

# **PETITES PARTÍCULES, GRANS AVENÇOS: ELS NANOFÀRMACS**

Pseudònim: BayoNetta  
2n Batxillerat Científic - 2023/2024



*“L'educació científica dels joves és almenys tan important, potser fins i tot més, que la pròpia investigació”*

**- Glenn Theodore Seaborg.**

## **AGRAÏMENTS**

L'elaboració d'aquest treball no hagués estat possible sense el suport de diverses persones.

En primer lloc, vull expressar el meu sincer agraïment a la meva tutora, qui ha estat una guia exemplar i m'ha brindat el seu suport incondicional al llarg d'aquest procés. Estic agraïda per la seva paciència amb mi i per haver-me animat en els moments més difícils, sempre que ho he necessitat. Gràcies al seu esforç, vaig tenir l'oportunitat de treballar en un laboratori de la UAB i de conèixer a l'Eva Pellicer, professora de la UAB i una gran científica en el camp de nanotecnologia, amb qui estic molt agraïda.

Sens dubte, vull agrair, sobretot, a la meva cunyada pel seu suport incondicional i pel seu esforç per donar-me l'oportunitat de conèixer al doctor Fernando Salvador, manager científic en SOLTI, Grup d'Investigació Contra el Càncer de Mama. Clarament, també voldria expressar el meu agraïment a Fernando Salvador per participar en una entrevista que va resultar molt interessant.

Per últim, però no menys important, m'agradaria donar les gràcies a la meva família, pel seu suport incondicional i pels seus ànims.

## **ABSTRACT**

In recent years, nanotechnology has played a prominent role in medicine, especially focusing on advancing and developing drug delivery systems. This approach has acquired significant relevance in the search for more innovative and effective therapies against cancer. The most notable advances in this field are nanodrugs, composed of nanoparticles designed to deliver chemotherapy agents directly to tumor cells. This method offers several advantages, among which is the reduction of adverse side effects.

The main purpose of this study is to explore the field of nanotechnology and understand the working of nanodrugs. A laboratory experiment focused on the synthesis of magnetic nanoparticles was carried out. In addition, two interviews were conducted with professionals, one related to nanotechnology and the other focused on conventional treatments currently used in cancer, a highly prevalent disease worldwide. The objective was to evaluate the feasibility of implementing nanodrugs in the treatment of cancer.

Finally I was able to conclude that nanodrugs provide numerous benefits and are currently applied in the treatment of cancer.

**Key words:** nanotechnology, nanodrugs, cancer.

## RESUMEN

En los últimos años, la nanotecnología ha desempeñado un papel destacado en la medicina, concentrándose especialmente en avanzar y desarrollar sistemas de administración de fármacos. Este enfoque ha adquirido una relevancia significativa en la búsqueda de terapias más innovadoras y efectivas contra el cáncer. Los avances más destacados en este campo son los nanofármacos, compuestos por nanopartículas diseñadas para transportar agentes de quimioterapia directamente a las células tumorales. Este método ofrece diversas ventajas, entre las que se encuentra la reducción de los efectos secundarios adversos.

El propósito principal de este estudio es explorar el ámbito de la nanotecnología y comprender el funcionamiento de los nanofármacos. Se llevó a cabo un experimento en el laboratorio centrado en la síntesis de nanopartículas magnéticas. Además, se realizaron dos entrevistas a profesionales, una relacionada con la nanotecnología y la otra centrada en los tratamientos convencionales utilizados actualmente en el cáncer, una enfermedad de gran prevalencia a nivel mundial. El objetivo fue evaluar la viabilidad de implementar nanofármacos en el tratamiento del cáncer.

Finalmente pude concluir que los nanofármacos aportan numerosos beneficios y que actualmente se aplican en el tratamiento del cáncer.

**Palabras clave:** nanotecnología, nanofármacos, cáncer.

## ÍNDIX

<b>1. Introducció.....</b>	<b>1</b>
1.1. Objectius i hipòtesi.....	3
1.2. Metodologia.....	3
<b>2. Marc teòric.....</b>	<b>4</b>
1. Introducció a la Nanotecnologia.....	5
→ Què és la Nanotecnologia?.....	5
2.2. Evolució de la Nanotecnologia i rellevància en l'actualitat.....	7
➤ Nanotecnologia en l'Antiguitat.....	7
➤ Historia moderna de la Nanotecnologia.....	9
➤ La visió innovadora de Feynman.....	9
➤ El sorgiment del concepte de la Nanotecnologia.....	11
➤ Avenços importants en el nou camp.....	12
2.3. Comportaments propis de la nanoescala.....	15
2.4. Aplicacions de la Nanotecnologia.....	17
2.4.1. La Nanomedicina.....	18
2.5. Els Nanofàrmacs.....	19
2.5.1. Nanomaterials utilitzats en el disseny de nanofàrmacs.....	20
2.5.2. Distribució dirigida dels nanofàrmacs.....	24
a. Alliberament del fàrmac.....	27
2.5.4. Avantatges respecte els fàrmacs convencionals.....	29
2.5.5. Beneficis dels nanofàrmacs.....	31
2.5.6. Nanofàrmacs aprovats actualment pel seu ús clínic en la terapia del càncer.....	32
a. Nanofàrmacs aprovats en la terapia del càncer.....	32
2.6. Desafiaments.....	34
2.6.1. Toxicitat i seguretat.....	34
<b>3. Part pràctica.....</b>	<b>35</b>
3.1. Introducció a la part pràctica.....	36
3.2. Part experimental: Alliberament i neteja de nanofils de Ferro.....	40
3.3. Entrevistes.....	51
<b>4. Conclusions generals.....</b>	<b>53</b>
<b>5. Bibliografia.....</b>	<b>55</b>
5.1. Llibres.....	55
5.2. Articles.....	55
5.3. Webgrafia.....	56
<b>6. Annexos.....</b>	<b>57</b>
6.1. Entrevista 1.....	57
6.2. Entrevista 2.....	71

## 1. Introducció

Des que recordo, sempre m'han agradat les ciències, un món que ens permet obtenir coneixement per entendre com funciona la vida, donar resposta a moltes de les preguntes que ens passen pel cap, i resoldre els problemes i inconvenients que els éssers humans hem d'afrontar per tal de funcionar millor com a societat. Tal i com va dir Stephen Hawking: *“Science is the light that guides us in the darkness of ignorance and allows us to progress as a society”*, és a dir, *“La ciència és la llum que ens guia en la foscor de la ignorància i ens permet progressar com a societat”*. Des del punt de vista de Hawking, la ciència ha funcionat com una llum per guiar una societat ignorant, permetent la comprensió del món que ens envolta, des dels fenòmens naturals fins a la composició de l'univers. A mesura que adquirim un major enteniment de la realitat, podem aplicar aquest coneixement per abordar problemes i reptes, millorar la nostra qualitat de vida i així crear benestar per la humanitat.

Personalment, vaig veure aquest treball de recerca com una oportunitat per adquirir més coneixement científic i, per tant, vaig voler triar un tema que tingués relació amb l'àmbit científic però, tot i així, no sabia cap a on enfocar-ho, ja que hi ha una àmplia gama d'àrees científiques diferents, des de les matemàtiques i la física, fins a la biologia i la geologia, totes molt interessants i importants, amb el mateix objectiu, avançar com a societat.

No es van aclarir els meus dubtes fins entrar en la web del Programa Argó. Vaig trobar diverses propostes de temes per duu a terme el meu treball de recerca i, en l'apartat de ciències de la salut, em va cridar l'atenció un en concret: els nanofàrmacs. Al principi no tenia ni idea del tema, mai l'havia escoltat, però al llegir les poques línies de descripció em vaig adonar que això era exactament el que estava buscant tot el temps, un tema que em pugui ajudar a ampliar el meu coneixement científic i el dels altres, i que permeti resoldre problemes de l'actualitat per tal de viure millor. Aquest tema no va ser gaire fàcil d'entendre al principi, vaig haver de fer molta recerca durant molt de temps per situar-me i entendre-ho abans de fer el marc teòric, però una vegada el vaig acabar, va valer la pena.

Malauradament, no vaig tenir la sort de ser seleccionada al Programa Argó, tot i que estava molt a prop, ja que vaig quedar la novena en la llista d'espera. Això no em va parar, i gràcies a la meva tutora, Gemma Coll, em va donar suport i em va trobar contactes per poder elaborar un experiment al laboratori i seguir amb la meva passió per aquest tema. Va ser en

aquell moment que vaig conèixer a una gran científica i professora de química que ha guanyat molts premis, l'Eva Pellicer. Ella va ser molt amable i va acceptar fer una entrevista amb mi sobre els nanofàrmacs, per així ampliar el meu coneixement sobre el tema i acabar d'enfocar el meu treball de recerca.

Després d'entrevistar a l'Eva Pellicer, ella em va atorgar l'oportunitat de fer un experiment, que consisteix en l'alliberament i neteja de nanopartícules, una part crucial per al desenvolupament de nanofàrmacs, a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Gràcies a aquest experiment, vaig comprendre el procés de creació de nanofàrmacs, que implica primer la creació de la nanopartícula i després la incorporació del fàrmac a dins. Per tant, al final, vaig decidir centrar el meu estudi en l'àmbit de les ciències de la salut, concretament en la medicina, tal com havia desitjat inicialment.

Una vegada elaborat l'experiment i dut a terme una recerca basada en llibres i articles científics, vaig concretar el títol del meu treball: ***Grans Partícules, Grans Avenços per la Salut: El nanofàrmacs.***

Per tant, us convido a gaudir de la lectura del meu treball de recerca i a expandir el vostre coneixement sobre un dels avenços científics més sorprenents que desconecem.



## 1.1. Objectius i hipòtesi

L'objectiu que m'he plantejat per dur a terme el meu treball de recerca és donar resposta a les següents preguntes.

1. Quin és el propòsit dels nanofàrmacs?
2. Quina és la utilitat dels nanofàrmacs a la medicina?
3. Quins avantatges podria oferir la investigació contínua en nanofàrmacs en el futur?
4. Quina seria l'aportació al futur dels nanofàrmacs a nivell sanitari?

Altres objectius:

- Treballar en un laboratori de recerca per aprendre tècniques relacionades amb la nanociència que siguin bàsiques.
- Conèixer l'aplicació dels nanofàrmacs en malalties com el càncer en l'actualitat.
- Conèixer els avantatges dels nanofàrmacs respecte dels fàrmacs convencionals.

I amb tot aquest seguit d'objectius, pretenc corroborar o desmentir les següents hipòtesis:

- ★ Potser els nanofàrmacs ofereixen avantatges significatius respecte les teràpies tradicionals.
- ★ Potser els nanofàrmacs esdevindran una alternativa als fàrmacs convencionals.
- ★ Potser actualment ja s'utilitzen nanofàrmacs en la teràpia d'algunes malalties (com el càncer).

## 1.2. Metodologia

Per dur a terme la meua investigació sobre l'impacte de la nanotecnologia en l'àmbit de la medicina, vaig consultar una àmplia varietat de llibres i articles científics, proporcionats per la Biblioteca central de Cornellà de Llobregat i pel Centre de Recursos per a l'Aprenentatge i la Investigació (CRAI) de la Universitat de Barcelona (UB). Aquests recursos van ser fonamentals per a l'elaboració del marc teòric del meu estudi. Quant a la part pràctica, centrada principalment en una secció experimental, vaig comptar amb la col·laboració i orientació de l'Eva Pellicer. A més, vaig realitzar dues entrevistes, una amb Dra. Eva, i l'altre amb en Dr. Fernando Salvador.

## **2. MARC TEÒRIC**

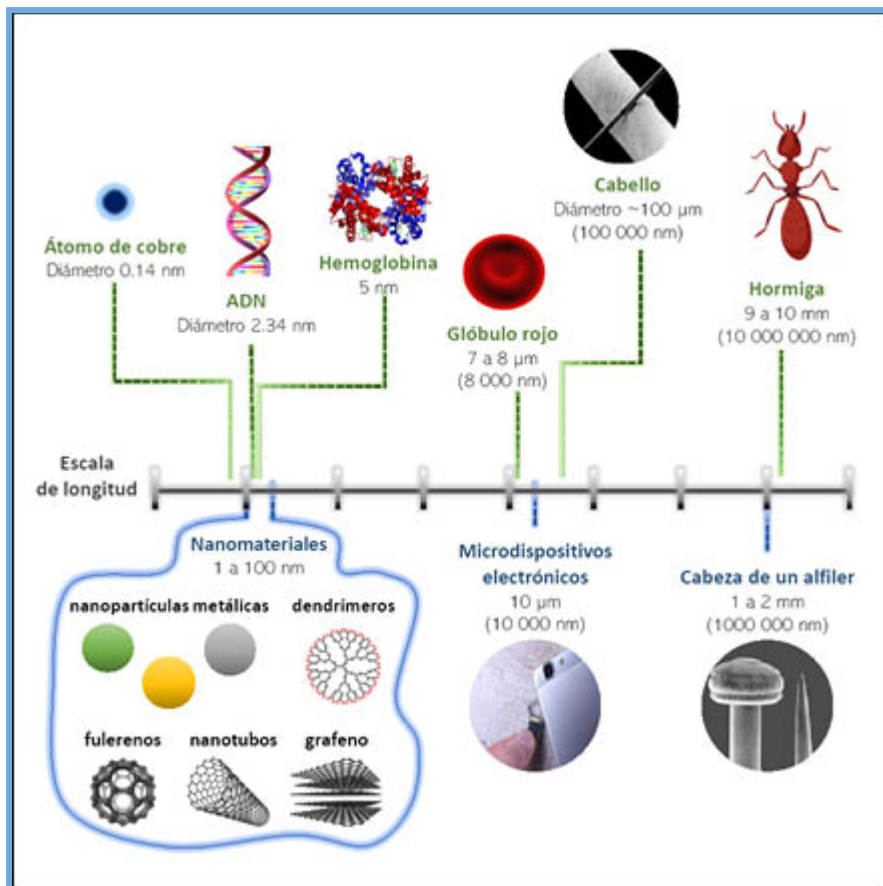
## 1. Introducció a la Nanotecnologia

La tecnologia ha tingut un paper significatiu en la nostra capacitat per comprendre i resoldre grans problemes que la humanitat ha tingut que afrontar, per així adaptar-nos al nostre entorn. Fa tot just uns anys, han hagut avenços en ciència i tecnologia que han portat el nostre coneixement i recursos a nivells inimaginables, aportant molts beneficis, els quals experimentem a la nostra vida quotidiana. Cal destacar, que actualment ens encaminem cap una possible revolució tecnològica, avui la humanitat està fent un gran pas cap endavant per comprendre i així controlar el món invisible a través de la **nanotecnologia**: una disciplina centrada en la manipulació del món atòmic i molecular. Tot i que, molts de nosaltres ja estem experimentant els beneficis de la nanotecnologia, no tots som conscients que ara estem fent un pas més cap al control i la comprensió de la realitat a escala molecular i atòmica. La nanotecnologia s'està convertint en una eina poderosa que ens permet explorar un món completament nou de futures possibilitats, sobretot, en el camp de la medicina.

### → Què és la Nanotecnologia?

Considerant l'origen etimològic de la paraula, "nanotecnologia" està composta per "tecnologia", que és un procés o una capacitat per transformar o combinar alguna cosa ja existent per construir una altra cosa nova o bé donar-li una altra funció, i pel prefix "Nano-" que prové del grec *νάνος*, i significa nan, diminut o molt petit i fa referència a una mil·lionèsima part d'un metre ( $10^{-9}$  metres), és a dir, 1 metre equival a 1.000.000.000 nanòmetres, o el que és el mateix 1 nm (nanòmetre) equival a 0,000000001 m. Per comprendre millor l'escala en què actuen les nanopartícules només cal dir que un nanòmetre és 100.000 vegades més petit que el diàmetre d'un pèl humà (**Figura 1**). A més, la proporció que existeix entre un nanòmetre i un metre és la mateixa que hi ha entre una castanya i el planeta Terra. Dit d'una altra manera, 1 nm és a una poma, el que la poma és al planeta Terra. Aquesta escala comporta propietats físiques i químiques que difereixen significativament de les habituals: substàncies inerts es converteixen en agressives, opaques en transparents, sòlids en líquids, aïllants en conductors i gairebé tot canvia de color, fins i tot l'or, el qual deixa el seu color característic i passa a ser vermell.

Per tant, la nanotecnologia es refereix oficialment a la tecnologia que opera a escala nanomètrica, o bé a la nanoescala. En altres termes, la nanotecnologia és la manipulació de la matèria a una escala gairebé atòmica amb la iniciativa de crear noves estructures, materials i dispositius dissenyats amb dimensions que oscil·len entre 1 i 100 nanòmetres.



**Figura 1:** Comparació de l'escala nanomètrica. On nm són nanòmetres, µm són micròmetres i mm són mil·límetres. Elaborat a partir de la informació de Dolez, 2015 ; Panneerselvam & Choi 2014. **Font:** <https://elementos.buap.mx/post.php?id=677>

El sorgiment de la nanotecnologia és un fenomen relativament nou, ja que les capacitats per observar i manipular àtoms només es van desenvolupar a partir del darrer quart del segle XX. El terme "nanotecnologia" no es va introduir fins al 1974, i en les darreres tres dècades hem estat testimonis d'un ràpid avenç en aquest camp. Això ha donat lloc a la creació de productes i avenços que ja formen part de la vida quotidiana en forma de productes industrials i de consum, o que s'estan desenvolupant a laboratoris de recerca a tot el món.

## 2.2. Evolució de la Nanotecnologia i rellevància en l'actualitat

Com hem dit anteriorment, la tecnologia s'ha desenvolupat principalment per solucionar problemes i facilitar la vida de les persones. Cada cop depenem menys dels nostres propis esforços pel fet que la tecnologia assumeix moltes tasques per nosaltres. Alguns d'aquests avenços són simples millores de solucions conegudes, mentre que altres representen salts sorprenents en comparació amb el que existia prèviament.

De vegades, és difícil atribuir aquests èxits a un únic inventor; de fet, no sabem qui va inventar la roda, ni qui va crear l'escriptura, ni tampoc qui va ser la primera persona a utilitzar el foc per cuinar a l'antiguitat. A diferència d'aquest temps, avui dia tota la tecnologia científica es registra en publicacions científiques i oficines de patents, cosa que en facilita el seguiment i el reconeixement.

Això també s'aplica a la nanotecnologia i la nanociència actuals, que han experimentat un desenvolupament sorprenent les darreres dècades, encara que les seves arrels es remunten a l'antiguitat.

### ➤ Nanotecnología en l'Antiguitat

Tot i que la nanotecnologia és una ciència contemporània, la humanitat ha estat utilitzant els seus principis durant mil·lennis, moltes vegades sense reconèixer-ho. Aquí en presentarem tres exemples evidents:

- ➔ **Tinta xinesa:** Tradicionalment s'ha emprat aquesta tinta xinesa a les cal·ligrafies: japonesa, coreana i xinesa. Els procediments per obtenir-la procedeixen de l'Extrem Orient i tenen una història que abasta aproximadament 4.000 anys. El principal procediment per aconseguir tinta xinesa és barrejar aigua amb sutge obtingut de la cocció de branques i arbres no resinosos o de la combustió d'olis vegetals. Per mantenir el pigment, s'aglutina la solució amb gelatina. Aquest mètode antic fa un ús ampli de la nanotecnologia. Actualment, la forma científica de definir la tinta xinesa és “dispersió col·loïdal de nanopartícules de carboni (pigment negre) disperses en un medi líquid format per aigua i un aglutinant de cua proteica (gelatina)”.

Per tant, la tinta xinesa és un producte de la nanotecnologia, tot i ser molt antiga.

- **Esmaltat:** L'esfalt vidriat o porcellànic és el resultat de la fusió de pols cristal·lina amb un substrat a temperatures elevades d'entre 750 i 850 °C. Quan la pols es fon i s'endureix, crea una cobertura suau i vidriada amb nanopartícules incrustades. Al llarg de la història, s'ha utilitzat en diverses aplicacions, com a l'edat mitjana a Europa, on es va emprar per crear impressionants rosasses, vitralls i vidrieres de catedrals. Un exemple interessant aquesta tècnica és la Copa de Licurgo (**Figures 2 i 3**), que data del segle IV dC. i es troba al Museu Britànic de Londres. Aquesta copa canvia de color segons la perspectiva de l'observador o el contingut líquid a causa de la presència de nanopartícules d'or i plata, que els romans van aplicar sense coneixement de la seva escala nanomètrica, però sí apreciant la bellesa i la meravella que van aconseguir amb aquest procés d'esfaltat.



**Figura 2.** Color canviant de la Copa de Licurg (verd amb llum reflectida i vermell amb llum transmesa).  
Font: <https://idescubre.fundaciondescubre.es/noticias/membranas-de-hidrogel-inteligentes-que-contienen-farmacos-y-nanoparticulas/>



**Figura 3.** Nanopartícula d'or (Au) que conté el vidre.  
Font: <https://elalmacendelconocimiento.com/la-copa-romana-de-liburgo-nanotecnologia-antigua/>

- **Alfanges:** L'alfange consisteix en una espasa de fulla ampla i corba d'un sol tall d'una banda i doble tall a la punta, la qual es va emprar als pobles àrabs a l'edat mitjana. Eren coneguts pel seu tall excepcional, que tenia la capacitat de perforar l'armadura d'un enemic així com de tallar de forma neta un teixit fi. Aquesta arma letal es fabricava a partir d'una fulla temperada a la farga de

carbó, cosa que dipositava al tall cilindres de carboni de diàmetre nanomètric (coneguts a l'actualitat com nanotubs de carboni) que els donava resistència i duresa.

Aquests exemples mostren que al llarg de la història l'ésser humà ha obtingut productes que el beneficiaven sense saber gaire bé el perquè del seu èxit, en aquest cas basat en la nanotecnologia. A més, podem concloure que les nanopartícules, com ara: nanotubs de carboni, nanopartícules d'or i de plata, ja existien a la natura des de fa molt de temps i no són cap robot especial creat per l'ésser humà, tot i que es poden sintetitzar en un laboratori.

### ➤ **Historia moderna de la Nanotecnología**

Durant la segona meitat del segle XIX i les primeres dècades del segle XX, es va avançar molt en els camps de la física i de la química, i es va demostrar l'existència d'un nou món nanoscòpic, tot i que, aquest no fos visible a ull nu. A més a més, es va establir un cert coneixement dels processos que tenen lloc en aquesta escala, de les magnituds moleculars i atòmiques.

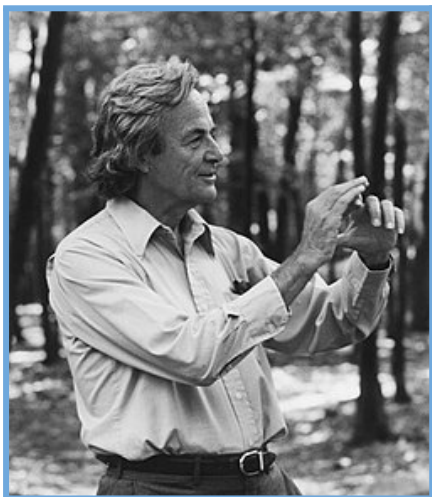
En aquest període històric, no es registren activitats que es puguin considerar exclusivament nanotecnològiques, però el món nanomètric juga un paper indirecte en diversos descobriments. El 1857, Michael Faraday va descobrir que l'or podia generar solucions de colors variats a causa de la seva nanoestructura. El 1936, Erwin Muller va inventar el microscopi d'emissió de camp, permetent les primeres imatges a escala nanomètrica. La fita de la microelectrònica va començar el 1947 amb el transistor de semiconductors de Bardeen, Shockley i Brattain.

### ➤ **La visió innovadora de Feynman**

Encara que l'aplicació de la nanotecnologia es remunta a èpoques antigues, no va ser fins a èpoques més recents que es va despertar un interès considerable en aquesta àrea fascinant. La història moderna de la nanotecnologia se situa el 1960, quan el llorejat amb el Premi Nobel de Física, Richard Feynman (1918-1988), (**Figura 4**), va proposar la manipulació àtom a àtom en una conferència sobre nanotecnologia titulada “*There is plenty of room at the bottom*”, en català, *hi ha molt espai a la part inferior*, durant una reunió de la Societat Americana de Física, establint-se com el pare conceptual de la nanotecnologia. Feynman

discutia la possibilitat de generar materials des d'un enfocament nou, centrat en la manipulació i el control d'objectes tan diminuts com els mateixos àtoms, expressant: *“No m'agrada considerar la pregunta final de si en el futur, podrem col·locar els àtoms com vulguem, quins serien les propietats dels materials si els poguéssim col·locar d'alguna manera favorable? No puc saber exactament què passaria, però no tinc cap mena de dubte que si controlem la col·locació d'objectes a una petita escala, tindriem accés a un ampli rang de propietats que els materials poden presentar i podríem fer una gran quantitat de coses ”*. Tot i que no va fer contribucions específiques al camp, va especular sobre el potencial i les vastes possibilitats d'explorar la dimensió nanomètrica. La seva idea va marcar l'inici de l'exploració a la nanoescala.

La proposta de Feynman per manipular la matèria àtom a àtom no va ser inicialment acceptada, considerant-se futurista i excèntrica, com si de ciència ficció es tractés, va quedar pràcticament oblidada. Tot i això, en aquest mateix període, científics i centres de recerca ja duien a terme experiments en la síntesi de diminutes partícules metàl·liques, marcant el començament de l'avantsala de la nanotecnologia. La distinció és que en aquest període, el terme "nanotecnologia" encara no s'utilitzava, i el tema no s'explorava de manera precisa i sistemàtica, és per això que aquests esforços van resultar avenços significatius després de gairebé dues dècades.



**Figura 4.** Richard Philips Feynman (1918-1988), considerat el pare de la nanotecnologia moderna. **Font:** [https://es.wikipedia.org/wiki/Richard\\_Feynman](https://es.wikipedia.org/wiki/Richard_Feynman)



## ➤ El sorgiment del concepte de la Nanotecnologia

El terme "*Nanotecnologia*" va ser emprat en 1974 pel professor Norio Taniguchi (**Figura 5**) de la Universitat de Ciències de Tòquio. Taniguchi definirà la nanotecnologia com el procés de separar, consolidar i deformar materials àtom per àtom o molècula per molècula. A partir d'aquest any, la nanotecnologia va experimentar un creixement significatiu, inspirant científics optimistes a dedicar-se amb afany a diverses investigacions.



**Figura 5.** Professor Norio Taniguchi. Font:

[https://www.researchgate.net/figure/from-the-left-Richard-Feynman-Norio-Taniguchi-and-Eric-Drexler\\_fig4\\_292539409](https://www.researchgate.net/figure/from-the-left-Richard-Feynman-Norio-Taniguchi-and-Eric-Drexler_fig4_292539409)

La possibilitat de manipular àtoms i molècules va sorgir a la dècada dels 80, recolzada per la teoria proposada pel Dr. K. Eric Drexler. Aquesta capacitat va generar controvèrsies i preocupacions sobre possibles aplicacions bèl·liques o il·lícites, donant lloc a intervencions judicials. La percepció que la nanotecnologia podia ser explotada al mercat negre per a fins il·legals, com la modificació de malalties, la creació d'armes o la clonació genètica, ha estat motiu d'inquietud al llarg de la breu història d'aquesta disciplina.

Drexler, un acadèmic de l'Institut Tecnològic de Massachusetts (MIT), va destacar la seva labor en la manipulació molecular en concebre diminuts robots construïts a una escala microscòpica. Aquests robots tindrien la capacitat de manejar i posicionar àtoms de manera precisa dins de l'estructura atòmica d'un material, amb el propòsit d'edificar molècules singulars i altament específiques.

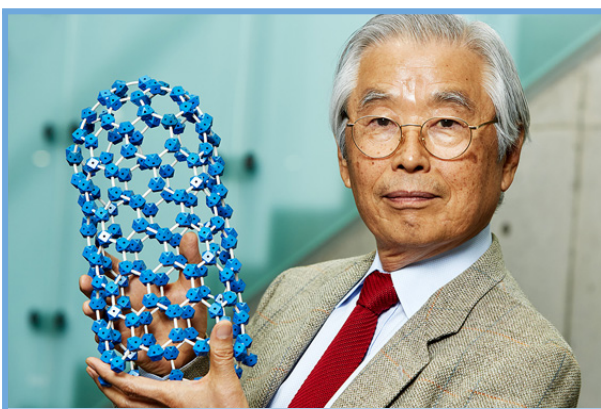
Malgrat l'originalitat dels conceptes presentats per Drexler, els científics de l'època van rebre amb escepticisme aquesta idea. Similar a l'actitud cap a l'escola atomista grega i a l'emotiu

discurs de Feynman, la noció semblava més pròpia d'una pel·lícula, especialment segons Richard E. Smalley. Aquest últim, guanyador del Premi Nobel de Química en 1996 pel descobriment dels fullerenos, va assenyalar diversos problemes amb la idea de fabricar o manipular àtoms d'un en un per a construir un objecte. Principalment, va argumentar la presència de "dits grossos" i "dits enganxosos" que dificultarien aquesta manipulació. Davant això, Drexler va respondre que es tractava d'un problema d'enginyeria i no un obstacle fonamental que impedis dur a terme la idea.

No obstant això, Eric Drexler va aconseguir publicar el primer llibre sobre nanotecnologia en 1986, titulat "*Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*" (*Motors de Creació: La Pròxima Era de la Nanotecnologia*). També va participar en el primer simposi de nanotecnologia organitzat en l'Institut Tecnològic de Massachusetts en 1987. L'any següent, es va establir i va dur a terme el primer curs universitari de nanotecnologia en la Universitat de Stanford, amb la participació del Dr. Eric Drexler. Aquest curs, que va atreure a 50 estudiants, va tenir una durada de tan sols 10 setmanes. Al 1933, la Casa Blanca va emetre el primer informe sobre nanociència, marcant l'inici de l'interès oficial en aquest camp científic

### ➤ Avenços importants en el nou camp

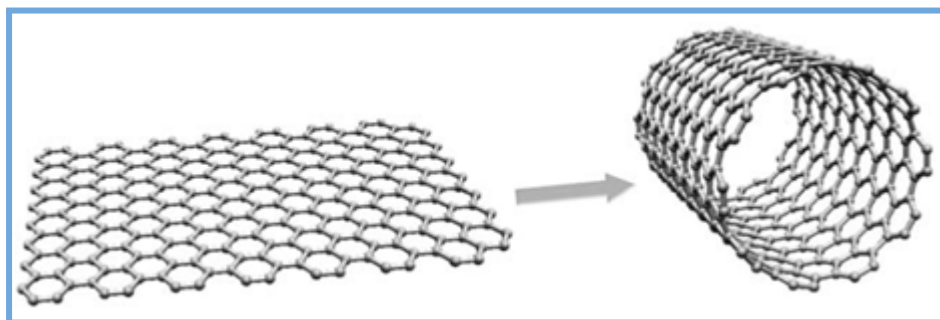
Al 1991 un físic i professor universitari japonès especialista en materials avançats i nanotecnologia, Sumio Iijima, va descobrir unes estructures molt interessants i amb gran potencial, denominades "nanotubs de carboni".



**Figura 6.** Sumio Iijima, descobridor dels nanotubs de carboni. **Font:**

<https://www.epo.org/en/news-events/european-inventor-award/meet-the-finalists/sumio-ijima-akira-koshio-masako-yudasaka>

Aquests consisteixen en una làmina de grafit enrotllada per formar un tub. Depenent de com s'enrotlli la làmina original, els diàmetres i geometria interna dels nanotubs de carboni varia, oferint així nombroses aplicacions en àmbits tecnològics, com en els elèctrics, mecànics o tèrmics. Aquestes estructures son lleugeres, buides i poroses amb una elevada resistència mecànica i elasticitat considerable. En el seu estudi, es van identificar dos tipus de nanotubs de carboni, els de paret simple (SWNT) i els de paret múltiple (MWNT).



**Figura 7.** Representació gràfica d'un nanotub de carboni. **Font:**

<https://construinnova.net/2017/06/04/nanotubos-de-carbono-para-infraestructuras-inteligentes/>

Al 1994, la Universitat del sud de Califòrnia (USC) va oferir per primera vegada un curs basat en el llibre “Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation”, impartit pel Professor Ari Requicha.

Durant aquesta dècada, es van expandir nous centres i es va incrementar el nombre d'investigadors en nanotecnologia fora dels Estats units. També, s'atorga el primer premi Feynman que preten motivar la investigació orientada en l'avenç de la nanotecnologia molecular. Al 1997, es va establir la primera empresa dedicada al desenvolupament de materials nanoestructurats, que segueix operant en l'actualitat i està dividida en Zyvex Technologies, Zyvex labs i Zyvex instruments.

Durant aquest període, també es va aconseguir avenços significatius en tecnologies de computació, simulació virtual, telefonia, internet i els camps biològic i químic que després, en 1988, es van reconèixer i el National Science and Technology Council (NSTC) de la casa Blanca va establir la Interagency Working Group on Nanoscience, Engineering and Technology (IWGN). A l'any 2000, el president dels Estats units, William J. Clinton, va pronunciar un discurs on ressaltava la importància del nanomón per la ciència i tecnologia. Un mes després, el president va anunciar una inversió de 497 milions de dòlars en el pressupost

de l'any fiscal 2001 per establir la National Nanotechnology Initiative (NNI), l'objectiu del qual era fomentar la col·laboració i ampliar els horitzons de la nanociència i nanotecnologia.

El progrés en la comprensió de la nanotecnologia ha experimentat un creixement exponencial. Al 2024, es commemorarà el 50è aniversari de la creació del terme Nanotecnologia. Tot i que s'han realitzat nombrosos descobriments al llarg d'aquest període, encara hi ha moltes àrees per explorar. En l'actualitat, desconeixem el comportament precís de tots els materials a escala nanomètrica, cosa que impedeix predir amb certesa el nostre estat en els propers 50 anys, ja que hi ha molt per descobrir.

### 2.3. Comportaments propis de la nanoescala

A escala nanomètrica, els materials presenten comportaments únics que difereixen dels seus habituals a la macroescala, quan la seva mida s'allunya dels 100 nm. És sorprenent comprovar com un material va modificant les propietats a mesura que es va fragmentant en porcions més petites. En operar en dimensions nanomètriques, els materials mostraran propietats òptiques (color), tèrmiques, mecàniques, magnètiques i elèctriques superiors en comparació amb els seus homòlegs a la macroescala, permetent el desenvolupament d'aplicacions avançades en camps com l'electrònica, la medicina i l'emmagatzematge d'energia (els nanomaterials poden millorar la capacitat i el rendiment de les bateries i supercondensadors). A més, els comportaments a nanoescala han obert noves possibilitats en el camp de la ciència dels materials, permetent la creació de materials més forts i lleugers amb propietats mecàniques i tèrmiques millorades. Comprendre aquests comportaments específics a escala nanomètrica és crucial per aprofitar el seu potencial i abordar els reptes associats amb l'estudi i la manipulació de nanomaterials.

Un d'aquests comportaments únics de la nanoescala és el confinament quàntic, on la mida de les partícules es fa comparable a la longitud d'ona dels electrons, provocant un canvi en els seus nivells d'energia. Aquest fenomen pot provocar alteracions de les propietats elèctriques, òptiques i magnètiques. Un altre comportament específic de la nanoescala són els efectes superficials, on l'alta relació superfície-volum de les nanopartícules influeix en la seva reactivitat i propietats químiques. A més, els fenòmens a nanoescala inclouen punts de fusió i ebullició que depenen de la mida, així com propietats mecàniques millorades, com ara una major duresa i resistència.

Un exemple on s'il·lustra bé les diferències que es manifesten a escala nanomètrica en comparació amb l'escala micromètrica (habitual) és l'or. Les grans peces d'or presenten un aspecte brillant i daurat. No obstant això, quan l'or es redueix a dimensions molt petites, la seva aparença canvia a causa de la seva interacció diferencial amb la llum. L'or a escala nanomètrica exhibeix colors com vermell, ataronjat i fins i tot blau, depenent de la mida i la forma de les nanopartícules, així com de la distància entre elles. En la **Figura 8**, els recipients amb líquids vermells i morats contenen or nanomètric, partícules diminutes d'or tan petites que es mesuren en nanòmetres, fins i tot, més petit que la longitud d'ona de la llum.



**Figura 8.** Nanopartícules d'or de diferents tamanyes en suspensió. **Font:** Nanocomposix

En qualsevol cas, no és més que la naturalesa que s'adapta a aquesta escala de dimensions, dotant les nanoestructures de propietats radicalment diferents respecte als materials a la macroescala. I aquesta adaptació de la natura també la podem fer servir en nanotecnologia.

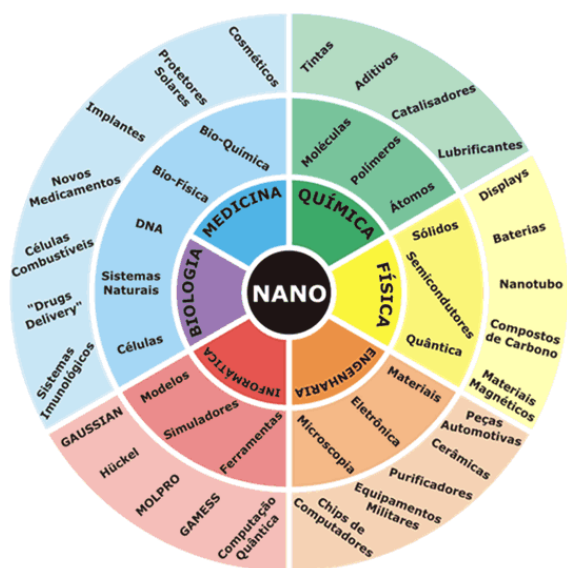
La nanoescala exhibeix propietats presents a la natura que els científics esperen imitar, com per exemple, la nanoestructura de les fulles de lotus ha estat replicada per crear superfícies repel·lents a l'aigua utilitzades en peces antitacques i altres materials. Altres investigadors intenten imitar la força i flexibilitat de la seda d'aranya, la qual és naturalment reforçada amb nanocristalls. Els nostres cossos i els de tots els animals usen nanomaterials naturals, com ara proteïnes (l'hemoglobina) i altres molècules, per controlar els sistemes i processos dels nostres cossos. Els nanomaterials es troben a tot arreu, des del fum del foc fins a la cendra volcànica i la rosada del mar. Alguns d'aquests s'han fet servir per segles, però es van trigar segles perquè es desenvolupessin microscopis d'alta potència i equip de precisió per permetre visualitzar els nanomaterials i els seus moviments. És per això que la nanotecnologia no significa juntar un lot de nanomaterials, sinó que és l'habilitat per manipular i controlar aquests materials d'una manera útil i, actualment, ja està produint una gamma de materials beneficiosos i assenyalant descobriments en molts camps. La nanotecnologia ha obert la investigació científica a nivell molecular i a un món de noves oportunitats.

## 2.4. Aplicacions de la Nanotecnologia

La nanotecnologia és un camp multidisciplinari que engloba diverses aplicacions en diferents àrees, brindant una àmplia gamma de beneficis. A la **Figura 9**, es poden observar les àrees específiques en què la nanotecnologia té un impacte significatiu. Un exemple destacat de la seva aplicació es troba a l'àmbit de l'electrònica, on les propietats úniques dels materials a escala nanomètrica permeten avenços significatius en el desenvolupament de dispositius més eficients i compactes multiplicant la potència de receptors d'energia com molins eòlics, optimitzar el rendiment de combustibles, estalvi d'energia, entre altres qüestions.

Així mateix, la influència de la nanotecnologia s'estén a altres àmbits, com ara l'energia, la manufactura, l'enginyeria, la producció i seguretat alimentària, així com a la indústria tèxtil. Cal destacar també la influència de la nanotecnologia a l'àmbit mèdic, que és un dels més importants i que se li atribueix el nom de nanomedicina, on s'exploren nous mètodes de diagnòstic primerenc per a malalties greus, com el càncer o les neurodegeneratives, mitjançant l'aplicació de principis nanomètrics. A més, es destaca el seu paper a la síntesi de productes farmacèutics d'ús comú, com les cremes de protecció solar.

En resum, la capacitat de la nanotecnologia per manipular la matèria a nivells nanomètrics ha generat noves possibilitats i ha desencadenat un impacte transformador en els camps de la tecnologia i la ciència.



**Figura 9.** Àmbits d'aplicació de la nanotecnologia amb exemples. **Font:**

<https://lamamapachama.wordpress.com/2014/09/29/aplicaciones-de-la-nanotecnologia-en-la-agricultura-e-industria-alimentaria/>

### 2.4.1. La Nanomedicina

Al llarg de la història, l'interès humà per intervenir en els processos vitals amb el propòsit de perllongar la vida ha estat constant. La comprensió dels mecanismes moleculars és l'objectiu fonamental tant de la biologia com de la medicina. En aquest context, la nanotecnologia ha donat pas a la *nanobiotecnologia*, destacant la rellevància de la *nanomedicina*, l'enfocament de la qual resideix en l'aplicació de la nanotecnologia per al diagnòstic, la prevenció i el tractament de malalties per millorar la salut de manera significativa.

La investigació en nanomedicina ha dirigit la seva atenció de manera significativa cap al tractament del càncer, considerant que les teràpies convencionals, com la quimioteràpia i la radioteràpia, comporten seriosos efectes secundaris derivats de la seva toxicitat. La nanomedicina, en oferir la capacitat de detectar amb precisió les cèl·lules tumorals, cerca minimitzar el dany en teixits sans i propiciar avenços notables en l'atenció mèdica. S'entreveu un paper crucial de la nanotecnologia en diversos àmbits, com ara diagnòstics ràpids, replicació de funcions corporals, medicina regenerativa, desenvolupament d'antibiòtics basats en nanomàquines, millora de pròtesis i control molecular de l'organisme. Fins i tot es projecta un horitzó en què nano-robots intel·ligents exerceixin un paper en la detecció i tractament de malalties.

El nanodiagnòstic emergeix com una de les àrees destacades al camp de la nanomedicina, sent essencial per a la detecció precisa de malalties mitjançant nanoestructures, amb un èmfasi particular en la localització eficient de cèl·lules afectades. Hi ha diverses tècniques de diagnòstic en què la nanotecnologia pot contribuir de manera significativa. Per exemple, l'ús de nanopartícules magnètiques, dirigides mitjançant un imant (anomenat adreçament magnètic) cap a la zona d'anàlisi, encara que presenta limitacions relacionades amb la toxicitat del ferro i la intensitat dels camps magnètics, les quals es podrien superar mitjançant el recobriment amb materials no tòxics com l'or o l'ús d'òxids de ferro inofensius. D'altra banda, l'encaminament biològic, que implica recobriments amb molècules afins a receptors cel·lulars, s'erigeix com una alternativa més segura i natural, utilitzant anticossos, aptàmers, pèptids o àcid fòlic.

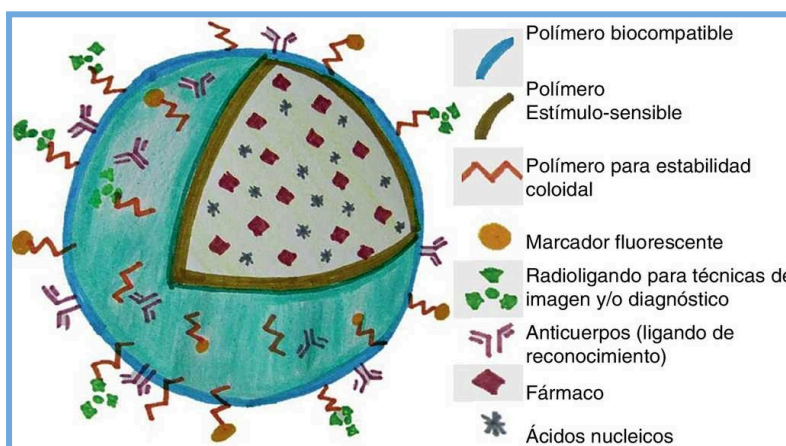


## 2.5. Els Nanofàrmacs

El diagnòstic ràpid i la teràpia precisa són essencials per a tractar diverses malalties, especialment el càncer. Els nanofàrmacs són medicaments dissenyats a escala nanomètrica, amb components principals, com a ingredients actius i sistemes d'alliberament, que varien entre 1 i 100 nanòmetres. Aquestes dimensions els atorguen propietats úniques, permetent interaccions específiques a nivells moleculars i cel·lulars. Això s'assembla a un "míssil biològic" que cerca i actua de manera precisa quan troba el seu objectiu.

Les nanopartícules en nanofàrmacs, amb diverses formes, com ara esferes, tubs o fins i tot estrelles, ofereixen avantatges com a major eficàcia terapèutica i alliberament controlat de medicaments. Aquests tractaments a escala nanomètrica poden dirigir-se específicament, minimitzant efectes secundaris, i tractar malalties, com el càncer, on abunden els efectes secundaris de la quimioteràpia o radioteràpia. A més, millora la solubilitat de fàrmacs i permet teràpies més específiques i personalitzades.

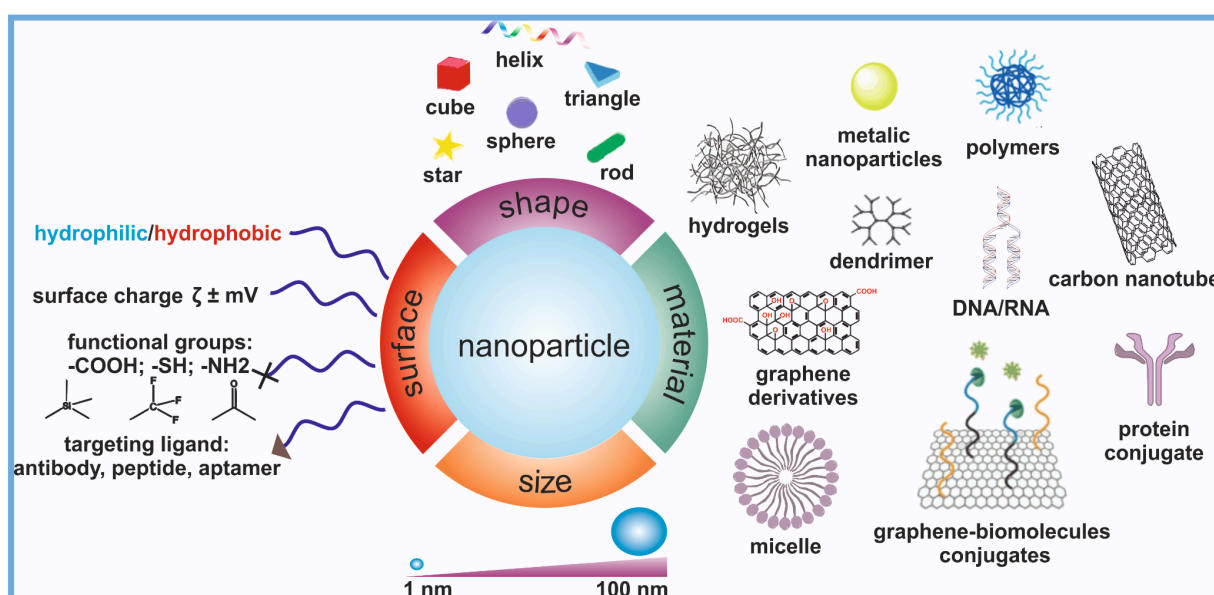
La **Figura 10** il·lustra una nanopartícula dissenyada per a tractar un tipus específic de càncer. El revestiment inclou anticossos, així com molècules que la tornen invisible al sistema immunitari i molècules permeabilitzadores per a facilitar la penetració. El vehicle pot ser un liposoma que alberga fàrmacs diferents. Després, aquestes nanopartícules s'injectaran en el torrent sanguini, concentrant-se al voltant del teixit malalt i alliberant els fàrmacs dins de les cèl·lules.



**Figura 10.** Representació d'una nanoplataforma multifuncional per detectar una cèl·lula específica i alliberar fàrmacs de forma segura i eficient. Font: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2016000400286](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2016000400286)

### 2.5.1. Nanomaterials utilitzats en el disseny de nanofàrmacs

Les propietats físiques de les nanopartícules, com el material, la forma, el tamany, els lligands (com anticossos) que hi ha a la superfície o la permeabilitat, es configuren durant el procés de síntesi. Factors com additius de sal, surfactants, concentracions de reactius, temperatures i condicions del dissolvent influeixen directament en la grandària i forma finals. Aquest control durant la síntesi ofereix noves oportunitats per optimitzar les nanopartícules per aplicacions farmacèutiques i altres àmbits, millorant l'alliberació controlada de medicaments i les seves propietats terapèutiques.



**Figura 11.** Esquema que mostra la gran varietat de nanofàrmacs que hi poden haver segons les característiques físiques (material, forma, tamany i tipus de lligands) que que poden tenir. Font: <https://cnbm.amu.edu.pl/en/nanomaterials>

Així doncs, com es pot comprovar, una àmplia gamma de nanopartícules i materials es fan servir en el camp de la nanomedicina, exercint una influència significativa en les seves funcions i aplicacions. A partir d'aquestes característiques, es pot classificar les nanopartícules en dues categories principals: *les orgàniques* i *les inorgàniques*. Les nanopartícules orgàniques estan formades per materials com polímers, estructures repetitives, bicapes lipídiques, mentre que les nanopartícules inorgàniques estarien formades per metalls i materials inerts. A més, aquesta diversitat de materials proporciona una riquesa d'opcions per personalitzar les nanopartícules segons les necessitats específiques de diferents aplicacions mèdiques, des de teràpies específiques fins a sistemes d'alliberació de fàrmacs innovadors.

## 1. Nanopartícules orgàniques:

- **Nanopartícules polimèriques:** Aquestes nanopartícules es poden produir en una àmplia diversitat de tipus i dimensions, que varien des de 10 nm fins a 1 µm. S'apliquen a l'àmbit mèdic, però, mostren una distribució al cos que no és específica i tenen una capacitat de càrrega limitada.
  
- **Dendrímers:** Molècules de grans dimensions (macromolècules), amb una estructura composta per un nucli i múltiples ramificacions (que poden ser aminoàcids, sucres o nucleòtids). Aquesta estructura ramificada possibilita el transport de diversos agents actius, facilitant la distribució dirigida del fàrmac. Algunes de les aplicacions dels dendrímers inclouen la teràpia gènica, el transport localitzat de fàrmacs i el seu ús com a agent de contrast en ressonància magnètica.
  
- **Liposomes:** Nanopartícules esfèriques compostes per una doble bicapa lipídica (de fosfolípids), semblant a la membrana cel·lular, cosa que els fa altament biocompatibles i biodegradables i que possibilita la inclusió de fàrmacs tant hidrofílics com hidrofòbics, de manera que preveu la degradació d'aquest. Tot i que han estat objecte d'extensa investigació, una de les seves limitacions clau és la seva ràpida eliminació. Actualment, ja s'han aprovat clínicament dotze medicaments terapèutics basats en liposomes, incloent-hi liposomes amb Doxorubicina per al tractament del càncer d'ovari i de mielomes múltiples.
  
- **Micel·les:** Conjunts col·loïdals conformats per molècules amfifíliques. Les micel·les consisteixen en una regió interna hidrofòbica i una capa externa hidrofílica, facilitant la incorporació de medicaments de naturalesa apolar per al seu i possibilitant-los travessar membranes i barreres fisiològiques durant el seu procés farmacocinètic<sup>1</sup>. La seva funció principal és el lliurament dirigit de fàrmacs hidrofòbics al teixit d'interès. A l'hora d'alliberar el fàrmac, ho poden fer mitjançant canvis de pH, aspecte rellevant per al tractament del càncer, ja que les cèl·lules tumorals presenten un pH característic.

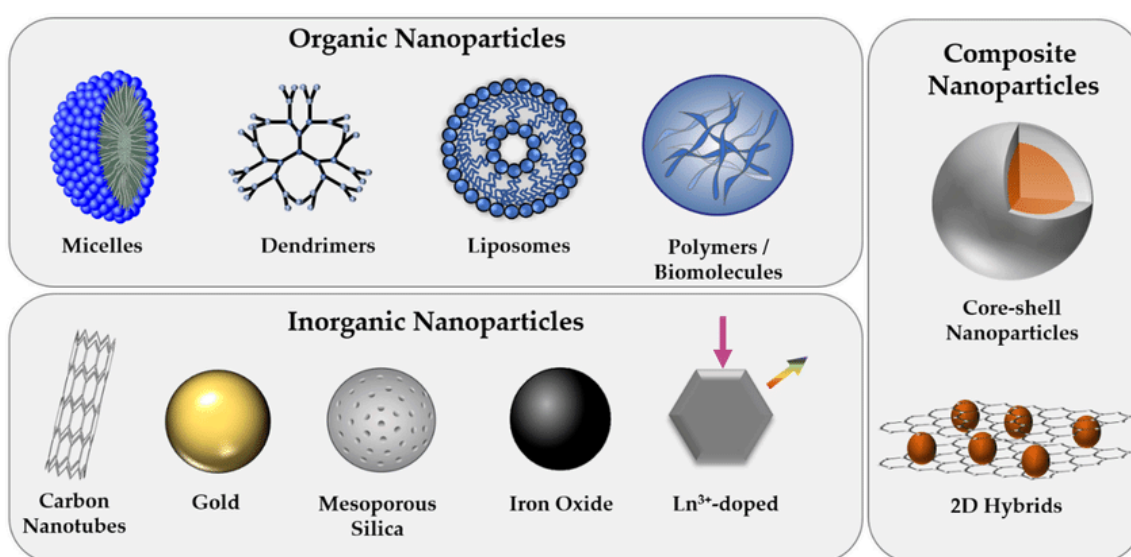
---

<sup>1</sup> Farmacocinètica: branca de la farmacologia que estudia els processos als que un fàrmac és sotmès a través del seu pas per l'organisme.

## 2. Nanopartícules inorgàniques:

- **Nanopartícules de sílice:** Les nanopartícules de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) són inerts, es descomponen de manera natural i exhibeixen una distribució a l'organisme efectiva. Són senzilles de sintetitzar i poden ser obtingudes en diverses formes i mides (esferes, tubs, ...). Aquestes són capaces d'albergar, transportar i alliberar substàncies biològicament actives de manera controlada mitjançant nanovàlvules que en regulen l'alliberament en resposta a un estímul específic.
- **Nanopartícules d'or:** Partícules metàl·liques amb una mida inferior a 100 nanòmetres que exhibeixen propietats òptiques (potenciar processos òptics com l'absorció de la llum, la dispersió i la fluorescència) i electròniques determinades per complet per la seva forma i mida. Aquestes són emprades per al transport de fàrmacs o gens, com a agents de diagnòstic i per millorar la radioteràpia. Principalment es destaquen per ser excepcionals en la detecció i el tractament de malalties com el càncer mitjançant teràpies fototèrmiques.
- **Nanopartícules d'òxid de ferro:** Aquestes nanopartícules comunament compostes principalment d'òxid de ferro, comunament magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), que són compatibles amb sistemes biològics i es descomponen fàcilment. Aquestes partícules tenen un potencial considerable en l'àmbit biomèdic, ja que serveixen com a agents de contrast en ressonància magnètica per rastrejar i monitoritzar cèl·lules específiques, detectar l'apoptosi i l'expressió genètica, així com per transportar fàrmacs a teixits d'interès, entre d'altres aplicacions. Aquestes nanopartícules es poden adreçar a àrees específiques del cos mitjançant l'aplicació d'un camp magnètic extern.
- **Punts quàntics o Quantum dots (QD):** Partícules de menys de 10 nm àmpliament utilitzades com a sons d'imatges per al seu rendiment quàntic i estabilitat. Les partícules, tot i ser efectives, limiten la seva aplicació mèdica per la manca de biodegradabilitat i biocompatibilitat. D'altra banda, els punts quàntics, amb nucli inorgànic ( $\text{CdSe}$ ) i capa aquosa ( $\text{ZnS}$ ), destaquen per les seves propietats útils en diagnòstic d'imatges i enginyeria de teixits, amb llarga circulació sanguínia i manteniment de fluorescència in vivo.

→ **Nanotubs de carboni:** Capes individuals de grafè enrotllades per formar cilindres. Aquesta capa consisteix en xarxes hexagonals d'àtoms de carboni amb dimensions entre 1 i 100 nm, proporcionant propietats tèrmiques, mecàniques i elèctriques úniques. Aquestes estructures exhibeixen una superfície específica considerable, cosa que facilita la vinculació d'una diversitat extensa de molècules terapèutiques, com són els fàrmacs. Els nanotubs de carboni serveixen pel transport de molècules d'ADN a cèl·lules d'interès i el lliurament de fàrmacs antitumorals per millorar el tractament del càncer.



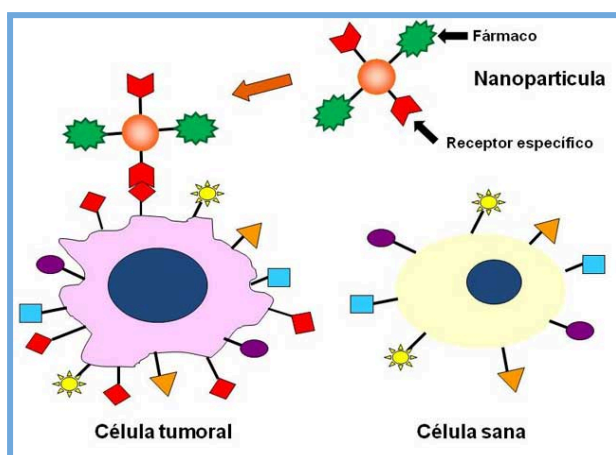
**Figura 12.** Representació gràfica dels diferents tipus de nanomaterials. **Font:** [https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-commonly-used-nanoparticle-NP-types-classified-as-organic-inorganic-or-fig1\\_340462982](https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-commonly-used-nanoparticle-NP-types-classified-as-organic-inorganic-or-fig1_340462982)

En resum, en examinar els nanomaterials dissenyats per a la seva aplicació al camp mèdic, especialment en la formació de nanofàrmacs, els que més destaquen són les nanopartícules polimèriques, les dendrimsers, els liposomes, les micelles, les nanopartícules d'òxid de ferro i els nanotubs de carboni com a opcions prometedores. No obstant això, els punts quàntics (QD), a causa de la seva manca de biodegradabilitat i biocompatibilitat, estan excloses d'aplicacions mèdiques.

### 2.5.2. Distribució dirigida dels nanofàrmacs

La distribució dirigida dels nanofàrmacs (*targeting drug delivery*) està emergint com una eina poderosa per al tractament del càncer a causa del lliurament millorat de fàrmacs, així com de gens, a un lloc tumoral amb protecció de l'entorn extracel·lular. El lliurament de fàrmacs dirigit és un tipus de sistema que utilitza nanopartícules per lliurar fàrmacs al teixit o cèl·lules diana. Les nanopartícules solen estar fetes de materials biodegradables i biocompatibles, com polímers o lípids. Les nanopartícules es carreguen amb el fàrmac, que després s'allibera al lloc objectiu. Les nanopartícules s'utilitzen en la teràpia del càncer, malalties infeccioses i malalties inflamatòries.

Aquestes nanopartícules estan carregades amb molècules que les fan específicament atractives per a les cèl·lules cancerígenes, és per això, que es podria dir que porten un “esquer” per a les cèl·lules malignes (**Figura 13**). Per tant, aquestes “nanopartícules intel·ligents” tenen la capacitat de dirigir-se al tumor i acumular-se allà, de manera que es millora l'activitat dels fàrmacs antitumorals existents i es minimitzen els efectes secundaris d'aquests, millorant la qualitat de vida dels pacients afectats per aquests tumors.

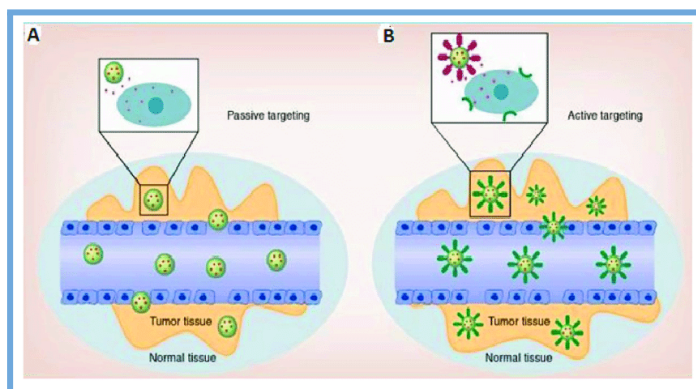


**Figura 13.** Esquema del funcionament de la teràpia d'administració de fàrmacs dirigida específicament cap a les cèl·lules tumorals. Font: <https://www.elmundo.es/elmundo/2011/08/05/nanotecnologia/1312543351.html>

Fins ara, les tècniques emprades per aconseguir l'orientació i la concentració dels nanomedicaments en les cèl·lules canceroses s'han fonamentat en dos mecanismes diferents: el "*targeting*" passiu, també conegut com a direccionament o vehicleització, i el "*targeting*" actiu, com es mostra en la **fig. 14**.

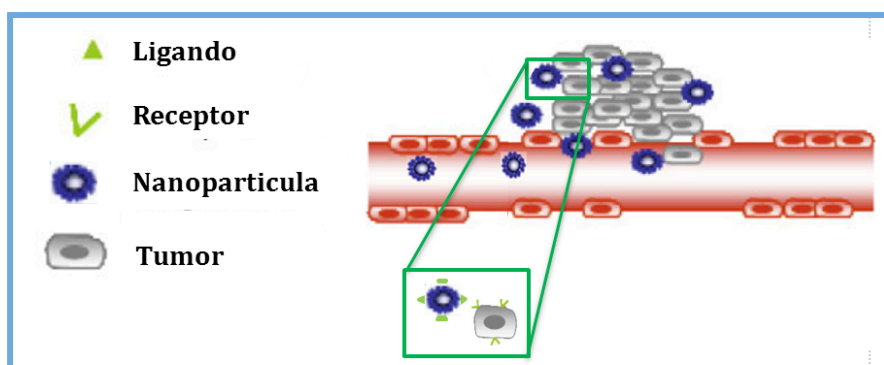
→ **Orientació passiva (o *passive targeting*):** Aquest concepte fa referència a la capacitat que té el nanofàrmac per arribar fins al teixit d'interès i concentrar-se en àrees específiques on es troba el tumor sense requerir la intervenció d'agents d'adreçament actius, simplement per característiques de tamany i mida de la nanopartícula. Aquest fenomen es basa en les característiques físiques i biològiques dels teixits i els vasos sanguinis.

En nombroses ocasions, les nanopartícules s'agrupen en els tumors a causa de processos com l'augment de la permeabilitat dels vasos sanguinis en les proximitats de les àrees tumorals, conegut com a efecte EPR (acrònim de “*Enhanced Permeability and Retention*” en anglès). Aquest efecte possibilita que les nanopartícules atravessin amb major facilitat els vasos sanguinis i s'acumulin en el teixit tumoral.



**Figura 14.** Il·lustració de l'orientació passiva i activa de nanopartícules (NP) per millorar l'eficàcia terapèutica dels fàrmacs anticancerígens; (A) Orientació passiva de NP aprofitant l'efecte de permeabilitat i retenció (ERC) millorada, i (B) Orientació activa de NP units amb lligands per millorar l'acumulació i la cèl·lula captació de NPs mitjançant endocitosis facilitada pel receptor. **Font:** [https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-passive-and-active-targeting-of-nanoparticles-NPs-for-enhancing-the\\_fig1\\_338364151](https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-passive-and-active-targeting-of-nanoparticles-NPs-for-enhancing-the_fig1_338364151)

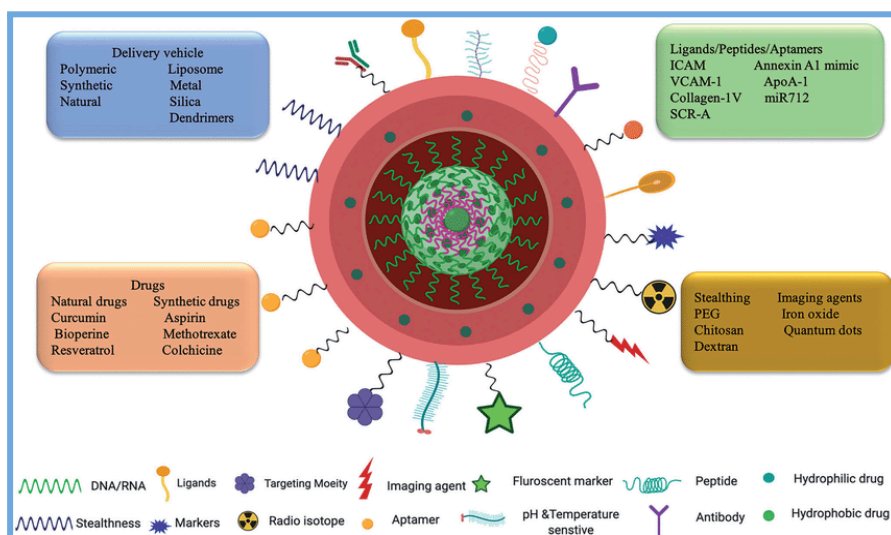
→ **Orientació activa (o *active targeting*):** Aquest concepte implica l'ús d'agents específics (com anticossos o pèptids) que fan la funció de lligands, és a dir, s'adhereixen a receptors en la superfície de les cèl·lules diana per a dirigir les nanopartícules de manera més precisa. En la **Figura 15**, es mostra un esquema d'aquest procés.



**Figura 15.** Representació esquemàtica del mecanisme de targeting actiu, mitjançant el qual el nanofàrmac pot alliberar el fàrmac selectivament en el teixit tumoral. La figura mostra la funcionalització del nanofàrmac amb lligaments específics a receptors sobreexpressats a les cèl·lules tumorals. **Font:** <https://anales.ranf.com/ojs/2011/04/09.htm>

Cal destacar que aquests lligands són específics segons el tipus de cèl·lules diana a la que es dirigeixen, hi ha molts tipus de reaccions lligand-receptor, el que determina quin lligand ha d'haver-hi és el receptor que es troba a les cèl·lules d'interès, ja sigui sol o en una major quantitat que a la resta. Per exemple, en el càncer, com que el lligand és específic, només es pot adherir als antigens d'aquelles cèl·lules tumorals específiques.

En la **Figura 16**, es mostra un esquema d'un nanofàrmac amb alguns dels agents específics o lligands que pot tenir segons la cèl·lula diana a la que vagi adreçat.



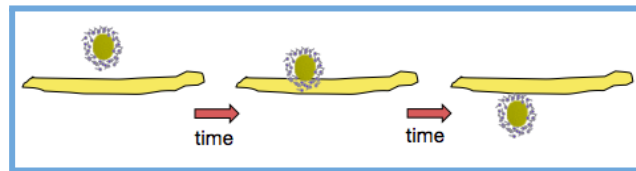
**Figura 16.** Representació esquemàtica d'un sistema de lliurament de nanofàrmacs encapsulat amb molècules actives i superfície modificada amb diferents fragments d'orientació amb capacitats terapèutiques i diagnòstiques. **Font:** [https://www.researchgate.net/figure/Nanotechnology-and-targeted-drug-delivery-Schematic-representation-o-f-a-nano-drug\\_fig3\\_349971722](https://www.researchgate.net/figure/Nanotechnology-and-targeted-drug-delivery-Schematic-representation-o-f-a-nano-drug_fig3_349971722)



### a. Alliberament del fàrmac

Una vegada el nanofàrmac arriba a la cèl·lula diana ha d'alliberar el fàrmac que conté al seu interior per produir el seu efecte terapèutic. Per entrar a la cèl·lula i alliberar el fàrmac, la nanopartícula ha de travessar la membrana cel·lular, la qual separa el medi intern de la cèl·lula de l'exterior. Hi ha principalment tres maneres per les quals els científics pensen que una nanopartícula pot entrar a la cèl·lula: **penetració**, **endocitosi** i **semi-endocitosi**.

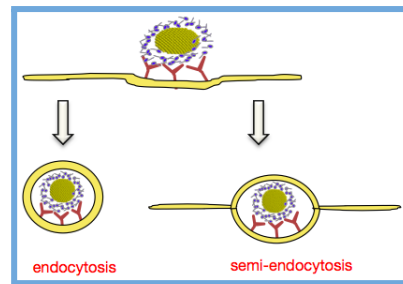
- **Penetració:** Quan la partícula és prou petita, els científics creuen que aquesta pot simplement lliscar a través de la membrana. A diferència de l'endocitosi en aquest procés de penetració, la partícula no es coberta per una vesícula. Cal destacar que la major part d'aquest procés és encara un misteri.



**Figura 17.** Representació gràfica de la incorporació del nanofàrmac a la cèl·lula mitjançant la penetració. **Font:**

<https://nano-sostenible.com/2014/08/19/como-las-nanoparticulas-entran-en-las-celulas-2/>

- **Endocitosis i semi-endocitosis:** L'endocitosi es produeix quan la membrana cel·lular comença a embolicar lentament la nanopartícula fins que queda completament introduïda a la cèl·lula, aquest procés sovint es facilita per l'ajuda de receptors externs. Durant aquest procés, la nanopartícula queda embolicada per la bicapa lipídica de la membrana cel·lular, formant així una petita vesícula intracel·lular. En el cas de la semi-endocitosi, la cèl·lula embolica la nanopartícula parcialment, de manera que mai arribarà a estar completament dins de la cèl·lula; una part d'ella roman a la superfície cel·lular (**Figura 18**).



**Figura 18.** Representació gràfica de la incorporació del nanofàrmac a la cèl·lula mitjançant endocitosis i semi-endocitosis.

**Font:** <https://nano-sostenible.com/2014/08/19/como-las-nanoparticulas-entran-en-las-celulas-2/>

Una vegada el nanofàrmac s'incorpora a la cèl·lula per un d'aquests mètodes, la nanopartícula es degrada i d'aquesta manera acaba alliberant el fàrmac al lloc desitjat, a la zona afectada pel tumor.

### 2.5.4. Avantatges respecte els fàrmacs convencionals

Els fàrmacs convencionals, com l'ibuprofè o el paracetamol, que prenem quan tenim mal de cap o febre per exemple, no són tan eficients a causa dels efectes secundaris que poden aparèixer quan s'incrementa la dosi (la dosi diària màxima és de 2.400 mg, en el cas de l'ibuprofè). Algunes reaccions adverses més freqüents de l'ibuprofè, per exemple són les de naturalesa gastrointestinal, com ara úlceres, hemorràgies digestives, esofagitis, però també un altre tipus de trastorns com erupcions cutànies, increment del risc cardiovascular, marejos i cefalees.

Si anem més enllà, en el cas del càncer, la majoria de les persones que el pateixen reben una combinació de tractaments com cirurgia amb quimioteràpia o radioteràpia. Aquests mètodes fan ús de productes químics (com per exemple compostos farmacològics, còctel de fàrmacs) que tenen com a objectiu matar cèl·lules canceroses, especialment aquelles que es divideixen amb més rapidesa. Aquests dos mètodes són coneguts pels seus greus efectes secundaris degut a la seva ineficàcia, ja que no realitzen una distribució dirigida com en el cas des nanofàrmacs, sinó que és més sistèmica. Alguns exemples d'efectes secundaris inclouen símptomes com mucositis oral i pèrdua de cabell (tots dos són indicatius de la mort cel·lular que afecta les cèl·lules en ràpida divisió).

A **Taula 1**, es mostren els principals avantatges que ens aporta la manipulació dels fàrmacs a escala nanomètrica.

**Taula 1.** Avantatges dels Nanofàrmacs respecte els fàrmacs convencionals segons diferents aspectes:

Aspecte	Nanofàrmacs	Fàrmacs convencionals
<b>Tamany de la partícula</b>	Molt petit (a escala nanomètrica), el qual facilita la seva absorció i distribució al cos.	Generalment de major tamany, fet que pot limitar la seva capacitat per entrar a teixits específics.

<b>Administració i absorció</b>	Major capacitat per travessar barreres biològiques i arribar a llocs específics del cos.	Menor capacitat de penetració, a vegades requerint formulacions especials o vies d'administració específiques.
<b>Dirigir l'alliberació</b>	Possibilitat d'alliberació controlada en àrees específiques del cos, reduint efectes secundaris.	Menys control sobre l'alliberació, el que pot dur a terme una distribució menys específica i major toxicitat sistèmica.
<b>Biodisponibilitat<sup>2</sup></b>	Millora la biodisponibilitat i l'eficàcia terapèutica a causa d'una major absorció i alliberació dirigida.	Pot tenir menor biodisponibilitat, requerint dosis més altes per aconseguir la mateixa concentració en el lloc d'acció.
<b>Efectes secundaris</b>	La funcionarització de les nanopartícules permet dirigir el fàrmac cap a cèl·lules o teixits específics, reduint així l'exposició de les cèl·lules sanes als efectes secundaris.	Solen distribuir-se de manera més àmplia al cos, cosa que pot augmentar el risc d'afectar teixits no desitjats i generar efectes secundaris.
<b>Personalització del tractament</b>	Major potencial per a tractaments personalitzats per dirigir fàrmacs específicament a cèl·lules o teixits afectats.	Menor capacitat de personalització, amb tractaments més generalitzats.

<sup>2</sup> Fracció de dosis del producte que arriba a la diana terapèutica.

### 2.5.5. Beneficis dels nanofàrmacs

Els nanofàrmacs ofereixen beneficis significatius degut a diversos factors que són possibles gràcies a la nanoescala, en comparació de les formes convencionals d'administració de fàrmacs.

En primer lloc, els nanofàrmacs encapsulen el fàrmac dins les nanopartícules, cosa que contribueix a preservar-ne la integritat i a reduir-ne la degradació abans d'arribar al lloc d'acció (al teixit diana). Aquesta encapsulació millora l'estabilitat del fàrmac, assegurant que una proporció significativa de la dosi presa arribi al lloc desitjat sense experimentar degradació pel camí.

A més, aquesta característica d'encapsulament dels nanofàrmacs permet un alliberament més precís del fàrmac, aconseguint concentracions més elevades al lloc específic on es necessita. Aquesta precisió pot esdevenir una major eficàcia amb dosis més baixes, reduint la quantitat de fàrmac necessària per obtenir l'efecte desitjat.

La capacitat de dirigir de manera específica el fàrmac al lloc d'acció contribueix significativament en la minimització de l'exposició als teixits no afectats (sans), reduint així els efectes secundaris associats al tractament i, per tant, augmentant l'eficàcia.

Mitjançant aquesta millora en la distribució del fàrmac i la reducció de l'exposició als teixits sans, els nanofàrmacs poden amortiguar la toxicitat sistèmica associada amb alguns medicaments.

Les nanopartícules permeten un alliberament més controlat i sostenible del fàrmac, allargant el seu temps en circulació. Aquesta prolongació no sols millora l'eficàcia terapèutica sinó que també redueix la freqüència d'administració.

En conclusió, els nanofàrmacs representen una eina prometedora per optimitzar l'administració de medicaments, millorant l'eficàcia terapèutica, reduint les dosis requerides (millora de la biodisponibilitat), minimitzant els efectes secundaris i la toxicitat sistèmica i perllongant el temps de circulació per a una acció més efectiva i sostinguda.

## 2.5.6. Nanofàrmacs aprovats actualment pel seu ús clínic en la terapia del càncer

En els darrers anys, hi ha hagut un gran progrés en el desenvolupament de nous medicaments antitumorals (contra el càncer). Tot i la considerable inversió econòmica per part de la indústria farmacèutica en aquests projectes, el procés de creació de nous fàrmacs és lent i complex, especialment quan es tracta de l'ús de fàrmacs vehiculitzats en nanoformulacions. En aquest context, s'enfronta el desafiament de garantir no només l'especificitat i l'eficàcia del medicament davant del tipus de tumor específic, sinó també l'absència total de toxicitat del nanovehicle utilitzat per encapsular-lo. Com a resultat, s'estima que només el 8% dels fàrmacs candidats que ingressen a la fase I d'assajos clínics aconseguen obtenir l'aprovació per al seu ús com a part dels protocols de tractament estàndard en entorns hospitalaris.

### a. Nanofàrmacs aprovats en la terapia del càncer

Tot i que s'han assolit notables progressos en les darreres dècades, el càncer continua sent una de les principals causes de morbiditat i mortalitat a nivell mundial. Les teràpies antitumorals predominants actualment, com la quimioteràpia i la radioteràpia, presenten diversos desavantatges. Per tant, es requereixen tractaments més efectius i selectius amb el propòsit de minimitzar els efectes secundaris associats a les teràpies convencionals o de potenciar de manera específica els efectes tòxics dirigits exclusivament a les cèl·lules cancerígenes. En virtut d'aquests desafiaments, la nanomedicina emergeix com una de les àrees de més aplicació clínica, com s'il·lustra a la **Figura 19**.

Approval (year)	Product	Company	Nanoparticle material	Drug/Mechanism	Indication
EMA (2019)	Hensify (NBTXR3)	Nanobiotix	Hafnium oxide nanoparticle	Radiotherapy	Locally advanced soft tissue sarcoma (STS)
EMA (2019)	Pazenir	Ratiopharm GmbH	Nanoparticle-bound albumin	Paclitaxel	Metastatic breast cancer, metastatic adenocarcinoma of the pancreas, non-small cell lung cancer
FDA (2017) EMA (2018)	Vyxeos	Celator/Jazz Pharma	Liposome	Cytarabine/Daunorubicin	Acute myeloid leukemia
FDA (2015)	Onivyde	Merrimack Pharma	Liposome	Irinotecan	Pancreatic cancer, colorectal cancer
EMA (2010, 2013)	NanoTherm	MagForce Nanotechnologies AG	Iron oxide nanoparticles	Thermal ablation with magnetic field	Glioblastoma, prostate, and pancreatic cancer
FDA (2012)	Marqibo	Talon Therapeutics/Spectrum	Liposome	Vincristine	Acute lymphoblastic leukemia
EMA (2009)	Mepact	Takeda Pharmaceuticals	Liposome	Mifamurtide MTP-PE	Osteosarcoma
South Korea (2007)	Genexol-PM	Samyang Biopharmaceuticals	PEG-PLA polymeric micelle	Paclitaxel	Breast, lung, ovarian cancer
FDA (1994, 2006)	Oncaspar	Enzon-Sigma-tau	Polymer protein conjugate	Pegaspargase/L-asparaginase	Acute lymphoblastic leukemia
FDA (2005)	Abraxane	Abraxis/Celgene	Nanoparticle-bound albumin	Paclitaxel	Breast and pancreatic cancer, non-small-cell lung cancer
FDA (1999)	DepoCyt	Pacira Pharmaceuticals	Liposome	Cytarabine	Neoplastic meningitis
FDA (1996)	DaunoXome	Gilead Sciences	Liposome	Daunorubicin	Kaposi's sarcoma
FDA (1995, 1999, 2007), EMA (1996, 2000), Taiwan (1998)	Doxil, Caelyx, Myocet, and Lipo-Dox	Johnson and Johnson, Schering-Plough, Teva UK, and TTY Biopharm	Liposome	Doxorubicin	Metastatic breast cancer, ovarian cancer, Kaposi's sarcoma, multiple myeloma

**Figura 19.** Exemples de teràpies basades en l'ús de nanopartícules aprovades actualment per a la seva aplicació clínica.

**Font:** <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/current-treatments>

## **2.6. Desafiaments**

Tot i que els nanofàrmacs presenten nombrosos beneficis, és important tenir en compte que també plantegen desafiaments i consideracions ètiques, com ara la seguretat a llarg termini i l'eliminació adequada del material nanomètric del cos.

### **2.6.1. Toxicitat i seguretat**

La nanotoxicologia és una disciplina emergent que ha guanyat rellevància, especialment a causa del creixement d'aplicacions de nanomaterials a la indústria de la biomedicina, biotecnologia i medi ambient. Se centra en l'estudi de la toxicitat potencial d'aquests nanomaterials en els sistemes biològics, i és fonamental per avaluar-ne tant l'eficàcia com la seguretat en els éssers vius.

La toxicitat dels nanomaterials difereix de la toxicologia clàssica, que es refereix a substàncies tòxiques més grans. A mesura que la mida de les partícules disminueix, augmenta el percentatge d'àtoms a la superfície, cosa que implica un alt nivell de reactivitat, i les substàncies més reactives tenen més possibilitat de tornar-se tòxiques. En aquest sentit, es podria inferir que les nanopartícules tenen més possibilitats de ser tòxiques en una primera aproximació.

No obstant això, la toxicologia dels nanomaterials no segueix els principis tradicionals, i actualment, molts dels efectes per a la salut i la toxicitat de nanomaterials són desconeguts.



# 3. PART PRÀCTICA



### 3.1. Introducció a la part pràctica

La part pràctica del meu treball de recerca la vaig dur a terme a les instal·lacions de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), en tenir la gran sort de poder conèixer a l'Eva Pellicer Vilà, química de formació i doctora en Tecnologia de Materials i, actualment, professora del departament de Física a la facultat de Ciències.

Ella és qui em va atorgar l'oportunitat de realitzar un experiment en els laboratoris de la facultat de Ciències. Després de fer-li una entrevista, vam concretar l'objectiu del treball pràctic: ***crear nanopartícules magnètiques al laboratori.***

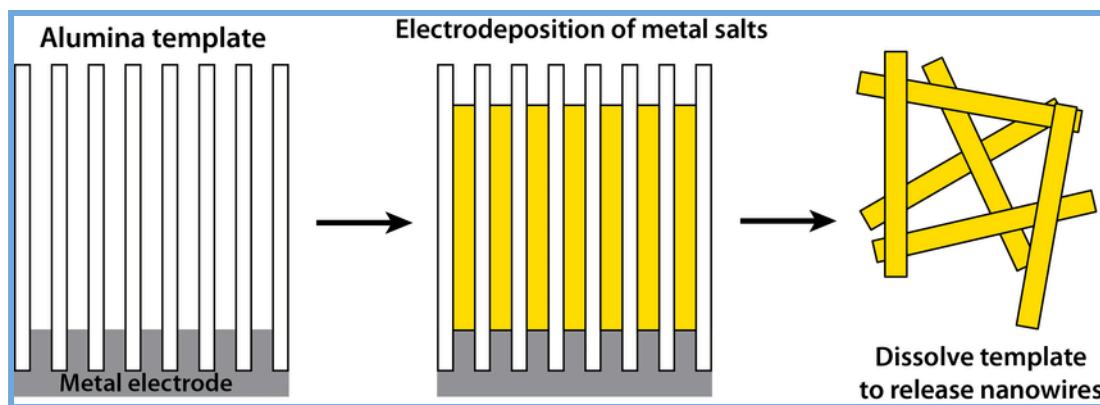
Per a la creació de nanofàrmacs, en primer lloc cal produir la nanopartícula, seguida de la introducció del fàrmac a l'interior. El procés de creació es divideix en tres etapes: *creixement de la membrana dels nanofils de Ferro, alliberament selectiu i neteja, i funcionarització del fàrmac.*

La part experimental que vaig realitzar al laboratori va ser la segona etapa, on vaig alliberar i netejar els nanofils de ferro. A continuació, explicaré les etapes 1 i 3, que formen part de la creació d'un nanofàrmac.

## → 1a etapa: Creixement de la membrana dels nanofils de Ferro

L'objectiu principal d'aquesta part és dur a terme la síntesi de nanopartícules (nanofils de Fe) estudiats anteriorment i comprovar si després d'haver estat sotmesos a un camp magnètic s'ajunten entre ells.

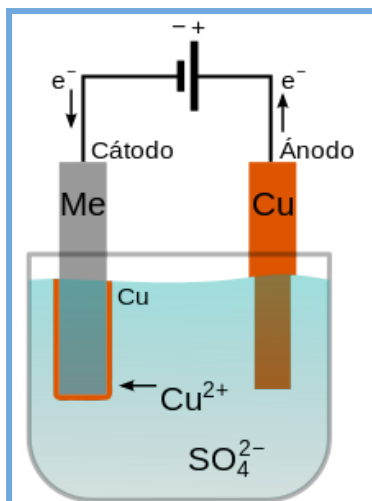
Aquests nanofils de Ferro (Fe) es van fer créixer dins de motlles d'alúmina o de policarbonat (polímer) per electrodeposició. Aquests motlles tenen uns porus dins dels quals creix el Ferro, formant nanofils, tal i com es mostra en la **Figura 20**.



**Figura 20.** Esquema d'electrodeposició de nanofils metàl·lics mitjançant un mètode assistit per plantilla. **Font:**

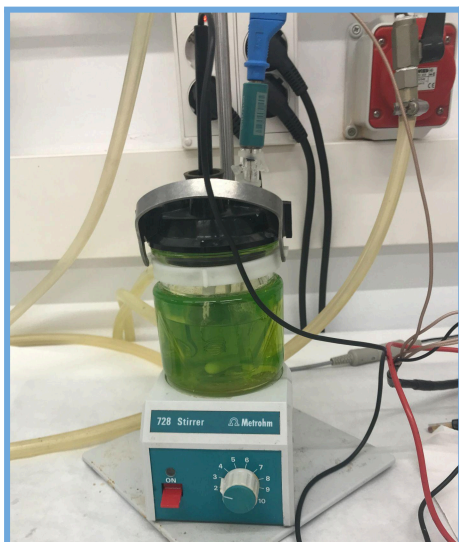
[https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-electrodeposition-of-metal-nanowires-by-a-template-assisted-method\\_fig7\\_288994164](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-electrodeposition-of-metal-nanowires-by-a-template-assisted-method_fig7_288994164)

L'electrodeposició consisteix en un procés electroquímic on una substància es diposita a l'ànode o al càtode d'una cel·la d'electròlisi com a resultat d'una reacció electroquímica induïda pel corrent elèctric. En aquest procés, els cations metàl·lics presents en una solució aquosa s'adhereixen a un objecte conductor i es dipositen per formar una capa prima al càtode. Aquest procés es pot entendre millor amb la **fig. 21**.

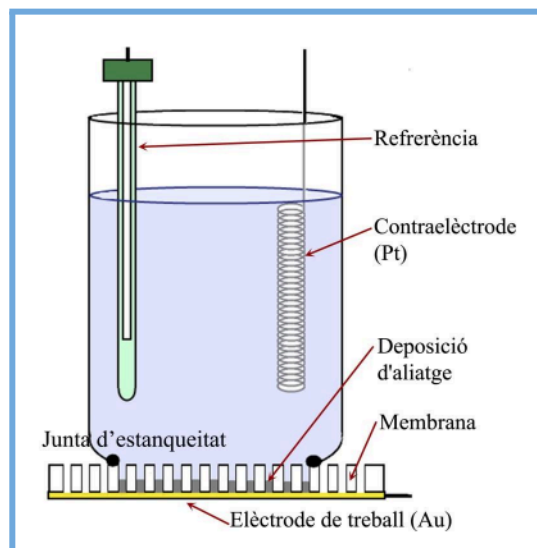


**Figura 21.** Esquema d'electrodeposició sobre un metall (Me) de coure en un bany de sulfat de coure. **Font:** <https://es.wikipedia.org/wiki/Electrodeposici%C3%B3n>

La reacció que va tenir lloc durant aquest procés de la síntesi dels nanofil·ls de Fe és la reducció dels ions  $\text{Fe}^{2+}$  a ferro metàl·lic (Fe0), és a dir,  $\text{Fe}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Fe}(\text{s})$  a través de la cel·la per a la deposició de nanofil·ls que es mostra en la **fig. 22**. i en forma d'esquema en la **fig. 23**.



**Figura 22.** Cel·la electrolítica on van créixer els nanofil·ls de Fe que vaig utilitzar. **Font:** Elaboració pròpia.

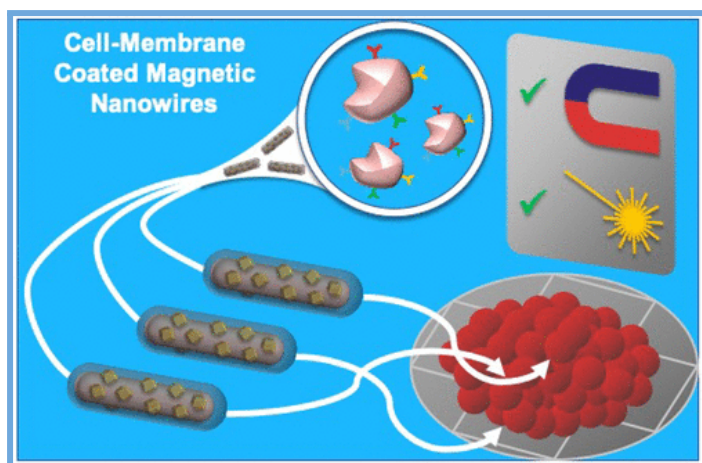


**Figura 23.** Esquema de la cel·la electroquímica per l'electrodeposició dels nanofil·ls. **Font:** [file:///C:/Users/SalmaKorria/Downloads/JViB\\_TESI%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/SalmaKorria/Downloads/JViB_TESI%20(4).pdf)

### → 3a etapa: Funcionalització del fàrmac

Després de crear, alliberar i netejar les nanopartícules magnètiques, el següent pas és introduir el fàrmac en el seu interior i fer que entri a l'organisme. En aquesta tercera fase, es procedeix a vincular una molècula de fàrmac a aquestes nanopartícules magnètiques mitjançant un substrat adhesiu. Una vegada obtingut el nanofàrmac, aquest sistema de nanopartícula-fàrmac és transportat a través del torrent sanguini fins a la zona afectada pel tumor en l'organisme, travessant els teixits malalts i associant-se a cèl·lules malaltes, especialment, si tenen un receptor específic reconegut per les cèl·lules malignes. Una vegada que la nanopartícula s'ancora a la cèl·lula, s'exposa el teixit a un camp magnètic altern. Si la nanopartícula de ferro té una grandària prou gran (aproximadament 100 nm), el camp magnètic altern indueix la rotació de la nanopartícula, alliberant el fàrmac mitjançant una acció mecànica.

La **Figura 24**. representa gràficament aquest procés, on els nanotubs de Ferro magnètics amb l'ajuda d'un camp magnètic extern pot arribar a la zona afectada pel tumor (cèl·lules malignes).



**Figura 24.** Esquema dels nanofils de Fe recoberts amb marcs metàl·lics orgànics per a la teràpia multimodal específica del tipus cel·lular. **Font:** <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnm.2c02259>

### 3.2. Part experimental: Alliberament i neteja de nanofils de Ferro


En aquesta secció explicaré en detall la segona fase de la creació de nanopartícules realitzada personalment el 26 de juliol a les 10 del matí a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), que s'anomena: *“Alliberament i neteja de nanofils de Ferro”*.









**Figura 25.** Preparant-me per fer l'experiment!. **Font:** Elaboració pròpia.






- **MATERIALS**


#### ESTRIS I APARELLS DE LABORATORI:

<u>NOM, DESCRIPCIÓ I UNITATS</u>	<u>IMATGE</u>
<p>→ <b>1 Balança analítica:</b> s'utilitza per determinar la massa d'un objecte, proporciona un alt grau de precisió de fins a una desena mil·lèsima de gram (0,001 grams).</p>	



<p>→ <b>1 Espàtula:</b> s'utilitza per transferir productes químics sòlids.</p>	
<p>→ <b>2 Vasos de precipitats:</b> s'empara per a processos de precipitació, per escalfar o agitar líquids, preparar dissolucions, etc.</p>	
<p>→ <b>1 Proveta:</b> s'utilitza per mesurar en mL el volum de substàncies líquides.</p>	
<p>→ <b>1 Vareta de vidre:</b> s'utilitza per agitar dissolucions, amb la finalitat de barrejar productes químics i líquids, o també sòlids de baixa densitat.</p>	
<p>→ <b>1 Tisores:</b> s'utilitzen per tallar objectes delicats com teixits biològics, espècimens microscòpics, etc.</p>	
<p>→ <b>1 Pincet:</b> permet sostenir diferents tipus de materials.</p>	

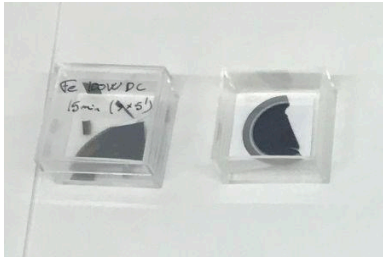


<p>→ <b>1 Vial:</b> petit flascó on dipositar substàncies.</p>	
<p>→ <b>1 Pipeta pasteur:</b> Utilitzada per a la transferència de petits volums de líquids.</p>	
<p>→ <b>1 Imant:</b> serveix per a tot tipus de coses, per la seva capacitat de fer interaccionar camps magnètic. En aquest cas, s'ha utilitzat per mantenir les nanopartícules magnètiques fixades, i comprobar l'experiment.</p>	
<p>→ <b>1 Placa escalfadora:</b> es fa servir per escalfar recipients amb líquids, de forma controlada.</p>	
<p>→ <b>1 Bany d'ultrasons:</b> serveix per emitir ultrasons que agiten les partícules, permetent una distribució uniforme d'energia en el medi de reacció.</p>	

<p>→ <b>1 Aigua miliQ:</b> aquest sistema serveix per subministrar aigua d'alta puresa. En aquesta pràctica es va utilitzar per obtenir aigua desionitzada.</p>	
---	--

COMPOSTOS QUÍMICS:

<p><u>NOM I DESCRIPCIÓ</u></p>	<p><u>IMATGE</u></p>
<p>→ <b>Solució de KOH:</b> s'utilitza per a facilitar la dissolució de gran part del material, en aquest cas de la membrana de nanofil de Fe.</p>	
<p>→ <b>Aigua desionitzada:</b> és aquella a la qual se li han tret tots els ions, excpete l'ió hidrogen (<math>H^+</math>) amb el sistema d'aigua miliQ. Es fa servir en experiments científics, on calen aigües pures, lliures d'ions interferents.</p>	



<p>→ <b>Membrana de nanofil de Ferro (prèviament sintetitzada):</b> consisteix en la membrana de nanopartícules que alliberarem durant aquesta segona fase.</p>	
---	--

### SEGURETAT:

Cal destacar l'ús de calçat de seguretat apropiat al laboratori quan es manipulen compostos químics perillosos, com l'hidròxid de potassi (KOH) utilitzat en aquesta pràctica, que té propietats corrosives perilloses. La seguretat no només és essencial per prevenir possibles riscos per a la salut del personal, sinó que també per evitar la contaminació creuada de substàncies químiques o mostres, la qual cosa podria tenir un impacte negatiu en els resultats o fins i tot originar reaccions no desitjades.

Per tant, les mesures de seguretat aplicades durant aquest experiment foren les següents:

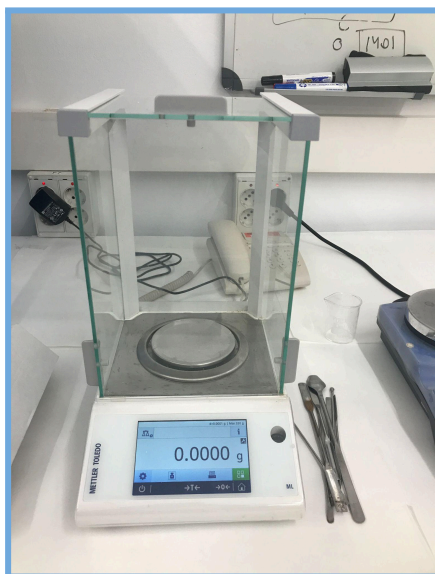
<u>NOM I DESCRIPCIÓ</u>	<u>IMATGE</u>
<p>→ <b>Ulleres de seguretat:</b> s'utilitzen al laboratori per evitar que materials com productes químics entrin als ulls.</p>	

<p>→ <b>Guants:</b> serveixen per protegir les mans de l'exposició als contaminants actuant com una barrera física.</p>	
<p>→ <b>Bata:</b> es fa servir per protegir de qualsevol dany que poden fer les substàncies químiques a la roba o al personal.</p>	

- **PROCEDIMENT**

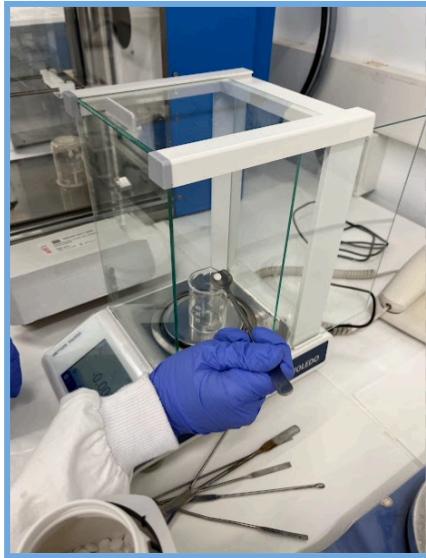
- ❖ **Comencem fent una solució de 10% en pes de KOH:**

1. En primer lloc, es fa un calibratge precís de la balança analítica.

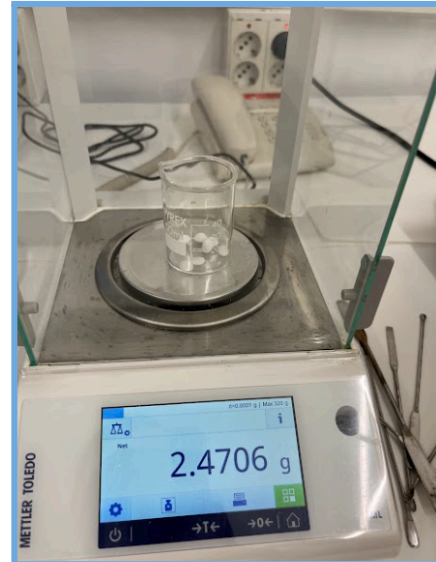


**Figura 26.** Calibratge precís de la balança analítica. **Font:** Elaboració pròpia.

2. A continuació, es pesen 2,5 g aproximadament d'hidròxid de potassi (KOH) en la balança analítica, amb l'ajut d'una espàtula i dins d'un vas de precipitats. Tot i que, en general, s'utilitza l'hidròxid de sodi (NaOH).



**Figura 27.** Pesant l'hidròxid de potassi (KOH) amb l'ajuda d'una espàtula. **Font:** Elaboració pròpia.



**Figura 28.** Els 2,5 g de KOH pesats en una balança analítica. **Font:** Elaboració pròpia.

3. Després, es mesuren 25 mL d'aigua desionitzada en una proveta fins arribar a la línia d'enrassament.



**Figura 29.** Mesurant els 25 mL d'aigua desionitzada en una proveta fins arribar a la línia d'enrassament. **Font:** Elaboració pròpia.

4. Els 25 mL d'aigua desionitzada s'aboquen dins del vas de precipitats que conté els 2,5 g de KOH.
5. Es remena el KOH en l'aigua desionitzada amb l'ajut de la vareta de vidre fins a la seva dissolució.



**Figura 30.** Remenant l'hidroxid de potassi amb una vareta de vidre. **Font:** Elaboració pròpia.

6. S'aboca la dissolució de 10% en pes de KOH dins d'un vial.
7. Es talla la membrana de nanofils de Ferro per la meitat amb l'ajut d'unes tisores.



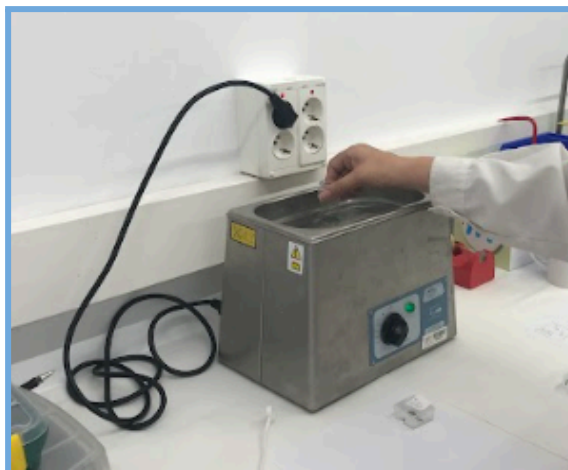
**Figura 31.** Tallant la membrana de nanofils de Ferro per la meitat amb unes tisores. **Font:** Elaboració pròpia.

8. S'incorpora una de les meitats de la membrana de nanofil de Ferro a la dissolució de 10% en pes de KOH amb l'ajuda d'unes pinces.
9. S'escalfa la mescla a una temperatura de 80 °C sobre una placa escalfadora, durant uns minuts, per facilitar l'alliberament de les nanopartícules de la membrana.



**Figura 32.** Escalfant el vial que conté la membrana de nanofil de Ferro en la solució de KOH sobre una placa escalfadora. **Font:** Elaboració pròpia.

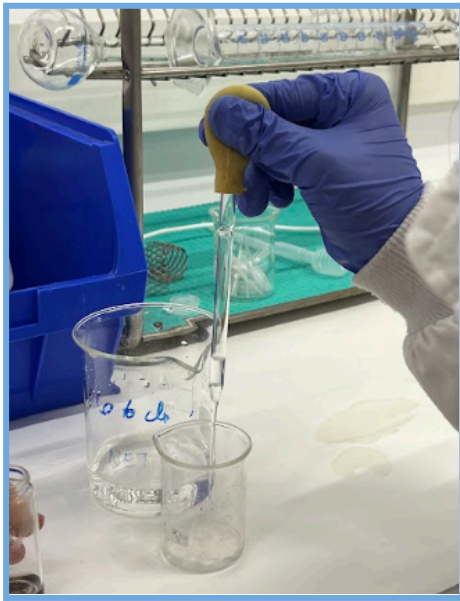
10. Per facilitar el procés anterior, es fa ús d'un bany d'ultrasons.



**Figura 33.** Fent ús dels ultrasons per accelerar l'alliberament dels nanofil de la membrana. **Font:** Elaboració pròpia.

❖ **Després d'alliberar les nanopartícules que componen la membrana, es procedeix a netejar la dissolució:**

11. Es col·loca l'imant sota del vial per retenir les nanopartícules al fons.
12. Finalment, amb una pipeta pasteur, es renta la solució de KOH i s'hi afegeix aigua ( $H_2O$ ) gradualment per eliminar qualsevol ió no desitjat.



**Figura 34.** Extraient la dissolució de KOH amb una pipeta. **Font:** Elaboració pròpia.

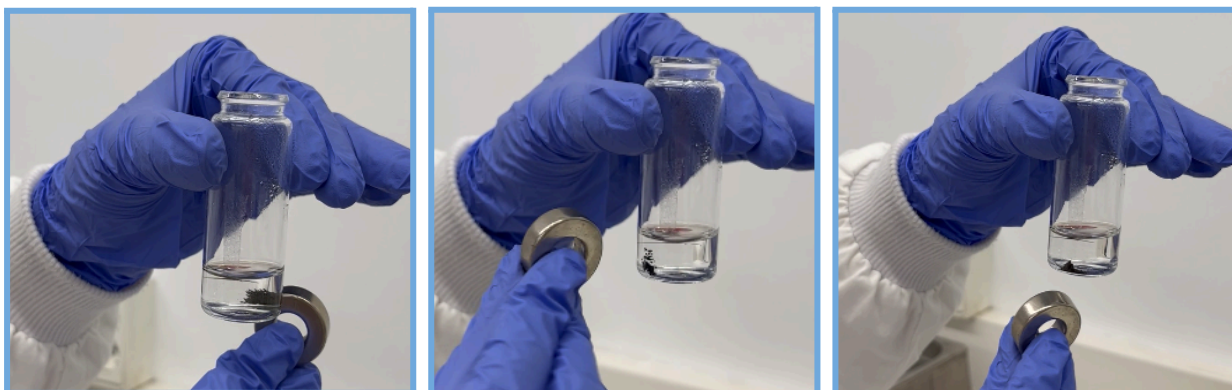


**Figura 35.** Afegint al vial l'aigua ( $H_2O$ ) purificada amb una pipeta. **Font:** Elaboració pròpia.



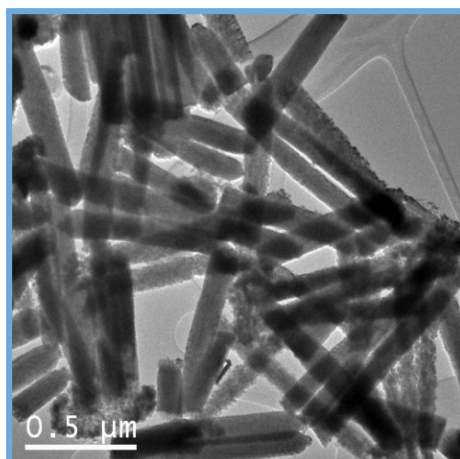
- **RESULTATS I DISCUSSIÓ**

Després d'alliberar i netejar minuciosament els nanòfils de ferro, es va realitzar la prova de magnetisme, on es va apropar un imant al vial de nanòfils de Ferro per estudiar la interacció present. Com s'aprecia en la **Figura 36**, l'imant va generar un camp magnètic que va atraure de manera notable als nanòfils de ferro.

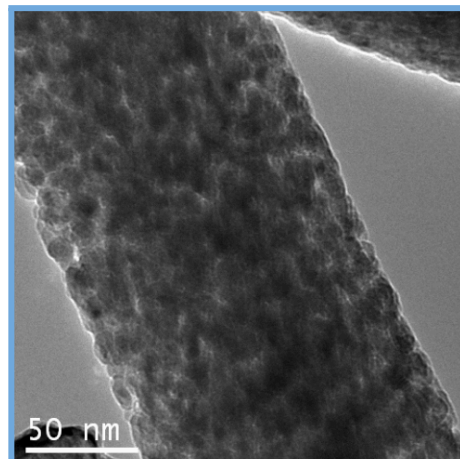


**Figura 36.** Diferents perspectives de com afecta l'imant als nanòfils de Ferro. **Font:** Elaboració pròpia.

En les **Figures 37 i 38**, es pot veure la forma allargada de fil de la nanopartícula de l'experiment a través d'un microscopi electrònic.



**Figura 37.** Nanòfils observats amb un microscopi electrònic (10.000x) a 0,5 μm. L'escala està en micròmetres (μm), on 1 micra equival a 1000 nanòmetres. **Font:** Elaboració pròpia



**Figura 38.** Nanofil observat amb un microscopi electrònic (100.000x) a 50 nm. L'escala està en nanòmetres (nm). **Font:** Elaboració pròpia

### 3.3. Entrevistes

Al llarg del meu estudi vaig tenir la gran oportunitat de fer dues entrevistes a dos professionals per tal de corroborar algunes de les meves hipòtesis, que trobarem completes en l'apartat dels annexos.

En primer lloc, tenim l'entrevista amb l'Eva Pellicer, química de formació i doctora en Tecnologia de Materials, investigadora destacada amb 155 articles i més de 2450 cites. Ha liderat projectes europeus en nanotecnologies i materials avançats, enfocats a la interrelació entre educació, recerca i innovació. La seva tasca a la UAB se centra en l'ensenyament de Nanociència i Nanotecnologia i coordina el programa de màster Nanotecnologia i Ciència de Materials. La Dra. Pellicer ha guanyat prestigiosos premis com el Westinghouse Prize el 2005 de l'Institut of Metal Finishing (Regne Unit), així com amb el premi L'Oréal-UNESCO For Women in Science el mateix any. En el 2015 va rebre el reconeixement internacional com a "Rising Talent" de L'Oréal-UNESCO.

Aquesta entrevista em va ser molt útil per fer la part teòrica. Vaig enfocar-la en qüestions per entendre la nanotecnologia, per saber què estudia, què s'està treballant, els darrers avenços. Les seves respostes em van ajudar a entendre millor el tema i resoldre gran part dels meus dubtes, com per exemple, com funcionava la distribució dirigida dels nanofàrmacs. A més, m'ha permès corroborar la següent hipòtesi: *“Potser els nanofàrmacs ofereixin avantatges significatius respecte els tractaments tradicionals”*

Pel que fa a aquesta primera hipòtesi, la Dr. Eva Pellicer, em va explicar diversos avantatges dels nanofàrmacs respecte els fàrmacs convencionals, un d'ells va ser la distribució dirigida. Per tant, m'ha ajudat a aprofundir sobre la primera hipòtesi.

Per altra banda, la segona entrevista la vaig fer a Fernando Salvador, Scientific Manager & Early Development Program Lead en SOLTI, Grup d'Investigació contra el Càncer. Aquesta entrevista va ser molt interessant i útil, ja que em va permetre corroborar les dues hipòtesis del meu treball: *“Potser actualment ja s'utilitzen nanofàrmacs en la teràpia d'algunes malalties com el càncer”*.

Pel que fa a la segona hipòtesi, en Fernando Salvador, em va contestar que realment ja s'utilitzen els nanofàrmacs i, concretament, en el tractament del càncer, és a dir, em va corroborar la meva hipòtesi.

Les dues entrevistes van resultar molt interessants i van ser la clau per corroborar les meves hipòtesis.

## 4. Conclusions generals

En un inici, l'objectiu del meu treball de recerca va ser comprendre l'aplicació de la nanotecnologia en l'àmbit de la medicina, amb una atenció especial als nanofàrmacs, concretament, com funcionen i quin és el seu propòsit. Aquest tema m'ha resultat molt interessant, com s'ha destacat en la introducció, perquè m'ha permès aprendre moltíssim en un àmbit desconegut per mi.

Al llarg d'aquest treball, també vaig aconseguir assolir amb èxit els altres objectius proposats: vaig poder treballar en un laboratori de recerca que em va permetre aprendre tècniques bàsiques relacionades amb la nanociència, conèixer l'aplicació dels nanofàrmacs en l'actualitat en malalties com ara el càncer i comprendre els beneficis dels nanofàrmacs en comparació dels fàrmacs convencionals.

Quant a les hipòtesis, les tres han estat confirmades i verificades. La primera hipòtesi, "*Potser els nanofàrmacs ofereixen avantatges significatius respecte a les teràpies tradicionals*", es va reforçar amb la validació de l'Eva Pellicer a l'entrevista, on va confirmar que els nanofàrmacs ofereixen avantatges molt significatius, especialment en termes de precisió i reducció d'efectes secundaris, a causa de la forma en què es distribueix el fàrmac, sent més eficient la distribució dirigida que la sistèmica.

La segona hipòtesi, "*Potser els nanofàrmacs esdevindran una alternativa als fàrmacs convencionals*", està parcialment corroborada, ja que, d'una banda, ja s'estan utilitzant nanofàrmacs en alguns tractaments, proporcionant un enfocament més específic i personalitzat que ofereix avantatges sobre els tractaments convencionals, segons el que em va explicar en la segona entrevista, en Fernando Salvador, on va exposar alguns exemples de tractaments amb nanofàrmacs en càncer. No obstant això, l'Eva Pellicer va destacar que encara hi ha molta recerca pendent en el camp dels nanofàrmacs, especialment en relació amb la toxicitat, un repte significatiu que requereix abordar-se. A més, el doctor Salvador també va explicar que actualment l'equip d'Investigació SOLTI, on ell treballa utilitzen fàrmacs com anticossos conjugats, els quals no serien totalment convencionals, ni formarien part de la nanotecnologia, estant encara en fase de desenvolupament. Aquest equip està estudiant la

seva efectivitat en pacients amb càncer de mama a través d'assaigs clínics i, aquests, podrien representar una alternativa a la quimioteràpia.

Finalment, la tercera hipòtesi, *“Potser actualment ja s'utilitzen nanofàrmacs en la teràpia d'algunes malalties com el càncer”*, també ha estat corroborada. L'aplicació pràctica de nanofàrmacs en el tractament de malalties com el càncer ha estat confirmada durant la investigació, evidenciant un canvi cap a tractaments cada cop més personalitzats, tal com em va esmentar en Fernando Salvador a l'entrevista: *“... els estudis que dissenyem tenen una base científica molt clara, d'estudis previs que s'han desenvolupat prèviament al laboratori. L'objectiu de la medicina translacional és fer una teràpia més específica que té en compte les peculiaritats de cada pacient i cada tipus de tumor”*. És a dir, potenciem allò que s'anomena medicina de precisió o medicina personalitzada. A més, aquesta hipòtesi verificada recolza les dues hipòtesis anteriors.

Per tant, després de dur a terme aquesta investigació, he obtingut conclusions valuoses que responen amb èxit els objectius i les hipòtesis plantejades. En primer lloc, he pogut concloure que els nanofàrmacs tenen com a propòsit fonamental dirigir terapèuticament els fàrmacs cap a àrees específiques de l'organisme. Aquesta focalització permet maximitzar l'eficàcia del tractament en dirigir-se directament a les cèl·lules afectades i minimitzar els efectes secundaris en teixits sans. La seva utilitat a la medicina s'evidencia en la teràpia de malalties, especialment el càncer, on la seva capacitat per transportar fàrmacs de manera selectiva a les cèl·lules tumorals ha demostrat ser una estratègia prometedora. Tot i que siguin tan eficients, cal destacar que encara s'estan estudiant en profunditat, ja que és una ciència relativament recent, i aspectes com la toxicitat que pot arribar a tenir el material de la nanopartícula encara s'han de resoldre.

Tota aquesta experiència m'ha permès prendre consciència de la rapidesa amb què la ciència, especialment la medicina, evoluciona gràcies als avenços amb els nanomaterials o nanopartícules. És increïble com una cosa tan petita (el nanomón), com són els nanofàrmacs, pugui transformar la nostra realitat i aportar nombrosos avantatges en un sector tan important com ho és el de la salut.

## 5. Bibliografia

### 1. Llibres

- ACOSTA JIMÉNEZ, Antonio José. *La Nanotecnología: El Mundo de las Máquinas a Escala Nanométrica*. Barcelona: RBA Libros, 2019.
- BERMEJO, BERMEJO, Marta. *Los Riesgos de la Nanotecnología*. Madrid: Consejo superior de investigaciones científicas, 2017.
- VALDÉS, B. i RODRÍGUEZ GONZÁLEZ-ELIPE, Agustín. *Nanotecnología: promesas, realidades y retos*. Málaga: Instituto de Academias de Andalucía, 2021.

### 2. Articles

- TERZARIOL COUTO, A., (2003). *Agricultura familiar i producció làctia: Anàlisi del sector lleter cooperatiu al nord de Portugal i del sector productor de llet familiar al sud del Brasil*. *Butlletí de geografia de Goiás*, vol. 23, no. 2, pp. 153-172. ISSN 0101-708X.
- *Explorando materiales: el oro nanométrico* (2012). Disponible a: [https://www.nisenet.org/sites/default/files/catalog/uploads/spanish/8880/materialsgold\\_sign\\_sp\\_08nov11\\_0.pdf](https://www.nisenet.org/sites/default/files/catalog/uploads/spanish/8880/materialsgold_sign_sp_08nov11_0.pdf) [Consulta: 28/09/2023]
- Vilana i Balasteguí, Joana. *Electrodeposició de nanoestructures amb propietats magnètiques o catalítiques: síntesi, caracterització i propietats*. Barcelona: Universitat de Barcelona, 2016. Disponible a: [file:///C:/Users/SalmaKorria/Downloads/JViB\\_TESI%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/SalmaKorria/Downloads/JViB_TESI%20(4).pdf) [Consulta: 11 /11/2023]

### 3. Webgrafia

- Agua desionizada: usos prácticos y en el laboratorio (2022). Disponible a: <https://www.cromtek.cl/2021/06/18/agua-desionizada-usos-practicos-y-en-el-laboratorio/> [Consulta: 28/08/2023]
- ALONSO GUTIÉRREZ, Brenda Janett (2015). La nanotecnología a 40 años de su aparición: Logros y tendencias. Disponible a: [https://ingenierias.uanl.mx/anteriores/66/documentos/66\\_la\\_nanotecnologia.pdf](https://ingenierias.uanl.mx/anteriores/66/documentos/66_la_nanotecnologia.pdf) [Consulta: 28/05/2023]
- A.S, Ana. (2016). Nanopartículas de sílice mesoporosa funcionalizadas para aplicaciones biomédicas. Disponible a: <https://docta.ucm.es/entities/publication/186f859e-5eeb-44f9-912c-d40db89e2f1a> [Consulta: 17/11/2023]
- ARGOTE, José Ignacio (2019). Nanomateriales: riesgos para la salud y recomendaciones en el manejo de nanopartículas en entornos laborales. Disponible a: <https://www.interempresas.net/Proteccion-laboral/Articulos/250630-Nanomateriales-riesgos-salud-recomendaciones-manejo-nanoparticulas-entornos-laborales.html> [Consulta: 23/07/2023]
- BAZAK R, HOURI M, ACHY SE, HUSSEIN W, REFAAT T. Orientació passiva de nanopartícules al càncer: una revisió exhaustiva de la literatura. Mol Clin Oncol. (2014). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4179822/> [Consulta: 29/09/2023]
- LLINÀS, Maria. SÁNCHEZ-GARCÍA, David (2013). Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina. Disponible a: <https://core.ac.uk/download/pdf/39152365.pdf> [Consulta: 06/07/2023]
- Chiriboga, J. M. (2019). Nanotecnología Mesías Chiriboga. prezi.com. Disponible a: [https://prezi.com/p/qierdvdnlt2r/nanotecnologia\\_mesiaschiriboga/](https://prezi.com/p/qierdvdnlt2r/nanotecnologia_mesiaschiriboga/) [Consulta: 28/05/2023]
- COLÁS OCHAGAVIAS, Juan Ignacio. (2021). Nanomedicina y nanofármacos: la última frontera biomédica y farmacéutica. Disponible a: <https://eupharlaw.com/nanomedicina-y-nanofarmacos-la-ultima-frontera-biomedica-y-farmacutica/> [Consulta: 29/11/2023]
- CORNEJO, Laureano. (2015). El porqué Las diferentes propiedades de las nanopartículas. Nuevas Tecnologías y Materiales. Disponible a:

- 
- <<https://nuevatecnologiasymateriales.com/el-porque-las-diferentes-propiedades-de-la-s-nano-particulas/>> [Consulta: 29/11/2023]
- De Barcelona, UAB. (2018). Un nanofàrmac elimina selectivament cèl·lules mare metastàsiques en animals. UAB Barcelona. Disponible a:  
<<https://www.uab.cat/web/detall-noticia/un-nanofarmac-elimina-selectivament-cel-lules-mare-metastasiques-en-animals-1345774818865.html?noticiaid=1345769729698>> [Consulta: 29/11/2023]
  - DIAZ-MARCOS, Jordi (2019). La nanotaula periòdica (les sorprenents i diferents) propietats dels nanomaterials. Disponible a:  
<<https://www.encyclopedia.cat/divulcat/La-nanotaula-periodica-les-sorprenents-i-diferents-propietats-dels-nanomaterials>> [Consulta: 1/12/2023]
  - ELIER, Konrad. PELLICER, Eva. SORT, Jordi (2021). Materiales nanoestructurados por electrodeposición. UAB Divulga Barcelona Investigación E Innovación. Disponible a: <<https://www.uab.cat/web/detalle-not>> [Consulta: 1/12/2023]



## 6. Annexos

### 6.1. ENTREVISTA 1: EVA PELLICER



- Entrevista en català a Eva Pellicer, química de formació i doctora en Tecnologia de Materials, feta el 18 de juliol de 2023 a les 9:30 h.
  
- **Hola Eva! M'alegra tenir l'oportunitat de parlar amb tu sobre la nanotecnologia i els nanofàrmacs. Com a experta en aquest camp, m'agradaria fer-te una sèrie de preguntes per comprendre millor aquest emocionant avenç a la indústria farmacèutica.**
  
- Eva Pellicer: Hola encantada, Salma. Moltes gràcies.
  
- **En primer lloc, com definiries nanotecnologia i com va sorgir exactament? Com és que investigadors han pogut fabricar materials que ni tan sols es poden veure amb microscopi òptic? Qui va ser el primer investigador en descobrir-los i manipular-los a escala nanomètrica? Podries explicar-nos una mica la història darrera de tot això?**
  
- Eva Pellicer: Mira, t'explicaré: el que s'entén per nanotecnologia és la manipulació de la matèria a l'escala nano, i per a l'escala nano s'entén una dimensió compresa entre 1 nm i 100 nm. No és que els nanomaterials no existissin abans; és a dir, per exemple, quan es produeix un incendi, es generen el que s'anomenen nanotubs de carboni, i aquests sempre hi han estat en un incendi; el que passa és que no disposem de les

eines per poder-los observar. Com que els materials a l'escala nano són molt petits, no els podràs observar mai amb un microscopi òptic, ja que la longitud d'ona de la llum és molt més gran que la dimensió dels nanoobjectes. Per això, necessitem microscopis molt potents amb una longitud d'ona que permeti visualitzar, per exemple, nanopartícules de 5 nm o nanofils que tinguin 1 nm de diàmetre i varies micres de longitud. Aquests nous microscopis utilitzen com a manera per visualitzar la matèria els electrons. La longitud d'ona d'un electró és commensurable amb la mida dels nanomaterials i, per això, els podem observar. No només observar, sinó que també disposem de l'equipament per manipular-los. Fins i tot podem utilitzar unes pinces molt precises que ens permeten canviar la posició de petites agrupacions d'àtoms. Fins fa uns anys, això havia estat inimaginable. Per tant, la nanotecnologia és, sobretot, la capacitat de poder manipular amb voluntat els materials a la nanoescala.

Llavors, un dels pioners en aquest camp va ser un físic anomenat Richard Feynman. Ell va donar una conferència on deia “There’s plenty of room at the bottom”, com dient “*més enllà del que veiem, hi ha moltíssima cosa*”; hi ha moltes coses que podem fer, i amb el descobriment d'aquests microscopis electrònics, és quan es va poder anar més enllà de l'escala micromètrica i entrar dins de l'escala nano. Per exemple, també hi va haver un senyor, un japonès anomenat Sumio Iijima, que va ser el primer a caracteritzar aquests nanotubs de carboni que es van fer tan famosos, i els va poder observar al microscopi.

Llavors, gràcies al fet de tenir eines per poder observar i manipular la matèria a la nanoescala, va permetre la irrupció de la nanotecnologia i tots els avenços que gaudim avui dia.

- **Molt interessant. M'imagino que la nanotecnologia té moltíssimes aplicacions. Quines destacaries? Per què?**
- Eva Pellicer: Sí, en té moltíssimes, de fet, ja tenim uns productes al mercat que contenen nanotecnologia i potser no som conscients, per exemple hi ha ganivets que contenen en la fulla metàl·lica nanopartícules de plata, perquè tu puguis tallar els aliments i al mateix temps aquestes nanopartícules de plata tenen una activitat antibactericida, és a dir, impedeixen que proliferin els bacteris, o bé per exemple les

bicicletes, o en articles d'esport, com raquetes, per fer-los mecànicament molt resistents i al mateix temps molt lleugers, llavors s'incorporen en la matriu de plàstic, polimèrica o metàl·lica, perquè fibres de carboni o nanotubs de carboni que mecànicament siguin molt resistents i al mateix temps molt lleugers i molta gent no ho sap. I després en medicina, ja s'investiguen i no sé si algun producte al mercat, perquè això de la medicina sempre és molt més llarg, saps el que et vull dir? Perquè clar, des que es pot implementar un fàrmac i es pugui aplicar a pacients, ha de passar per diverses fases clíniques, que no hi hagi ningú que pateixi cap efecte secundari i llavors, això és un procés molt llarg. Però per exemple, tot el que seria el tractament del càncer utilitzant nanopartícules que puguin anar de forma dirigida a l'òrgan danyat i allà realitzar la seva acció sense que el teixit circumdant es vegi afectat, és a dir, la quimioteràpia tu saps que és invasiva, és a dir, no només es maten les cèl·lules bones sinó també les dolentes. Llavors amb la nanotecnologia, si podem fer servir patrulles de nanopartícules que puguin arribar a l'òrgan diana que està danyat i allà alliberar el fàrmac i dur a terme la seva acció sense afectar la resta de cèl·lules, doncs això és molt important, perquè suposa un avenç. Només mataríem localment, les cèl·lules dolentes.

- **Sou molts els qui us dediqueu a l'estudi de les nanopartícules?**

- Eva Pellicer: Doncs sí, hi ha molts grups arreu del món que fan recerca en el que es diu nanobiomedicina, que aquest seria el camp d'aplicació dels nanomaterials a la biomedicina i, en particular, la recerca en el càncer. I a més, en aquests grups el que és important destacar és que han de ser molt multidisciplinaris, és a dir, hi ha d'haver gent que tingui coneixements en la síntesi, de com s'han de fabricar aquestes nanopartícules; gent que tingui coneixement en, per exemple, si les hem de funcionaritzar, és a dir, ancorar a la superfície fàrmacs, segurament necessitaràs un bioquímic o un biòleg que pugui fer aquesta acció. Després, físics que sàpiguen com introduir aquestes nanopartícules en el cos i portar-les fins a l'òrgan on tu vols, enginyers de materials, metges. És a dir, ha de ser sempre un equip molt multidisciplinari perquè pugui abordar tots els aspectes. Quan parlem de biomedicina, no és només la síntesi; tots els materials que utilitzem han de ser biocompatibles, perquè si jo els produeixo i el cos genera una resposta de rebuig, perquè genera toxicitat, llavors això és un problema. I després, que faci la seva acció de forma

eficient. Si aquestes nanopartícules que traslladen el fàrmac van perdent el fàrmac pel camí, pel torrent sanguini abans d'arribar a l'òrgan diana, llavors això també és un problema. Algú ha de determinar com ha de ser la interacció d'aquest fàrmac amb la nanopartícula, perquè no pugui traslladar aquest fàrmac fins a l'òrgan i que no es desenganxi, que no es perdi pel camí. Que només l'alliberi on tu vols que arribi, i aquí clar, hi ha moltes reaccions fisicoquímiques, i tot això s'ha de tenir en compte.

- **I aquestes nanopartícules tenen una forma concreta? Com es sintetitzen exactament al laboratori?**

- Eva Pellicer: Sí, per això hi ha molts protocols i això està molt ben estudiat, de manera que pots crear nanomaterials amb la forma que vulguis a voluntat. Pots fer-los com si fossin pilotes a la nanoescala, que serien nanopartícules esfèriques. També pots fer que siguin massisses o que estiguin buides per dins, com un coco. A més, també els pots donar una forma més allargada, que és el que anomenem nanobastons, una forma més semblant a una salsitxa. A més a més, aquesta salsitxa la pots fer més curta o més llarga, llavors passariem dels nanobastons als nanofils. I tot això es pot realitzar amb mètodes de síntesi que permeten modular, canviar a voluntat la morfologia, la forma dels teus nanomaterials.

- **Llavors, les nanopartícules es classificarien segons el seu material i funció?**

- Eva Pellicer: Mira, hi ha moltes maneres de classificar-les. Pots fer-ho segons la forma i dir, "*Jo les puc classificar en nanopartícules esfèriques o en forma de cub, que també es poden fer d'aquesta manera, com si fossin uns cubs, o les puc tenir en forma de nanobastons o nanofils.*" Després també les pots classificar segons el material. Pots tenir-ne de metàl·liques, com ara nanopartícules de plata, on hi ha un enllaç metàl·lic. També pots tenir nanopartícules fetes d'un òxid, per exemple, un òxid de níquel, o que siguin polimèriques, és a dir, fetes de plàstic, com ara nanopartícules d'àcid polilàctic. Per tant, es poden classificar segons la morfologia o també segons el nanomaterial i també segons la funció. Perquè saps que hi ha nanopartícules que no es podran aplicar mai a l'àmbit biomèdic, ja que se sap que són tòxiques. Llavors també ho podem aplicar a nanopartícules amb funcions biomèdiques o de quins materials seran. Les nanopartícules per a la construcció, per exemple, segurament seran d'una

tipologia diferent de les biomèdiques, perquè faran una altra funció. Hi ha diferents maneres de classificar-ho.

- **I cap a on van els nous dissenys de les nanopartícules?**

- Eva Pellicer: Ara actualment, sintetitzar nanopartícules ja ho sabem fer. El que passa és que de vegades costa sintetitzar-les amb grans quantitats. Llavors, el que costa de vegades és escalar industrialment la producció d'aquesta nanopartícula. Jo, al laboratori, puc fer nanopartícules de la forma que vulgui, però després haig de tenir en compte el rendiment de la reacció. Si això és molt important a escala industrial, clar, si per cada síntesi en trec dos micrograms, m'entens, no farem res. Llavors, clar, s'ha de mirar també quin és el rendiment d'aquestes síntesis, perquè es puguin obtenir quantitats raonables industrialment. Potser ara ja hem passat una mica el coll de fer nanopartícules amb formes molt variades, d'estrella, de cubs, però potser la gent està mirant si, d'acord, això ho sabem fer, però després ho podem traslladar a una empresa? L'empresa diu, clar, mira, aquestes partícules tan boniques en forma d'estrella aquí tenim una síntesi amb molts passos, superllarga, però més tard acabem assolint una quantitat misèrrima de nanopartícules, i l'empresa diu, això no em surt a compte, això no és econòmicament rendible. Aleshores, vull pensar que els investigadors estan una mica avui dia en això, llavors molt bé, senyora, anem-ho a portar realment a una empresa que el pugui convertir en un producte, i això ha de ser econòmicament rendible.

- **Aquesta forma a la que es pot adaptar la nanopartícula, d'estrella per exemple, fa canviar alguna cosa en el fàrmac?**

- Eva Pellicer: Sí, sí, fixa't en una cosa que ara t'explicaré. El fet que agafis la matèria i la vagis reduint de mida, i tu pensis en una partícula, quan aquesta és molt petita el que passa és que tens molts més àtoms a la superfície que dins de la partícula. Això fa que els nanomaterials puguin ser molt més reactius que els seus germans a escala gran. A més a més, penses també en un material en forma d'estrella; perquè clar, pots pensar que l'àtom de la punta de l'estrella encara serà molt més reactiu comparat amb els àtoms de la superfície d'una partícula simètrica. Sí, perquè clar, tens molta superfície, el que hi ha dins és poc, tens pocs àtoms a dins en comparació amb tots els

àtoms que tu veus des de fora. D'acord?

- **Sí, estic d'acord amb tu. Entenc que la Nanomedicina és una de les aplicacions de la nanotecnologia, oi?**
- Eva Pellicer: Sí, correcte.
- **Podries explicar-nos breument què són, les seves aplicacions i en quines malalties són més eficaços?**
- Eva Pellicer: Mira, en els nanofàrmacs, vol dir que utilitzes nanomaterials, generalment nanopartícules que puguin encapsular, és a dir, guardar en el seu interior el fàrmac desitjat o bé que puguis ficar a la superfície de la nanopartícula, d'acord? Aleshores, fent servir diversos mecanismes, oh, jo les introduixo dins l'organisme. Per exemple, si aquestes nanopartícules tenen propietats magnètiques, en camps magnètics, jo les puc portar dins d'on vulgui. Imagina't que en camps magnètics les puc portar fins al ronyó, i allà aquestes partícules siguin capaces d'alliberar selectivament el fàrmac només a les cèl·lules danyades. Això és el que s'entén com a nanofàrmac, és a dir, que tinguis una plataforma, en aquest cas un nanomaterial, capaç de portar el fàrmac fins al lloc desitjat i allà alliberar-lo de forma selectiva. Sembla una idea molt fàcil, però és molt complicat. Després que aquestes nanopartícules hagin alliberat el fàrmac, què en fem? Clar, el cos les ha de poder degradar, i si no les degrada, llavors les ha d'extreure d'alguna manera. Tot el camp de la nanomedicina i els nanofàrmacs és això: encapsular, intentar que el fàrmac arribi només on volem que arribi, no a tot arreu. Ah, i per exemple, en quins camps? En càncer, però també s'estan fent moltes coses amb Alzheimer, amb malalties autoimmunes, també s'està intentant treballar. Potser el camp més conegut seria el de la teràpia anticancerígena.
- **Nosaltres, per exemple, hem preguntat a uns doctors, que fan recerca per trobar una solució pel càncer de mama, però em van dir que el concepte aquest de nanofàrmacs encara no s'ha aplicat, és com una idea més abstracta. Què penses d'això?**

- Eva Pellicer: Potser, potser, penseu que clar és el que us deia, que si tenim un fàrmac basat en nanopartícules que arribi al mercat, això ha de passar per tres o quatre fases clíniques, i cada fase potser són cinc anys. En el cas que un pacient hagi estat sotmès a aquest tractament experimental i li hagi passat qualsevol efecte secundari una mica rellevant, es talla. Aquell producte mai veurà la llum. Això sempre és molt lent. Fixeu-vos que, per exemple, jo conec una noia que treballa on fan cures per enfermetats als ulls, i em deia: "Mira, Eva, nosaltres ja tenim productes que semblen que funcionen. Agafar la molècula i canviar-li només una petita part que no és res i que no té cap implicació mèdica, això són deu anys, només és un petit canvi, no? En una molècula que ja fem servir." Llavors, ara imagina't tot un producte nou des de zero, és molt llarg i potser, clar, després t'han de, no vull dir que els metges siguin més convencionals, però potser d'entrada, clar, sempre apliques les teràpies més conservadores i potser et veus molt atabalat. Li dius al pacient, "Bé, puc provar ara una teràpia experimental." D'entrada, moltes vegades no s'ofereixen les teràpies experimentals. Recordo que la meva cosina em va comentar que tenia un tiet amb càncer, ara no recordo si d'estómac. Quan va passar per tota una varietat de tractaments convencionals que no li van funcionar, li van proposar un experimental basat en partícules, no eren nano, però quasi, crec que eren d'òxid de silici, que no sé què tenien. Tampoc li van funcionar al final. El que et vull dir és que no li van oferir fins que havia passat abans per molts altres tipus de tractaments.
  
- **Hi ha avenços importants en aquest camp en relació als nanofàrmacs? S'han fet nous descobriments?**
  
- Eva Pellicer: S'han fet molts descobriments. Jo diria que, a nivell in vivo amb animals com ratolins, s'han realitzat molts estudis sobre com es poden utilitzar aquests nanofàrmacs, fins i tot, potser en porcs. Clar, de vegades el que costa és fer aquest salt, veritat? Passar dels ratolins als humans. Estem parlant que la vida d'un ratolí i la d'un ésser humà no és la mateixa, i els mecanismes pels quals segurament es distribueixen els fàrmacs tampoc. I clar, no es malinterpreti, però si en aquest camí algú mor, bé, sempre pots dir que ha estat un assaig experimental. Però clar, això no ho pots fer amb una persona. Així que si diem, "Ah, mira, és que ho hem provat i el pobre s'ha mort," doncs ja es talla, es treu tot el fi en saber.

- **I em podries explicar què és *In vivo* i *in vitro*?**
  
- Eva Pellicer: Ah, perdona. Mira, *in vitro* vol dir que ho fas tot a nivell de càpsula de Petri, a escala cel·lular. Tu sembres les cèl·lules, no? I el que fas és veure com actua el teu fàrmac a nivell cel·lular. Així es diu *in vitro*, i *in vivo* és quan ja passes a l'animal en si mateix, com per exemple el ratolí o porc, això ja és *in vivo*. Després també passa que coses que funcionen bé *in vitro*, quan les passes a *in vivo*, no és el mateix, perquè clar *in vitro* és com més estàtic, més tard quan és *in vivo*, perquè és una cosa més dinàmica, no? Perquè si jo injecto una nanopartícula dins del torrent sanguini d'un ratolí no és el mateix que injectar una nanopartícula quan tinc les cèl·lules quietes en una placa de Petri.
  
- **Ara, tornem a la distribució dirigida, com s'introdueixen les molècules del medicament a les nanopartícules?**
  
- Eva Pellicer: Doncs, això és el que et deia. Tu pots fer el que es diu encapsular, és a dir, introduir-les a l'interior de la nanopartícula. És que hi ha diverses maneres, no? Tu primer has de crear la nanopartícula i després introdueixes el medicament, o bé pots ser tens el medicament en solució i sintetitzes les nanopartícules allà en aquell medi, de manera que, de forma natural, encapsules el medicament, i el medicament pot estar a dins o també pot estar a fora, no? I si està a fora vol dir que hi ha una interacció entre la nanopartícula i el fàrmac, com pot ser aquesta interacció? Pot ser una interacció dèbil, tipus enllaç de Van der Waals, sí? No sé si això ho heu vist en classe?
  
- **Sí, en Biologia.**
  
- Eva Pellicer: Per Van der Waals o pot ser també una interacció covalent, vol dir que realment el fàrmac està enllaçat, no? Amb un enllaç químic amb la partícula, d'acord? Per tant, ho pots tenir a dins o a fora, i si és a fora pot ser una interacció més dèbil o més forta. En qualsevol cas, després aquesta interacció quan la nanopartícula arriba a l'òrgan on tu vols alliberar el fàrmac, l'has de trencar i aquí també més tard tota una sèrie, com la trenques? De vegades la pots trencar quan entra en una cèl·lula i hi ha canvis de pH, perquè pot ajudar al fet que el fàrmac s'alliberi de la nanopartícula o que hi hagi alguna substància, això, que permeti trencar aquest enllaç que hi hagi



entre la partícula i el fàrmac. Tot això és un nou món en si mateix i hi ha gent que es dedica a saber com ha d'ancorar el fàrmac a la partícula, perquè després quan arribi allà on ha d'arribar es trenqui aquest enllaç, no? Perquè el que tu vols és alliberar el fàrmac.

- **(Tutora): Què creus que és més difícil? Que realment el fàrmac estigui en la superfície o a l'interior? Vull dir, per beneficis, és a dir, si està fora potser té més possibilitats, diguem-ne, d'interactuar amb el medi i potser és més difícil que arribi a la cèl·lula diana. Però potser després si ho poses a dins, potser té més dificultats per alliberar-lo, no?**
- **Eva Pellicer:** I després, quan el tens a dins, penseu que també, clar, tu dius, ara he d'alliberar-lo. Doncs de vegades el que pots fer és que la nanopartícula sigui porosa, de manera que tu ja comptis que entre que viatja d'ençà que te l'han injectat fins a l'òrgan diana, malgrat que és porosa i que no tingui temps de difondre, però un cop arribi a la cèl·lula sí. I aquesta difusió potser voldràs que sigui molt sostinguda en el temps, no? I que no alliberi el medicament de cop a mitja hora, sinó que el vagi alliberant lentament, no sé, durant quinze dies, un mes, dos mesos, tres mesos. Llavors clar, això ho has de, abans analitzar al laboratori, no? Quina és la difusió del fàrmac, com surt aquesta partícula porosa i en quin interval de temps ho fa, no? Quin és el perfil, quina és la cinètica de distribució.
- **Gemma Coll (tutora):** És complex.
- **Eva Pellicer:** Això clar, dependrà de la mida del porus, de la composició química de la partícula i dependrà del fàrmac, és que més, cada fàrmac es comporta de manera diferent, perquè la molècula és diferent.
- **I la nanopartícula té com sensors, no? per saber a quina cèl·lula ha d'anar-hi?**
- **Eva Pellicer:** Sí, les partícules les pots fer més o menys intel·ligents, d'això no en sé tant, perquè no sóc biòloga de formació, no?, però pots fer una cosa, que és senyalitzar la partícula perquè després, no ho sé Gemma, tu potser saps més d'això.

- 
- Gemma Coll (tutora): Sí, bueno, perquè les cèl·lules diana tenen receptors i aleshores diguem-ne que això ja ho anirem treballant. Ha d'encaixar justament amb el receptor i s'han de reconèixer el receptor de la cèl·lula diana, clar. Això ja ho farem, sí no et preocupis.
  
  - **Quins són els principals avantatges dels nanofàrmacs en comparació amb els medicaments convencionals?**
  
  - Eva Pellicer: Doncs mira el que et deia, la invasivitat, és a dir, els tractaments convencionals, és el que et deia, no? Com la quimioteràpia, no només maten o afecten les cèl·lules dolentes, però també les bones, és per això que a la gent li cau el cabell, tenen molta fatiga, no es troben bé, clar és tot, clar que tu voldries només les cèl·lules dolentes, però acabes afectant també les bones. Els nanofàrmacs com que la idea és que tu puguis dirigir fins allà on vols, només actuaries sobre les cèl·lules danyades no les altres. Amb la qual cosa això suposaria una millora en la qualitat del pacient, importantíssima, a part que actuaries realment a la zona del tumor.
  
  - **Clar.**
  
  - Eva Pellicer: I aquesta és la idea, que sigui molt més dirigit, molt més local, i això evitaria els efectes secundaris que tenen els pacients avui dia.
  
  - **Aquest seria un benefici, no? dels nanofàrmacs?**
  
  - Eva Pellicer: I tant, sí, sí, sí, clar, un tractament d'aquest que són tan agressius com la quimioteràpia, però és que la gent es troba molt malament i sent que la gent pel carrer no, que comença a ser una segona ronda i n'hi ha que diuen amb aquella cara com dient que malament que em trobaré, no?, qué malament que ho passaré. És evitar tots aquests efectes secundaris fent una teràpia molt dirigida, no local.
  
  - **I parlant, per exemple ara, del preu es poguessin els nanofàrmacs arribar al mercat? Serien molt cars o igual que la quimioteràpia?**

- Eva Pellicer: No, jo no crec això, no, no, no crec que sigui un tema de cost, perquè a més a més té molt clar un que. És a dir, les anàlisis de costos es pot fer i mira quan va passar tot l'ho de la covid es van desenvolupar vacunes des de zero, amb una rapidesa molt gran, bo potser sabent el cost és una mica més alt, però es van abaratir de seguida a més és una qüestió d'oferta i demanda, si hi ha molta gent que requereix aquest tractament, doncs, és això no, industrialment les farmacèutiques, ha estat la gent tots els processos perquè el cos sigui una cosa raonable. És un tema d'oferta i demanda, com que no hi ha tanta gent que estigui afectada per hepatitis, doncs, quan molta gent es pot beneficiar, llavors els costos s'abarateixen, és una qüestió d'oferta i demanda.
  
- **Eva, un dels desafiaments importants en el desenvolupament de nanofàrmacs es relaciona amb la toxicitat i seguretat dels nanomaterials utilitzats. Podries parlar més sobre aquest tema i les consideracions que cal tenir en compte?**
  
- Eva Pellicer: Sí, això és molt bona pregunta, clar com que hem dit que quan un mateix material, una mateixa, jo què sé, això, or, ho miniaturitzem, ho fem molt petit, clar tenim molts més àtoms a la superfície que a l'interior i això fa que la reactivitat química sigui molt més gran. Amb la qual cosa, la seva potencial toxicitat també ho és, per tant, sí que és veritat que un material a escala massiva podria ser no tòxic, a veure tampoc te'l pots menjar, entén-me, a escala nano, podria ser-ho i després també tenir molt en compte la dosi, no? En relació amb la toxicitat, a part que hi ha elements impostors que defectes són tòxics en baixes concentracions, hi ha qui depèn molt de la concentració no?, de com ha estat administrat i de quina dosi. I això sí que és molt important, després les nanopartícules hi ha que es poden acumular a l'organisme, no? Una vegada això han arribat a l'òrgan diana, han fet la seva funció i llavors si no les podem degradar, què fem?, no les podem deixar allà, perquè potser a les primeres setmanes no són tòxiques, però més tard sí que es pot licitar una resposta tòxica al cap del temps. Llavors, el tema de la seguretat de la toxicitat és superimportant i de fet hi ha moltes agències europees que el que fan és avaluar la seguretat biològica dels nanomaterials. Això al començament ha sortit a molts articles, no? "Això és tòxic!" Per exemple, les nanopartícules de coure trobaràs estudis que diuen que no són tòxiques i d'altres que sí, i és que clar, també depèn molt de la dosi i de la forma

química d'aquestes nanopartícules, i com s'alliberen els ions coure i com van a parar aquests ions, és un tema molt complex aquest.

- **Molt interessant. Un altre repte esmentat és la producció a gran escala de nanofàrmacs i les barreres d'escala. Podries explicar més sobre això i com s'estan abordant aquests desafiaments?**
  
- Eva Pellicer: El que et comentava de la producció a gran escala és que tot el que en principi nosaltres podem produir basat en nanofàrmacs no? Que siguin doncs aquests robotets, no? Que tu puguis després funcionaritzar amb fàrmacs, tot això s'ha de poder produir en unes quantitats raonables. Llavors, jo al laboratori puc fer síntesi i que em quedin les partícules superexòtiques, però posteriorment si no tenen una funcionalitat clara, o a més a més el rendiment que han obtingut és baix, això no m'ho comprarà cap farmacèutica, llavors per això et deia que les principals barreres és que puguis sintetitzar i tenir aquests nanomaterials en unes quantitats que siguin raonables, no? Que en cada etapa de la síntesi no baixis perdent eficiència, si tens una eficiència d'un 1%, les partícules poden ser molt bones i poden funcionar molt bé, però és que això la farmacèutica no li sortirà rendible. I aquí, ja ens fem doncs en una qüestió que és econòmica, no? I a la farmacèutica si no li surt rendible, no ho sintetitzarà, encara que aquelles nanopartícules tinguin un resultat excel·lent, no és rendible per la farmacèutica i no les llençarà al mercat. I aquesta és una barrera que és important, però clar, això als investigadors està una mica allunyats d'això, no? Nosaltres al laboratori produïm els materials i provem que funcionen, clar deixem una mica de banda les qüestions econòmiques, però no s'haurien de deixar, de fet hi ha gent que s'hi dedica. Sobretot, si per exemple, tu vols passar una idea de la universitat a l'empresa i vols fundar la teva propia empresa basada amb la idea que tens, llavors, és quan els científics s'han de rodejar de gent que ja en té i de negoci, perquè sinó t'has perdut, un investigador no sap de tot, no en sap de màrqueting, no en sap de negoci. Vam tenir una vegada un director d'una empresa de nanotecnologia que va llançar al mercat unes cremes cosmètiques basades en nanopartícules que funcionaven i que s'havien demostrat, ja que treguin les taques de la pell, però no va funcionar, no perquè el producte no fos bo, sinó és perquè la capsula on hi havia el producte, no atreïa el consumidor. La capsula és màrqueting i dius com pot ser això, aquestes coses passen i ell, jo no em sabia venir, si aquesta crema funciona, bo doncs resulta que l'envàs que

van fer no cridava a la gent, llavors no ens vam adreçar al sector de mercat o a la població que nosaltres volíem que comprés aquella crema.

- **Que complicat que és això.**
  
- Eva Pellicer: Sí, sí, és complicat.
  
- **Finalment, m'agradaria saber una mica sobre tu i el que et motiva cada dia per continuar amb la teva professió?**
  
- Ah doncs mira, la meva formació, jo en realitat vaig estudiar química, em vaig graduar en química i després vaig fer una tesi doctoral tot i que actualment sóc professora al departament de física, això és perquè bé, entegellades de la vida, encara que la meva formació sigui química, jo sempre em vaig dedicar als materials i a com podem fabricar i utilitzar nous materials. Llavors el camp dels materials és un camp que també és molt interdisciplinari, on hi ha químics, físics, gent que té la formació específica d'enginyeria dels materials. Llavors allà m'hi he sentit còmode i m'agrada, doncs trobar, produir, caracteritzar els materials i veure si poden tenir una funció específica i que millori algun aspecte de la societat o dels materials que en l'actualitat hi ha a la societat i sempre intentar millorar. La feina que faig és compaginar la meva tasca investigadora amb la meva tasca docent a la universitat, és a dir, també dono classes i també es pot unir totes dues coses, no?, la paraula investigació no et pot avorrir mai, a més a més, si una cosa no surt, doncs l'endemà decideixes que fas una altra cosa, tu mateix et fas una mica el teu guió, el teu menú de cada dia i després la part de la docència, ja que també és bonic veure gent que entra a la facultat sense cap coneixement previ de la nanotecnologia, doncs després de quatre anys té un coneixement molt ampli, sap produir aquests nanomaterials, sabria com aplicar-los i podria treballar en molts sectors i això també és molt maco, veure com vas formant aquestes persones.
  
- **Moltes gràcies per aquesta meravellosa oportunitat, m'ha encantat poder parlar amb tu.**

## 6.2. ENTREVISTA 2: FERNANDO SALVADOR



- Entrevista en castellà a Fernando Salvador, Scientific Manager & Early Development Program Lead a SOLTI, Grup d'Investigació contra el Càncer, feta l'1 de desembre de 2023 a les 13:00 h.
- **Buenas tardes, me presento, yo me llamo Salma, podría comenzar por presentarse y describir su rol en Solti?**
- Fernando Salvador: Hola Salma. Encantado de saludarte. Soy Fernando Salvador, Scientific Manager & Early Development Program Lead en SOLTI Cancer Research Group.

El rol actual que desempeño en la compañía es dual. Por un lado como Scientific Manager, me encargo de gestionar toda la parte científica de los ensayos clínicos que llevamos a cabo. Desde la escritura de nuevos protocolos para el ensayo (documento donde se recoge toda la información necesaria para hacer un ensayo clínico como la justificación del estudio, los criterios necesarios para participar así como todos los procedimientos del ensayo), supervisión y revisión de los datos, resolución de dudas y finalmente, la publicación de los resultados.

Por otro lado, también soy encargado de colaborar en el desarrollo de nuevas propuestas de ensayos clínicos. Es decir, dar soporte en el desarrollo de la idea inicial y en la búsqueda de mecanismos de financiación para llevar a cabo los estudios, estableciendo relaciones con otros grupos de investigación, biotechs o

grandes compañías farmacéuticas.

- **Encantada, primero de todo, muchas gracias por aceptar esta entrevista para mi trabajo de investigación, es de gran ayuda.**
- **Le explico un poco de qué va mi trabajo: decidí estudiar el impacto de la nanotecnología en la medicina. Por si no sabes que es, la nanotecnología es algo relativamente nuevo pero que en las últimas décadas está cogiendo mucho protagonismo. Se trata de la manipulación de la materia a una escala casi atómica para crear nuevas estructuras, materiales y aparatos. Bueno, pues de aquí, se puede aplicar en muchos ámbitos, el más importante es el de la medicina. Y de aquí surgieron los nanofármacos, que són una variedad de partículas utilizadas para administrar productos farmacéuticos o proteínas al sitio objetivo. La aplicación más importante de los nanofármacos, es el cáncer. En un futuro se espera que nos brindan una mejora en la distribución, de manera que el fármaco se dirigirá solo a la parte afectada (células cancerosas) y que no elimine a las células sanas, fomentando la efectividad del fármaco.**

**Ya hice una entrevista con Eva Pellicer, una experta en el nanomundo y ahora quería hacer otra entrevista con alguien experto en los fármacos tradicionales, en concreto utilizados en el cáncer, ya que una de mis hipótesis consiste en que hay una alta probabilidad que los nanofármacos puedan sustituir a los fármacos convencionales en un futuro cercano.**

**Y me interesaría primero, saber cual es su opinión sobre todo esto.**

- Fernando Salvador: Desde luego, el mundo la nanotecnología abre nuevas puertas en la investigación del cáncer y estoy seguro de que irán cobrando un papel más relevante que permitirá un tratamiento más específico a los pacientes. De hecho, mencionar que la nanotecnología ya se ha está aplicando en el tratamiento para el cáncer. Copio aquí un link donde podrás ver algo de información:  
<https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/current-treatments>

La mayoría de estos ejemplos corresponden a fármacos tradicionales que se han

mejorado gracias al uso de la nanotecnología.

- **Y en relación con la compañía Solti, ¿Podría compartir algunos detalles sobre la investigación que llevan a cabo en estos momentos?**

- Fernando Salvador: SOLTI es un grupo de investigación clínica focalizado en la investigación de cáncer de mama y otros tumores. Destacar que la mayoría de nuestros estudios tienen un fuerte componente traslacional. ¿Qué quiere decir esto? Pues que los estudios que diseñamos tienen una base científica muy clara, de estudios previos que se han desarrollado previamente en el laboratorio. El objetivo de la medicina traslacional es hacer una terapia más específica que tiene en cuenta las peculiaridades de cada paciente y de cada tipo de tumor. Es decir, potenciamos lo que se llama medicina de precisión o medicina personalizada. Te invito a que visites nuestra página web: <https://www.gruposolti.org/nuestroestudios/>

- **¿Trabajáis con fármacos convencionales? ¿Son efectivos? ¿Qué inconvenientes presentan? ¿Por qué?**

- Fernando Salvador: Trabajamos con fármacos convencionales en algunas ocasiones. Pero hay que pensar que SOLTI, como grupo de investigación implementa en sus estudios muchos otros fármacos que están en desarrollo y que no llamaría convencionales. Ejemplo: Anticuerpos conjugados (anticuerpos unidos a quimioterapia que se unen a proteínas que solo se expresan en el tumor favoreciendo que la quimio solo afecte a las células tumorales) inmunoterapia, virus oncolíticos (virus modificados genéticamente para que maten específicamente a las células tumorales) etc. Con esto, quiero decir que no solo la nanotecnología debe ser llamada como fármacos no convencionales. Si no que hay muchas otras opciones en desarrollo y algunas de ellas ya implementadas en la clínica. En algunos estudios por ejemplo, planteamos eliminar la quimioterapia y sus toxicidades asociadas (cansancio, caída de pelo etc) y sustituirla por otro tipo de fármacos (como una simple pastilla al día) con muchos menos efectos secundarios que la quimioterapia tradicional.

- **¿Puede compartir algunos de los logros recientes de Solti en la investigación del cáncer de mama?**



- Fernando Salvador: En SOLTI estamos llevando a cabo actualmente más de 30 ensayos clínicos. En la página web que te he indicado tendrás mucha más información. Pero por ejemplo, como te comentaba en el apartado anterior, recientemente hemos publicado un estudio (estudio CORALLEEN) que sugiere que hay pacientes de cáncer de mama que podrían eliminar la quimio de su esquema de tratamiento utilizando otro tipo de fármacos (inhibidores de quinasas dependientes ciclinas 4/6) más específicos y menos tóxicos. También tenemos otros estudios (ACROPOLI) en los que estamos utilizando inmunoterapia para tratar un amplio abanico de tumores, no sólo cáncer de mama. Te adjunto un video, solo para tu curiosidad:

<https://www.youtube.com/watch?v=DZztoHr25e0>

Por último, comentarte también un proyecto muy especial. Se trata del estudio HOPE que está liderado por pacientes de cáncer de mama a través de una aplicación móvil. Las pacientes rellenan la información sobre su enfermedad en la app, y envían una muestra de su tumor para secuenciarlo. Después, un grupo de expertos se reúne para sugerir un tratamiento lo más personalizado posible.

[https://www.youtube.com/watch?v=v\\_7zhXkFq84](https://www.youtube.com/watch?v=v_7zhXkFq84)

- **¿Puede hablarnos sobre la colaboración de Solti con otras organizaciones o instituciones en la lucha contra el cáncer de mama?**
- Fernando Salvador: Como podrás imaginar, SOLTI muchas veces no trabaja solo. Sino que en numeras ocasiones establecemos colaboraciones con otros grupos de investigación de España, Europa e incluso EEUU. De esta manera es posible llevar a cabo ensayos internacionales y que pacientes de todo el mundo puedan beneficiarse de estas terapias en investigación.
- **¿Qué objetivos a largo plazo tiene Solti en la investigación del cáncer de mama?**
- Fernando Salvador: El objetivo final de SOLTI es que nuestras investigaciones tengan un impacto en la práctica clínica. Es decir, que las investigaciones que llevamos a cabo, si son fructíferas, puedan trasladarse a todos los pacientes que puedan

beneficiarse, ya más allá del ensayo clínico. Es decir, que los descubrimientos puedan aplicarse en el día a día de los pacientes.

**Perfecto, muchas gracias, ha sido muy interesante la entrevista y me ha ayudado mucho.**

