguin. I això et dóna diners que permeten seguir fent més coses i projectes més grossos. Els projectes són molt cars: les infraestructures que necessites i el cost és elevadíssim. Aleshores o estàs allà, o desapareixes.

Llavors no es tracta només de ser bo, aquest és una mica el missatge, no? Segurament abans sent bo tenies prou, però ara no. Ara has de ser bo però hi ha molta gent bona, m'entens? Has de ser bo, has d'estar allà on toca i a més a més has de tenir sort. Si alguna de les tres coses falla, malament.

## **A part d'aquests dos, quins altres càrrecs ocupes?**

Uf, actualment? En actiu sóc també el coordinador de transferència del CIBER-BBN. El CIBER-BBN (Centre de Recerca Biomèdica en Xarxa de Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina) és una mena de centre virtual de tot l'estat espanyol, que el que fa és recollir pràcticament uns 50 grups de recerca que són excel·lents en temes relacionats amb biomaterials, nanomedicina, medicina regenerativa i coses d'aquest estil.

Jo vaig ser el subdirector científic d'això, però ara ja no. Ara estic de coordinador de transferència, i el que faig és tota la coordinació de tot el que implica com es transmet aquest coneixement a la societat però en forma més industrial: com es fan les patents, com es coordina tot el procés administratiu que hi ha de protecció de dades, de valorització de la recerca, de transferència tecnològica, de relacions amb la indústria perquè acabin de desenvolupar un producte i que arribi al mercat, perquè si no arriben al mercat, no arriba al malalt. Aquest és un dels càrrecs.

Després també estic de membre del Consell Científic Intern del qual és l'Institut Sanitari de la Vall d'Hebron. Es tracta d'un institut que encara està per sobre de l'altre que et deia; aquest està format per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), l'Hospital de la Vall d'Hebron, l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron, l'Institut d'Oncologia de la Vall d'Hebron, el Banc de Sang i Teixits de Catalunya, l'Institut Català de Farmacologia, l'Institut de Diagnòstic per Imatges, etc. És a dir, és una mena d'estructura gegantina que afecta tot el campus d'aquí de la Vall d'Hebron i té un consell científic del qual formo part.

També estic de director adjunt de recerca translacional de l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron. I aquí tinc feines com per exemple de tipus estratègic dintre del qual és la recerca general de la institució: coses tan trivials i difícils a vegades com pot ser la posada en marxa de normatives diferents, per exemple normativa de l'oferiment de serveis que es poden facturar per part de l'ús de recerca, o el repartiment dels recursos que tenim com per exemple espais, ubicació del personal i coses d'aquestes. També coses relacionades amb la recerca com valorar quines són les àrees científiques rellevants en les quals hem d'invertir esforços i quines no. Tot això no ho decideixo jo sol, és una feina de molta gent i de consells. Però sempre ha d'haver-hi un director d'això, i ara jo estic fent de director adjunt d'això.



**I relacionat amb això que has dit del CIBER-BBN... Jo vaig fer la meva part pràctica del treball a l'IBB de la UAB i arran d'allà vaig trobar a l'Esther Vázquez i al Toni Villaverde, implicats al descobriment del nanofàrmac de prevenció de la metàstasi del càncer de còlon i membres d'aquest CIBER-BBN. És a dir, coordines projectes de l'estil d'aquest?**

Ah molt bé! Sí sí, el projecte del càncer de còlon.

A ver nosaltres tenim projectes. De fet amb l'Esther i amb el Toni tenim articles conjunts i tenim projectes en marxa conjunts. Nosaltres no vam participar directament amb aquest, que és un tema una mica diferent, però si amb moltes coses que han portat a això.

Llavors la meva feina dintre del CIBER en aquest cas, és assegurar-me que si el doctor Villaverde amb el seu equip tenen una cosa que és patentable i que poden desenvolupar, doncs fer que els procediments estiguin posats en marxa per tal que ho puguin fer. I això no és trivial. És a vegades plantejar si allò es pot patentar o no. Una pregunta que cal contestar. Té sentit fer-ho o no? Quin cost té? Quina estratègia: via europea o via espanyola només? Ja hi ha interessos per part d'alguna empresa que pugui estar interessada a invertir? Qui ha de redactar les clàusules que hi haurà en la patent? Doncs tot aquest seguit de preguntes sóc jo l'encarregat de respondre-les i de fer que això funcioni. En aquest cas, nosaltres pel fet de ser un grup de recerca i pertànyer CIBER-BBN també, tenim personal que per exemple paguem amb diners que vénen del CIBER-BBN. Es tracta d'una institució pròpia com a tal, i que per tant està també i té participació en les patents i les coses que surtin.

**És a dir, coneixies el projecte aquest contra la metàstasi del càncer de còlon?**

Oi tant!

**Quins projectes has fet i quines conclusions has extret? És a dir, quins descobriments ha aportat la teva recerca?**

Et comento millor els més recents per no estendre'm massa...



Una part important de la feina que nosaltres fem és fer nanomedicines que són nous tractaments. Llavors nosaltres podem com a grups de recerca, portar aquests avanços fins al punt en què ja la inversió és tan gran que nosaltres ja no la podem fer. Això vol dir proves de concepte, és a dir, poder demostrar que si tu fas un medicament nou, per una malaltia nova, doncs en models animals concrets que tenen aquesta malaltia, pots arribar a curar-los i que a més a més, això té unes característiques que fan factible en principi, que això es podria industrialitzar i portar al mercat. Però això no sempre passa. A vegades es fan coses molt bones però és impossible portar-les al mercat.

Una de les coses que vam descobrir i vam fer fa 5 o 6 anys, va ser resoldre un punt que era clau com era com identificar aquestes cèl·lules per poder treballar amb elles d'una manera fàcil, ja que aquestes cèl·lules no es distingeixen de les altres i de vista no pots saber quines són. Aleshores si no saps quines són, com pots estudiar quines particularitats tenen i com atacar-les? No pots. Llavors nosaltres el que vam fer va ser inventar un sistema genètic artificial que el que fa és que aquestes cèl·lules emetin llum, és a dir, siguin fluorescents. Fent d'aquesta manera que aquestes cèl·lules que són molt dinàmiques i amb tendència a canviar, quan es converteixen en cèl·lules mare tumorals i comencen a fer aquest procés, es tornin fluorescents en els nostres models. Aleshores les veiem: les veus en sang, quan se'n van d'un lloc a l'altre... un fet que ens permet fer coses que abans era impossible fer com ara aïllar-les, identificar-les, estudiar què passa i què és diferent a certs moments, atacar-les, bloquejar-les, etc. Gran part de la feina que hem fet nosaltres aquests anys, ha estat molt en aquest sentit, de proveir-nos aquests instruments, de descobrir vies i de descobrir coses com per exemple que els sistemes eren molt dinàmics i que cèl·lules canceroses que no ho eren es convertien en cèl·lules que ho eren... en fi, coses que són importants de cara al tractament del càncer.

I després també, per exemple, una de les coses que hem posat més últimament i que hem pogut patentar també, és l'ús d'una sèrie de vesícules que són secretades per les cèl·lules que ens permeten transportar coses a llocs concrets i que són súper efectives per teràpies enzimàtiques substitutives. Això té molt impacte amb les malalties minoritàries. I és també un dels punts on nosaltres hi treballem molt, no només amb càncer.

I altres coses que millor no comento per no estar aquí tot el dia...

**Com a investigador d'elit, entenc que dediques una gran quantitat d'hores de treball, et resulta difícil compaginar la vida laboral amb la vida personal?**

No. Jo tinc molt clar que la vida familiar meva, i en especial les meves filles, va primer. Vull dir, jo no sacrificaré, ni ho he volgut fer mai ni ho he fet mai, la meva vida familiar i personal per la meva feina, no. Tot i que la meva feina m'encanta, eh. He buscat sempre maneres de fer les coses d'altres maneres. Segurament les meves filles no estaran d'acord i sempre diran que arribo tard a casa i que sempre estic voltant pel món. I és veritat. Hi ha coses que són inevitables.

La setmana que ve per exemple, estaré 4 dies fora perquè entre altres coses he d'anar a un parell d'avaluacions de projectes suecs, en el Consell de Recerca Suec. Jo formo part d'un dels panells d'avaluacions dels projectes que fa el Karolinska i hospitals de l'estil. Aleshores estic uns dies avaluant projectes i dient quins sí i quins no. Clar, però aquesta és la meva opinió. Després ells decideixen.

Coses d'aquestes em passen cada dos per tres i en diferents àmbits. Llavors sí que sempre és difícil compaginar, però jo tinc clar que el primer ha de ser el primer i la resta després Però és compatible i es pot compaginar. Per tant, és difícil però no és impossible i es pot fer posant voluntat. Sempre depèn de les prioritats que tu tinguis. També és veritat que com més temps dediques a la feina, menys temps tens per la família i al revés.



## PREGUNTES GENERALS

### **Per què nanomedicina en comptes de la medicina convencional?**

Bé, la nanomedicina al final és un terme. No existeix una medicina convencional i una que no ho és; medicina és medicina, i tot el que fem amb medicina en recerca és buscar nous tractaments. Aleshores els que ja estan aprovats, reben de seguida l'etiqueta de clàssic, típic, el de sempre. I pel que es fa nou es busquen sovint nous noms amb l'objectiu de transmetre un missatge clar conforme el que s'està fent és diferent del que hi havia anteriorment. I nanomedicina és això. Al final fas nous fàrmacs, però ho fas d'una manera que et permet canviar la forma en la qual els fàrmacs treballaven i es desenvolupaven en aquest sistema. Fora d'això, no és tan diferent de res.



## **Quins interessos i factors van ser els causants de l'interès a treballar amb materials i fàrmacs nanomètrics?**

L'interès principal estava, d'una banda, amb les ganes de poder fer alguna cosa que aportés solucions més directes i eficients pels malalts. Nosaltres fèiem molts estudis molt moleculars, molt de coneixement bàsic de com funcionaven les coses, i seguim fent-ho; però que podem fer per aprofitar això i aportar coses noves? I això és una mica el que vam canviar nosaltres quan ens vam dedicar a la nanomedicina.

Possiblement la millor manera de respondre't a aquestes preguntes és explicar-te què és la nanomedicina.

I en realitat la nanomedicina té un concepte molt senzill. És agafar un sistema transportador, que ens permeti transportar, d'una manera efectiva el que necessitem: sigui un fàrmac, sigui una proteïna, sigui un àcid nucleic, sigui el que sigui, allà on ens convé que faci un efecte concret. Per exemple, si tu vols utilitzar un quimioterapèutic per un malalt de càncer, el que fas és posar-li la quimioteràpia per vena, introduint un fàrmac. Aquest fàrmac en aquests moments és un fàrmac que es distribueix per tot el cos i entra a les cèl·lules i les mata.

Per tant en aquests moments, diguem que el fàrmac mata més les cèl·lules tumorals que les que no ho són, però també mata les que no ho són, i per tant la quimioteràpia té uns efectes secundaris importants. A més a més, després et pots trobar amb el fet que hi ha pacients que no aguanten la quimioteràpia i per tant, l'has de parar o altres coses com el càncer resistent, entre altres.






Una de les coses que fa la nanomedicina és que el fet de transportar alguna cosa, vol dir que mentre que ho transportes per sang, aquesta cosa, no pot anar enlloc, és com un camió. És com si tu dissenyessis un camió i li posessis una càrrega dintre i el fessis circular per una autopista. Si el camió està ben fet, circularà per l'autopista però no anirà perdent la càrrega. La nanomedicina fa el mateix. La nanomedicina busca un sistema. Sempre són sistemes químics amb diferents materials, polímers, lípids... és a dir, la manera com construeixes aquest camió o aquest transportador, és múltiple i variada, i tens moltes opcions diferents. Molta gent treballa amb diferents biomaterials nous i en coses que es poden utilitzar i es poden combinar, fent així que la imaginació adquireixi tot el poder.

Però clar, els camions pel fet de com els fas, tenen propietats diferents també. Aquests transportadors també tenen propietats diferents. I el cos, els reconeix o no en funció d'aquestes propietats. Es distribueixen pel cos i s'eliminen de diferents maneres també en funció del que són. Al final no deixa de ser un sistema molt complex que t'obliga a conèixer molt molt molt com funciona dintre del cos, quines coses fa i quines deixa de fer. Però al final és un transportador. Mentre va en sang no allibera res i llavors la idea és: aquest transportador ha d'arribar a un lloc on està el tumor, entrar dintre, descarregar la càrrega en allà, deixar que allò mati les cèl·lules tumorals i desaparèixer. I això, la nanomedicina fins a cert punt ho fa bastant. No és el transportador ideal, perquè per exemple, el cos no deixa de reconèixer això com a una cosa que no és pròpia. Aleshores poden haver-hi anticossos contra aquest sistema, pot ser que part d'aquests sistemes, i de fet passa, el fetge, els macròfags i el sistema immune, els intenta eliminar i per tant ja hi ha una gran part que no arribarà allà on tu vols.





Però tot i això, té avantatges molt clares respecte a la idea convencional que és senzillament donar el fàrmac en sang, que tracta de petites molècules que van a tot arreu. En termes generals, per tal que et facis una idea, quan un fàrmac s'injecta via intravenosa, la quantitat de fàrmac que injectada que arriba al tumor, més o menys, és un 0,1%. Un fet que vol dir que el 99,9% del que has injectat va on no toca. Però aquest 0,1% que arriba al tumor fa efecte, perquè la quimioteràpia cura i té efecte. Llavors la nanomedicina al fer servir aquests transportadors específics, ha pogut trobar-se amb què les que més eficàcia han demostrat arriben a descarregar per exemple no un 0,1% de les molècules de fàrmac injectades, sinó un entre un 5 i un 15% en els millors dels casos. Clar, encara que et digués que és només un 10%, que és moltíssim, passes d'un 0,1% a un 10%, i estem parlant de 100 vegades més.

Per tant, l'impacte que té aquesta quimioteràpia al tumor és moltíssim més gran. Per altra banda, aquests transportadors no alliberen, sinó que el que passa és que van circulant. El fetge els va eliminant i se'ls va carregant, això sí. Però no deixen anar coses que van a altres cèl·lules i per tant, els efectes indesitjables baixen molt. Això ja ha passat amb alguns dels fàrmacs que han entrat al mercat per exemple. L'Abraxane és un bon exemple. L'Abraxane és un fàrmac nou que fa uns pocs anys que està al mercat pel tractament de càncer de mama, i ara per pàncrees també, que té avantatges claríssims: és molt més efectiu, la manera en què es pot administrar és molt més ràpida, els efectes indesitjables han baixat moltíssim, etc. Amb això el que vull dir és que coses d'aquestes són els objectius i el que pretén la nanomedicina. Al final són complexes químics complicats, perquè químicament són complicats de dissenyar, però que tenen aquesta finalitat.

**I ara que comentes això de l'Abraxane, és aquest un dels principals fàrmacs que juntament amb el Doxil que trobem al mercat no?**

El Doxil és un fàrmac que fa més de 30 anys que existeix. És doxorubicina, la qual és una molècula que es cristal·litza; l'embolcall del transportador és lipídica, és a dir, és un liposoma, que fa aquest efecte. Per tant aquesta va ser una de les primeres nanomedicines que es va inventar.

Parlem de fa 30 anys i d'un fàrmac efectiu. Té altres efectes que clar, ara totes les innovacions que s'estan fent són molt millors que el que hi havia. Avui dia hi ha molts assajos clínics amb nanofàrmacs per treballar.

**Com funciona el fet de treballar amb mides tan petites?**

Això no té rellevància. Si tu t'imagines que construir aquest complexa t'implica tenir unes súper mini pinces per anar posant les peces, no és així. El que fem nosaltres és possible fer-ho pel fet que tots aquests sistemes s'autoensamblen. És un tema de física i de química. Tu poses alguna cosa amb aigua i si és soluble, es dissoldrà i si escalfes l'aigua, es posarà a bullir. Això és física i química. No hi ha un altre.

Nosaltres el que no fem és utilitzar unes mini pinces per muntar les coses. Això al final és agafar un seguit de polímers, agafar allò altre, barrejar-ho i donar lloc a una certa estructura. Ella sola es munta per les forces d'atracció. Si a això, a més a més poso això, allò i allò altre, es muntarà d'una altra manera. Per tant, el coneixement químic que tinguis és el que et permetrà dissenyar i construir coses així. Però tenint en compte que s'han de muntar soles perquè tu no pots manipular-les manualment. Aleshores la química permet fer petites modificacions a través de processos d'aquest estil que donen petites peces que segons com les barregis i s'autoensamblin d'una manera o una altra donaran diferents resultats. I això et permet que per exemple, aquests camions que et comentava abans, potser a fora els hi puguis enganxar coses. En aquest cas serien els transportadors, com per exemple pèptids, que ajudin a dirigir això una mica més. Una mena de conductor per al camió. Però al final és química i és un procés espontani.

## **Quins avantatges comporta treballar a escala nanomètrica amb el cos humà?**

Al final un fàrmac convencional d'aquests clàssics de sempre, té escala nanomètrica. Nanomètrica vol dir coses d'una mida d'una mil milionèsima part de metre. És a dir, estàs parlant de coses que no es veuen. Però el món en general està fet de coses d'aquesta mida nanomètrica.

Les partícules en suspensió que hi ha a l'aire de mida nanomètrica són moltes i estan a tot arreu. Però els avantatges no te'ls dona el fet que sigui nanomètric. Els avantatges te'ls dona el fet de combinar diferents materials d'una manera, que sense sortir d'aquesta mida puguin tenir un efecte. I és important no sortir d'aquesta mida, però ho és des del punt de vista biològic. És a dir, si tu fas un transportador massa gran, el podràs injectar en sang, sí; però si és molt gran, potser t'agregarà i obstruirà una artèria provocant un ictus. En canvi, si és massa petit, segurament el ronyó el filtrarà, l'eliminarà i no servirà per res.

Per tant, per què es fa aquesta mida nanomètrica que oscil·la entre els 30 i els 100, 120 nanòmetres des del punt de vista d'un disseny ideal? Perquè aquestes mides són mides que permeten una bona circulació en sang, permeten que quan s'aproximen als tumors puguin sortir els materials i puguin descarregar, però alhora el sistema de defensa immune no els destrueixi ja d'entrada i els hi costi més detectar-los. Per això si les mides no són aquestes, no funcionen. Bàsicament per un tema biològic.



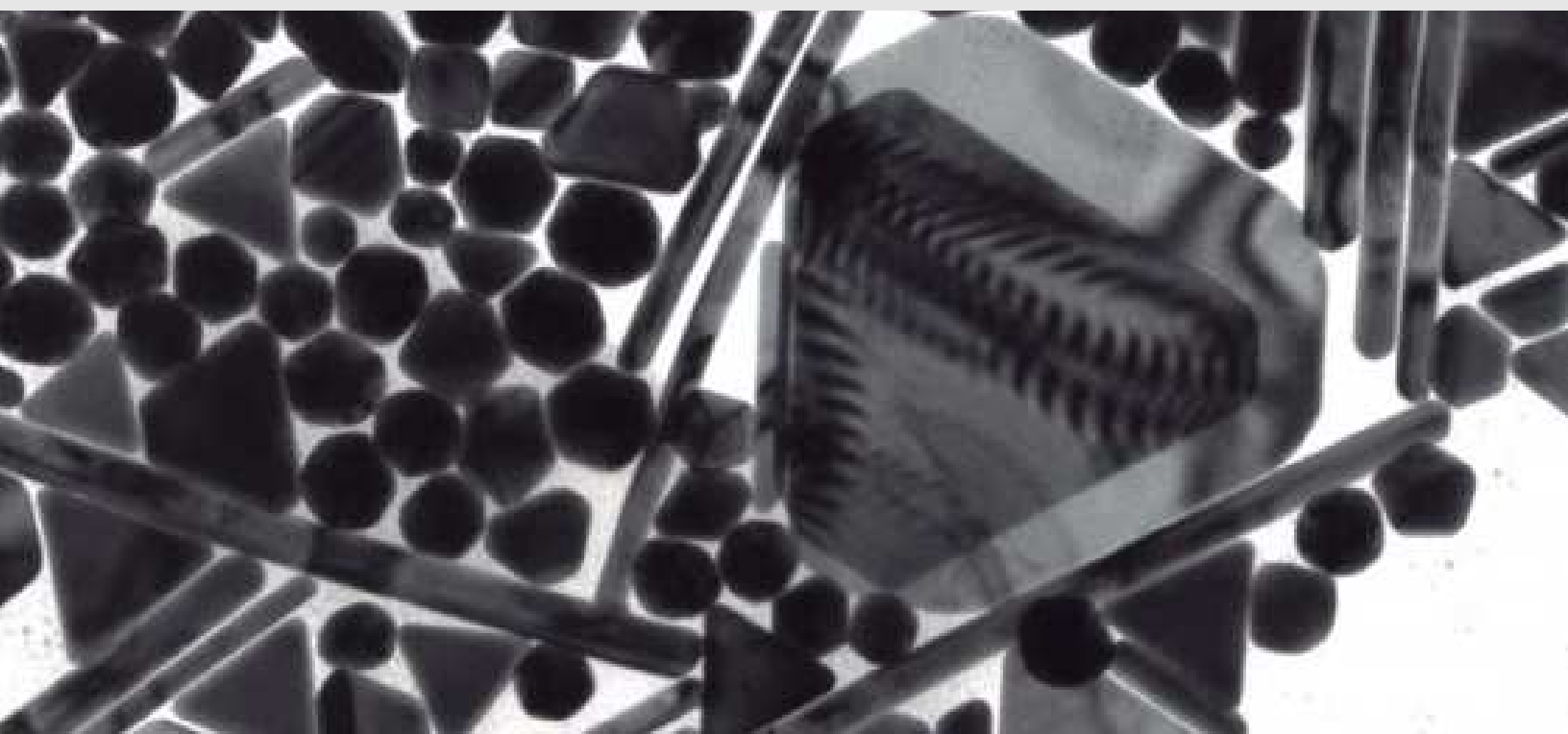
## **Per què s'utilitza això en tumors i sobretot en oncologia?**

La majoria de desenvolupaments que veuràs de la nanomedicina sobretot són en oncologies. Un dels motius és perquè el càncer és una malaltia d'una gran incidència i molt variada. A més a més, hi ha molts més diners de recerca i un major impacte social.

Però una de les principals raons per les quals les nanomedicines nanoconjugades s'utilitzen amb càncer, és que els tumors tenen una estructura especial, sobretot vascular, que afavoreix l'ús d'aquestes nanomedicines. És a dir, el sistema vascular en general, està dissenyat per un conjunt de canonades, el que serien una mena de "tuberíes", que porten el que transporten a on toca com per exemple, a les cèl·lules per tal que aquestes puguin menjar, entre moltes altres coses.

Quan un tumor es forma i creix, una de les coses essencials que necessita per poder créixer, són nutrients, oxigen, etc. Aleshores el que fan els tumors és organitzar-se de manera que les cèl·lules tumorals comencen a secretar compostos i proteïnes que el que fa és que les estructures vasculars que hi ha properes comencin a fer vasos cap a ells també.

Per què? Perquè si un tumor ha de créixer i no té vasculatura, els nutrients no li arribaran. I de fet, la part interior de la immensa majoria de tumors de certa mida està morta, està necrosada. I això per què succeeix? Perquè les estructures no arriben prou. El tumor normalment és com una mena de cercle enorme que va creixent en superfície i tot i que pot ser més o menys important, el centre és mort a la majoria de tumors, estan necrosats.







I això té altres conseqüències. Perquè clar, necessiten vasos i necessiten vasculatura. Per tant, el tumor la indueix. Aleshores el que passa és que aquesta vasculatura que els tumors indueixen, es fa ràpida i es fa malament. Fent que no sigui exacte a la sana. De manera que si tu veiessis l'estructura vascular com si fos un tub, el que veuries és com les cèl·lules endotelials que fan la paret, són com totxanes enganxades les unes a les altres fent una forma molt bonica semblant a un tub.

Amb el tumor no passa el mateix. El tumor té tanta pressa que estira això. Per tant, creix i creix massa ràpid. Aleshores entre aquestes totxanes, en els tumors, la distància és més gran del normal. És com si en comptes de fer una paret de totxos, tu tinguessis pressa, i li diguessis al senyor o a la senyora que fa la paret "escolta, fes el que sigui per tal que sigui més ràpid". I aquesta persona en comptes de posar els totxos un al costat de l'altre et posés els totxos separats i un sobre de l'altre de manera discontinua. Tindries aleshores una paret enorme però plena de forats.

Passaria el corrent però tindríem una paret plena de forats. Amb el tumor passa això. Aleshores, què fan els transportadors? Els transportadors són suficientment grossos com per no poder sortir quan està en cicle, ja que és un tub. Però quan arriben aquí i es troben amb aquesta paret, pels forats aquests sí que poden sortir. Aleshores surten per allà d'una manera passiva, senzillament per pressió. Van sortint a poc a poc i es van acumulant allà.

El sistema està fet de tal manera que la mateixa pressió vascular, la pressió intratumoral i el drenatge que hi ha d'allà, juntament amb altres coses, fa que aquest sistema rodó acumuli les partícules que van sortint i no hi ha marxa enrere. És una mena de trampa, com si fos una cistella per atrapar peixos on un cop a dins després no poden sortir. Doncs amb aquests passa el mateix. És un truc que tu pots utilitzar per fer aquest estil, ja que el faig susceptible de poder sortir, però de no fer-ho; arribarà allà, rebotarà i seguirà acumulant més fàrmac.



## **La nanomedicina podria ser perillosa?**

### **Quins són els seus riscos i beneficis?**

Beneficis es troben en tractament. Si la nanomedicina al final no pogués demostrar que permet dissenyar fàrmacs més eficaços i més selectius no tindria sentit treballar-hi. Males iniciatives que s'han provat, s'han abandonat perquè metodològicament no estaven en les condicions adequades, i s'han agafat més tard un altre cop. Teràpia gènica és un exemple. La nanomedicina és útil en el sentit que està aportant fàrmacs nous que fins i tot utilitzant els clàssics però transportats així, són molt més efectius, tenen molts menys efectes indesitjables, i per tant des del punt de vista sanitari són molt més bons.

Pel que fa als riscos... qualsevol cosa que introdueixis al cos té risc. Poden fer efectes adversos, poden fer reaccions immunològiques, etc. Per tant, què es fa amb les nanomedicines? Exactament el mateix que es fa amb qualsevol altre fàrmac: que és que abans d'introduir-lo i de tractar persones, el que es fa són molts estudis, sobretot amb animals, per demostrar que allò és utilitzable.

### **Treballes amb nanorobots? Què poden implicar aquests en un futur?**

Això és el que et deia, de moment és ciència-ficció. El robot petit d'una pel·lícula dels anys 60 titulada "El viaje alucinante", que és una espècie de màquina on es fiquen persones i es fa molt petita per injectar-la i que vagi per allà arreglant coses, encara queda lluny.

La ciència-ficció ho permet tot. Tècnicament estem avançats? No. Estem molt lluny. Això no vol dir que no sigui una realitat perquè probablement en algun moment potser sí. I la ciència avança molt de pressa i sobretot la tecnologia. Però ara per ara, és ciència-ficció. Si no tenim sistemes de proporció que puguem controlar i no som capaços de dirigir correctament les nanomedicines com a tal, hi ha molt per endavant. Però bé, això són coses una mica més visionàries.

## **La nanomedicina tindrà efectes imprevistos?**

Home, seria difícil pensar quin tipus d'efecte imprevisible podries tenir. Tot pot tenir efectes imprevisibles, entens? És veritat que tot el que és el desenvolupament farmacèutic està molt reglat precisament per evitar coses i sorpreses que ningú vol.

Les descartes totes? Doncs no, segurament no. Per exemple, és difícil saber de quina manera un nanoconjugat terapèutic podria potser interferir amb un altre tractament. Això ho dona l'experiència. És a dir, ho veus a les fases clíniques de desenvolupament d'un fàrmac, quan ja tens un permís per començar a provar-lo amb persones

Els diners es divideixen en fase 1, la qual és molt poca cosa, només per demostrar si allò té seguretat i no passa res; fase 2, la qual busca quina és la manera més òptima d'aconseguir les dosis màximes que pugui donar, i que allò doni benefici; la fase 3, que és el mateix però diguem que ja no a un nivell local, sinó que és a escala internacional amb diferents llocs, diferents tipus de pacients, perquè si no, no pots saber si entre homes i dones, o gent caucàsica i asiàtica pot variar; però després hi ha un final, que seria la fase 4, que és un cop això ja s'està utilitzant, durant molts anys sempre, s'està monitoritzant contínuament, i si convé, es donen alertes de possibles coses que surtin com per exemple interaccions.

És imprevisible saber si un fàrmac, sigui nanomedicina o no, pot interaccionar amb un altre, com si per exemple l'Abraxane mateix et pot interaccionar amb un corticoide. No ho sabem fins que un dia t'hi trobes que s'han donat diferents casos reportats de gent que prenia aquest tractament i que això ha anat malament per algun motiu. Per tal que aquestes alertes surtin, existeixen sistemes organitzats. Aquí a Catalunya som el que es diu butlletins grocs d'alerta farmacològica. Però fora d'això, pots entrar en el que seria ciència-ficció, però tantes bases tens com per pensar que puguin passar coses, com de pensar que no en puguin passar.

**Les tres branques en les quals es divideix la nanomedicina són: Nanodiagnòstic (Nanodispositius), Nanoteràpia (Alliberació de fàrmacs) i Nanomedicina Regenerativa (Teràpia gènica). De què tracta cadascuna i què poden arribar a comportar? Treballes en alguna en concret o et mous en totes tres?**

Nosaltres ens movem en totes tres. Tenim grups que per exemple es dediquen a diagnòstic. La part de diagnòstic és més de nanotecnologia. O sigui potser hauríem de distingir el que és la nanomedicina del que és la nanotecnologia com a tal.

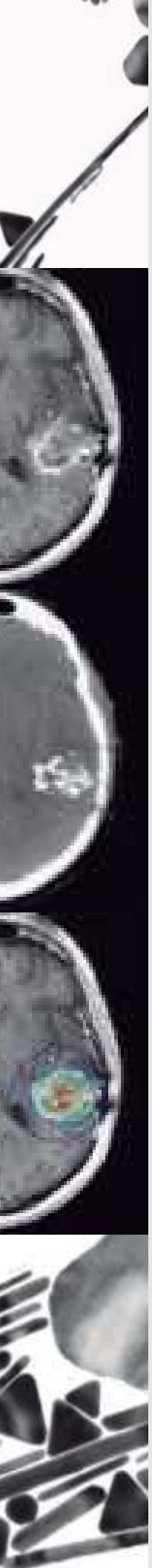
Quan la nanotecnologia, que vol dir manipular elements i materials a escala nanomètrica, s'utilitza en medicina, es parla de nanomedicina. Bàsicament per fer tractaments. Quan no, que s'utilitza per fer determinats tipus d'aparells, parles més de nanotecnologia.

L'alliberació de fàrmacs que forma part de la nanoteràpia seria el que t'he explicat anteriorment dels transportadors.

A diagnòstic sobretot el que més es fa és treballar amb aparells. Aleshores el que es fa aquí és millorar els sistemes de diagnòstic i de seguiment, per exemple. I això es fa miniaturitzant les coses. La idea és fer coses com les anomenades *lab on a chips*, que són petits xips amb la capacitat analítica de tot un servei de bioquímica. Però quins avantatges té això? Doncs moltíssims, perquè primer de tot és transportable. Això vol dir que aquest aparell, te l'emportes a la punta de la muntanya de qualsevol poble, i si s'han de fer analítiques, es poden fer allà d'una manera molt fàcil. No cal que senyors hi vagin expressament, fent que l'estalvi de recursos i de temps sigui molt diferent i important.

Per tant, la nanotecnologia busca molt per una banda millorar i fer nous materials, però per l'altre també fer dispositius d'aquest tipus. Alguns d'aquests dispositius el que busquen és fer estructures per després fer altres coses com per exemple, tot el món dels bioimplants un fet que es relaciona molt amb la impressió 3D.





Una estructura o un escàpol fet per exemple d'un determinat tipus de polímers, pot tenir una estructura que permet que la cèl·lula s'enganxi amb ell, creixi i sobrevisqui; ajudant a poder fer un òrgan artificial.

Els òrgans tenen una estructura tridimensional molt complexa però a vegades no necessites un òrgan sencer, potser necessites només una sèrie de cèl·lules com per exemple cèl·lules beta del pàncrees, anomenades langerhans, que són les que produeixen insulina. Aleshores tu agafes unes quantes d'aquestes amb un sistema que les pugui mantenir vives i fent un implant, pots fer que aquella persona deixi de ser diabètica. I això forma més part de la possible utilització de la nanotecnologia amb sistemes biològics també, tots barrejats, per millorar diagnòstics i proporcionar materials nous que finalment tenen un ús.

La medicina regenerativa és una manera de barreja entre les tres, perquè el que pretén és que sigui el cos el que auto-regeneri algun error. I aquí, a vegades, entren determinats implants o estructures que es fiquen a llocs com per exemple a l'esquena, ja que un dels objectius principals que hi ha ara és reparar la medul·la espinal. Un fenomen que encara no s'ha aconseguit, però que s'està treballant en buscar una estructura que tingui la capacitat d'anclar cèl·lules, posant a més a més *stem cells* perquè creixin allà i produeixin factors. Després a més a més, afegim nanoconjugats terapèutics que ajudin a fer que allò redueixi la inflamació, tingui factors de creixement neuronal que permeti també el creixement exonal i s'enganxin els exons, etc.

Aquest seria un exemple, però al final és una disciplina que uneix moltes coses. O sigui, una de les coses claus que ha aportat la nanomedicina en general és que els equips ara són multidisciplinaris. Per tant, és molt difícil fer un projecte de nanomedicina si el teu equip no té una mica de tot; perquè barreges materials amb química, amb farmacologia, biologia, amb biologia cel·lular, amb cossos moleculars, etc. I o tens un equip pluridisciplinari i experts de tota mena que al final treballen junts, o és pràcticament impossible. I això normalment es fa ja no només a escala local, sinó que amb la majoria dels nostres projectes és normal que siguin a escala europea i que engloben mínim 5 o 6 grups internacionals treballant diferents coses, diferents aspectes, etc.

Després hi ha una altra part que és per exemple l'aplicació de nanopartícules. Una opció terapèutica que també tenim i diagnòstica és l'ús de nanopartícules. Llavors quina diferència hi ha entre la nanomedicina i nanopartícules? Tot és nanomètric. La nanopartícula per ser, diguem que és com una boleta d'un material inorgànic com per exemple podria ser el ferro, que té certes peculiaritats i característiques i funciona per certes coses. També la pots utilitzar com a un transportador. No podràs posar coses a dintre, però si les pots penjar per fora i per tant, es pot utilitzar per fer una nanomedicina. Però la mateixa partícula com a tal, pot tenir altres utilitats: si és una nanopartícula de sílice, és a dir, pedres de la platja bàsicament, en els forats que hi ha de l'estructura tridimensional es poden posar coses i es pot sofisticar el disseny de forma que tu pots posar coses dintre d'aquests espais de la sílica, però a més a més pots posar sobre un polímer que és sensible a determinats pH o a la llum per exemple, de manera que tapes i tanques això i a un determinat pH s'obrirà deixant anar allò que t'interessa.

També es poden fer motors proteics per exemple, que són un conjunt de proteïnes que al posar-se de certa manera, construeixen un conjunt que potser té certa mobilitat i es podria utilitzar com a motor proteic. Això és una recerca molt més bàsica, però està destinada a poder construir coses que després tenen sentit.

Aquí tenim un col·laborador que de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya que està fent nanocohets. Són estructures d'aquest estil, amb biomaterials, que poden, gràcies als processos químics que tenen, alliberar gas. I al alliberar el gas i conduir-lo es fan miniturbines. Per què serveix això ara? Home, això ara no té una utilitat clara perquè no es poden dirigir, però això posat segons a on, poder sí que es podrien dirigir. Amb això el que vull dir és que hi ha tot un món darrere d'això, una altra disciplina, que és la d'intentar utilitzar tota aquesta nanotecnologia per construir minirobots, però això ja seria més ciència-ficció.



## **Quines malalties es poden arribar a combatre amb l'ús de la nanomedicina?**

Sobretot aquelles a les que necessitis el que és el concepte bàsic; que és poder transportar alguna cosa a un *target* concret. *Target* pot ser una cèl·lula, cèl·lula tumoral, etc. També malalties minoritàries per exemple, a les que hi ha defectes enzimàtics que les causen, formen part d'aquests camps. Nosaltres també treballem fent sistemes el més naturals i biològics possibles, per tal que transportin aquests enzims. Per exemple, les malalties d'alta incidència com el càncer, doncs formen part d'un altre camp pel tema de les acumulacions que et deia.

És difícil pensar en una malaltia on una nanomedicina no tindria efecte. Perquè pensa que al final transportes el que sigui. Pots transportar per exemple, àcids nucleics i per tant pots fer teràpia gènica també. Per tant, qualsevol camp i qualsevol malaltia que es pugui tractar, la nanomedicina pot ser capaç d'aportar una mica més del que hi ha ara.



## **I el Parkinson i l'Alzheimer?**

El Parkinson i l'Alzheimer són malalties neurodegeneratives. Aquestes malalties són un objectiu clar que té no només el camp de la nanomedicina, sinó el camp de la medicina en general. El problema que tenim és que no tenim encara un coneixement suficientment bo per saber de quina manera ho hem de tractar. Hi ha coses, però ara per ara, són coses més destinades a pal·liar una mica els efectes de la malaltia que no a curar-la.



**Actualment, on ets conscients que podem trobar nanomaterials? I en un futur, com creus que haurà augmentat l'aplicació d'aquests?**

Bàsicament a tot arreu. L'aplicació al final que en aquest cas ens interessa, és mèdica. També hi ha altres aplicacions en el món industrial. Però ja serien més relacionades amb la química, la producció de mil coses, amb superfícies tèxtils que tenen compostos d'aquest estil que eviten que les peces de roba es mullin, etc. hi ha mil coses. El món dels nous antibiòtics amb nanopartícules també s'està movent. Amb això vull dir que hi ha moltíssimes coses. Pràcticament les possibilitats serien infinites.

**Què pots dir de la nanotoxicitat i de l'impacte d'aquesta en un futur?**

Aquest és un tema que sempre surt molt quan hi ha alguna cosa nova. Va passar amb els animals transgènics i va passar amb els aliments transgènics, entre altres. Cada vegada que hi ha un terme nou sorgeix una alerta. I està bé que hi sigui, perquè això vol dir que les coses s'han de fer amb cap.

Abans s'utilitzava la uralita i resulta que la uralita té efectes molt indesitjables perquè es respira, es queda als pulmons i aquest material finalment es queda allà. Per tant, qualsevol material pot tenir efectes indesitjables a qualsevol cos. Això vol dir que qualsevol cosa que es faci, des d'aquest punt de vista sempre s'ha d'assegurar que la seva utilització entra dintre d'uns barems de seguretat que són acceptables.

Qualsevol fàrmac passa per això. La nanomedicina no és diferent de qualsevol fàrmac. I per tant, els estudis per assegurar que la medicina pot ser utilitzada amb persones, es fan.

Els estudis per assegurar que quan es produeixen aquestes medicines no hi ha una afectació diferent mediambiental per exemple, també es tenen en compte. La nanotoxicitat en realitat té un mateix concepte que al cap i a la fi és avaluar la possible toxicitat d'aquell nou material o d'aquell nou fàrmac de la mateixa manera que es va avaluar el del paracetamol. Al cap i a la fi, no hi ha diferència.

## **Els productes que contenen nanopartícules haurien de tenir etiquetes d'advertència?**

Jo crec que qualsevol producte, porti el que porti, ha de tenir etiquetes d'advertència, ja que tu tens dret a saber que poses en contacte amb el cos: t'ho beguis, t'ho traguïs, t'ho posis en una crema o t'ho injectis, és igual.

Fer una distinció expressament només per això, respecte a altres coses, és bo o no? Doncs aquí hi ha debat. Perquè quan t'ho etiquetes alguna cosa, poses el coneixement públic i li dones un nom on a més a més hi enganxes la paraula toxicitat i, el que estàs creant en realitat és una alarma que el que diu és: "Compte! Això podria ser perillós". Però podria ser tan perillós com produir un nou pneumàtic i posar-lo en circulació.

Llavors no es distingeix en res de qualsevol altra cosa en aquest sentit. Per això la gent té en general, molt d'interès a assegurar que no es creen etiquetes específiques per alguna cosa que generi només una por o una sensació social de perill quan no té sentit. Per tant, qualsevol material, qualsevol fàrmac, qualsevol cosa que es faci, ha de passar per les mateixes coses. Però és que amb qualsevol cosa tu has de tenir el dret de saber el que és com podrien ser per exemple, les cremes cosmètiques, ja que es van portar molt amb nanopartícules d'or sense saber quin efecte podrien causar.



## **I el que diuen de les nanopartícules que contenen les cremes solars i nosaltres ingerim inconscientment quan anem a la platja i mengem sense rentar-nos les mans abans?**

Hi ha coses que són incontrolables. Nanopartícules hi ha de tota mena. Per tant, el tema no és el fet *nano*, no. Això existeix des que es va crear l'estructura de la Terra i de l'Univers. Aquí la qüestió està en el fet que en les cremes solars per exemple, quin factor atrau i absorbeix els raigs ultraviolats?

Doncs el tipus d'òxid de zinc que crec que porta la crema. Si la crema no portés aquestes partícules i elements, no hi hauria aquesta absorció dels ultraviolats i per tant no seria efectiva. El problema quin és? Que arriba un punt, que això va passar, on algú planteja "Escolta, quan això t'ho poses a la pell, això s'absorbeix o no? Perquè si s'absorbeix, hauríem de fer estudis conforme aquesta absorció no és perillosa". I aquests estudis no s'havien fet. Aleshores va ser quan van dir de fer aquest estudi i comprovar si l'absorció de cremes és perillosa o no.

Per tant al final, el coneixement a vegades et posa qüestions sobre la taula que s'han de contestar; i moltes vegades passa que aquestes qüestions no s'havien contestat abans, com passa al món de l'estètica. El món de l'estètica és un món que és especialment complex pel fet que és un món que mou moltíssims diners, però on a la vegada, s'utilitzen productes i substàncies que no s'han testat per seguretat mai. La gent es fica cremes a la cara sense saber el que aquestes podrien arribar a fer. I els que tenen interès a vendre-la, li fiquen a aquestes cremes el que sigui, "venent la moto" assegurant que allò genera alguna modificació perquè té un factor x. El que també passa és que després a aquestes dosis el producte no fa efecte, ja que no té efecte. I això forma part del grup de coses que no s'ha testat mai. Però tot i això, sí que és veritat que hi ha coses que estan a debat per acabar de definir si qualsevol cosa que surti, segons les seves utilitats, hauria de tenir uns estudis més rigorosos.



## **Quins nanofàrmacs ets conscient que ja són utilitzats i els podem trobar al mercat?**

L'Abraxane com t'he comentat, el Doxil... però també hi ha d'altres: agents de contrastes similars que s'utilitzen per exemple pel diagnòstic per imatge, nanoconjugats, etc. La qüestió és que la immensa majoria està en fase clínica.

Per exemple, una de les coses noves que s'utilitza amb el tractament contra el càncer són anticossos monoclonals, uns anticossos que han trigat quasi 35 anys en sortir al mercat. El món de la *nano* i tot el que l'envolta està en desenvolupament realment fort des de fa 10 anys. Per tant, té coses que han entrat, però té moltes en cua.

## **Quin control han de passar per ser aprovats i com s'avaluen clínicament?**

El control és el mateix que per qualsevol altre fàrmac. Pràcticament és el que t'he explicat abans; és a dir, has de tenir una prova de concepte suficientment àmplia, feta al laboratori, per demostrar que fer allò té sentit. Dir bàsicament què si es pot fer, si té un efecte biològic sobre cèl·lules, sobre molècules, models animals i que té una toxicitat aparentment acceptable. Un cop això passa, passes a la segona fase, la qual és preclínica, que vol dir abans dels assajos clínics. És una fase molt regulada, on s'han de fer tota una sèrie d'experiments i de treballs amb diferents tipus d'animals molt dedicada a assegurar que allò no pot fer mal o que pot fer mal a partir d'un cert punt, per així tenir una idea fins a on arribar o el que es pot fer quan arribi la fase clínica.

No hi ha una manera millor de fer-ho. El dia que tinguem models diferents que permetin predir el que passarà, un fet on s'està treballant molt, farà possible deixar de treballar amb models animals. Però de moment no és possible. Perquè si no, primer es treballa amb ratolins, després rates, gossos, porcs, micos perquè són més semblants... depèn de les malalties i dels tipus de materials. No hi ha cap altra manera millor de fer-ho, perquè al final el que no pots fer, és fer un experiment al laboratori i provar-ho directament amb persones. Per evitar això s'utilitzen els animals.

El que sí que és veritat és que les tecnologies han millorat de manera que ara permeten utilitzar menys quantitat d'animals. Amb això s'ha fet molt esforç els últims anys; amb la idea de ser menys agressius i també pel fet que hi ha molts col·lectius de defensa dels drets dels animals, sobretot a Anglaterra, que fan molts esforços perquè als animals no els utilitzin per això. A ver jo ho entenc, però clar, sense l'ajuda dels animals no podríem fer fàrmacs.

**Parlant amb l'Esther Vázquez i el Toni Villaverde, em van comentar que quan va sortir la notícia del seu descobriment, van rebre un seguit de correus de gent que es presentava d'alguna manera “voluntària” per tal que provessin amb ells el fàrmac i veure si així milloraven d'alguna manera.**

Clar. Això passa sempre. Per això la manera com es transmet la informació a la societat és tan important. Perquè hi ha malalties que per la seva agressivitat i pel que representen com seria el càncer, fa que molta gent que pugui estar terminal, sigui capaç d'oferir-se a qualsevol cosa per veure si es pot salvar. Però això ho fan les persones perquè es veuen mortes.

Però això vol dir que és èticament correcte acceptar això i que una persona que en realitat no té cap capacitat d'escollir i que en realitat està morint, s'ofereixi a què li facin el que sigui perquè morirà igualment? Llavors, experimentem amb ella? Als Estats Units hi ha una via legal per fer-ho i vies que defensen que si aquella persona és voluntària doncs per què no intentar-ho. Èticament és molt reprovable perquè tu no tens el convenciment que allò pugui produir un benefici. I aquest és l'assumpte.

Si jo tinc un producte on hi ha un convenciment assegurant que produirà més benefici que perjudici, èticament ho pots provar. Però has d'estar en aquest punt. I tu no ho saps si no ho proves abans amb animals. Per tant allò de saltar-ho tot i injectar directament no es pot fer perquè podries matar al pacient al mateix instant, i el que no es pot fer si passa és agafar al següent i tornar-ho a intentar. Això ho feien els nazis, però les societats desenvolupades actuals això no s'ho poden permetre.

Per tant no és ètic experimentar amb persones. I per això els animals són tan essencials, perquè desafortunadament no hi ha cap altre mecanisme. Tant de bo hi hagués un altre. Hi ha gent treballant sobretot en bioxips per exemple, fets amb bases de nanotecnologia; de fet nosaltres tenim un parell de projectes que hi treballen amb això. L'objectiu és saber si tenim alguna manera que pugui predir com es comportaria un determinat producte amb els animals i per tant poder-los evitar, o en lloc d'utilitzar 100, utilitzar-ne a 2. Però això de moment és ciència-ficció i no funciona encara.



**Coneixes les nanopartícules de PLGA i Eudragit? En cas afirmatiu, que me'n podries dir d'elles?**

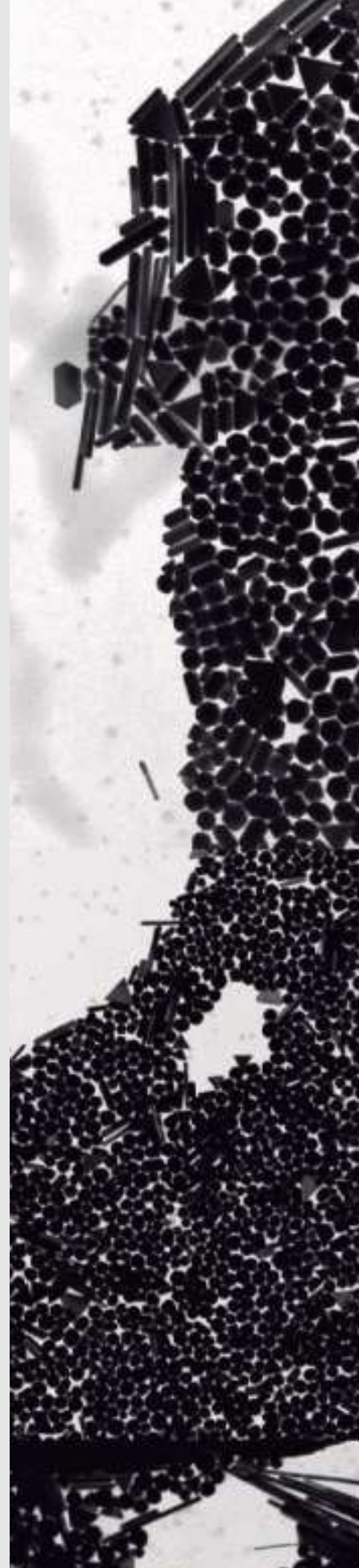
De PLGA sí, d'Eudragit no. El PLGA és un tipus de polímer com tants altres. Diguem que les unitats bàsiques que tu utilitzaries per construir aquests transportadors, són variades. Pots tenir estructures basades en lípids, proteïnes, pèptids, polímers, etc. Per tant, el PLGA és un polímer format de la combinació d'àcid polilàctic i àcid poliglicòlic que pots agafar-los i intentar que s'autoensamblin igual que faries amb altres de molts tipus diferents.

**Quins avenços poden arribar a produir-se amb aquest fenomen d'encapsular a escala nanomètrica?**

Bàsicament els que et deia: pots transportar més fàrmac allà on et convé.

**Quin creus que serà el curs que seguirà la nanomedicina i com impactarà en la salut de la població?**

Jo crec que en els propers anys veurem molts més fàrmacs al mercat basats en nanomedicines i que efectivament, faran el que estan demostrant que poden fer: augmentar l'eficàcia terapèutica disminuint els efectes secundaris indesitjables. A més a més, poden permetre, perquè ja s'està treballant en això i s'està veient, que segons quin disseny podria ser capaç de permetre portar fàrmacs al cervell; un fet que sense l'ajuda de la nanomedicina no seria possible. Molts tipus diferents de tractaments seran possibles.



# EL CAMPUS DE LA VALL D'HEBRON COM A REFERENT EUROPEU

**Què significa que el Campus Vall d'Hebron sigui la institució sanitària amb més projectes actius d'investigació en Nanomedicina a escala europea?**

El que significa és que almenys a escala europea, la nostra recerca és prou bona i té prou impacte com per a permetre'ns estar en aquests moments, en una quantitat de projectes de recerca molt més grans que qualsevol altra institució. La Vall d'Hebron va fer una aposta molt gran amb la nanomedicina i segueix fent-la, i per tant té equips dedicats a això, té infraestructures dedicades a això, i té un coneixement científic i una experiència prou important com per tenir un pes molt rellevant en el que és la comunitat europea. En projectes, en aportacions científiques, en prestigi, i moltes altres coses doncs som capdavanters.

**Quins són aquests projectes actius en funcionament i què s'espera d'ells?**

En aquests moments en actiu, l'última xifra que tinc al cap em sembla que són uns 15 o 16 projectes europeus grossos. Això és moltíssim eh. La capacitat de treure un projecte europeu, de tenir èxit i que te'l donin és súper baixa i molt petita, pensa que deu ser d'un 2 o un 3%. Per tal que et facis una idea, de cada vegada que surt una convocatòria europea de projectes, potser es presenten 100, 200, 700 projectes aproximadament, dels quals només un o dos de cada 100 es concedeix. Aleshores que tu en tinguis 16 vol dir que es tracta d'una institució que està a un nivell espectacular respecte a la resta, tant d'èxit com de coneixements. I si és així és per alguna cosa. Ja bé perquè els projectes són molt bons, la gent implicada és molt bona, el consorci general que es fa és molt potent, etc.

En aquest moment la majoria de projectes que tenim estan dedicats a fer nous fàrmacs. Nous fàrmacs o utilitzar nanopartícules com per exemple a tractaments com el del càncer de pàncrees entre ells. I això implica indústria, altres projectes, associacions de pacients, molta gent i moltes altres coses com indústries i empreses grosses que també estan treballant amb nosaltres per desenvolupar coses, etc.

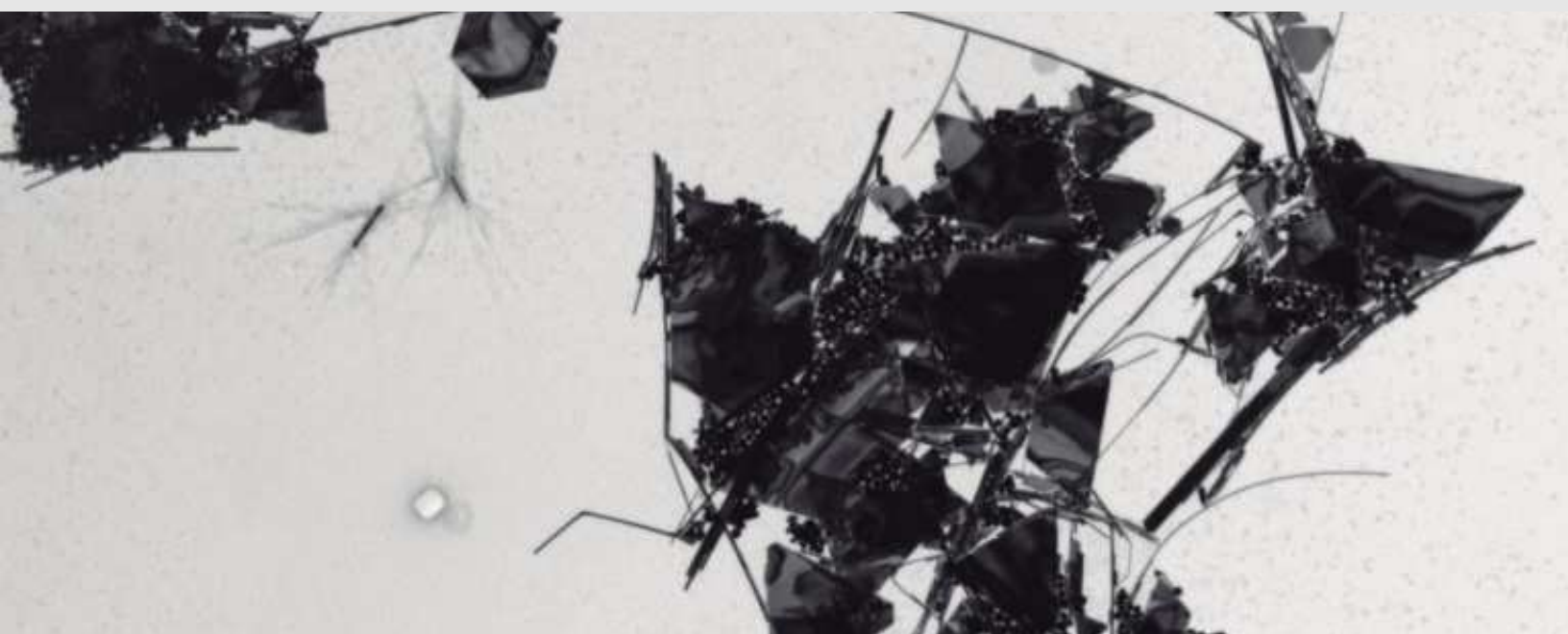
**I tu d'aquests 15 o 16 projectes, de quin d'ells formes part?**

Jo ara en actiu en tinc 7.

**De què tracta el nou projecte europeu concedit al CIBBIM-Nanomedicina dintre del marc del programa Horitzó H2020 que tu lideres (Projecte FET Open)?**

El FET Open, és un projecte molt important perquè un subtipus de convocatòria que té la Unió Europea és aquesta, el que es diuen FET Open. Els FET volen dir *Future & Emerging Technologies*, o el que ve a dir tecnologies emergents del futur. Aquests són els més difícils de tots pel fet que són projectes que són gairebé ciència-ficció. És bàsicament tenir una idea i fer d'allò un cert experiment o producte. Hi ha bases per pensar que es pot fer però és la “bomba” i per tant, una mica ciència-ficció.

Llavors aquests FET són projectes capdavaners d'obrir camps i tecnologies noves. Aquest FET Open que tenim nosaltres precisament és un projecte que es basa entre altres coses, amb la fabricació de bioxips que són predictius de com les nanopartícules o nanomedicines un cop injectades, són capaces d'adoptar una certa conducta dintre del cos tenint en compte que es comporten una mica inicialment com una mena d'eixam d'abelles. Aleshores això intenta predir de quina manera el cos interacciona amb elles per facilitar la seva modificació, i de quina manera això podria tenir impacte en la manera en què internalitzaran, les interaccions biològiques, etc. A més a més, darrere de tot això també hi ha tot un tema de personalització per atacar càncers extensos. Vull dir que és un projecte complex i atractiu, però molt de futur.



## **De què tracta el projecte EVONANO?**

L'EVONANO és aquest que t'acabo de comentar. Després hi ha un altre que es diu NoCanTher, que aquest per exemple es basa en utilitzar nanopartícules magnètiques, que s'injecten als tumors de pàncrees, per després sotmetre'ls a un corrent elèctric que genera un camp magnètic que fa que aquestes molècules i aquestes partícules si estan prou juntes, vibrin i generin energia, pugin les temperatures, i puguin arribar a matar les cèl·lules tumorals. Això és el que es diu impacte hermial. És un nou tipus de tractament que s'està intentant introduir. Nosaltres el que fem és fer-lo de tal manera que controlem a distància això, perquè l'estructura vascular del tumor es permeabilitzi més i entri més fàrmac del convencional. Avui dia funciona.

## **Què és NanoDoc i com permetrà assajar el comportament de les nanopartícules dins d'un tumor i amb altres nanopartícules?**

NanoDoc diguem que és aquest sistema informàtic, software especial, que es munta al voltant d'aquests xips de control de tot això per fer les prediccions. La idea és que es pugui tenir una mena de base online on es puguin introduir les característiques bàsiques de les nanopartícules i les característiques bàsiques dels tumors que s'han de tractar, per tal que el sistema faci una predicció. NanoDoc serà aquest sistema informàtic.

## **Quins resultats s'esperen amb aquests projectes?**

Bàsicament obtenir almenys proves de concepte clares, conforme els nous fàrmacs que fem, i aquests nous sistemes de predicció funcionen. Perquè si no, no podrem fer un pas endavant.

## **Per què aquest interès a crear una plataforma a l'abast de tot el món i a la avantguarda de la Nanomedicina que sigui capaç de facilitar el ràpid desenvolupament i test en nous tractaments contra el càncer?**

Perquè l'interès és aquest, tu ja ho has dit. Bàsicament, que es puguin desenvolupar les coses d'una manera molt més ràpida, amb un cost molt més baix i d'una manera extensiva. Nosaltres volem fer ciència pel món, no per les nostres butxaques.

## Com funcionarien aquests nous tractaments contra el càncer?

La immensa majoria és optimitzar els que ja existeixen. Durant molts anys s'ha fet un esforç per buscar noves molècules. Nous fàrmacs, però també noves molècules. I això té les limitacions que té. S'han provat quasi bé totes, llavors aconseguir de noves és molt difícil. Per tant, ara una mica la visió ha canviat i el que es fa és reutilitzar les que ja tenim però optimitzant-les de diferents maneres.

**Tu afirmaves "Se convertirá una plataforma evolutiva capaz de ofrecer de forma autónoma soluciones innovadoras, eficientes y adaptadas que también se puedan trasladar a otros retos biomédicos complejos". A quins reptes biomèdics i solucions et refereixes exactament?**

Sobretot va referir al fet que les possibilitats de tenir una plataforma que et predigui com un material interacciona amb el cos, t'obra aplicacions amb altres cares. En el nostre, l'interès era amb càncer, però aviat també podrem tenir interès en com això es comporta dintre del món per exemple, del tractament d'infeccions bacterianes o víriques. Com determinades nanopartícules podrien predir-se amb un sistema com aquest i com unes nanopartícules amb unes característiques concretes que has posat, puguin tenir una interacció més o menys òptimes amb les bactèries. L'antibiòtic seria un exemple. També com determinades partícules poden tenir un disseny més òptim perquè aplicades a biomaterials o implants poguessin tenir per exemple, un comportament a futur millor del que tenen ara. Digues per exemple, disminuir la degeneració de l'estructura del bioimplant o disminuir la resposta immune, el que sigui. Tot això és el que bàsicament es pretén.





**Un cop acabats aquests projectes i obtinguts un seguit de resultats, què s'espera per part vostra? És a dir, un cop acabada la recerca, quins serien els passos abans de tractar amb pacients humans?**

Els passos són clars. És el que t'he explicat abans de les fases clíniques i preclíniques. Nosaltres podem arribar on podem arribar, per un tema de pressupostos i també de capacitat tecnològica. A partir d'aquí ha d'entrar la indústria i s'ha de poder transferir aquest coneixement. Per això és tan important protegir-lo bé. Perquè si tu no protegeixes bé la propietat intel·lectual, l'anomenada IP, després no el pots transmetre, ja que al cap i a la fi transmetes idees. El desenvolupament posterior i la translació és tan lenta i tan costosa, que si jo, una empresa o qui sigui no pot assegurar que després ho podrà explotar, no posarà un euro. Per tant, nosaltres arribem on podem arribar i esperem que a partir d'aquest punt, puguem convèncer a companyies, grups inversors o el que sigui, que allò val la pena desenvolupar-ho i així poder tenir diners per poder-ho pagar.

**Què és Pro Chimia Surfaces i què aporta als projectes?**

Pro Chimia Surfaces em sembla que és una de les empreses que tenim col·laborant en un dels projectes. El fet no és que sigui especialment rellevant aquesta empresa comparada amb la resta. A la majoria de projectes sempre hi ha empreses, ja que a vegades es necessiten coses que es poden produir o es poden optimitzar però utilitzant les infraestructures que tenen algunes empreses. Si nosaltres per exemple, dintre d'un nanocontrol terapèutic volem posar un grup director, potser en el procés de sintetitzar aquest grup si és un pèptid per exemple, o de modificar-lo, això ho pot fer una empresa que és experta en això, i que per tant, té les infraestructures i els equips necessaris per fer-ho. Nosaltres ens podem trobar moltes vegades amb què diem de fer certes coses i no tenim aquests equips, o diem de produir d'una manera més reglada i més reproduïble algun tipus de material com els polímers. Nosaltres no tenim les màquines necessàries per fabricar polímers. És a dir, si haguéssim de fabricar-ho tot aquí, seria inviable tant econòmicament, com per espai i capacitats. És per això que crides companys de viatge que tinguin capacitats que tu no tens perquè aportin. Doncs Pro Chimia Surfaces és una de moltes.





### **De quins coneixements compteu per tractar cèl·lules tumorals?**

Coneixements de tots els que formen part de l'equip. Tenim experts en biologia, en biologia cel·lular, en vies moleculars implicades en càncer, en diferents tipus de càncers, d'oncologia molecular, de tot el que vulguis. Al final un equip complet.

### **Què la Vall d'Hebron s'hagi convertit en un referent Europeu en Nanomedicina, vol dir que sou els que aneu per davant i que investigadors estrangers van a vosaltres per aclarir dubtes?**

Sí, i tant. La nanomedicina a Europa té un nivell molt i molt bo, equiparable a la d'Estats Units i també a la de la Xina. Per exemple, Xina ara s'està posant les piles i està invertint moltíssims diners en nanomedicina i nanotecnologia fent que aviat liderin el camp per capacitats i recursos. Però en aquests moments, sí que és veritat que per la nostra capacitat, som un punt de referència molt important. Pensa que el naixement de la nanomedicina ha generat precisament tenir equips molt multidisciplinaris. Llavors la majoria de gent és gent que treballa en nanociència que pot ser molt bona en tecnologia però que potser no tenia ni idea del que era una cèl·lula, o gent que treballa amb cèl·lules però que no tenia ni idea del que era la química per fer nanopartícules. Llavors clar, molta gent pot fer coses però no té sentit fer coses si no saps per què les necessites. Fa 10 anys hi havia gent que venia aquí i deia "jo sé fer aquest tipus de nanopartícules". Però a mi això per què em serveix i per què les puc fer servir? Perquè potser no serveixen per res o no serà aplicable i per tant, no convé perdre temps i diners amb això. Aleshores aquest coneixement està a molt pocs llocs però cada vegada més pel fet que la gent cada vegada augmenta el seu coneixement. Però en aquest sentit nosaltres liderem molt.

**Quins són i que s'esperen dels sis grans projectes H2020 i tres projectes ERA-NET?**

**Què és exactament ERA-NET i H2020?**

H2020 és la convocatòria europea del programa Marca Europeu de recerca. I que s'espera? Doncs que tinguem resultats que siguin transferibles. I ERA-NET és un altre tipus de convocatòria.

Les dues són convocatòries. La Comissió Europea té molts diners per dedicar a recerca, menys dels que voldrien, però en té. Llavors treu el que s'anomenen *calls*, que són crides per tal de tractar determinats temes concrets i determinades modalitats. Aquestes modalitats estan acordades per tots els països europeus que posen diners. Però hi ha algunes que són coses molt concretes que no tots els països europeus tenen interès en elles.

Però uns quants sí. L'ERA-NET per exemple, són com petites xarxes de països que no impliquen tots els europeus, sinó només uns quants, que a més a més del que hi ha, volen invertir expressament en alguna cosa. Aleshores una d'aquestes ERA-NET és per exemple en nanomedicina i hi ha altres en càncer, vull dir que són complementàries; però al final no deixen de ser projectes presentats a Europa.



**Què inclourà la revista Precision Nanomedicine i quin paper tens tu en ella? Què pots explicar-me d'aquesta revista?**

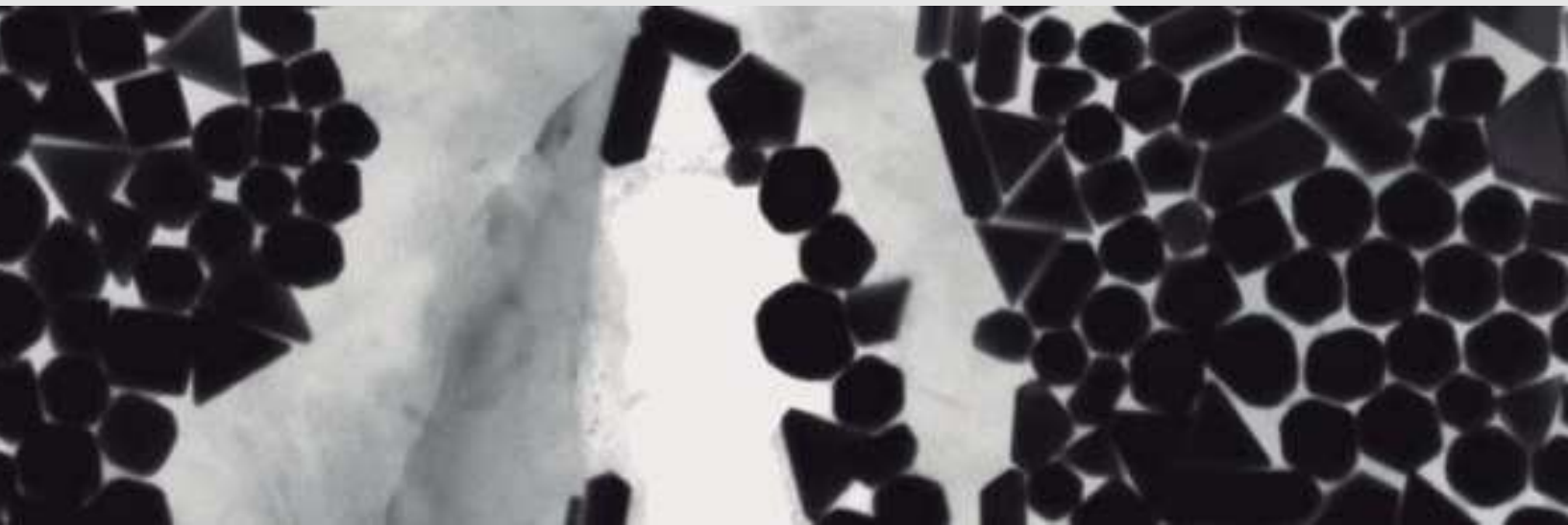
Jo sóc un dels editors de la revista. El que fem és intentar impulsar aquesta revista que representa la Societat Europea de Nanomedicina perquè aquí es facin publicacions de nanomedicina, que tinguin una disseminació i difusió molt més bona, la gent pugui estar assabentada de l'últim que s'està fent, etc. És al cap i a la fi una revista científica més.

**Què és l'EU-NCL, quin funcionament té, que s'espera d'ell i quin paper tens tu com a assessor extern?**

Això és el Laboratori de Caracterització de Nanomedicines d'Europa. Els Estats Units i Europa van crear una iniciativa que era la de fer un centre als Estats Units i una col·lecció de centres a Europa, per caracteritzar bé, des del punt de vista físico-químic les nanopartícules o les nanomedicines.

La idea és reglar d'alguna manera o regular com s'han de fer els estudis i els protocols.

Jo sóc assessor extern i per tant el que faig és supervisar si el que s'està fent té sentit o deixa de tenir-lo segons el meu criteri. Si aquest tipus d'assajos tenen sentit o si per mi es deixen alguna cosa important. Bàsicament hi treballo assessorant.



**En quina situació es troba Catalunya i Espanya en l'àmbit científic de la Nanomedicina?**

**Què han aportat?**

Catalunya és capdavantera. Ha aportat sobretot coneixement. Pensa que la fase inicial de la disciplina és sobretot molt coneixement. Però moltes patents, molt coneixement, molts nous materials, molt moviment de publicació, etc.

En termes de publicacions per exemple, en articles científics de nanociència d'articles rellevants i importants, Barcelona és la segona ciutat del món en importància després de Boston. I això ens dóna una potència i una capacitat mundial que durarà el que duri, però de moment allà està.

# CÀNCER

**Com explicaries el funcionament del món nanomètric aplicat contra el càncer?**

Això seria bàsicament el que t'he explicat de la paret de totxos.

**Per què es va començar a treballar a escala nanomètrica per combatre el càncer?**

Per optimitzar els tractaments i millorar l'eficàcia.

**Quines raons van fer creure que era més eficaç l'ús de nanofàrmacs i de la nanomedicina?**

El principi és un tema teòric, però sobretot el descobriment d'aquesta permeabilitat vascular especial que tenien i el fet de donar-se'n compte que amb transportadors la quantitat de fàrmac que arribava era molt més alta.

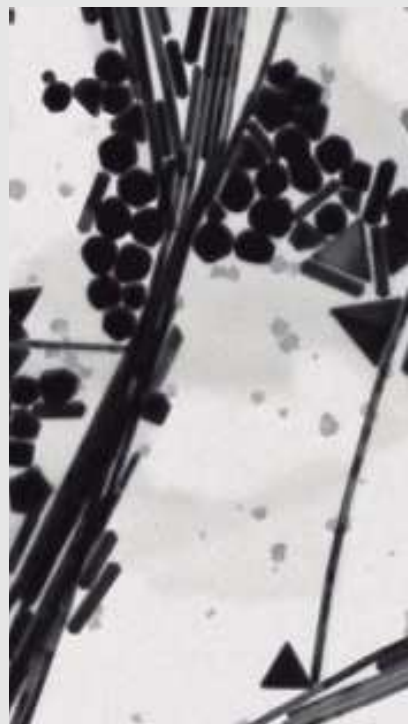
**Creus que a l'hora d'estudiar com combatre diferents tipus de càncer, s'ha de donar preferència a aquells càncers que tenen un percentatge major d'impacte en la població?**

Bona pregunta. No és que cregui que és més important, és que els recursos són limitats i això t'obliga a fer que o bé es destinen recursos expressament per coses que no tenen tanta incidència, o bé els primers a la llista són aquests que tenen un major impacte sobre la societat. Tu has de solucionar els problemes de salut de la població, de la teva i del món.

**Quins càncers es poden combatre amb l'ús de la nanomedicina?**

Tot el que siguin tumors sòlids com a tal segur. Els que no són sòlids, que són hematològics, com les leucèmies on hi ha més aviat cèl·lules tumorals flotant, és més complicat. És més difícil perquè el targeting aquest es complica amb tot.

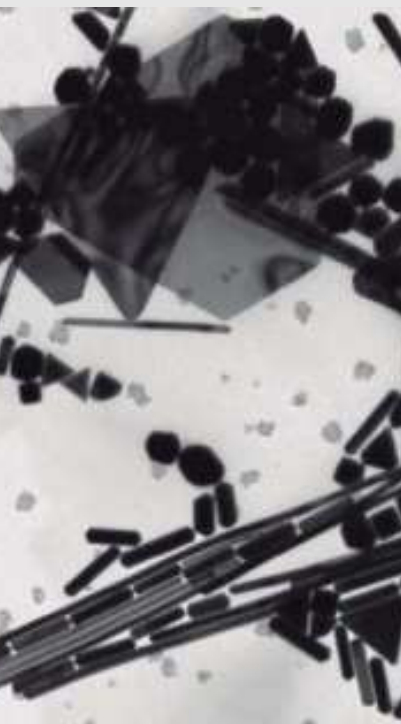
Per exemple, hi ha fàrmacs i nanofàrmacs que tenen eficàcia i s'està veient amb cèl·lules circulants. I això és important perquè els càncers hematològics van al torrent sanguini i tot seguit van a fer metàstasi. Molts també tenen capacitat per internalitzar i matar aquestes cèl·lules en aquesta situació.



**Però per tu que té més lògica, destinar-ho tot a un càncer que té un menor impacte però que tens més bons resultats, o bé un càncer com el de mama que implica molta més població i el resultat no és tan bo?**

L'objectiu que sempre tenim nosaltres és adreçar necessitats clíniques que no estan cobertes. Això el que vol dir és que si tenim un càncer que ja respon bé al tractament, ja no cal fer res més. Que sempre hi ha un marge de millora? Sí. Però hi ha altres que potser no estan. Aleshores la comunitat científica intenta aportar coses noves per aquells càncers que no tenen tractaments i són orfes, però alhora també solucions que milloren els tractaments d'altres que ja tenen certes solucions.

Ara, és veritat que per poder fer unes coses o unes altres depèn molt del tipus de disponibilitat pressupostària que tinguis i dels recursos. Aleshores clar, les grans malalties de gran incidència i d'abast mundial com les cardiovasculars, la diabetis i el càncer, entre altres, s'emportaran molts més diners, pel fet que l'impacte social és molt més important. Les malalties minoritàries que afecten menys gent, sempre tenen menys diners. Després també hi ha un altre tema, que és que al final has d'industrialitzar les coses i sempre hi ha una empresa que al final ho ha de poder produir i portar-ho al mercat. Les capacitats que té aquesta empresa de recuperar diners d'aquestes inversions és molt influent quan és un fet general i crònic, ja que no és el mateix que quan és alguna cosa petita. Tot té impacte.



**Quines són les raons per les quals es considera que la nanomedicina enfocada al diagnòstic i els sistemes d'alliberament revolucionarà els tractaments contra el càncer?**

Faig una nanomedicina però que a més a més ens doni senyals que em permetin pel diagnòstic: jo la injecto, va al tumor, i s'acumula i a més a més em dóna senyals doncs jo sabré que allà tindrà o un tumor o una metàstasi. Però al final, el que es busca és augmentar l'eficàcia terapèutica o millorar el diagnòstic perquè aquest es fa o abans de tractar amb menys material, o perquè es pot fer d'una forma portable com et deia i més bona pel mateix sistema públic de recerca de l'àmbit sanitari.

## **Com creus que pot afectar la nanomedicina en la cura del càncer en un futur?**

Home, l'hauria de millorar. Perquè si no estaríem perdent el temps.

### **Estem davant de la que podria ser la cura del càncer? O això encara queda lluny?**

Ja hi ha molts càncers que es curen. La nanomedicina aportarà nous instruments i nous fàrmacs que segurament seran més efectius i ajudaran encara a salvar més vides. El càncer és molt complex i les possibilitats que l'acabem liquidant del tot, no depenen només de la nanomedicina, sinó del coneixement bàsic que hi ha per entendre que fa que una cèl·lula tumoral per exemple, es faci resistent a un tractament. I aquestes coses si tu no les coneixes doncs tenen menys efecte. Determinats tipus de tractaments no funcionen amb determinats càncers, de determinades persones, perquè tenen unes peculiaritats especials. Tota la medicina personalitzada el que pretén és saber si el que tu tens és d'aquest tipus, d'aquell o d'aquell altre, i quines particularitats té per tal que això pugui orientar a decidir quin tractament serà o no serà efectiu.







**Ja s'han tractat càncers amb l'ús de la nanomedicina a pacients humans? En cas afirmatiu, quina ha estat la resposta per part del pacient?**

Sí. Un exemple clar és el de l'Abraxane: càncers de pàncrees i càncers de mama principalment. La resposta per part del pacient ha estat bona. Aquests milloren i la supervivència terapèutica del malalt és clarament millor.


**En quina situació actual ens trobem amb la nanomedicina aplicada al càncer? I quina és la previsió de futur?**

En moltes coses en estudis clínics, en la fase aquesta en què en pocs anys arribaran al mercat coses noves.

La previsió de futur de la nanomedicina en aquests moments és molt bona. S'esperen fàrmacs nous i més eficaços en qüestió de 5 anys, és a dir, les previsions són molt bones.

**Què els hi diries i/o recomanaries als joves científics?**

Als joves científics els hi diria que pugin amb amplitud de mires. Ara el que és la recerca, el que és la medicina i el que és la investigació ha de ser pluridisciplinària com et deia. Llavors el consell que jo donaria a aquells que s'hi vulguin dedicar és que es formin, però no només en una cosa en concret, sinó que ha de tenir un espectre ampli de coneixements i encara que no siguin especialitzats en coses en concret, han de saber que per fer una nanomedicina s'ha de saber una mica de química, de farmacologia i biologia cel·lular, com treballar amb models animals, amb cèl·lules, com fer les coses perquè després tinguin una translacionalitat, es puguin patentar, etc. En resum, tenir coneixements de molts tipus. La formació de base és molt extensa però és necessària.



**Quin missatge creus que és l'important a transmetre amb l'explicació de la nanomedicina i sobretot la nanomedicina aplicada al càncer?**

Que és una oportunitat terapèutica nova i que en principi el que s'està veient és que realment hi ha una millora amb l'ús dels fàrmacs que ja tenim i que la nanomedicina aporta oportunitats terapèutiques noves que pel que anem veient milloren la supervivència del càncer i altres malalties minoritàries.

Per tant, és una disciplina que està allà i que s'ha d'acabar d'explotar. Que no s'ha de tenir por als termes *nano* i a coses d'aquestes, ja que al final són fàrmacs convencionals, que encara que siguin diferents, no deixen de ser química.



