

Ceremonia de investidura del Prof.
Giacinto Scoles como Académico
Correspondiente de la Academia
de Ciencias de la Región de Murcia



Murcia, 5 de abril de 2017

Lección de Ingreso del Prof. Dr. D.
Giacinto Scoles

RECIENTES PROGRESOS EN MEDICINA DE CÉLULAS SINGULARES CON LA VISTA PUESTA EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN DEL CÁNCER.

GIACINTO SCOLES, FRS

Donner Professor of Science, Emeritus at Princeton University
Distinguished Adj. Professor of Biology and Physics at Temple U.
Distinguished. Scient. at ELETTRA Synchrotron in Trieste Italy
WEB SITE: <http://www.monalisa.uniud.it>

En tiempo reciente se hace necesario distinguir la Medicina de precisión de la Medicina personalizada. La incorporación del término Medicina de precisión, establece: “lograr una nueva era de la medicina, a través de la investigación, la tecnología y políticas apropiadas para que pacientes, investigadores y proveedores trabajen juntos para el desarrollo de tratamientos individuales”. Este enunciado tiene un tufillo un tanto político, desde lejos. Sin embargo, es útil tomarlo como punto de partida para razonar sobre el tema. La idea proviene, pero no exclusivamente, del éxito de la bioquímica analítica (principalmente debido al progreso de la nanotecnología) afrontando la posibilidad de analizar células únicas, singulares o el contenido de muy pocas de ellas.

Así pues, es preciso diferenciar la medicina personalizada de la medicina de precisión. Se han utilizado como sinónimos, intercambiables, pero proponemos aprovechar la circunstancia de de dos términos que definen la misma cosa, para distinguirlos. En realidad, la medicina del cáncer personalizada se puede tomar como un deber, porque, ciertamente, será muy costoso soslayar cualquier ventaja del uso eficiente de drogas y el uso de drogas, cuando trabajan contrariamente a lo aconsejable (consecuencia de aplicación indiscriminada de los protocolos). En lugar de ello, si definimos Medicina de precisión como un conjunto de diagnósticos y terapias que reconocen y curan el mismo fenotipo que yo uso para estratificación de los pacientes, podemos ver que existe posibilidad de curar a un gran porcentaje de pacientes en cada estratificación. Dejemos para el futuro la solución del desagradable problema de la heterogeneidad ambiental de las cohortes de pacientes.

Voy a tratar dos ejemplos algo favorables y con cooperación de la naturaleza, en los que es posible simplificar un poco la terapia del cáncer controlando los fenotipos de los pacientes junto a los resultados de las terapias aplicadas a ellos. El primero de los ejemplos es el uso del CONTEO Y CLASIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS TUMORALES

QUE CIRCULAN EN LA SANGRE PERIFÉRICA, CTC, como se denomina en la actualidad, casi universalmente. El segundo ejemplo está tomado de un estudio de las características fenotípicas genómicas de un grupo (quizás demasiado pequeño) de pacientes que ya han sido útiles para indicar las vías de trabajo necesarias para atacar este problema.

En la figura 1 se incluye un esquema del tratamiento que se da hoy al cáncer ligado al diagnóstico. Aplicable a pulmón, colorectal y próstata. La tecnología no está al alcance en cualquier lugar. Muy nítidamente, el diagnóstico tiene una relación muy débil con el cuidado del cáncer porque tiene una sensibilidad muy limitada, es lento y frecuentemente costoso.

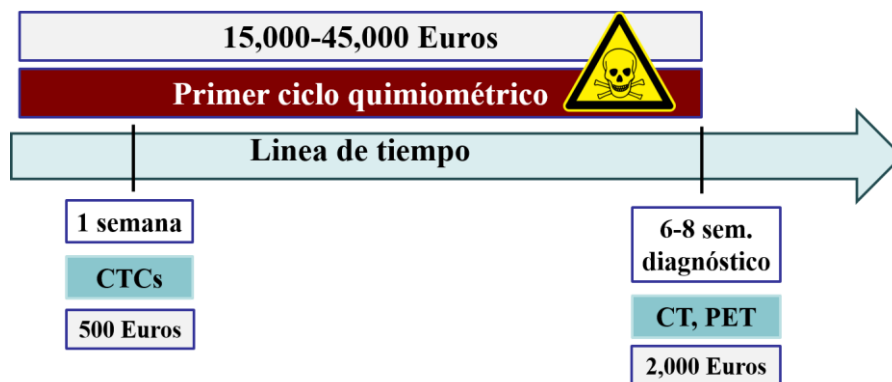


Figura 1.- Tratamiento del cáncer ligado al diagnóstico

La idea de fondo parte de que las herramientas de diagnóstico son lentas (requieren semanas) e insensibles (volúmenes de 0.5 cm³). El conteo de las células tumorales circulantes (CTC) puede ser más rápido y más sensible

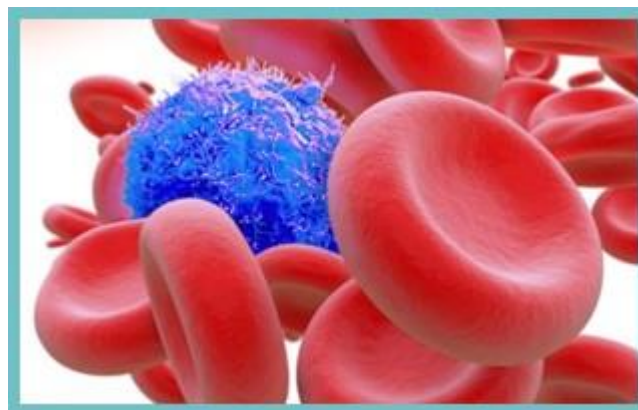


Figura 2.- Células circulantes

La potencial información del CTC consiste en 1.- Predicción prognosis (1 - 10 CTC's); 2.- Eficiencia de la terapia (el número de células en la sangre es del orden de 10^9)¹. La información potencial del aislamiento de las CTC corresponden a establecer la vía genómica, determinando la sensibilidad y resistencia a las drogas y es lo que constituye la Medicina de Precisión.

¿Por qué no se utiliza ampliamente la tecnología existente en la práctica clínica?

La razón hay que encontrarla en el estándar de los monitores del campo (VERIDEX) que emplean inmunosensores magnéticos, es decir, usan anticuerpos ligados a nanopartículas magnéticas. Por otro lado, se usa EPCAM, que selecciona para el conteo solo las células epiteliales cancerosas. Pero sabemos que, debido a la transición del epitelio al mesenquima, no se puede efectuar un conteo cuando hay muy pocas células, como veremos más adelante.

El diagnóstico de los tumores con metástasis

La metástasis puede diferir enormemente de un tejido tumoral primario, en términos de características genéticas. La principal causa de cáncer, asociado a mortalidad, es la metástasis tumoral, que puede cambiar como consecuencia de la terapia. La toma de biopsias de las metástasis en pacientes, sin embargo, es un proceso invasivo y frecuentemente imposible, debido a la falta de lesiones accesibles. El DIAGNÓSTICO del cáncer es el punto débil. Demasiado lento y demasiado costoso: ¡se llegan a emplear hasta cuatro meses para comprobar si una terapia funciona o no!

Primer ejemplo: conteo CTC

Realmente, resulta precioso disponer de una herramienta de diagnóstico rápida y económica. Hace tres años pedí a dos estudiantes nuevos de mi grupo (mis primeros estudiantes MD fueron Fabio del Ben y Matteo Turetta) que vinieran con una propuesta de herramienta a la Escuela. Dos semanas después me proponían usar el metabolismo como un biomarcador para el cáncer, lo que para mí fue una gran sorpresa que nadie

¹ Cristofanilli et al., NEJM, 2004; Riethdorf et al., CCR, 2007 and 2010; DeBono et al., CCR, 2008; Cohen et al., JCO, 2008; Krebs et al., JCO, 2012. Placks et al, Science, 2013.

hubiera pensado hacer justamente eso.

En la Figura 3 incluimos una descripción gráfica debida a Van der Heiden y col. sobre la comprensión del efecto Warburg: Los requerimientos metabólicos de la proliferación celular,

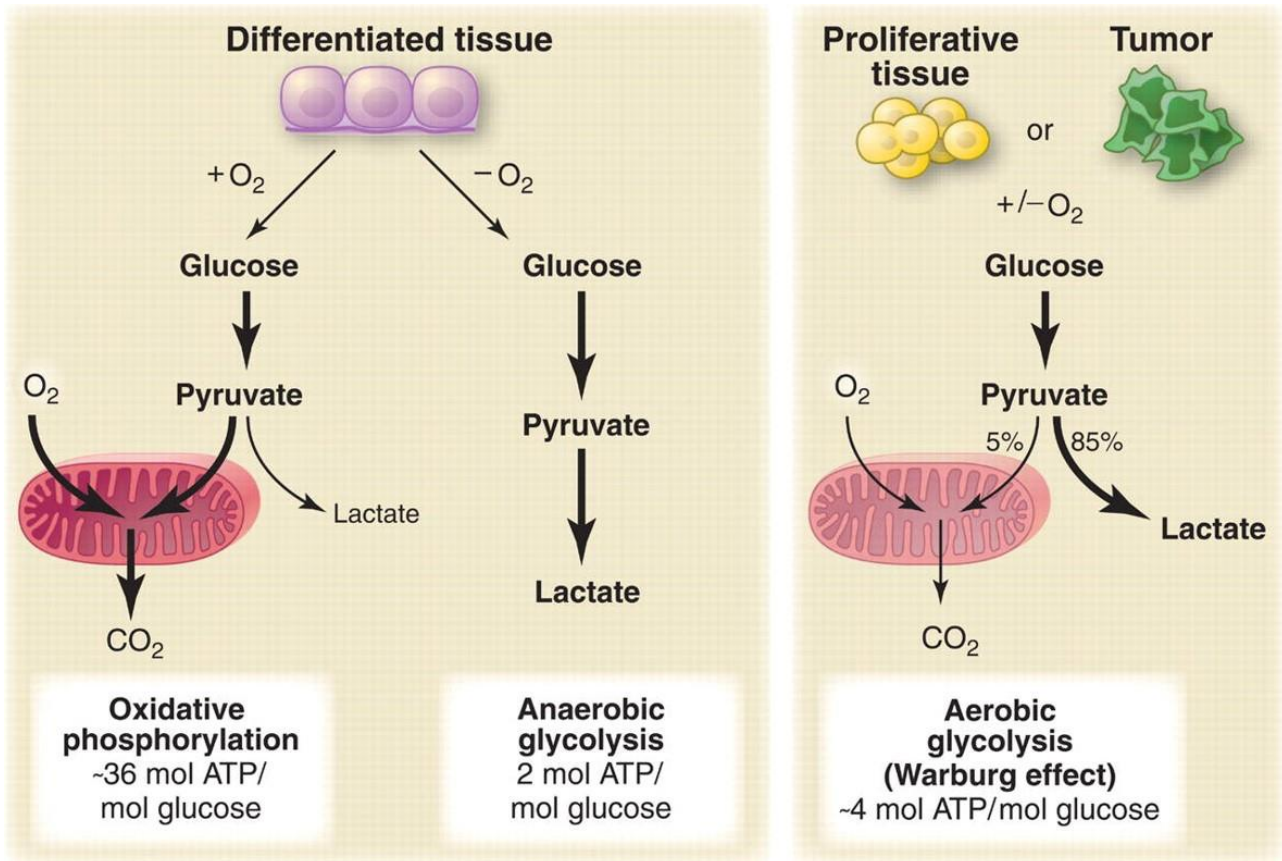
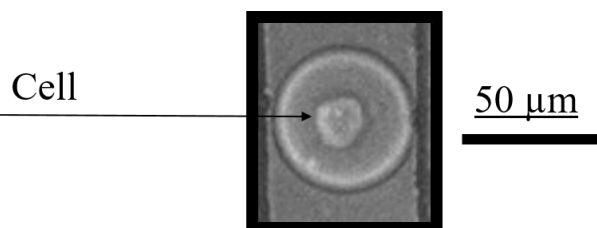


Figura 3.- Los requerimientos metabólicos de la proliferación celular²

Principio operativo

Establecemos como objetivo detectar los cambios de pH en el entorno extracelular a nivel de una célula singular o única. Nuestro método va a consistir en encapsular cada célula singular en una gotita, de diámetro inferior a 50 micras.



² Van der Heiden et al. Science Vol. 324 no. 5930 pp. 1029-1033 (200X)

Prueba del concepto de identificación, conteo y clasificación CTC.

Hemos establecido una prueba del concepto de identificación, conteo y clasificación CTC que queda esquematizada en la Figura 4,

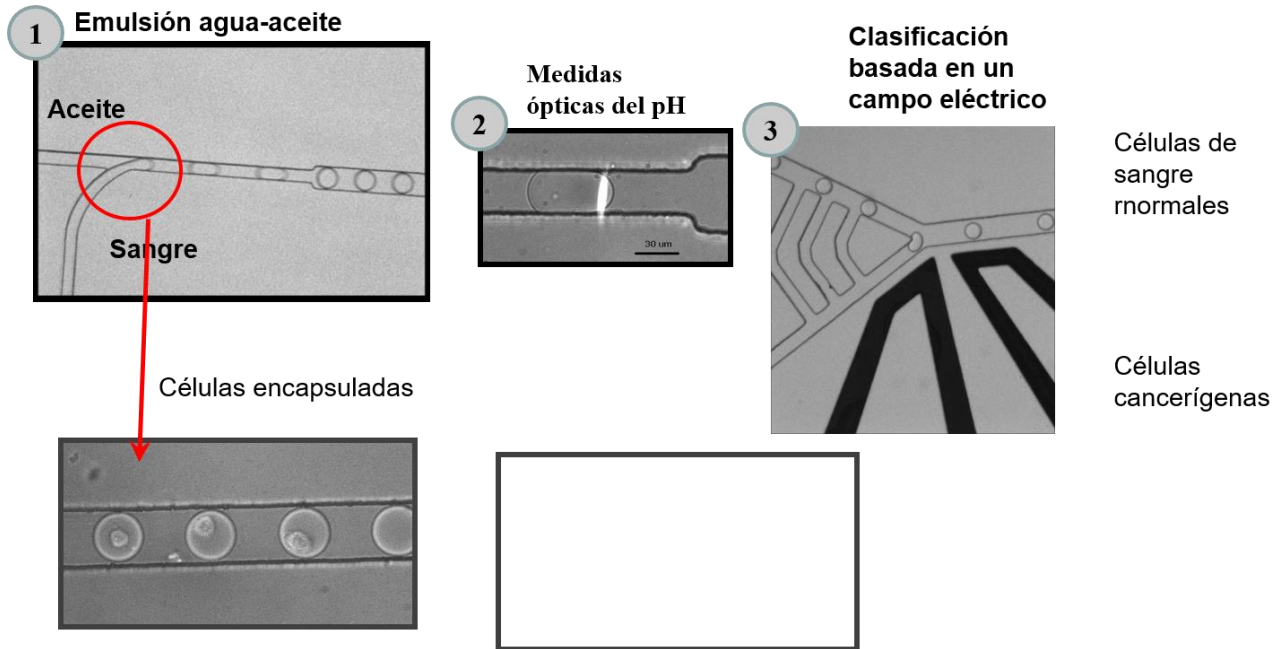


Figura 5.- Identificación, conteo y clasificación CTC.

Se trabaja en la extracción de las células cancerosas de forma que se pueda llevar a cabo un análisis patológico.

Comparación con el estado del arte.

En la Figura 6 recogemos una serie de características que hemos analizado comparativamente con la alternativa hoy en el mercado que es Veridez CellSearch. Se pueden ver las claras ventajas de la propuesta nuestra.

Característica	Veridex CellSearch®	Nuestro Método
Principio	Expresión de la proteína (anticuerpo)	Diferencias metabólicas (picogotas)
Detección del Espectro	Reducido (solo epitelial)	Amplio (todos los fenotipos)
Aislamiento de la célula	No es posible	Posible , vivas y libres de etiqueta
Coste	~500 Euros	Reduccion x 10

A título de resumen

En la Fig. 7 incluimos un esquema a modo de resumen de los elementos introducidos hasta ahora,

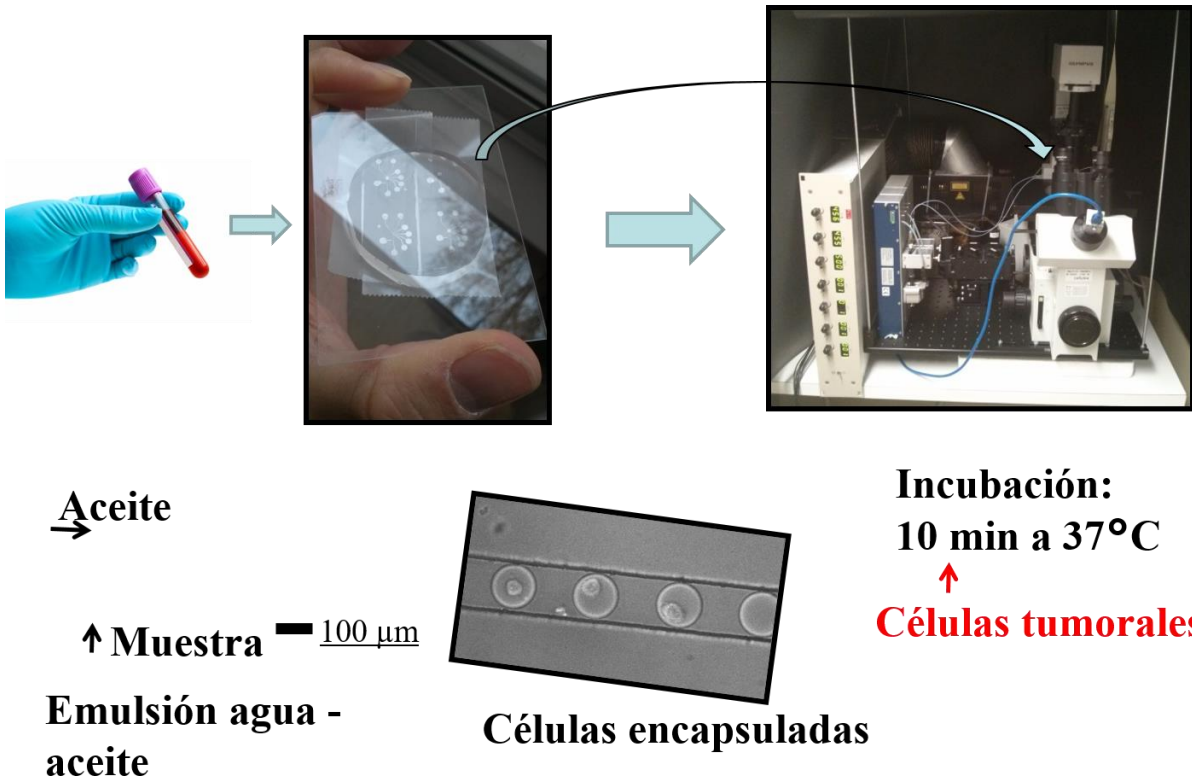


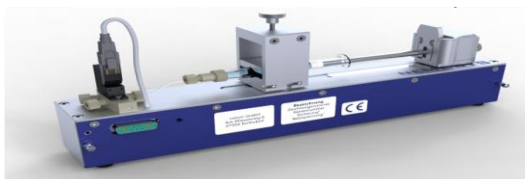
Figura 7 Proceso de identificación, conteo y clasificación de las células tumorales.

Métodos.

Ahora vamos a abordar con cierto detalle los métodos seguidos en cada una de las etapas. Comenzaremos con la

Emulsificación.

- ☑ Módulos de bombeo de baja presión y circuito de microfluído
- ☑ Permite flujos libre de pulsaciones (típicamente a 200 ul/hora)



Succión e impulso

Aceite
→

↑ **Muestra** — 100 µm

Sección Óptica

De forma esquemática, en la figura 9 se incluye un esquema del dispositivo óptico que emplea una fuente láser de 488 nm para iluminar tras la aplicación de los respectivos filtros a tres longitudes de onda relevantes para la identificación de las células encapsuladas.

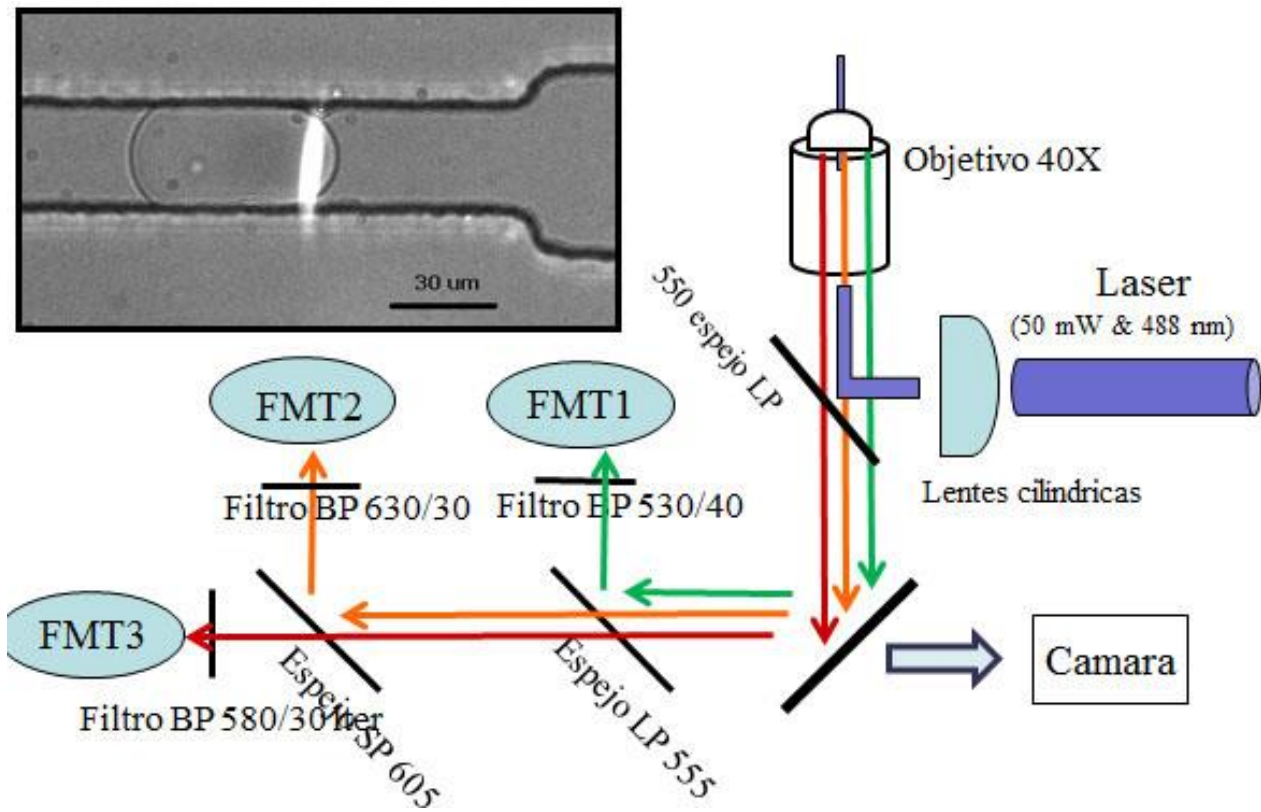
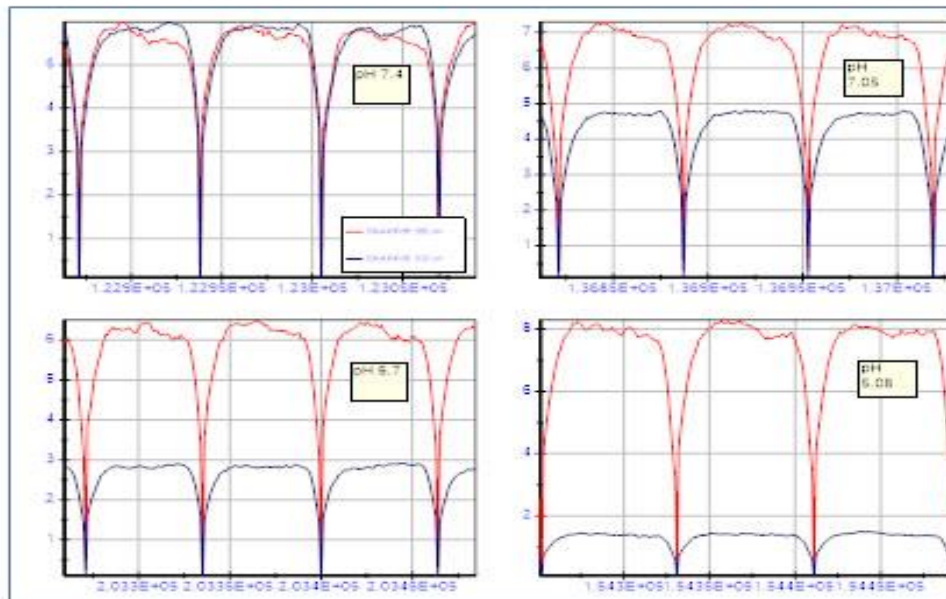


Figura 9.- Se puede observar la captura con tres fotomultiplicadores precedidos de los respectivos filtros de 530, 630 y 580 nm tras la iluminación con una fuente láser original de 488 nm.

RESULTADOS

En la Figura 10 se registra los resultados del voltaje frente al tiempo registrado en el eje x. En la Figura 11 se incluye la calibración del PH para la ratio 580/630. En los datos adquiridos se incluye una tabla en la que podemos observar que la desviación típica para el ajuste entre el pH y la lectura de la ratio se sitúa entre el 0.9 % y el 4.5 % para los extremos entre 0.9 y 5.6 de pH, lo que da una idea de la excelencia del ajuste y la precisión de la estimación.

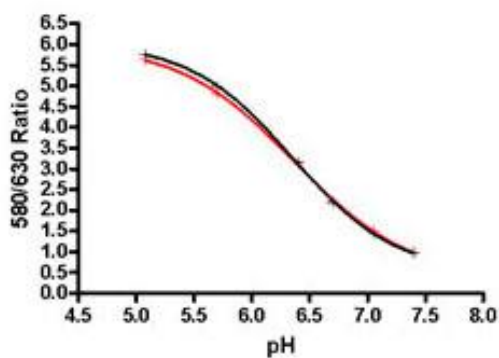
Voltaje
(V)



Tiempo
(10x us)

Tiempo
(10x us)

Calibración del pH



+ 580/630 Ratio
+ 580/630 Ratio versus fondo

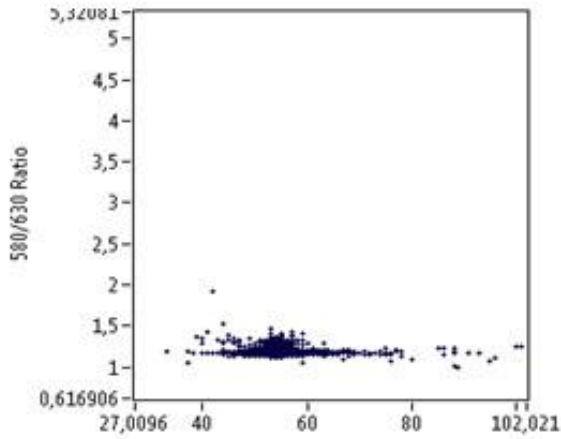
datos adquiridos

pH	580/630 Ratio	
	Y	SD
5.08	5.631	0.045
5.70	4.809	0.034
6.40	3.148	0.023
6.70	2.211	0.016
7.05	1.496	0.009
7.40	0.991	0.006

MUESTRAS IN VITRO (LINEAS DE CÉLULAS DERIVADAS DEL TUMOR)

En la figura 12 se incluye la comparación entre WBC y la línea de células de cáncer de pulmón, para unas muestras 10 mM en glucosa y 10 mM en HEPES, tras 10 minutos de incubación

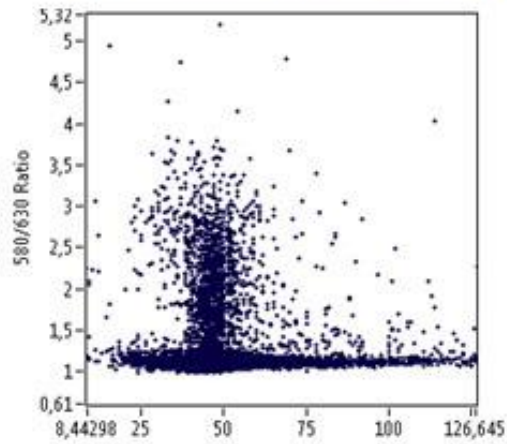
WBC



Anchura del pico (x 10 us)

MDA-MB-231

Línea de células de cáncer de pulmón



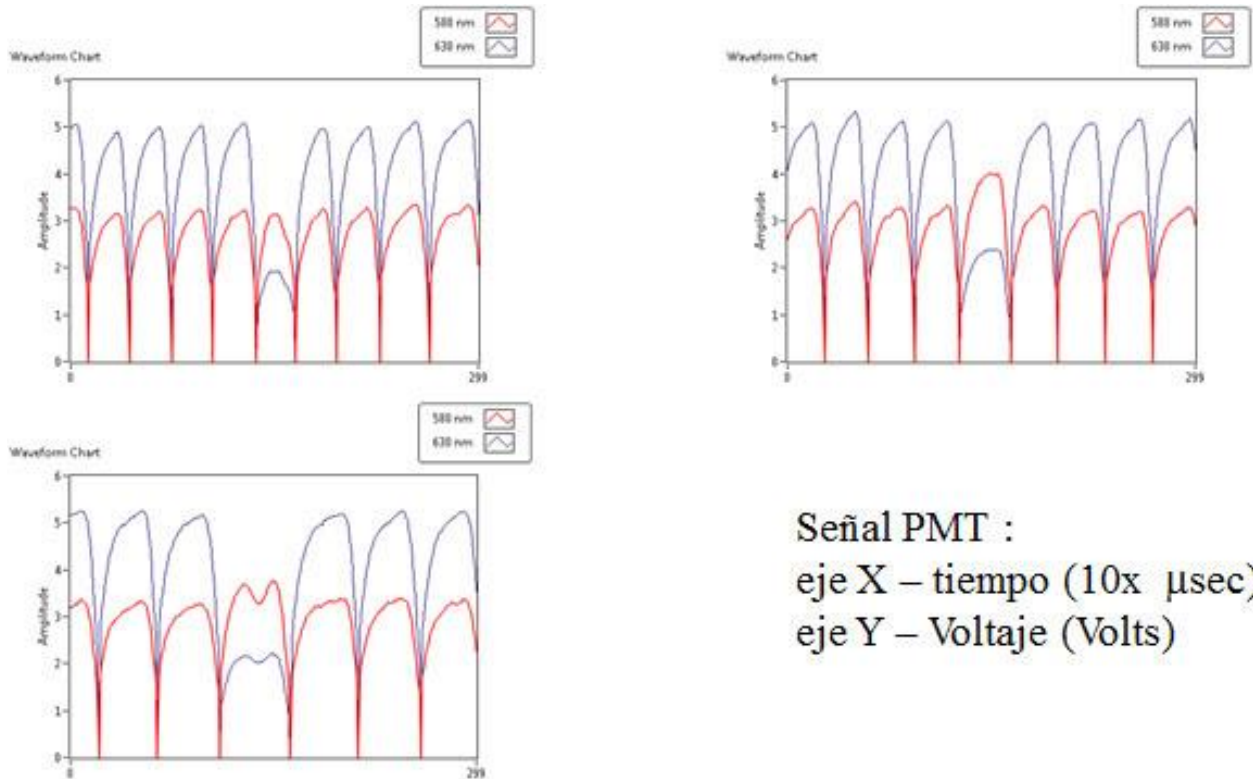
Anchura del pico (x10us)

HBSS 10mM Glucosa, 10mM HEPES, 10 min incubación

Figura 12.- WBC versus línea de células cancerosas

Ejemplo de evento positivo

En el eje x representamos el tiempo y en el eje de ordenadas el voltaje medido.

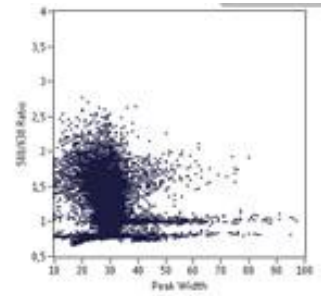


Señal PMT :
eje X – tiempo (10x μ sec)
eje Y – Voltaje (Volts)

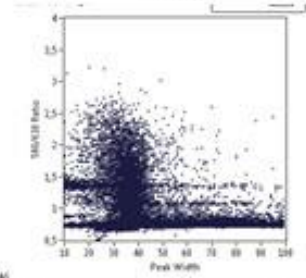
Figura 13.- Ejemplo de eventos positivos

Algunos efectos de todos los tipos de cáncer estudiados

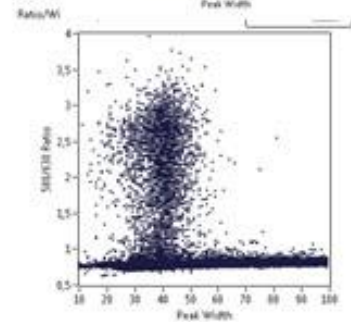
MDA-MB-453 – carcinoma metastático de pulmón



HT-29 – Adenocarcinoma colorectal

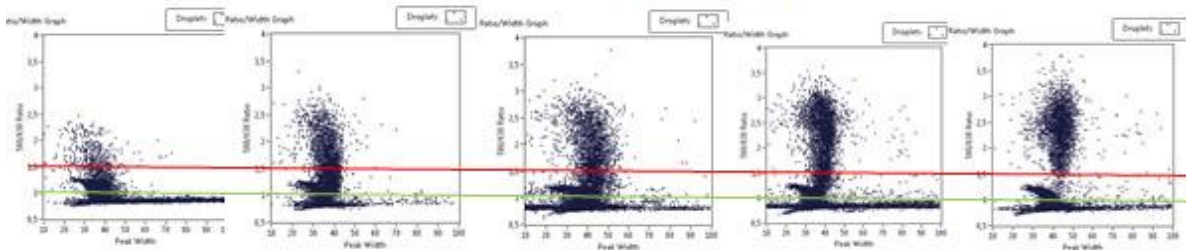


TOV21G – adenocarcinoma de ovarios/células limpias Y...TN4, A549

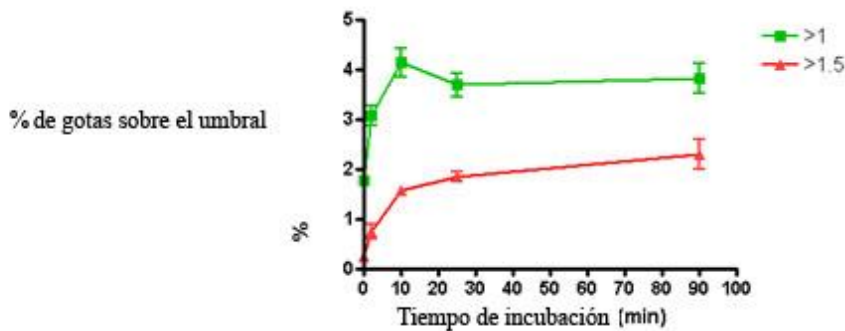


Tiempo de incubación

TOV21G Joklik 20mM HEPES



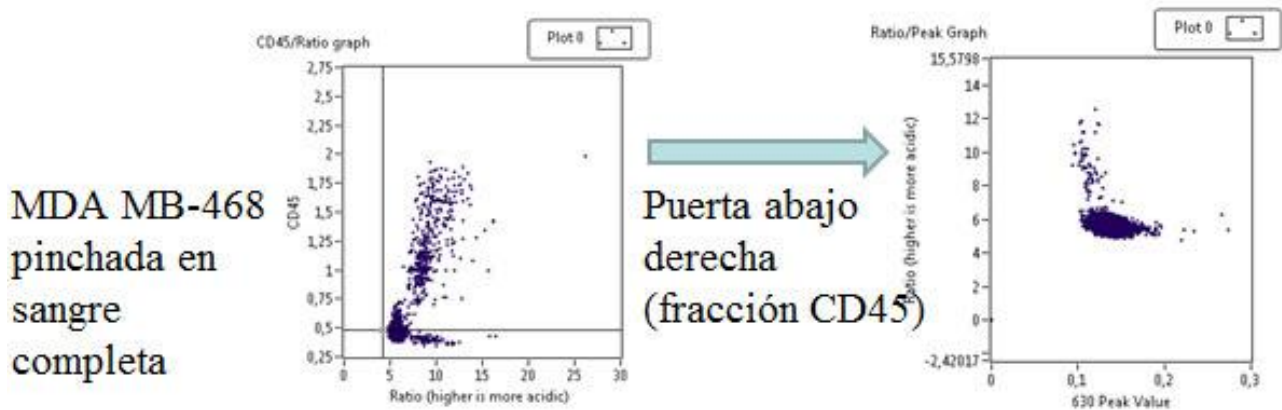
CINÉTICA DEL CAMBIO DE pH



MUESTRAS PINCHADAS

La Figura 16 muestra los resultados ofrecidos por la puerta CD45

1. Células MDA-MB-468 pinchadas en sangre
2. Lisis RBC
3. Disminución inmunomagnética de células de glóbulos blancos con CD45



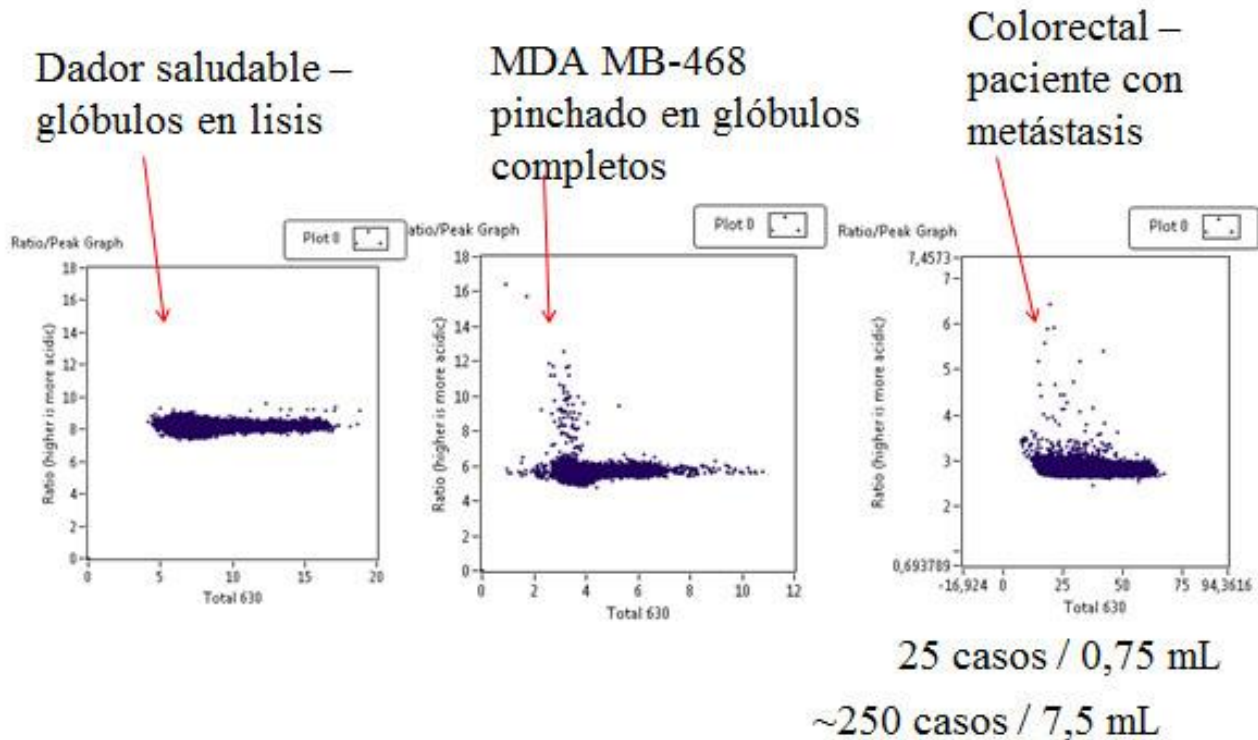
Control frente a pinchazo

Dador saludable
– globulos de lisis

Pinchado
MDA MB-468

Ex vivo versus muestras de pacientes

Iniciamos la reflexión con la Fig. 18 en que incluimos las gráficas obtenidas para Control frente a pinchazo y frente a pacientes.



Conclusiones

- **Resultados In vitro :**

Podemos discriminar entre células cancerosas y WBCS

- **Resultados pinchados:**

Podemos detectar una línea de células cancerosas en la sangre.

- **Resultados Ex vivo:**

Tenemos el mismo patrón de señal que en el caso de la línea de células cancerosas.

- **SE REQUIEREN DATOS ADICIONALES**

- **NECESITAMOS ...**

Actividad futura, ya en marcha

- **Clasificación externa de las gotas**
 - Pulsos de alto voltaje para la clasificación dielectricoforética.
- **Caracterización de las células clasificadas.**
 - Fenotípicas.
 - Genotípicas
- **Validación de nuestra ensayo –Pruebas clínicas. En particular precisamos comparar nuestros resultados con los proporcionados por el aparato VERIDEX. Esperamos diferencias, pero consistencia en el caso de las medidas «equivalentes».**

Segundo ejemplo CARACTERIZACIÓN CTC

Iniciaremos el programa detallando el enrolamiento de los pacientes en el Departamento de Oncología AOUD

Para comprender bien que se está haciendo, se lleva a cabo un estudio muy lento, pero profundo como sigue:

130 pacientes enrolados



- **Cáncer de pulmón en metastasis, mensurable.**
- Comienzo de una nueva línea de terapia sistémica, sin restricciones de cualquier terapia previa.
- **Disponibilidad de un espécimen histológico de tumor primario.**

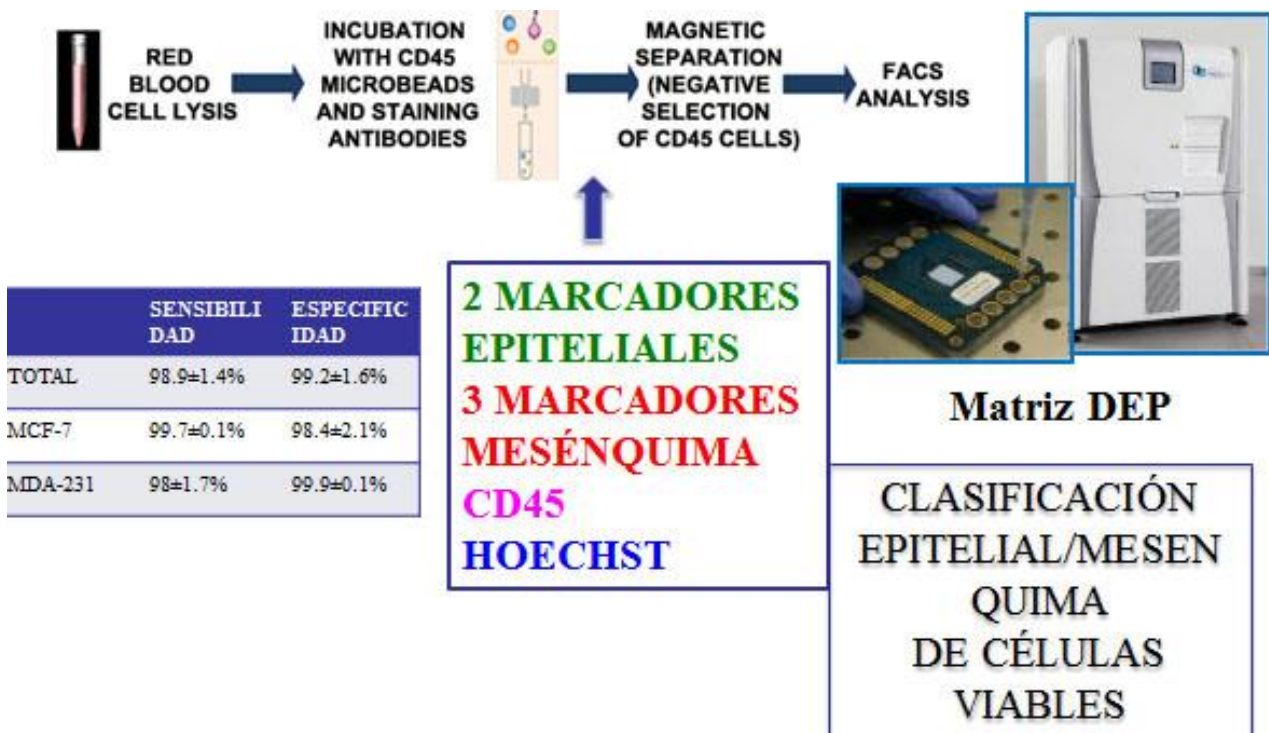
Diagrama de flujo



CTC: Detección y conteo

Consideramos dos etapas:

- 1.- Procesado de muestras
- 2.- Análisis de la matriz DEP



Selección y clasificación de células singulares.

Group	dapi	brightfield	mesenchymal pe	epithelial ftc	CD45 apc	dapi_pe_ftc_ap c
M						
EM						
E						
LYMPH						
NEG						

DIAGRAMA DE FLUJO



Validación Clínica CTC (en curso, 65 pacientes completados)

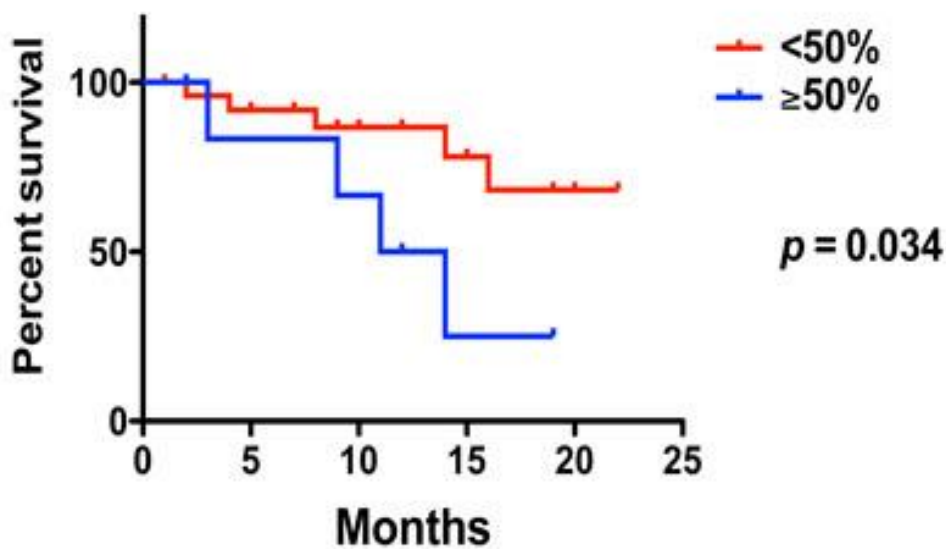
- COMPARACIÓN DE CÉLULAS – BÚSQUEDA DE CUANTIFICACIÓN (APROBADO POR FDA) VERSUS ENUMERACIÓN DE MATRIZ DEP.
- ASOCIACION ENTRE CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLOGICAS, CTC Y DISTRIBUCION DE SUBPOBLACIONES CTC
- CORRELACION ENTRE PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA CTC OS Y PFS EN NUESTRO CASO DE ESTUDIO.

Correlaciones clinicopatológicas

Caract. Clinicas	Asociación CTC	Valor-P
Enfermedades HER2	Bajo número de células ME+	0.04
Metástasis en huesos	Alto número of E+;	0.01
	Alto % de E+	0.01
	Alto numero de EMT+	0.05
	Alto % de EMT+	0.03
	Bajo número de células ME+	0.04
Implicacion del hígado	Alto % de E+	0.02
	Bajo número de células ME+	0.08
Número de localizaciones (>1)	Marginalmente alto número de E+	0.08
Líneas terapéuticas (>2)	Marginalmente alto número de células negativas para los marcadores E y M.	0.06

Datos Preliminares

% CTC WITH MESENCHYMAL MARKERS



El número de marcadores mesenquémicos expresando CTC es un factor de pronóstico para la supervivencia total y para la progresión de supervivencia libre.

Conclusiones

- Es posible identificar y clasificar mediante matriz DEP los tipos de CTC del mesénquima y epithelial vivo, así como células mesenquémicas;\
- Las células singulares clasificadas se pueden someter a **análisis en el flujo sanguíneo** (DNA y mRNA);
- Las subpoblaciones CTC podrían ayudar a estimar el patron de metastasis y dar resultado, porque de la asociacion de las **características clinicopatológicas**. Es preciso confirmar los resultados mediante pruebas extensas.

- La **fracción** de las células epiteliales expresando marcadores del mesenquima, parecen correlacionar con la **supervivencia Total**. (OS);
- El número de CTC que se expresan con los marcadores del mesénquima, resultan ser un factor de pronóstico, tanto para la **supervivencia Total (OS)** como para la **supervivencia libre de progression (PFS)**.

¿Y ahora qué?

Señalamos a continuación cual es la continuación del trabajo, llegados al punto que hemos descrito hasta aquí.

- **Comparación** con CellSearch ($N=10 \rightarrow N=22$, *en curso*)
- **NGS** de las diferentes poblaciones de células singulares clasificadas para confirmar/excluir su tumor ($N=2$, *en curso*):
WBC: 3 singulares + 1 grupo de 5 células
Epitelial: 3 células singulares
EMT: 3 células singulares
Mesenquima: 3 células singulares
250ng de AND genómico
- **Validar los resultados clínicos en el caso en estudio complete** ($N=65 \rightarrow N=130$, *en curso*)
- **Cultivar células**

Agradecimientos y colaboraciones

Institute of Pathology,

AOUD

Dr. Daniela Cesselli

Prof. C.A. Beltrami

Dr. A.P. Beltrami

Prof. Carla di Loreto

Dr. Stefania Marzinotto

Dr. Barbara Toffoletto

Dr. Marisa Sorrentino

Dr. Michela Bulfoni

Statistical support

Prof. Miriam Isola

IOV, Padua

Dr. Rita Zamarchi

Dr. Elisabetta Rossi

Nanotechnology group

Prof. Giacinto Scoles

Dr. Fabio Del Ben

Dr. Matteo Turetta

Siliconbiosystems

Dr. Manuela Banzi

Dr. Elena Peruzzi

Dr. Giulio Signorini

Dr. Nicolas Ryan

Institute of

Applied

Genomics

Dr. Michele

Morgante

GRACIAS GIOK-LAN!



Discurso de contestación a cargo
del Académico Numerario, Prof.
Dr. D. Alberto Requena

**CONTESTACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO COMO ACADEMICO
CORRESPONDIENTE DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA
DEL
PROF. DR. GIACINTO SCOLES
POR EL
PROF. DR. ALBERTO REQUENA
ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE LA REGIÓN DE
MURCIA**

El Prof. Giacinto Scoles nació en Turín en 1935, Su primer acierto lo logró cuando contrajo matrimonio en 1964 con Lim Giok-Lan. Desde 1977 es ciudadano Canadiense y desde 1996 ciudadano norteamericano. Doy fe de la gran preocupación que evidenciaba a finales del pasado año, cuando se acercaba el día de la votación en las elecciones norteamericanas, con el sombrío paisaje que se dibujaba con el ciudadano Trump en medio del escenario. Desgraciadamente todos los malos augurios se cumplieron y ahora la preocupación se convierte en una pesadilla mientras dure.

Quizás lo primero que hay que destacar de su personalidad es el plurilinguismo: inglés, francés, alemán, por supuesto que italiano y, ojo al dato, ¡español! Su estancia en los primeros años de su vida en Barcelona, donde su padre se trasladó para regentar un comercio, le aportó eso que solamente la inocencia baraja con especial maestría: el deje, la entonación, el bilinguismo.

Actualmente se desempeña como:

Profesor Adjunto de la Universidad de Udine (Italia) en la Facultad de Medicina, desde 2011.

Distinguido científico de la fuente de radiación Sincrotón ELETTRA en el laboratorio de Trieste (Italia), desde 2011.

Disfruta una Beca Avanzada del ERC en el Programa IDEAS de la Universidad de Udine.

Profesor Donner de Ciencias, Emérito en la Universidad de Princeton desde el 2008.

Prof Adjunto Distinguido de Biología en la Universidad de Temple.

Su recorrido docente e investigador es amplio y largo . A titulo de muestra resumimos el

itinerario desde

1960-1961: que fue Assist. Prof., Physics Dept., University of Genova, Genova, Italy.

1961-1964: Research Associate, Kamerlingh-Onnes Laboratory, University of Leiden, Leiden, The Netherlands;

1964-1968: Assist. Prof., Physics Dept., University of Genova, Genova, Italy;

1968-1971: Assoc. Prof., Physics Dept., University of Genova, Genova, Italy;

1974-1975: Acting Director, in its founding year, of the Guelph-Waterloo Centre for Graduate Work in Chemistry. ;

1977-1979: Professor of Solid State Physics, University of Trento, Italy;

1982-1985: Director of the Center for Molecular Beams and Laser Chemistry, University of Waterloo.(Canada);

1971-1986: Prof. of Chemistry and Physics Univ. Of Waterloo, Waterloo, Canada;

1987-2008: Donner Professor of Science at Princeton University Chemistry Department and Princeton Materials Institute;

2003-2009: Collaborator of ELETTRA, Sincrotrone Trieste S.C.p.A. Basovizza (Trieste), Italy;

2005-2009: Scientific Coordinator of LANADA the Laboratory for NANO Diagnostic, Drug Delivery and Analysis of CBM The Consortium for Biomolecular Medicine in Trieste (Italy);

2009: Senior Consultant to the Inter. Center for Science and High Technology of the United Nations Industrial Development Organization (ICS-UNIDO) responsible for the Nanotechnology and Nano Drug Delivery Group;

2003-2010: Professor of Biophysics at the Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA) Miramare (Trieste) Italy.

Su evolución científica queda patente en las temáticas objeto de su atención. La carrera científica de Giacinto Scoles ha barrido una, inusualmente, amplia temática durante un dilatado periodo de tiempo. Ha sostenido una filosofía general consistente en explotar las nuevas ideas físicas y la nueva instrumentación para resolver los problemas pendientes en Química y Ciencia de Materiales, así como en Biología y Medicina. Mucho antes de irrumpir la era de la Nanotecnología y la Nanociencia, puso énfasis en el comportamiento

de los nanosistemas y los nanomateriales. Queda patente en las cinco líneas de investigación en que se puede resumir su carrera científica de medio siglo :

1. Década de los 50: Espectroscopía de Masas.
2. Década de los 60: Propiedades de Transporte y Fuerzas intermoleculares.
3. Década de los 70: Fuerzas Intermoleculares. Scattering de haces moleculares cruzados.
4. 4.- Década de los 80: Cluster de Gases Nobles.
5. Década de los 90: Ciencias de Superficies. Cluster de Helio fluido.
6. Década de 2000: Manipulación de Biomoléculas. Interacción biomolecular a nanoescala
7. Década de 2010. Nanomedicina.

Esta brillante carrera investigadora le ha hecho acreedor de un gran número de reconocimientos y distinciones, que relatamos a continuación:

2013 Hershbach Prize for Dynamics of molecular collisions

2006 Benjamin Franklin Medal in Physics (with J.P.Toennies) from the Franklin Institute.

2006 Research Prize of the Chemistry Faculty of the University of Bochum

2003 Creativity Award from the NSF 2003-5

2004 Texas A&M University, Frontiers in Chemical Research Lecturer

2004 Moscowitz Lecturer at the University of Minnesota, October 2004

2003 Distinguished Visiting Professor, University of Florida, Gainesville.

2003 Earle K. Plyler Prize for Molecular Spectroscopy from the American Physical Society (with Kevin K. Lehmann).

2002 Peter Debye Award in Physical Chemistry from the American Chemical Society

2001 H. E. Gunning Lecturer, Dept. of Chem., University of Alberta

2000 Elected Foreign Member of The Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences

2000 Honorary Science Doctorate from the University of Waterloo

1999 Samuel M. McElvain Lecturer, University of Wisconsin–Madison
1997 Elected Fellow of The Royal Society (United Kingdom)
1996 Recipient of an Honorary Doctorate in Physics from the University of Genoa
1995 Recipient of a Senior Fellowship of the Alexander von Humboldt Foundation
1995 Recipient of the 1995 Lippincott Award of the Optical Society of America, the
Coblentz Society, and the Society for Applied Spectroscopy
1986 Senior Killam Fellowship.

Miembro de Comités de evaluación y de Comites de asesoramiento:

2011: Member of the evaluation committee for the EU Nano-medicine program of Veneto Nanotech.

2010: Member of the external evaluation committee for the University of Padova grants program.

2009: EPSERC committee for the review of chemical research in the UK; 2008-09: Molecular Sciences Institute of the University of Nijmegen in the Netherlands.

Since 2007: Committee of the Copernicus Prize (UNI Ferrara);

2006-09: Coordinator of the Nanobiology and Nanomedicine group of the CBM (Consorzio di Biomedicina Molecolare) in the Research Area of Trieste, Italy;

2006-09: “Istituto di Ricerche Scientifiche e Tecnologiche” of the Fondazione B. Kessler of Trento, Italy;

2005: Chemistry Department of the EPFL Lausanne;

2005: CIVR (Evaluation Committee for Nanoscience and Technology in Italy);

2005: CIVR (Evaluation Committee of Physics Research in Italy);

2003: Institute for Atomic and Mol. Science of the Academia Sinica in Taiwan;

2003: Committee of Visitors for the DOE program in Material Science;

1992-2002: Executive Committee of the Princeton-NSF-MRSEC;

1998-2000: Research Institute for Materials of the University of Nijmegen in The Netherlands;

1991-96: Executive Committee of Princeton Materials (Princeton N.J.);

1991: Member of the panel to review the DOE Environmental and Molecular Science Lab.

1990: Chair, Program Comm. of PMI;

1990: DOE visiting committee for the evaluation of scientific program of Brookhaven's Chem. Dept.;

1988-91: Experiments Evaluation Comm. at TRIUMF for muonium chemistry (Vancouver, Can);

1987: Evaluation Committee of the Chemistry Department of the University of British Columbia, Can.

Miembro del Editorial Board de:

Desde 2008 Editorial Board of Nanomedicine.

Langmuir (1999-01);

Can J. Chem. (1999-01);

Rev. of Modern Physics (1996-97);

Ann. Rev. Phys. Chem. (1992-97);

Chem. Phys. (1991-94);

J Chem. Phys. Letters (1988-90);.

Phys. Chem. (1984-89);

Miembro de Sociedades profesionales:

Fellow of the Optical Society of America , the American Physical Society.

Chair of Princeton Section of ACS in 1988 and of the Chem. Phys. Division of ACS in 1995.

1997 Elected Fellow of the Royal Society of London for Improving Natural Knowledge (U.K.)

2000 Elected Foreign Member of the Dutch Royal Academy of Arts and Sciences

Fue Chairman en 30 Congresos y algunos últimos más representativos son

2000: 10th Int. Conf. on Thin Films and Surfaces, Princeton, N.J.

2000: ACS Symposium on Cold Molecules, Washington, D.C.;

2001: 2nd ICTP Stig Lundqvist Conf. on the Advancing Frontiers in Condensed Matter Physics, Trieste (Italy);

2003: 3rd ICTP Stig Lundqvist Conf. on Advancing Frontiers of Condensed Matter Physics, Trieste (Italy);

2003: Symposium on Organic Thin Films March Meeting of the APS in Austin (Texas);

2004: Director of ICTP Spring College on Science at the Nanoscale, Trieste;

2006: ICTP College on Science at the Nanoscale (Beijing);

2007: first ICTP College on Nanoscience in Africa (Capetown);

2007: ICTP Spring College on Water;

2008: Hot Nanotopics (Portoroz) Slovenia;

2009: ICS-UNIDO Workshop on Nanotechnology and Orphan Diseases;

Ha sido invitado para presentaciones internacionales revisadas por pares en Conferencias o Escuelas Avanzadas: En torno a 40 grandes publicaciones Invitadas en Grandes Conferencias y unos 60 seminarios en los últimos 10 años. Entre estos se cuenta como más prestigioso la publicación del Simposio de la ACS celebrando el centenario de la Química Física en Estados Unidos, en Filadelfia, en Agosto de 2008 en el que la mitad de los intervinientes habían sido laureados con el Premio Nobel

Las últimas publicaciones invitadas son

2016 ERICE school of Nanoscale Biophysics

2014 Winter school on Nano and Biotechnology Sterzing (Sud Tyrol)

2010 Lintz WinterWorkshop, Lintz, Austria, February 2010

2009 2nd European Congress of Nanomedicine, Basel, April 2009

2009 Latemar Winter School, Vipiteno, January 2009.

2008 Congresso Nazionale di Nanomedicina, Genova, November 2008

2008 2008 Congresso Nazionale di Biotecnologie , Perugia, Sept. 2008

2008 ACS Symposium Celebrating 100 Years of Physical Chemistry, Philadelphia, August

2008 Hot Nanotopics 2009 Portoroz, Slovenia, May 2008

2008 International School of Biophysics Erice, Sicily, Italy, April 2008

2008 International Meeting on Statistical Mechanics, Taxco, Mexico Jan. 2008

2007 Nano College of the ICTP In Africa, Stellenbosch, Cape Town, Nov. 2007

2007 Catalyst Meeting of the APA Williamsburg MA July 2007

2007 Symposium for the 90th Birthday of J. B. Fenn Richmond V A June 2007

2007 Summer School in Mat. Science Zacatecas, mexico, June 2007

2007 INSTM Congress, Perugia June 2007

2007 International Symposium on Molecular Beams, Freiburg, Germany, May 2007

2006 Waterloo Chemical Physics Symposium 2006

2006 Miller Memorial Symposium, Chapel Hill October 2006.

2006 Workshop on Nanocontacts Princeton October 2006

2006 MOLEC XVI Trento , Italy September 2006.

2006 Patterns, Portoroz, Slovenia September 2006.

2006 Summer School on Molecular Medicine Duino Italy July 2006.

2006 ACS Atlanta March 2006.

2005 MRS Fall Meeting, Boston, December 2005

2005 Biologically Inspired Nanomaterials Workshop, Penn State, November 2005

2005 Biologically Inspired Nanomaterials Workshop, Penn State, November 2005

2005 SLONANO 2005, Ljubljana, October 2005

2005 Advanced Methods for Novel Materials, Trieste, September 2005
2005 Car-Parrinello Dynamics Symposium, Ascona, Switzerland, September 2005
2005 Gordon Conference on Dynamics at Interfaces, Andover, N.H., August 2005
2005 Gordon Conference on Dynamics at Interfaces, Andover, N.H., August 2005
2005 8th European Conference on Molecular Electronics, Bologna, July 2005
2005 International Symposium on Molecular Beams, Crete, May 2005
2005 Symposium on Chemical Dynamics, Bielefeld, May 2005
2005 BIONOVA , Padova, Italy, april 2005
2005 ACS Meeting, San Diego, Mach 2005
2005 Winter meeting of LENS in Manterndorf (Austria), February 2005

Ha gestionado gran cantidad de proyectos y, por tanto, de recursos.

Giacinto Scoles ha tenido financiación para un proyecto avanzado ERC subvención (2011, MONALISA QUIDPROQUO, MOlecular NAnotechnology for Life Science Applications:

QUantitative Interactomics for Diagnostics, PROteomics and QUantitative

Oncology) con casi 3M€ durante 5 años para un ambicioso proyecto de investigación colaborativa. El foco y objetivo de este trabajo de investigación es introducir los dispositivos novedosos y los protocolos (basados en fluidos micro/nano y en la respuesta nano-mecánica de las nanoestructuras moleculares, para llevar a cabo precisas y cuantitativas medidas a bajo costo y de gran extensión lograr relevantes diagnosticos predeterminados, en subconjuntos del proteoma obtenido de muy pequeñas muestras, producidas por un úmero de células muy pequeño con capacidad potencial de medir sus interacciones interatómicas. Por medio de estas medidas se espera obtener nuevos efectos en el diagnóstico cuantitativo y control de enfermedades.

El Prof. Scoles es miembro de un proyecto italiano, recientemente financiado por AIRC (Italian Association for Cancer Research), cuyo objetivo es generar una innovadora nanotecnología basada en la introducción de una plataforma para llevar a cabo en tiempo

real, altamente sensible y económica cuantificación de biomarcadores del cáncer circulando con estimación del riesgo. El proyecto se titula "Aplicación de Nanotecnología avanzada en el desarrollo de Herramientas de diagnóstico del cáncer innovadoras. Con este proyecto, Scoles introducirá nuevas estrategias para mejorar la sensibilidad y especificidad del reconocimiento proeterna-proteína (tal como antígeno/anticuerpo) en todos los sistemas de diagnóstico adoptados por el resto del equipo.

Durante su estancia en Princeton, el Prof. Scoles, ha disfrutado de tres financiaciones de importancia: una procedente de la NSF, otra de DOi y una de AF OSR con un montante total de un millón de dólares por año, entre 1993 y 2003. Además, fue uno de los principales IP que obtuvo de la NSF la subvención original MRSEC (15 M\$ durante 5 años).

En Italia, el Prof. Scoles contó con 100.000 euros de ELETTRA para montar el equipo SENIL, operando con un presupuesto de 30.000 euros cada año del SISSA y ELETTRA. Finalmente, SENIL también aportó del Instituto Italiano de Tecnología, en torno a 50.000 euros por año entre 2006 y 2010. Durante los últimos tres años en el CBM ha administrado dos grandes subvenciones: una del CIPE, proveniente del Ministerio Italiano de Investigación, por un montante de 2 millones de euros durante 4 años para financiar el trabajo del Dr. Krol en el CBM. Esta subvención la obtuvo, originalmente, el prof. E.Di Fabrizio, antes de trasladarse a la Universidad de Catanzaro. Para finalizar, entre 2006 y 2009 el Prof. Scoles también administró una subvención de grupo proveniente de la Comisión Europea, con 2 Meuros para infraestructura nanotecnológica (BINASP)

Dirección de trabajos a estudiantes.

En su dilatada carrera profesional, el Prof. Scoles ha supervisado más de 80 Tesis doctorales. De ellas, más de 40 han accedido a la carrera académica, como profesores: 20 en la academia, propiamente dicho, 10 en trabajos equivalentes y el resto en laboratorios de investigación industriales. Uno de ellos es Rector (Presidente) de Universidad, otro es VP de investigación en una Universidad importante y otro Director Científico de un servicio de Síncrotrón; otros 3 son directores de laboratorios de investigación de tamaño medio-grande. En la actualidad el Prof. Scoles, tutela 6 estudiantes de grado, 2 en la Universidad de Udine, en la Facultad de Medicina y 4 en el programa de nanotecnología en la Universidad de Trieste en un programa interdisciplinar

único que permite a los profesores de otras Instituciones supervisar las Tesis de estudiantes de la Universidad de Trieste.

Artículos publicados

El Prof. Scoles ha publicado tres libros, varios comentarios científicos y revisiones y por encima de los 260 artículos en revistas con referee, de los cuales 80 han visto la luz en los últimos 10 años. Publicó su primer artículo en 1960 y ha continuado publicando una media de 5 artículos por año. En los últimos nueve años ha publicado una media de 6 artículos por año. Su productividad científica es extraordinaria e inusualmente estable.

Ha alcanzado un índice h de 73 con un número de citacione global de 19.000.

El Profesor Scoles ha estudiando durante más de cuarenta años los problemas concernientes a las principales áreas de la Dinámica Química y Ciencia de Materiales. Ha mantenido una filosofía general de explotar las nuevas ideas físicas y la instrumentación nueva para resolver problemas emergentes en Química y Ciencia de materiales. La unificación la entiende como necesaria relacionada con la utilización de un conocimiento preciso de las fuerzas intermoleculares. Mucho antes de que se pusiera de moda la Nanotecnología y la Nanociencia, puso el énfasis en el comportamiento de los nanosistemas y materiales, por ej. clusters, películas orgánicas finas y estudio de moléculas aisladas. Pra los clusters, sus estudios culminaron a finales de los noventa con la invención de la espectroscopía de “matrices” de nanogotas de helio superfluido. En Ciencia de Materiales, después de haber sido pionero en el uso de la dispersión de haces atómicos difractados para el estudio de sobrecapas orgánicas, su trabajo culminó con la resolución de la estructura de la interfase enterrada en monocapas de alcanotioles, autoensamblada en la cara (111) de oro. Por último, pero no menor, la colaboración durante unos 20 años con el profesor K.K. Lehmann, permitió estudiar los detalles finos de la relajación de energía, relativa a moléculas grandes aisladas y los tópicos relacionados con la ergodicidad y la cuántica, frente al caos clásico

Durante los últimos diez años el Prof. Scoles ha desplazado el centro de su actividad científica hacia cuestiones importantes y de interés que emergen ahora en el campo de la Biología y la Medicina. Trata de establecer el puente entre estas áreas empleando herramientas y métodos propios de las Nanociencias y la Nanotecnología, sin perder de vista la necesidad de un tratamiento cuantitativo y el empleo de la teoría y simulación

molecular, de forma que la contribución podría distinguirse de aquélla, igualmente importante, pero de naturaleza menos general que la que se puede obtener mediante el empleo de métodos clásicos de la Biología molecular. El foco y el objetivo de su investigación es que es probable que llegue a ser cuantitativa, con muy alto rendimiento, en los próximos pocos años, la medida de las proteínas y sus interacciones interatómicas en muestras provenientes de un número muy pequeño de células o incluso en células singulares, únicas. Por medio de este tipo de medidas espera lograr nuevos efectos en el diagnóstico cuantitativo y control de enfermedades.

A pesar de la amplia inversión de dinero vertida durante décadas en la investigación y desarrollo del cáncer, éste sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y se supone que su porcentaje aumentará casi al doble en las próximas dos décadas. Hay muchos aspectos del cáncer, incluyendo su complejidad, diversidad y naturaleza dinámica, que requieren un cambio radical en la forma en que abordamos su estudio y tratamiento. Por ejemplo, el perfil genético de los tumores afecta la reacción del tumor en el paciente, mientras que el microambiente tumoral desempeña un papel crítico en el desarrollo, progresión y control del tumor. Debido a la heterogeneidad intra-tumoral, las células cancerosas extraídas de un mismo tumor del paciente pueden ser genéticamente heterogéneas. Las interacciones inmunes del tumor con el ambiente extracelular huésped influyen en el resultado de la enfermedad, alterando el equilibrio de las respuestas supresivas frente a las cito-tóxicas en la vecindad del tumor. Además, las biopsias, a menudo, sufren del error de muestreo e, incluso, el muestreo de tumores de algunos tipos de cáncer sigue siendo difícil, quedando una cantidad insuficiente de tejido para las pruebas genéticas. Teniendo en cuenta la alta heterogeneidad tumoral de los individuos pacientes, cada vez más se reconoce que una estrategia personalizada de la medicina ayudaría a identificar el régimen óptimo de tratamiento para un individuo paciente, calibrado en su "signature" específica de cáncer, reduciendo la toxicidad del sobre-tratamiento y aumentando la eficacia de la terapia. Sin embargo, con el fin de lograr enfoques personalizados, se necesitan con urgencia nuevos enfoques capaces de mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer a través de su detección anticipada, un control (monitorización) mejor de la terapia, el desarrollo de medicamentos nuevos y la planificación racional del tratamiento. Uno de los desafíos de la medicina personalizada está relacionado con la "biopsia líquida", es decir, la extracción de células tumorales circulantes (CTC) y el ADN tumoral circulante (ADNcc) de la sangre periférica, que se

espera revolucione la forma en la que la cura del cáncer funciona hoy en día, proporcionando un acceso fácil y repetible al material biológico tumoral y, en consecuencia, a la información sobre el estado de la enfermedad, el pronóstico y la quimio-sensibilidad contenidos en el mismo. Por otra parte, también debido a la transición epitelial a mesenquimal, actualmente no se sabe mucho sobre cómo la sangre periférica toma muestras del material del tumor, lo que añade urgencia al tipo de estudio anteriormente discutido. Otro desafío de la medicina personalizada está representado por la realización de modelos adecuados de tumores "in vitro" capaces de predecir la respuesta a agentes quimio-terapéuticos específicos para cada paciente. El profesor Scole nos ha presentado hoy un nuevo método para reconocer, contar, clasificar y analizar las CTC que han desarrollado en sus laboratorios. El método está patentado y hasta ha construido una pequeña "Compañía" para comercializar una versión "low cost" del aparato que puede ser utilizado para tomar las medidas.

Todo es el resultado, como ha quedado bien patente, de esfuerzo, dedicación y la sabiduría que da el conocimiento acumulado. Hace poco me contaba que Canadá ha recogido en la Constitución, nada menos, que nadie puede verse jubilado si el no lo decide. La sabiduría para ser capaces de identificar donde está el conocimiento acumulado, como podemos apreciar, es objeto de atención en otras partes, que no en nuestras latitudes.

La sabiduría acumulada por el Prof. Scoles va más allá de la aportación científica. Es un científico honorable.

Así es que, el Profesor Scoles hace un planteamiento amplio tanto para los colegas como para los estudiantes, patentes en estos enunciados:

Lo primero es ¡Cámbialo!

Queriendo significar que todos y cada uno de los cambios de la técnica en cualquier campo o incluso del emplazamiento de trabajo, que a veces la vida nos impone, debería ser bienvenido, dado que, pese a que no podamos apreciarlo, cuando se da, pronto aprendemos que CAMBIO estuvo junto a las razones del éxito de un experimento, aplicación o cualquier cosa que hayamos hecho en ese nuevo campo o abriendo una nueva vía o, finalmente en un nuevo lugar.

La segunda recomendación es ¡COLABORA!

La vida transcurre rápida, el cuerpo de los datos (buenos y malos) que se producen en el momento presente y, finalmente, la complejidad de los problemas de interés, crecen todos tan rápido, que no es de esperar que un individuo sólo albergue el conocimiento necesario para diseñar un experimento clave en la Ciencia Moderna. Por tanto, si hacemos una excepción de la auténtica suerte y de la genialidad, vemos que el futuro científico brillará, principalmente, debido a aquéllos de entre nosotros que disfruten hablando con sus colegas y aquellos que tienen habilidades de comunicación para hacerlo sencillo y claro.

Termino con una referencia a Confucio, muy del gusto de nuestro querido nuevo académico correspondiente que a partir de este instante honra a la Academia de Ciencias de la Región de Murcia, Jacinto Scoles, que sirve como compendio de agradecimiento por su dedicación a la Ciencia durante tanto tiempo y con tanto acierto.

Confucio: "La vida es, realmente, simple, pero insistimos en complicarla."