



NÚRIA VALLS, CIENTÍFICA DE LA OFICINA INDUSTRIAL DEL SINCROTRÓN ALBA



'HAY GRANDES EMPRESAS FARMACÉUTICAS QUE SON PROPIETARIAS DE UNA LÍNEA DE LUZ DE SINCROTRÓN, LO QUE DEMUESTRA EL USO EXTENSIVO Y LA IMPORTANCIA QUE TIENE PARA SUS DESARROLLOS'

El Sincrotrón presenta ventajas frente a otras técnicas analíticas convencionales: mejores límites de detección, mejor resolución, medidas más rápidas, posibilidad de hacer un mapeo químico de la muestra, posibilidad de determinar estados de oxidación, entre otros.

El Sincrotrón ALBA, con la colaboración de Farmaforum, ha organizado una Jornada sobre Aplicaciones en Industria Farmacéutica, Cosmética y Biomédica (<https://indico.cells.es/indico/event/126>), que tendrá lugar el 10 de octubre de 2017 (Sala de Conferencias CFMAC de la Calle Serrano 121, Madrid) y tendrá como objetivo mostrar el potencial del uso de luz de sincrotrón en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y cosméticos, desde la caracterización de principios activos a la comprensión de procesos biológicos celulares y enfermedades, entre otros. Para conocer más sobre la actividad del Sincrotrón ALBA y sus aplicaciones en la Industria Cosmética, entrevistamos a Núria

Valls, Científica de la oficina Industrial del Sincrotrón ALBA.

Para introducir a nuestros lectores, ¿qué es un acelerador de partículas sincrotrón y en qué principios físicos se basa? ¿Qué características tiene la luz de sincrotrón que permiten sus múltiples aplicaciones?

Una fuente de luz de sincrotrón es un complejo de aceleradores diseñado para producir y utilizar como herramienta analítica la luz emitida por las partículas cargadas aceleradas, la luz de sincrotrón.

La luz de sincrotrón es radiación electromagnética que comprende un rango del espectro que va desde el infrarrojo hasta

los rayos X duros, pasando por la luz visible y ultravioleta.

Dado que los rayos X tienen una longitud de onda similar a la distancia que hay entre átomos, la luz de sincrotrón es ideal para interactuar con ellos y obtener así información de la estructura atómica, la composición química, los dominios magnéticos, etc. de la muestra analizada.

Algunas de las características más sobresalientes de la luz emitida por una fuente de luz de sincrotrón, aquellas que la hacen una herramienta única para un amplio abanico de aplicaciones, son las siguientes: Se trata de una luz extremadamente brillante, billones de veces más intensa que las fuentes convencionales. Esto permite hacer



medidas con error estadístico bajo, incluso cuando se quieren analizar muestras muy pequeñas. Se trata también de una luz naturalmente colimada. La mayor parte de la intensidad del haz de luz se concentra en unas pocas micras y en algunos casos hasta en unos pocos nanómetros permitiendo realizar mapeados de la muestra a estudiar.

Todo ello se traduce en unas ventajas frente a otras técnicas analíticas convencionales: mejores límites de detección, mejor resolución, medidas más rápidas, posibilidad de hacer un mapeo químico de la muestra, posibilidad de determinar estados de oxidación, entre otros.

¿Con qué objetivo se desarrollaron las instalaciones del acelerador y cómo fue el proceso?

El Sincrotrón ALBA pretende ser un centro de excelencia en luz de sincrotrón para aplicaciones científicas e industriales a nivel europeo y lograr el reconocimiento internacional como gran infraestructura científica.

'EN ALBA TENEMOS VARIAS EMPRESAS FARMACÉUTICAS TANTO NACIONALES COMO INTERNACIONALES QUE YA HAN UTILIZADO NUESTRAS TÉCNICAS Y ALGUNAS DE ELLAS SON USUARIOS REGULARES'

Su misión es investigar, aplicar y mantener las metodologías y técnicas para llevar a cabo proyectos de I+D basados en luz de sincrotrón, aportando conocimiento y valor a las comunidades científica e industrial, principalmente en España, con el objetivo final de contribuir a la mejora del bienestar y el progreso de la sociedad. Para todo ello pone a la disposición de usuarios externos técnicas analíticas de vanguardia.

El proceso para lograr la construcción y funcionamiento del Sincrotrón ALBA ha sido largo: en 1990 empezó a gestarse el proyecto y hubo un primer intento de financiación pero no fue hasta el 2003 que el proyecto del Sincrotrón ALBA fue aprobado y financiado a partes iguales entre la administración catalana y española. El año 2006 comienza la construcción, después de algunos años dedicados al diseño y a la formación de grupos expertos y fue en 2012 cuando el Sincrotrón ALBA empieza a dar servicios a usuarios externos.

Actualmente, ALBA dispone de ocho líneas de luz operativas, que comprenden rayos X blandos, rayos X duros e infrarrojos, y que se destinan principalmente a las biociencias, la materia condensada (nanociencia y propiedades magnéticas y electrónicas) y la ciencia de los materiales. Se encuentran en construcción tres líneas de luz más que ampliarán el portafolio de técnicas y posibilidades de ALBA.

Esta gran infraestructura científica genera unas 5.000 horas de luz para cada

una de las ocho líneas anualmente y está disponible para ofrecer servicio a más de 1.300 investigadores de la comunidad académica y del sector industrial cada año. Desde 2012 recibe usuarios procedentes de instituciones españolas (75%) y también de otros países (25%).

El acelerador se encuentra en Cerdanyola del Vallès (Barcelona)

¿Quién gestiona el servicio y quiénes son sus usuarios? ¿Cuánta gente trabaja en las instalaciones?

ALBA es una fuente de luz de sincrotrón de tercera generación situada en Cerdanyola del Vallès, a unos 20 kilómetros del centro de Barcelona. Su diseño, construcción y posterior entrada en operación ha supuesto un reto sin precedentes en España, culminado con éxito. El Sincrotrón ALBA está gestionado por el Consorcio para la Construcción, Equipamiento y Explotación del Laboratorio de Luz Sincrotrón (CELLS) y cofinanciado a partes iguales por la Administración española y catalana.

Los usuarios del Sincrotrón ALBA son personal científico de universidades, de centros de investigación y de empresas que quieren resolver o entender cuestiones que no son posibles con técnicas convencionales. En ALBA, vienen usuarios nacionales pero también internacionales.

Actualmente, ALBA cuenta con más de 200 empleados, que cubren las necesidades de una instalación científica tan peculiar y que está dedicada a prestar servicio.

En el tiempo que lleva funcionando, el servicio ha acumulado una enorme experiencia, ¿Cuáles han sido los hitos o proyectos más destacables en los que ha participado?

El hito más importante como instalación ha sido sin duda el dar un buen servicio a los numerosos y diferentes usuarios que pasan cada semana por el Sincrotrón. La alta demanda que tenemos demuestra que los experimentos realizados en ALBA son de gran utilidad para la comunidad científica e industrial tanto nacional como internacional, y la gran fiabilidad, más del 90% del tiempo de uso que se ofrece se cumple sin contratiempos.

En cuanto a proyectos particulares que se desarrollan aquí, es difícil destacar alguno en concreto: en ALBA se realizan más de 200 experimentos diferentes al año, de estudios muy diversos y que cubren un amplio rango de sectores, y muchos de ellos han dado publicaciones científicas en

'VARIAS DE NUESTRAS LÍNEAS DE LUZ (BEAMLINES) ESTÁN DEDICADAS A PROYECTOS RELACIONADOS CON LA BIOCENCIA'

revistas de muy alto impacto. Por ejemplo, se ha podido ver la afectación de una célula por el virus de la Hepatitis C. Además, con medidas hechas en ALBA se han resuelto más de 200 estructuras atómicas de proteínas o macromoléculas. También se han realizado caracterizaciones de cerámicas históricas de patrimonio cultural comparando los materiales y la tecnología utilizada en los diferentes períodos. Otros estudios están relacionados con la estructura de zeolitas que tienen una aplicación industrial en catálisis, así como la caracterización de baterías para optimizar su eficacia y materiales. También son muchas las aplicaciones en el sector de la alimentación: en ALBA se ha estudiado la textura de terciopelo del chocolate o, por ejemplo, se ha podido distinguir el origen del jamón curado mediante el seguimiento de marcadores.

Estos son sólo algunos ejemplos que se han realizado en ALBA pero el abanico de estudios y proyectos es muchísimo más amplio.

Con respecto a las aplicaciones de la luz de sincrotrón, son numerosas las relativas a las biociencias. ¿Cuáles destacaría en este campo?

Varias de nuestras líneas de luz (beamlines) están dedicadas a proyectos relacionados con la biociencia.

En particular, cabe destacar la resolución a nivel atómico de la estructura de un fármaco antimalárico unido a un fragmento del DNA, cubriendo áreas específicas previniendo así la replicación del virus de la malaria y provocando su muerte. Esta información es crucial para poder mejorar los fármacos contra el virus.

Otro estudio destacable está relacionado con el virus de la hepatitis C: la técnica novedosa de crio-microscopía de rayos-X permite hacer tomografías de células. Actúan del mismo modo que un TAC convencional pero con un millón de veces más de resolución. Dichos trabajos han

permitido estudiar los cambios estructurales producidos en una célula por el virus y cómo dicha estructura se repara con el fármaco adecuado.

También se han realizado estudios relacionados con la piel, tanto a nivel estructural como bioquímico. Cabe destacar el análisis de los cambios estructurales del colágeno para estudiar cómo dicha proteína sufre alteraciones bajo los efectos de radiación infrarroja y cómo contrarrestar estos efectos utilizando los productos cosméticos adecuados.

La posibilidad de realizar medidas muy rápidas y dinámicas es una de las grandes ventajas que ofrece la luz de sincrotrón, característica muy importante cuando se trata de material biológico o de procesos rápidos. Ello permite hacer estudios de liberación controlada de fármacos, estudiar cambios estructurales en los músculos en movimiento o caracterizaciones de biomateriales para la regeneración ósea en condiciones reales.

En lo que a Industria Farmacéutica y Biotecnología se refiere, ¿existe alguna experiencia previa en el uso del sincrotrón en esta área?

Sí, históricamente, las empresas farmacéuticas son las que utilizan más la luz de sincrotrón para sus desarrollos y ALBA no es una excepción. En ALBA tenemos varias empresas farmacéuticas tanto nacionales como internacionales que ya han utilizado nuestras técnicas y algunas de ellas son usuarios regulares. El perfil de empresa que tenemos es muy diverso: pequeñas y medianas empresas, empresas grandes y también start-ups procedentes de España, Inglaterra, Estados Unidos, Suiza, entre otros. Algunas de las empresas extranjeras hacen medidas en ALBA de manera remota, es decir, envían sus muestras aquí y mediante acceso remoto a los ordenadores que controlan las líneas de luz pueden realizar sus medidas. Los análisis o proyectos que tenemos con empresas también son muy diferentes, pueden ser medidas puntuales en alguna de nuestras líneas pero también tenemos proyectos de más larga duración donde la experiencia de nuestro personal es crucial.

Como hemos comentado, el sector farmacéutico ya hace muchos años que utiliza la luz de sincrotrón. Un ejemplo muy claro es el uso de la cristalografía de proteínas para el diseño de nuevos fármacos. Esta técnica puede acelerar enormemente el largo proceso de descubrir nuevos

NÚRIA VALLS, CIENTÍFICA DE LA OFICINA INDUSTRIAL DEL SINCROTRÓN ALBA

Licenciada en Química por la Universidad de Barcelona (1998). Doctora en Ciencias por la UPC (2004). Posdoc en la UPC y el IBMB-CSIC (2005-2007). Tanto el doctorado como el posdoc lo hice en biología estructural, cristalografía de macromoléculas. El

año 2007 empecé a trabajar en la empresa farmacéutica Crystax, dedicada a desarrollo de nuevos fármacos para cáncer, donde utilizaba la cristalografía de proteínas y la luz de sincrotrón para el desarrollo de nuevos fármacos. En el 2010, Crystax fue absorbida por

la empresa Oryzon Genomics, también farmacéutica, donde trabajé hasta el 2013. Desde el 2014 estoy en la oficina industrial del Sincrotrón ALBA donde prestamos un servicio integral a las empresas privadas que acceden a nuestras instalaciones.

medicamentos. De hecho, hay empresas farmacéuticas grandes que son propietarias de una línea de luz de sincrotrón, lo que demuestra el uso extensivo y la importancia que tiene el sincrotrón para sus desarrollos.

¿Qué aplicaciones potenciales podría tener y en qué medida podrían acelerar los procesos de la I+D en las distintas áreas implicadas en el diseño y fabricación de medicamentos?

Algunas de las aplicaciones son las siguientes:

- La detección y caracterización de polimorfos y de impurezas cristalinas mediante la difracción de polvo con luz de sincrotrón es crucial para formular nuevos productos o bien para no infringir patentes de competidores. Asimismo, se puede realizar mapeos de la composición de una pastilla, según su estructura cristalina, mediante micro difracción.
- Determinar la estructura atómica de las macromoléculas y por tanto, entender el modo de unión de un posible fármaco con su diana terapéutica, proporciona una información muy valiosa a las empresas farmacéuticas. Ello permite acelerar enormemente el largo proceso de diseñar una nueva molécula con propiedades farmacéuticas.
- Otra aplicación muy novedosa de la luz de sincrotrón es la tomografía (reconstrucción tri-dimensional) de material biológico como células enteras, son un mínimo tratamiento de la muestra. Con esta técnica se puede ver cómo la estructura interna de la célula se daña con un virus y se repara con el fármaco adecuado.
- La liberación de fármacos de manera controlada y local es también un tema

'EN EL SINCROTRÓN ALBA SE PUEDE ESTUDIAR CÓMO SE PRODUCE LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN TIEMPO REAL'

muy importante para la industria. En el Sincrotrón ALBA se puede estudiar cómo se produce la liberación mediante estudios en tiempo real. La caracterización de vesículas como transportadores y dosificadores de moléculas de interés es también posible en el Sincrotrón.

Con respecto a la solicitud de los servicios del acelerador, ¿cómo es el proceso a seguir? ¿Con qué tipo de asesoramiento previo cuentan las compañías o entidades que pudieran estar interesadas en utilizarlos?

Hay dos vías de acceso a las técnicas de ALBA: una vía competitiva donde el grupo interesado presenta una propuesta y ésta es evaluada científicamente. Esta vía es gratuita pero los resultados finales se tienen que publicar y el tiempo de espera puede ser de hasta 6 meses.

La otra vía es el acceso propietario, donde el proceso es mucho más rápido, no hay evaluación científica pero tiene un coste. Los resultados pertenecen a la empresa o entidad. Es importante destacar que, en este segundo caso, el asesoramiento y servicio es completo si el cliente lo necesita: desde la planificación y estudio del proyecto o medidas, soporte durante las medidas en ALBA y análisis de datos e informe. En este sentido, nos intentamos adaptar a las necesidades del cliente.

¿Disponen los usuarios de un servicio de apoyo o guía durante la realización de los experimentos? ¿Qué otros servicios ofrece el Sincrotrón ALBA?

Sí, como hemos explicado antes, intentamos prestar un servicio completo siempre y cuando el cliente lo crea necesario. Además, el Sincrotrón ALBA ha creado una oficina industrial que actúa de punto de contacto, de ventanilla única para el cliente, intentando así facilitar en la medida de lo posible, el uso de nuestras instalaciones.

El uso de las líneas de luz de sincrotrón es la parte más genuina de ALBA. Sin embargo, también tenemos otros servicios: un laboratorio de medidas magnéticas, medidas ópticas, de radiofrecuencia, de vacío, electrónico, que están a la disposición de usuarios externos. Asimismo, ALBA dispone de una cartera de patentes de desarrollos internos con el objetivo de ser transferidos a la industria privada ◀◀



CALIPSOplus has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 730872