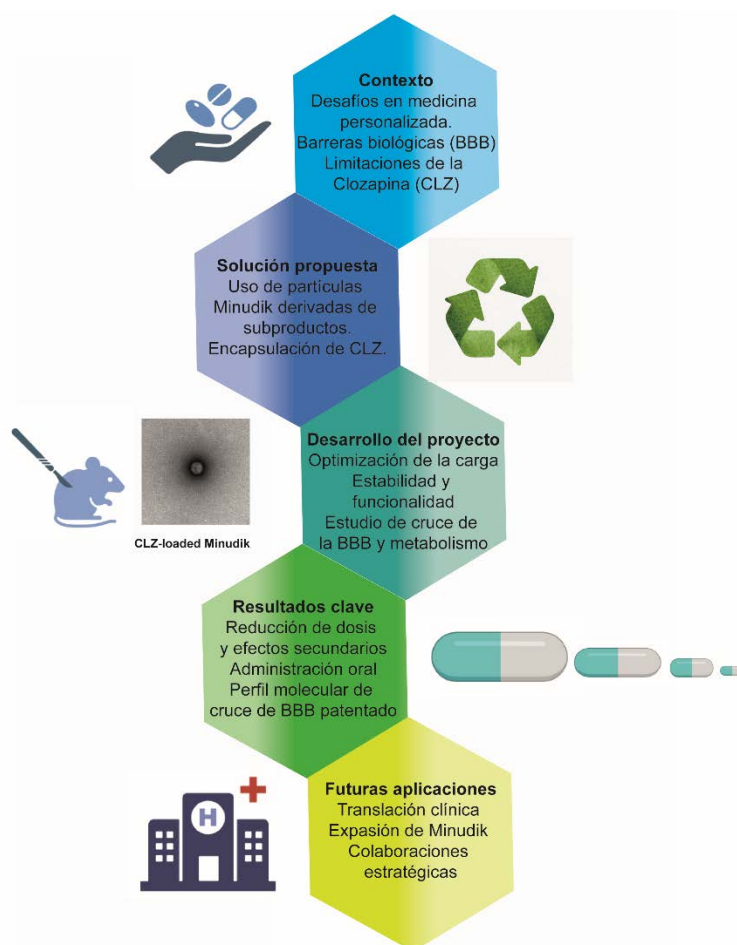




EVBRAINTARGET

La administración avanzada de medicamentos exige desarrollar estrategias terapéuticas que optimicen la eficacia y minimicen los efectos secundarios. El sistema nervioso central (SNC) presenta un alto desafío debido a la barrera hematoencefálica (BBB), que restringe el acceso de fármacos al cerebro. Este proyecto ha desarrollado y validado el potencial de transporte y administración de una plataforma de nanovectores, Minudik®, basada en vesículas extracelulares (EVs) derivadas de subproductos alimentarios, con alta biocompatibilidad y capacidad para atravesar barreras biológicas.

El objetivo principal fue encapsular clozapina (CLZ), un antipsicótico eficaz pero con baja biodisponibilidad y alto riesgo de efectos adversos, en EVs Minudik® para mejorar su administración en pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos. Se evaluaron métodos de encapsulación como difusión pasiva, electroporación y sonicación, seleccionando los más eficientes, y se optimizó su conservación. El estudio confirmó que Minudik® permite atravesar la BBB, mejora la biodisponibilidad y mantiene la estabilidad de CLZ, permitiendo eficacia terapéutica con dosis reducidas y menor toxicidad. Se analizó el metabolismo intracelular de CLZ en neuronas, demostrando mayor eficacia a dosis reducidas. Estos hallazgos fortalecen la fase preclínica de Minudik®, cuya patente está registrada y en proceso de licencia, con dos spin-offs en creación (Irundit® y Ardea Biotech), confirmando su potencial como una nueva y potente tecnología patentada y transferible para medicina personalizada en neurología, otras áreas biomédicas y nutraceuticas.

El consorcio ha integrado expertos del IRBLleida, UdL, IBEC y la Universidad del País Vasco, garantizando un enfoque integral de excelencia tanto a nivel básico como clínico. Los resultados

obtenidos han superado las expectativas iniciales y establecen bases para ensayos clínicos y explotación industrial, posicionando a Minudik® como una nueva tecnología disruptiva disponible para amplias aplicaciones en medicina personalizada.

La medicina personalizada (MP) ha revolucionado el enfoque terapéutico, permitiendo diseñar tratamientos adaptados a las características individuales de cada paciente. Sin embargo, para que esta estrategia sea efectiva, es fundamental desarrollar terapias con dianas más específicas, dirigidas a tejidos concretos y con una mínima afectación sistémica. Uno de los mayores desafíos en este ámbito es el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), dado que muchas terapias actuales presentan una distribución poco selectiva, lo que reduce su eficacia y aumenta los efectos adversos.

El SNC cuenta con barreras fisiológicas únicas, como la barrera hematoencefálica (BBB), que restringe el acceso de la mayoría de los fármacos, dificultando su administración y limitando el arsenal terapéutico disponible. La BBB es una adaptación evolutiva clave que protege el SNC al restringir la entrada de toxinas, patógenos y moléculas potencialmente dañinas. Su selectividad mantiene la homeostasis cerebral, asegurando un entorno estable para la neurotransmisión y la función neuronal, lo que ha favorecido la evolución de cerebros más complejos. Sin embargo, al mismo tiempo, dificulta enormemente el acceso de agentes terapéuticos al tejido cerebral en casos de necesidad clínica.

Este proyecto ha sido pionero en la investigación del potencial de una nueva plataforma de nanovectores basada en vesículas extracelulares (EVs) derivadas de subproductos de la industria alimentaria. Estas EVs representan una alternativa innovadora y sostenible para el desarrollo de sistemas avanzados de liberación de fármacos, combinando seguridad, biocompatibilidad y eficiencia en la administración de compuestos terapéuticos. El uso de subproductos de la industria alimentaria como fuente de EVs no solo garantiza un perfil de seguridad elevado en comparación con otras fuentes, sino que también convierte este enfoque en una solución de *upcycling*, permitiendo la revalorización de residuos industriales con un impacto positivo en la economía circular. Gracias a su capacidad para cruzar barreras biológicas como la BBB, esta plataforma de nanovectores abre nuevas oportunidades en la MP, con aplicaciones en el tratamiento de enfermedades neurológicas y en otros ámbitos biomédicos, farmacéuticos y nutraceuticos.

El objetivo principal de este proyecto ha sido explorar la administración de clozapina (CLZ) encapsulada en EVs obtenidas de subproductos de la industria alimentaria, una estrategia innovadora para mejorar su biodisponibilidad. La CLZ es un antipsicótico atípico ampliamente utilizado en el tratamiento de trastornos psiquiátricos severos, como la esquizofrenia. Su uso está dirigido a una población especialmente vulnerable, que requiere enfoques innovadores dentro de la MP para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir sus efectos adversos. A pesar de su efectividad, la CLZ es preferentemente administrada por vía parenteral, ya



que su biodisponibilidad oral es baja y su metabolismo hepático extenso. Sin embargo, su administración puede estar asociada a graves efectos secundarios, algunos de ellos potencialmente mortales, como la agranulocitosis, que compromete el sistema inmunológico y puede derivar en infecciones fatales. Estos riesgos han restringido su uso clínico, a pesar de ser el único tratamiento eficaz y disponible para formas refractarias de esquizofrenia (que no responden a tratamientos con antipsicóticos), lo que resalta la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias de administración que mejoren su seguridad y tolerabilidad.

El desarrollo de este proyecto de investigación ha permitido explorar diferentes métodos de carga para la CLZ dentro de la plataforma de EVs Minudik®, protegida por patente y marca registrada durante la ejecución del proyecto. Se han evaluado técnicas como la difusión pasiva, electroporación y sonicación, identificando las más eficientes para optimizar la encapsulación del fármaco. A lo largo del proyecto, se ha investigado y definido el método óptimo de conservación de Minudik® cargadas con CLZ, garantizando su estabilidad y funcionalidad. Además, se ha caracterizado el mecanismo de cruce de la BBB de esta tecnología, confirmando su potencial para la administración dirigida al SNC. Estos hallazgos han permitido la protección mediante una patente tecnológica y el desarrollo de una estrategia de spin-off orientada a su traslación clínica y comercial, con el objetivo de llevar esta innovación al mercado y potenciar su impacto en la MP.

El proyecto también está permitiendo definir la dosis de seguridad del fármaco administrado mediante Minudik®, estableciendo los parámetros óptimos para su uso con un perfil de toxicidad reducido. Además, se persigue verificar que la CLZ encapsulada en Minudik® pueda administrarse de manera efectiva por vía oral, logrando la misma eficacia terapéutica a una dosis menor en comparación con su forma libre. Esta reducción en la dosis no solo facilitará y mejorará el tratamiento, sino que también ha de garantizar una mayor seguridad en la administración, minimizando los efectos adversos. Asimismo, se han generado datos que, una vez analizados en profundidad, y basándonos en un enfoque preliminar, han de permitir validar que además de circular encapsulado, el fármaco mantiene su estabilidad y atraviesa la BBB de manera eficiente, optimizando su biodisponibilidad.

Finalmente, el proyecto ha permitido investigar la capacidad de las neuronas para metabolizar la CLZ y mejorar su asimilación celular, optimizando su efecto terapéutico a pesar de la baja dosis administrada. Gracias a Minudik®, el fármaco se entrega de manera más eficiente a las células diana, facilitando su metabolismo intracelular. Esto ha permitido observar una respuesta terapéutica mejorada con dosis significativamente menores, reduciendo efectos adversos y optimizando la seguridad del tratamiento, lo que representa un avance clave en la administración de antipsicóticos en MP.

Todos los hallazgos realizados gracias a la ejecución de este proyecto solidifican la fase preclínica del tratamiento, estableciendo una base sólida para futuras investigaciones y el desarrollo de ensayos clínicos que permitan su traslación a la práctica médica y comercial. La plataforma Minudik®, validada en este proyecto también como prueba de concepto, ha demostrado su versatilidad y amplio potencial de aplicación, no solo en la salud humana y animal, sino también en los sectores de nutrición y cosmética. Estos avances abren nuevas



oportunidades para la optimización de tratamientos en MP, el desarrollo de terapias innovadoras y la mejora de la biodisponibilidad de diversos compuestos bioactivos.

Tanto a nivel científico como comercial, estos aspectos serán impulsados a través de la investigación continua del equipo del proyecto y la colaboración con nuevos actores del sector privado, incluidos los agentes involucrados en las spin-offs en creación. Este enfoque garantizará la expansión y consolidación de Minudik® como una tecnología disruptiva con aplicaciones transversales en diversas industrias y ámbitos clínicos.

El equipo del proyecto ha contado con la participación de agentes clínicos del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida y del IRBLleida, quienes han aportado una visión aplicada clave para su desarrollo. También han participado investigadores de la Universidad de Lleida, contribuyendo con su experiencia en biotecnología y nanomedicina, investigadores de IBEC expertos en nanociencia, y se ha establecido una colaboración estratégica nacional con el Departamento de Farmacología de la Universidad del País Vasco, especializado en psicofarmacología y modelos preclínicos, cumpliendo así el objetivo de colaboración entre comunidades autónomas del programa. Gracias a esta combinación de expertos, el proyecto ha sido abordado de manera integral, lo que ha potenciado al máximo su potencial impacto clínico, científico y sobretodo traslacional.

Consideramos pues que los resultados obtenidos, algunos aún en fase de análisis, han superado las expectativas iniciales, dado también el corto tiempo de ejecución de un proyecto de esta envergadura.

Agradecemos el apoyo recibido, que ha permitido sentar las bases para los próximos pasos, enfocados en la traslación clínica y comercial de la tecnología.