

LLIÇÓ INAUGURAL
DEL CURS ACADÈMIC
2017-2018



OBRINT PORTES:
COM FER ARRIBAR
NOUS FÀRMACS
AL CERVELL



LLIÇÓ INAUGURAL DEL
Dr. Ernest Giralt
CATEDRÀTIC DE QUÍMICA ORGÀNICA
DE LA FACULTAT DE QUÍMICA
DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



UNIVERSITAT DE BARCELONA

LLIÇÓ INAUGURAL
DEL CURS ACADÈMIC
2017-2018

OBRINT PORTES:
COM FER ARRIBAR
NOUS FÀRMACS
AL CERVELL

LLIÇÓ INAUGURAL DEL
Dr. Ernest Giralt
CATEDRÀTIC DE QUÍMICA ORGÀNICA
DE LA FACULTAT DE QUÍMICA
DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

BARCELONA, 18 DE SETEMBRE DE 2017



UNIVERSITAT DE BARCELONA

© Edicions de la Universitat de Barcelona

Adolf Florensa, s/n, 08028 Barcelona, tel.: 934 035 430, fax: 934 035 531,
comercial.edicions@ub.edu, www.publicacions.ub.edu

Fotografia de la coberta: Vestíbul principal de l'Edifici Històric
ISBN: 978-84-9168-030-7

OBRINT PORTES: COM FER ARRIBAR
NOUS FÀRMACS AL CERVELL

Qui no arrisca, no pisca.

DITA POPULAR

Magnífic Senyor Rector de la Universitat de Barcelona,
Senyor President del Consell Social,
autoritats acadèmiques, autoritats civils,
professores, professors, estudiants,
personal d'administració i serveis,
senyores i senyors,

L'existència de malalties és probablement inherent a la nostra condició d'entitat biològica. Totes les cultures i civilitzacions, des de la prehistòria, han buscat la seva manera —més o menys eficaç— de lluitar contra les malalties.

Comparades amb la resta, les malalties mentals encara estan molt lluny de gaudir d'aproximacions terapèutiques veritablement efectives. Els trastorns mentals ens afecten d'una manera especialment punyent perquè, tot i que les persones ens reconeixem com a entitats biològiques, també som capaces de raonar, reflexionar, emocionar-nos, empatitzar..., i aquestes capacitats que considerem tan importants són les que es malmeten quan apareix deteriorament mental. Malauradament tots hem tingut l'experiència de conviure amb un pare, una mare, un amic... afectats d'Alzheimer o alguna altra demència senil; possiblement hem conegut un company d'institut que, de jove, ha desenvolupat una esquizofrènia. És lícit preguntar-nos per quin motiu, malgrat els nombrosos i importants avenços de la medicina, aquests trastorns costen tant de resoldre. I és que, encara que s'han desenvolupat tractaments farmacològics, la majoria ensopeguen amb un gran escull: la presència d'una veritable barrera física que hi ha al sistema circulatori del cervell, l'anomenada *barrera hematoencefàlica*. L'existència d'aquesta barrera entre la sang i el sistema nerviós central és, com veurem més endavant, un dels principals obstacles per als fàrmacs que han d'actuar contra les malalties que afecten el sistema nerviós central i ens obliga a replantejar-nos el descobriment de nous medicaments.

QUÈ ÉS LA BARRERA HEMATOENCEFÀLICA?

El concepte de *barrera hematoencefàlica* neix amb els experiments de l'investigador alemany Paul Ehrlich, premi Nobel de Medicina el 1908. Ehrlich va mostrar per primer cop que, havent injectat a la cua d'un ratolí un colorant blau, en sacrificar-lo passades unes hores i en obrir-lo en canal es podia comprovar que tot el cos s'havia teñit de blau excepte el cervell. Aquest experiment va ser la primera indicació que hi havia una barrera que separava el corrent sanguini del sistema nerviós central.

Uns anys després, Edwin Goldmann, col·laborador de Paul Ehrlich, va fer l'experiment invers: va injectar colorant blau a l'interior del cervell i va comprovar que no s'escampava cap a la resta del cos. Aquests fets van permetre confirmar definitivament l'existència d'una barrera, que va començar a anomenar-se *barrera hematoencefàlica*. No va ser, però, fins als anys cinquanta que investigadors nord-americans van poder establir quina era la naturalesa física d'aquesta barrera amb la utilització d'una nova tècnica de gran resolució: la microscòpia electrònica. Fent servir aquesta metodologia es va descobrir que les parets dels capil·lars sanguinis del cervell tenen una estructura diferent de la dels de la resta del cos. Concretament, el que els diferencia és que les cèl·lules endotelials que formen les parets dels vasos estan estretament unides les unes amb les altres i això fa que, contràriament al que passa a la resta dels vasos del cos, no deixin espais entre si. D'aquesta manera, les substàncies químiques que circulen per la sang no poden endinsar-se lliurement fins als teixits cerebrals. Per fer-ho han de travessar la barrera hematoencefàlica; és a dir, han de ficar-se literalment dins de les cèl·lules endotelials i sortir per l'altra banda per tal d'arribar al sistema nerviós central.

BARRERA: UN TERME EQUÍVOC?

Malgrat que el cervell representa menys del 2 % del pes del nostre cos, consumeix aproximadament el 20 % de l'energia disponible (en termes de glucosa i oxigen). Això vol dir que la barrera hematoencefàlica en realitat no tanca hermèticament el cervell perquè ha de deixar entrar des de la sang

una gran quantitat i varietat de substàncies químiques perquè el cervell funcioni correctament. A banda de l'oxigen i la glucosa, hi han d'arribar també ferro, vitamines, hormones i una àmplia varietat del que anomenem *metabòlits*.

A mi m'agrada utilitzar el concepte de *ciutat medieval* com a metàfora per intentar explicar com la barrera hematoencefàlica protegeix el cervell. El cervell el podem imaginar com una ciutat medieval envoltada per una gran muralla. Com tots sabem, les muralles tenen portes a través de les quals es produeixen tots els bescanvis de la ciutat amb l'exterior. Hi ha trànsit de mercaderies, de persones, d'idees, etc., però les portes de les muralles no estan sempre obertes, sinó que s'obren i es tanquen sota control. Dit d'una altra manera: no tothom, ni en qualsevol moment, pot entrar o sortir de la ciutat. Per analogia podríem dir que la barrera hematoencefàlica fa una funció de «muralla» del cervell i que controla el pas de tot tipus de molècules.

Com s'ha esmentat, la barrera hematoencefàlica la formen físicament les cèl·lules endotelials dels capil·lars cerebrals. Aquest llit capil·lar assoleix unes dimensions impressionants: la longitud total dels capil·lars en el cervell humà és aproximadament de 600 km amb una superfície de 20 m². Gairebé cada neurona disposa del seu propi capil·lar i cal tenir en compte que el nostre cervell té aproximadament 86.000 milions de neurones.

PROBLEMES FARMACOLÒGICS DERIVATS DE L'EXISTÈNCIA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÀLICA

La funció protectora exercida per la barrera hematoencefàlica contra l'entrada de substàncies químiques o agents infecciosos no desitjats al cervell és clarament beneficiosa, però en cas de malaltia representa un obstacle formidable pel que fa als tractaments farmacològics perquè actua tan eficaçment bloquejant el pas de substàncies estranyes que també evita que els fàrmacs arribin al cervell. S'ha calculat que aproximadament un 98 % dels fàrmacs potencials administrats per tractar malalties del sistema nerviós central no poden travessar la barrera hematoencefàlica. Aquest gran impediment físic és, sens dubte, el responsable de les dificultats de la biomedicina moderna per abordar amb èxit malalties devastadores, com ara

l'Alzheimer, el Parkinson, l'ELA, les malalties priòniques, l'esquizofrènia i, en general, totes les malalties neurodegeneratives. Fins i tot en el cas de malalties infeccioses com ara la sida es produeix una situació difícil de resoldre a causa de la barrera hematoencefàlica, perquè el sistema nerviós central pot actuar de reservori per al virus, de manera que una vegada el virus s'hi instal·la ja no és sensible a cap tractament amb agents antivirals, senzillament perquè no poden accedir-hi.

Aquests darrers anys s'han desenvolupat diverses estratègies per intentar superar aquest impediment físic. Algunes són molt invasives i consisteixen essencialment en l'administració directa de fàrmacs per injecció al sistema nerviós central. En determinats casos s'aconsellen aquestes actuacions, però, en general, ni són desitjables ni poden utilitzar-se en tractaments llargs o crònics. Hi ha altres estratègies que podríem anomenar *pseudoinvasives*, que consisteixen a aconseguir una obertura temporal de la barrera hematoencefàlica per a l'entrada puntual del fàrmac. Aquest tipus d'aproximació no està mancada de riscos per al malalt, ja que durant l'obertura també hi podrien entrar substàncies químiques no desitjades i fins i tot agents infecciosos.

La recerca que hem desenvolupat en el nostre grup i a la qual em referiré a continuació s'inscriu dins de les estratègies no invasives. Les que ens plantegem tenen en comú el propòsit que els fàrmacs travessin la barreira hematoencefàlica sense malmetre-la.

L'ÚS D'ANTICOSSOS MONOCLONALS

L'any 1986 l'investigador nord-americà William Partridge [1] va proposar per primera vegada utilitzar els receptors que de manera natural s'encarreguen de reclutar les proteïnes que circulen pel corrent sanguini i transportar-les al cervell com a eines per administrar fàrmacs. Va provar la seva hipòtesi treballant amb el sistema «transferrina / receptor de transferrina». El fet és que per funcionar correctament el cervell necessita una gran quantitat de ferro. El mecanisme que utilitza per obtenir-lo és el següent: els àtoms de ferro viatgen per la sang units a una proteïna que s'anomena *transferrina*; a les membranes de les cèl·lules endotelials que formen les parets dels vasos sanguinis hi ha receptors de transferrina. La funció dels

receptors consisteix a detectar la presència de transferrina a la sang, capturar-la i portar-la a l'altra banda de la barrera, al sistema nerviós central. Un cop la transferrina assoleix el sistema nerviós central, allibera la seva càrrega de ferro i el mateix receptor s'ocupa que la transferrina, ara ja buida, faci el camí invers i torni al corrent sanguini per carregar nous àtoms de ferro.

Partridge va conjecturar que fent circular pel corrent sanguini una proteïna diferent de la transferrina, però també capaç d'unir-se al receptor de transferrina, podria ocórrer que el receptor es comportés d'igual manera amb aquesta proteïna i la transportés des del corrent sanguini cap al cervell. Al laboratori és relativament fàcil produir anticossos que reconguin una proteïna determinada i, atès que els anticossos són proteïnes, aquest sistema és el que va utilitzar Partridge: va demostrar amb èxit que, injectant en un ratolí un anticòs que havia preparat capaç de reconèixer el receptor de la transferrina, aquest anticòs era transportat a l'interior del cervell travessant la barrera hematoencefàlica.

Aquest plantejament científic ha avançat molt lentament a partir dels primers experiments, però recentment investigadors dels laboratoris Roche han descrit resultats molt prometedors que utilitzen una variant d'aquest mètode [2], amb la finalitat de fer arribar a l'interior del cervell anticossos monoclonals per al tractament de l'Alzheimer. De moment encara no s'ha dut a la pràctica clínica. Concretament en els seus estudis utilitzen un fragment d'un anticòs contra el receptor de la transferrina unit a un anticòs terapèutic per al tractament de l'Alzheimer.

LLANÇADORES PEPTÍDIQUES

Al nostre organisme hi ha milers de proteïnes. En una mateixa cèl·lula poden coexistir entre 10.000 i 15.000 proteïnes diferents. Avui dia sabem que aquestes proteïnes no fan la seva feina de manera individual, sinó col·lectiva. Pensem en un exemple en què la proteïna 14, la proteïna 1200 i la proteïna 4323 s'agrupen per formar una petita màquina molecular i que aquest complex multiproteic és l'encarregat de fer una determinada funció. Avui en dia sabem que sovint, quan apareixen malalties, és que s'han produït errors en un d'aquests múltiples complexos d'interaccions entre proteïnes, com en el de les tres proteïnes del supòsit. Aquest coneixement ha

permès considerar les interaccions proteïna-proteïna, per si mateixes, com a «dianes terapèutiques». D'aquí la importància d'aprendre com es comuniquen les proteïnes o, altrament dit, aprendre el seu «reconeixement molecular». Per aconseguir-ho cal saber quina és l'estructura química. Des de fa uns anys el principal objectiu del nostre grup de recerca és descobrir el llenguatge que parlen les proteïnes per comunicar-se entre si.

Estem especialment interessats a explorar l'ús de pèptids com a agents terapèutics. Un pèptid no és altra cosa que una proteïna petita. Pèptids i proteïnes estan formats pel mateix tipus d'unitats estructurals, que s'anomenen *aminoàcids*. Típicament una proteïna té 100, 500, 3000 o més aminoàcids que s'ordenen seqüencialment formant una cadena. Si la cadena que formen és molt llarga, les proteïnes resultants poden arribar a formar estructures tridimensionals molt complexes. Quan la cadena és curta —formada tan sols per 2, 10, 20 o 30 aminoàcids—, diem que la molècula és un pèptid. A diferència de les proteïnes, els pèptids no tenen estructures tridimensionals ben definides. Com que són molècules petites, són extraordinàriament flexibles. I contràriament a les proteïnes que s'han de sintetitzar per mètodes biotecnològics —fent servir microorganismes, fins i tot cèl·lules animals—, els pèptids poden obtenir-se de manera senzilla per síntesi química, tant a escala de laboratori com a escala industrial. Aquests darrers anys els pèptids estan trobant una gran aplicació com a agents terapèutics, gràcies a dos avantatges: d'una banda, són més grans que els fàrmacs tradicionals que tots coneixem i, per tant, poden utilitzar-se per modular interaccions proteïna-proteïna; d'altra banda, el seu mèrit no es deu tan sols a una qüestió de mida, sinó que la seva gran flexibilitat també resulta molt útil per adaptar-se a la superfície de les proteïnes.

És en aquest context d'aplicació de pèptids com a agents terapèutics que el nostre grup de recerca fa uns anys va començar a desenvolupar pèptids capaços de modular interaccions proteïna-proteïna que estaven relacionades amb afeccions del sistema nerviós central, concretament l'Alzheimer, l'esquizofrènia i malalties priòniques. De seguida vam ser conscients que, encara que fóssim capaços de dissenyar i sintetitzar un pèptid que funcionés extraordinàriament bé en el tub d'assaig, no tindria cap mena d'utilitat terapèutica si no era capaç de travessar la barrera hematoencefàlica.

Cal tenir en compte que cap a l'any 2000 el dogma més estès entre els que s'hi dedicaven era que «els pèptids no podrien travessar la barrera hematoencefàlica, perquè són massa grans i massa polars». A nosaltres ens costava d'acceptar-ho pel fet que les cadenes laterals dels aminoàcids que fem servir per dissenyar pèptids abasten una àmplia varietat d'estructures químiques. Era difícil de creure que, per molt formidable que fos la barrera hematoencefàlica, resultés impossible trobar combinacions d'aquestes estructures químiques (variant els aminoàcids) que generessin pèptids amb les propietats fisicoquímiques adequades per travessar la barrera.

En aquell moment va ser cabdal per avançar en els nostres plantejaments una conversa que vaig tenir amb l'estimat Senén Vilaró, catedràtic de Biologia Cel·lular a la nostra universitat, en què es va oferir a posar a punt al seu laboratori, a la Facultat de Biologia, un assaig cel·lular que consistís en una simulació d'una barrera hematoencefàlica que permetés provar *in vitro* si un pèptid era capaç o no de travessar-la, i aquest va ser l'inici d'una nova línia d'experiments.

Al llarg dels anys, el dispositiu original l'hem anat implementant al nostre propi laboratori i en la seva versió actual consisteix en un sistema format per dos compartiments separats entre ells per un filtre, on es fan créixer uns cultius cel·lulars. Al compartiment superior es prepara un cultiu de cèl·lules endotelials humanes; és a dir, les mateixes cèl·lules que formen els capil·lars sanguinis. En un primer moment, les cèl·lules creixen però sense formar barrera. Cal afegir en el compartiment inferior unes altres cèl·lules (perícits bovins) que envien els senyals químics adequats a les cèl·lules endotelials perquè aquestes desenvolupin el complex entramat proteic que les cohesionen i acabin formant la barrera. Per conèixer el grau de consecució de la barrera es mesura la variació de la conductivitat elèctrica entre el compartiment superior i el compartiment inferior.

Normalment a l'inici de l'experiment la conductivitat és molt gran perquè el filtre encara no s'ha recobert totalment de cèl·lules segellades. Quan la conductivitat disminueix fins a valors molt baixos, considerem que s'ha format la barrera i podem procedir a l'assaig, que consisteix a col·locar una quantitat coneguda de pèptid al compartiment superior, sobre la barrera formada, i mesurar durant el seu pas al llarg del temps la quantitat de pèptid a l'altre costat. En aquest model, per tant, el compartiment supe-

rior mimetitza el corrent sanguini mentre que el compartiment inferior simula el cervell.

L'equip de recerca que va començar a dissenyar i sintetitzar pèptids per tal de sotmetre'ls a l'assaig celular que acabo de descriure estava format per la Meritxell Teixidó, que actualment és la meva principal col·laboradora en aquesta àrea d'investigació, i un estudiant de doctorat sense cap coneixement de química ni biologia —ja que era enginyer informàtic— que va aportar al projecte els seus coneixements sobre intel·ligència artificial. Aquest estudiant era l'Ignasi Belda, actualment director del Parc Científic de Barcelona.

El repte que se'ns plantejava era molt gran i de llarg recorregut. Es van sintetitzar gran varietat de pèptids d'estructures diferents i es va mesurar el seu grau de pas a través del model de membrana. Se'n van obtenir tota mena de resultats: pèptids amb transport nul, pèptids amb transport baix, pèptids amb transport moderat, etc. Es van anotar rigorosament les propietats fisicoquímiques de tots fins a crear una completa base de dades, a partir de la qual —utilitzant, com s'ha esmentat, eines d'intel·ligència artificial— es van dissenyar noves estructures teòriques de pèptids «d'èxit» per tal de sintetitzar pèptids transportadors més eficients.

Aquest procés va representar un període de tres o quatre anys de feina intensa en què cap dels pèptids sintetitzats, a partir de les conclusions teòriques, era capaç de travessar fàcilment la barrera. Finalment, però, l'any 2007 la Meritxell Teixidó va obtenir una família de pèptids que sí que podia travessar de manera molt eficaç els nostres models de barrera hemoencefàlica. Es tracta d'uns pèptids molt petits (concretament dipèptids), cíclics i amb una característica peculiar: unit a l'àtom de nitrogen de l'enllaç peptídic, en lloc d'haver-hi un àtom d'hidrogen hi ha un grup metil (s'anomenen *pèptids N-metilats*). Aquestes molècules travessen la barrera d'una manera tan eficaç que, tal com es va demostrar, es poden fer servir com a llançadores [3][4], és a dir, permeten portar al cervell compostos —com ara la dopamina i els inhibidors de l'enzim prolil-oligopeptidasa— que són incapaços d'arribar-hi sols.

Aquesta primera troballa dels pèptids cíclics N-metilats com a llançadores peptídiques ens ha permès optimitzar el concepte i desenvolupar nous pèptids; actualment disposem d'una àmplia varietat de pèptids llançadora lineals i cíclics. Amb tot, s'han hagut de resoldre nous problemes,

com per exemple que en unir la llançadora a la seva càrrega, és a dir, en unir el pèptid al fàrmac, la seva capacitat de transport a través de la barrera no és la mateixa, sinó que disminueix. La nostra experiència ens ha mostrat que, en lloc de buscar una llançadora universal òptima, és millor disposar d'una «carta» —com si fos la carta d'un restaurant— que inclogui diferents llançadores i que ens permeti utilitzar el pèptid més adequat per a cada fàrmac.

Un altre dels problemes que s'ha hagut de resoldre és la baixa solubilitat en aigua d'aquests pèptids llançadora, cosa que no és cap obstacle si el fàrmac és tan actiu que es pot utilitzar en dosis molt petites, però si cal treballar a concentracions més elevades en complica sobre manera l'administració. Recentment hem trobat una solució a aquesta situació creant una nova família de pèptids llançadora basats en un aminoàcid no natural —la fenilprolina— que permet mantenir, o fins i tot millorar, la capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica i que al mateix temps confereix al pèptid llançadora una solubilitat en aigua molt elevada [5].

PÈPTIDS LLANÇADORA AMB MECANISMES DE TRANSPORT ACTIU

Tots els pèptids llançadora als quals hem fet referència fins ara funcionen mitjançant un mecanisme de transport passiu. És a dir, travessen les cèl·lules endotelials simplement perquè les seves propietats fisicoquímiques són les adequades per interaccionar amb la membrana cel·lular, travessar-la i abandonar la cèl·lula a l'altre cantó de la barrera hematoencefàlica. Tot i que, com hem vist, aquesta aproximació serveix per transportar al cervell molècules petites, no pot aplicar-se al transport de grans molècules com són els fàrmacs de nova generació —per exemple, proteïnes terapèutiques com els anticossos monoclonals, d'àcids nucleics o de nanopartícules. En tots aquests casos el fàrmac és tan gran que modifica de manera excessiva les propietats del pèptid llançadora i fa que aquest deixi de funcionar com a tal.

Una solució a aquesta limitació podria ser l'ús de mecanismes de transport actiu i això és el que estem explorant en l'actualitat. En concret, ens hem centrat en el mecanisme de transcitosi mediada per receptors. Al mateix temps hem dedicat esforços també a resoldre el principal problema associat a l'ús terapèutic dels pèptids, que és que en el corrent sanguini

tenen una semivida molt baixa, d'uns quants minuts de mitjana. Aquest fet és degut a la presència a la sang de nombroses peptidases, és a dir enzims que catalitzen la hidròlisi de l'enllaç peptídic.

Mentre el Roger Prades feia la tesi doctoral —XVII Premi Claustre de Doctors de la Universitat de Barcelona (2014)—, va dissenyar el pèptid THRre [6]. Aquesta molècula està basada en una modificació del pèptid THR, descobert per una tècnica que s'anomena en anglès *phage-display* [7]. El pèptid THR és capaç d'unir-se al receptor de transferrina present en les cèl·lules endotelials. Agafant aquest pèptid com a punt de partida, el Roger va preparar una molècula feta exclusivament amb aminoàcids D. La concepció del singular disseny d'aquest pèptid va ser la següent: preparar un pèptid en què, en lloc de fer servir els aminoàcids de la sèrie L —que són els que formen les proteïnes del nostre planeta—, es van utilitzar aminoàcids de la sèrie D. El resultat és una molècula que és la imatge especular del pèptid L. Un pèptid d'aquestes característiques probablement no seria capaç d'unir-se al receptor de transferrina. Per aquest motiu, el disseny va incloure, a més, una inversió de la seqüència del pèptid, és a dir, en sintetitzar la molècula els aminoàcids s'incorporen a la seqüència en ordre invers. El resultat d'aquestes dues «inversions» és una molècula que sí que és capaç d'unir-se al receptor, però que, com que està formada per aminoàcids D, és resistent a les peptidases. Al laboratori hem demostrat la capacitat del pèptid THRre de transportar fins al cervell entitats químiques molt diverses com ara fàrmacs, marcadors fluorescents o punts quàntics [8].

Molt més recentment, el Benjamí Oller i la Macarena Sánchez, del nostre grup, han descobert una nova família de pèptids llançadora que anomenem *miniapamines*. La idea inicial parteix de l'observació que alguns verins animals són capaços d'afectar el sistema nerviós central de les víctimes. Aquest fet ens va fer pensar que probablement aquests verins contenen substàncies que podrien travessar la barrera hematoencefàlica. Si aconseguíem eliminar la toxicitat d'aquestes substàncies i al mateix temps mantenir la seva capacitat per travessar la barrera podríem utilitzar-los com a llançadora.

El Benjamí i la Macarena es van interessar pel verí d'abella, el qual conté una petita proteïna anomenada *apamina* que actua sobre el sistema nerviós central bloquejant determinats canals iònics de les neurones. Com que ja es coneixia quins són els aminoàcids responsables d'aquesta activitat

tòxica, vam procedir a la síntesi d'anàlegs de l'apamina en els quals no incloïem aquests aminoàcids. Al mateix temps totes les molècules que preparàvem eren assajades segons el model cel·lular de barrera hematoencefàlica al qual m'he referit abans. El resultat d'aquests esforços va ser l'obtenció d'una família de pèptids llançadora el membre més prometedor de la qual és el pèptid cíclic que anomenem MiniAp4 [8]. Aquest compost té una semivida de més de 24 h en el sèrum, travessa la barrera hematoencefàlica encara més eficientment que la pròpia apamina i, tal com hem pogut demostrar recentment, pot transportar a través de la barrera entitats químiques molt diverses com ara proteïnes terapèutiques i nanopartícules metàl·liques.

DE CARA AL FUTUR

Actualment som una mitja dotzena de laboratoris que treballem en el camp de les llançadores peptídiques arreu del món. Nosaltres ens hem centrat en el receptor de transferrina; d'altres grups s'han dedicat als receptors de lipoproteïnes de baixa densitat (LDLRs), incloent-hi el receptor de l'apolipoproteïna E (LRP1) [9][10][11]. Per exemple, el pèptid Angiopep-2, que reconeix el receptor LRP1, ha donat resultats molt prometedors en sistemes model i això ha propiciat l'inici d'assaigs clínics en què s'ha utilitzat aquest tipus de llançadora per al tractament de glioblastomes fent servir com a fàrmac l'anticòs monoclonal bevacizumab [12]. Malauradament aquests assaigs s'han hagut d'interrompre ja que s'hi observava una eficàcia terapèutica molt inferior del que s'esperava. Segons la nostra opinió, probablement a causa de la baixa estabilitat dels pèptids emprats enfront de peptidases. Aquest factor pot fer que la quantitat de fàrmac que arriba al cervell sigui massa petita per observar-hi l'activitat terapèutica desitjada. Els nostres compostos llançadora tipus THRre o MiniAp4 tindrien avantatges des del punt de vista de l'estabilitat ja que, com s'ha comentat, tenen una semivida en el sèrum molt superior a la del pèptid Angiopep-2.

I finalment, pel que fa a l'ús com a llançadora d'anticossos monoclonals contra el receptor de transferrina, els estudis van quedar aturats quan alguns investigadors van suggerir que aquests anticossos s'acumulaven al cervell però sense arribar al parènquima cerebral, ja que quedaven retinguts a l'interior de les cèl·lules endotelials dels vasos sanguinis. Recentment Nie-

woehner i col·laboradors han demostrat clarament que aquest problema es pot resoldre utilitzant fragments d'anticòs en lloc de l'anticòs sencer [2]. Cal esperar que aquests resultats permetran reprendre els estudis sobre aquesta aproximació, que és una bona alternativa a la basada en l'ús de llançadores peptídiques.

Tot plegat ens indica que tenim motius per ser optimistes de cara al futur i esperar que aquests mecanismes d'alliberament de fàrmacs al cervell, que funcionen tan bé en sistemes creats al laboratori, aviat trobaran aplicació en el tractament de malalts [13]. Per la nostra banda, en els darrers anys estem contribuint amb l'experiència amb llançadores peptídiques a avançar en el tractament de dues malalties de les anomenades *rare*s o *minoritàries*: l'atàxia de Friedreich i el glioma difús de tronc (DIPG). En el primer cas ho estem fent amb el suport entusiàstic d'associacions de malalts (espanyoles i nord-americanes) i en el segon, col·laborant amb l'equip de Jaume Mora i Àngel Montero a l'Hospital Sant Joan de Déu en el marc d'un projecte finançat per la Unió Europea.

AGRAÏMENTS

En primer lloc vull agrair a tots els membres del meu equip de recerca el seu entusiasme i la seva dedicació en aquesta tasca, en aquesta aventura que és sempre la ciència. Un agraïment especial a la Meritxell Teixidó, que des del primer moment està liderant amb mi el treball amb llançadores peptídiques, però també a tots i cadascun dels membres actuals del laboratori: Macarena Sánchez, Mark McCully, Monica Varese, Daniela Kalafatovic, Toni Todorovski, Josepe Garcia, Júlia García, Cristina Díaz, Salvador Guardiola, Cristina Fuster, Adam Carrera i Cristina García, així com a totes les persones que n'han format part aquests darrers anys.

Moltes gràcies també a l'Eva Poca pel seu constant suport, incloent-hi la preparació d'aquesta lliçó.

El meu agraïment també a totes les agències que fan possible la nostra activitat: la Unió Europea, el MINECO, la Generalitat, la Caixa, etc., però, d'una manera molt especial, a les associacions de malalts, tant de lluita contra l'atàxia de Friedreich com contra el càncer infantil del glioma difús de tronc (DIPG).

Gràcies també a tots els meus companys del Departament de Química Inorgànica i Orgànica de la Universitat de Barcelona i de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona).

Finalment, el meu agraïment al rector i el seu equip, que m'han donat l'oportunitat de ser avui aquí i compartir amb tots vosaltres alguns dels nostres resultats i les nostres idees.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- [1] W. M. Partridge, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2002, 1, 131-139.
- [2] J. Niewoehner, B. Bohrmann, L. Collin, E. Urich, H. Sade, P. Maier, P. Rueger, J. O. Stracke, W. Lau, A. C. Tissot, H. Lotscher, A. Ghosh, P. O. Freskgård. *Neuron*, 2014, 81, 49-60.
- [3] B. Oller-Salvia, M. Sánchez-Navarro, E. Giralt i M. Teixidó. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45, 4690-4707.
- [4] M. Sánchez-Navarro, E. Giralt i M. Teixidó. *Accounts of Chemical Research*, 2017, 50, 1847-1854.
- [5] P. Arranz-Gibert, B. Guixer, M. Malakoutikhah, M. Muttenthaler, F. Guzman, M. Teixidó i E. Giralt. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 7357-7364.
- [6] R. Prades, B. Oller-Salvia, S. M. Schwarzmaier, J. Selva, M. Moros, M. Balbi, V. Grauzú, J. M. de La Fuente, G. Egea, N. Plesniła, M. Teixidó i E. Giralt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54, 3967-3972.
- [7] J. H. Lee, J. A. Engler, J. F. Collawn i B. A. Moore. *Eur. J. Biochem.*, 2001, 268, 2004-2012.
- [8] B. Oller-Salvia, M. Sánchez-Navarro, S. Ciudad, S. Guiu, P. Arranz-Gibert, C. Garcia, R. Gomis, R. Cecchelli, J. Garcia, E. Giralt i M. Teixidó, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, 572-575.
- [9] B. J. Spencer i I. M. Verma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, 7594-7599.
- [10] D. Wang, S. S. El-Amouri, M. Dai, C. Y. Kuan, D. Y. Hui, R. O. Brady i D. Pan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110, 2999-3004.
- [11] H. Xia, B. Anderson, Q. Mao i B. L. Davidson, *J. Virol.*, 2000, 74, 11359-11366.
- [12] S. E. Bates, M. L. Lindenberg, C. Bryla, M. E. Burotto Pichun, N. Patronas, E. Mena Gonzalez, L. Amiri-Kordestani, T. Fojo, S. Balasubramaniam i P. L. Choyke, *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33 (suppl. 15), 2552.
- [13] M. Sánchez-Navarro, E. Giralt i M. Teixidó. *Curr. Op. Chem. Biol.*, 2017, 134-140.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Edicions