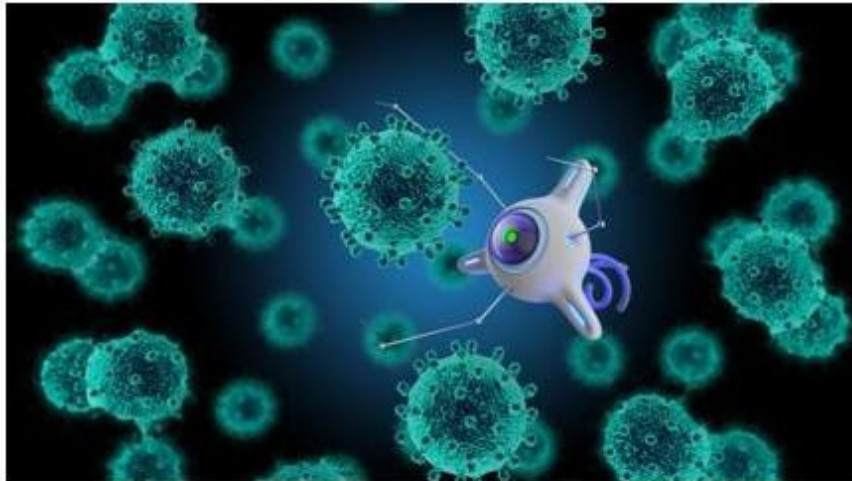


LA NANOMEDICINA COM A NANOALTERNATIVA

TREBALL DE RECERCA



(Imatge 1): Prototip d'un nanobot (imatge fantàstica)

Pseudònim de l'institut: IESFC

Realitzar per: Misaac (Pseudònim)

Amb la col·laboració del Parc Científic de Barcelona (PCB), Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC) Teresa Moretó foundation (TMF), laboratoris SYNLAB i Whole Genix S.L.

ÍNDIX

1.- INTRODUCCIÓ	3
2.- MARC TEÒRIC	
2.1. Introducció a la medicina actual.....	4
2.2. Introducció a la nanomedicina... ..	5
2.3. La nanomedicina	5
2.3.1. Els nanobots	
2.3.1.1. Els fàrmacs intel·ligents	
2.3.2. Transport i alliberació de fàrmacs	
2.3.3. Els biosensors	
2.4. Aplicacions de la nanomedicina	9
2.5. Leucèmia Mieloide Aguda (LMA.....	11
2.6. Diagnòstic amb medicina actual.....	11
2.7. Tractament amb medicina actual.....	14
2.8. Possible diagnòstic amb nanomedicina.....	18
2.9. Possible tractament amb la nanomedicina	19
3.- MARC PRÀCTIC	
3.1. Objectiu i Procediment.....	20
3.2. Extracció de l'ADN	
3.2.1. Creació de llibreries	
3.2.2. Quantificació de l'ADN	
3.2.3. Dilució	
3.2.4. Creació d'oligos híbrids	
3.2.5. Elongació i lligament d'oligos	
3.2.6. Amplificació de llibreries	
3.2.6.1. PCR	
3.2.7. Neteja de llibreries	
3.2.8. Finalització llibreries	
3.3. Seqüenciació	
3.4. Pràctica bioinformàtica.....	24
3.5. Pràctica d'encapsulació	27
3.5.1. L'encapsulació	
3.5.2. Objectius	
3.5.3. Materia	
3.5.4. Procediment	
3.5.5. Conclusions	
4.- CONCLUSIONS FINALS.....	31
5.- AGRAÏMENTS	31
6.- WEBGRAFIA	31
5.2. Banc d'imatges	32

7.- ANNEXOS	34
7.1. Mapa conceptual del treball de recerca...	34
7.2. Mapa conceptual de l'extracció i seqüenciació.....	35
7.3. Article (de ABC salut).	36
7.4. Entrevista.....	38
7.5. Material multimedia... ..	40

1. - INTRODUCCIÓ

Ens proposem exposar el següent tema: La nanomedicina com a nanoalternativa. El nostre objectiu és investigar si la tecnologia aplicada a l'àmbit mèdic, com la nanomedicina, serà una bona opció a l'hora de substituir la medicina tradicional, és a dir, la que s'aplica avui dia. En aquest treball volem trobar respostes a preguntes que ens hem fet, com:

- **La nanomedicina pot ser una alternativa?**

- **Com funciona la nanomedicina i en què consisteix?**

Referent a la pregunta principal, la nostra hipòtesis és que la nanomedicina serà, en efecte, una alternativa. És més, creiem que la nanomedicina serà la millor alternativa que hi haurà en el camp de la medicina i que poc a poc, amb els avenços tecnològics, s'anirà implementant cada vegada més en la medicina. Per això en aquest treball l'objectiu principal és la comparació entre les dues tècniques (la nanomedicina i la medicina tradicional) per poder afirmar o desmentir la nostra hipòtesis amb seguretat.

D'entrada, podem pensar que en tractar-se d'una nova tecnologia i del que possiblement serà el futur de la medicina, no ens hauríem de plantejar si serà una nova alternativa, i això és el que volem indagar en aquest treball, no perquè formi part de les noves tecnologies, hagi d'aportar resultats únicament positius, sinó que nosaltres el que volem exposar, és un punt de vista imparcial i exclusivament objectiu entre els dos mètodes. Per poder dur-lo a terme, ens basarem en una patologia que serà la leucèmia mieloide aguda. El fet d'aportar aquesta patologia al projecte ha sigut perquè d'aquesta manera podem observar més detingudament, com es realitza el diagnòstic i el possible tractament, la qual cosa ens resultarà més fàcil a l'hora de comparar-les. Un dels principals inconvenients als quals ens enfrontem en aquest projecte és el fet que la nanomedicina encara és un concepte realment nou, avui dia, encara que s'ha investigat aprofundidament al llarg d'aquest any no s'ha arribat a dur a terme a pacients encara, és per això que les úniques proves i resultats que tenim són hipotètics, teòrics i d'experiments molt satisfactoris que s'han realitzat amb animals.

El treball constarà d'una part teòrica i d'una part pràctica. En la part teòrica parlarem de la nanomedicina com a terme general (de què es tracta, com funciona, perquè s'utilitza), i de la medicina actual. També per a poder aprofundir molt més, i per extreure resultats i així fer una comparació més exhaustiva, aplicarem la nanomedicina a una patologia específica per a poder treure els resultats que s'apropin més a la realitat.

Hem volgut estructurar el treball amb un ordre cronològic perquè resultés molt més fàcil d'entendre i d'ordenar les idees, així que hem decidit que començarem explicant que es tracta la medicina tradicional, i després passarem a la nanomedicina, també hem volgut donar molta més importància a la nanomedicina, ja que és el tema central de la nostra tesi, és per això que a l'hora d'explicar i redactar ens esplaiarem i aprofundirem més en aquest sector i la medicina actual ho farem d'una manera més general, sense entrar en tant detall, perquè només volem l'utilitzarem per donar context.

La part pràctica contarà de certs experiments que ens han semblat prou interessants per a observar amb més deteniment com funciona l'àmbit mèdic. Les pràctiques les realitzarem a diferents llocs com: els laboratoris de l'institut, les instal·lacions de la fundació Teresa Moretó, i a l'IBEC (Institute for Bioengineering of Catalonia). En la part pràctica s'explicarà detalladament com les hem realitzat, perquè les hem realitzat i tota la informació que sigui necessària amb tota sèrie de detalls.

Finalment, la raó que ens ha portat a escollir aquest tema i investigar aquest tipus de medicina, va ser únicament i principalment perquè els dos sentim devoció tant pel món de la recerca i investigació mèdica i de la tecnologia. Els dos formem part de l'itinerari de tecnologia, el fet de poder fusionar-los va ser una idea perfecte. A l'hora d'escollir la nanomedicina, és perquè ens sembla que és una tècnica que s'apropa bastant al que serà la medicina del futur i ens ha semblat un tema molt interessant a investigar

per la importància que té avui dia. A més tots dos ens voldríem formar professionalment, i al fer el treball de recerca d'això ens dóna l'oportunitat d'endinsar-nos una mica en aquest món i realment descobrir si en un futur ens podem dedicar a això.

2. - MARC TEÒRIC

2.1. - INTRODUCCIÓ A LA MEDICINA ACTUAL

A l'hora d'explicar, o fer qualsevol tesi sobre medicina, hem de fer una distinció entre el diagnòstic i el tractament. Aquestes dues fases són molt importants pel que fa al sector mèdic.

Les diferències que hi ha entre elles són de veritable importància, ja que per a realitzar el diagnòstic i per curar aquella malaltia amb la que malauradament el pacient hi convisqui,

s'utilitzen diferents mètodes i tècniques, però paradoxalment, poder trobar el tractament depèn del diagnòstic que s'hagi fet, sense diagnòstic no hi pot haver tractament.



Imatges 2.2.1-1 Estructura de l'ADN

La medicina actual, és a dir, la que és utilitzada pels metges avui dia, la podem trobar als hospitals o clíniques

més properes. Per a fer un contrast més efectiu amb nanomedicina podem dir de certa manera que la medicina actual és més manual, és a dir, els metges, infermers, etc. Encara són la part més important d'aquest sector, sí que és veritat que hi ha molta tecnologia aplicada, ho podem veure reflectit en totes les màquines i aparells que hi ha en els hospitals i que són utilitzats pel personal mèdic. Però aquestes màquines, com per exemple: el TAC, unitats electroquirúrgiques, màquina de ECG, esterilitzadors, etc. Que proporcionen ajuda mèdica, sense cap tipus de metge o infermer que les controli, i que sàpiguen amb certesa com utilitzar-les, no tindrien la gran utilitat que tenen ara.

El diagnòstic és el mètode pel qual s'identifica la malaltia, és per això que és de veritable importància, i sense aquest procediment no seria possible el tractament. Ara bé, per diagnosticar qualsevol malaltia avui dia s'utilitza diferents mètodes. Dins del diagnòstic hi ha diferents fases, la primera fase parteix d'una base molt més general, que el mateix metge pot realitzar, fent algunes preguntes rutinàries o fer una petita exploració. Depèn de la malaltia que estiguem tractant podem passar a una fase d'aprofundiment on, ara sí, el metge necessita diferents tipus d'aparells i/o maquinària especialitzada per poder fer un diagnòstic molt més efectiu.

El tractament és l'altra part important d'aquest sector; la medicina actual depèn molt de la malaltia que es vulgui tractar, ja que no existeix cap tractament universal, sinó que depèn de la malaltia s'utilitzarà diferents fàrmacs i tècniques per poder curar-la o alleujament d'aquesta.

Existeixen molts tipus de tractaments des d'una cirurgia fins a una quimioteràpia, però tots tenen en comú que són receptats a partir del que el responsable en qüestió, és a dir el metge. Després de diagnosticar la malaltia, i d'estudiar-la és qui recepta i indica quin fàrmac o quin tipus de tractament ha de seguir el pacient.

2.2. - INTRODUCCIÓ A LA NANOMEDICINA

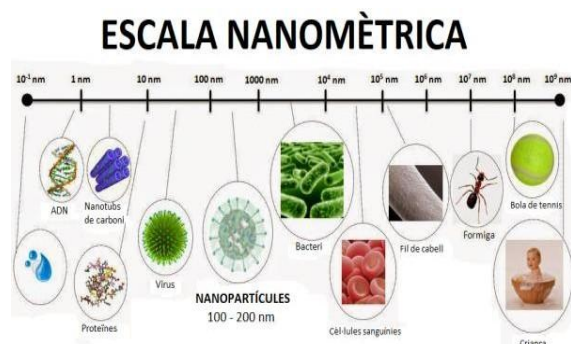
Ens endinsem en un nou món, quan parlem de la nanomedicina, parlem d'innovació, parlem de desenvolupament de millora, és a dir, parlem de futur.

La **nanomedicina** és l'aplicació tecnològica al món de la medicina a escala molecular, és a dir, actua en una escala molt més petita que l'actual i a l'hora de complir les funcions que hauria de fer qualsevol fàrmac actual receptat per un metge, aquest tipus de medicina ho fa d'una manera innovadora i molt més eficaç i sense córrer el risc d'exposar al pacient a tants efectes secundaris.

Com ja hem explicat en l'apartat anterior sobre la diferència del diagnòstic i el tractament del pacient, això s'aplica a qualsevol tipus de medicina, i la nanomedicina no és una excepció. Una de les millores que aportarà serà a l'hora de diagnosticar la malaltia, anomenada **nanodiagnòstic**, el que es pretén és detectar la malaltia quan estigui molt poc avançada, que a la vegada és un dels objectius principals de la nanomedicina. Sense entrar molt en detall, ja que tot això s'explica molt detalladament més endavant, aquestes noves formes de diagnòstic s'aconseguiran a partir d'unes **nanopartícules**, també s'implementarà l'**informe bioinformàtic**, el qual ens dirà amb molta exactitud quin fàrmac serà l'idoni per a combatre la malaltia.

Si deixem enrere el diagnòstic i comencem a parlar del tractament que ofereix aquesta nova tecnologia. El que proporcionaria la nanomedicina per a poder ser més eficaços que les tècniques utilitzades recentment, seria la fabricació d'uns petits robots, anomenats **nanobots** de mida molecular, que viatjarien, en aquest cas amb el fàrmac corresponent, a la part afectada del cos humà.

La nanomedicina no ha sigut encara posada en marxa en l'àmbit mèdic, encara està passant per la part de proves, com ja ha sigut esmentat a la introducció d'aquesta recerca. Sí que s'han fet proves a éssers vius, un exemple és el ratolí, i els resultats han sigut molt positius, però encara no ha sigut testat en persones. És per això que totes aquestes proves i tècniques tant de diagnòstic com de tractament encara són hipotètiques, i només se sustenten en la informació teòrica d'estudis que s'han realitzat.



(imatge 2.2.1.-1) Escala nanomètrica

2.3. - LA NANOMEDICINA

La nanomedicina, com hem dit anteriorment és el futur de tota medicina. Cal remarcar que aquest tipus de medicina no es troba finalitzada, sinó que encara està en fase proves en animals i, en no gaire temps, es començarà a utilitzar en humans per finalitzar les proves. Actualment és on la majoria d'investigadors se centren per trobar cures que, avui dia, amb la medicina tradicional els hi és impossible. La

nanomedicina té la finalitat de trobar nous mètodes de diagnòstic i tractament aplicant-se al nivell nanomolecular ajudant-se, amb l'aplicació de l'àmbit nanotecnològic, és a dir, utilitzant materials a escala nanomètrica¹ amb la finalitat de crear un nano-robot, més conegut com a nanobot. Avui dia comporta alguns problemes essencials l'ús d'aquesta medicina com ho són la compressió dels nivells de toxicitat i l'impacte ambiental de materials a nanoescala.

2.3.1.- ELS NANOBOTS

Els nanobots són la base de la nanomedicina. Aquests estan formats per components a escala nanomètrica, ja que la seva funció primordial és ser introduïts dins del cos humà per lluitar contra les malalties de forma innovadora.

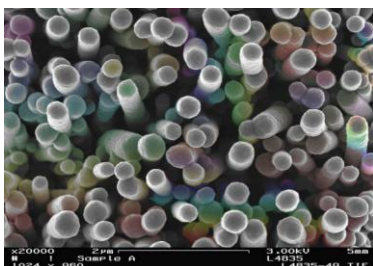
Els nano-robots un cop siguin introduïts al cos humà poden tenir diferents funcions, les quals poden ser:

- **Nanodiagnòstic d'una malaltia:** Amb la finalitat de trobar malalties en els seus punts més inicials, els nanodispositius que es troben en pràctica animal són partícules les quals cercarien dins l'organisme possibles malalties o tumors, i un cop localitzat aquest, es quedarien al voltant emetent una llum (diferent per a cada tumor/malaltia que es pugui trobar) amb una amplada d'ona determinada perquè després, amb un altre estri mèdic, es pugui localitzar on són les nanopartícules i veure quin color de llum emeten per saber quina malaltia/tumor té el pacient.

Per exemple, s'està experimentant l'ús de nanopartícules d'or pel diagnòstic de grip. Aquestes s'adherien directament al virus fent que es dispersés la llum. Aquesta dispersió podria ser detectada amb aparells electrònics, aconseguint així el diagnòstic d'una malaltia infecciosa com ho és la grip en uns pocs minuts. Altres nanopartícules que es tenen en compte, ja que són fàcils de visualitzar i detectar són les d'òxid de ferro, ja que amb una ressonància magnètica ja sabrien detectar on és la malaltia; o també amb nanocristalls els quals emetin fluorescència.

Actualment alguns estudis es basen en nanosistemes d'imatge, és a dir, sistemes a nivell nanomètric que portin una càmera incorporada i, que a la vegada, gravi i es reproduïxi a temps real; també la cerca de biosensors és el centre de molts estudis, ja que aquestes dues alternatives nanomèdiques no utilitzarien marcadors fluorescents o radioactius pel pacient, a més els dos detectarien amb molta sensibilitat i precisió els agents biològics i químics.

- **Nanoreestructuració:** aquesta encara es troba en fase de creació i sembla que encara queda una mica lluny de trobar-ho en ús mèdic diàriament. La nanoreestructuració és l'ús dels nanobots per tal de reestructurar o reparar teixits o ossos.



(Imatge 2.3.1.1-1) Nanotub de carboni

¹ Un nanòmetre és una milionèsima part d'un mil·límetre

Per aconseguir-ho és necessari l'ús de nanobots creats específicament per dur a terme aquesta acció, ja que aquests tindrien la funció de quedar-se adherits en la part trencada, fisurada o desgastada entre altres per tal d'optimitzar la reestructuració de la part del cos danyada.

Com ja hem dit anteriorment la **nanoreestructuració** com moltes altres funcions dels nanobots són pràcticament hipòtesis i, per tant, no hi ha una única solució a totes aquestes preguntes. Pel que fa al funcionament de la reestructuració muscular i/o òssia es desconeix una resposta exacta, però s'està treballant en què els nanobots que es trobin adherits a la part afectada del cos tinguin una altra funció com la de pont entre dues parts d'un os trencat amb la finalitat que aquest se soldi de la millor manera possible i de forma més ràpida, creant així una menys possibilitats de trencaments o fissures en la mateixa part posteriorment.

2.3.1.1. - ELS FÀRMACS INTEL·LIGENTS

Finalment, per concloure el tema amb els nanobots, a continuació parlarem dels fàrmacs intel·ligents, un tipus de fàrmacs els quals ells mateixos tenen la funció de fer un nanodiagnostic entre altres.

Els fàrmacs intel·ligents són el que es té com a principal idea de nanomedicina, una de les idees més innovadores i més atractives en el món de la ciència, però, malauradament encara està en procés de creació, ja que com direm més endavant, hi ha dispositius els quals aquests nanobots haurien de portar i que actualment no es troben disponibles ni inventats.

Aquests nanobots portarien un fàrmac a l'interior seu (aquest variaria depenent de la malaltia del pacient, òbviament). Un cop hagin sigut introduïts al cos del pacient, ja sigui mitjançant una punció o bé per via nasal, aquests s'han de dirigir a la zona afectada (la qual serà diferent inclús en una mateixa malaltia en diferents pacients). Un cop els nano-robots hagin fet el recorregut adient i es trobin davant de la zona afectada del pacient per una malaltia, entra en acció una altra de les funcions d'aquest robot, han d'administrar el fàrmac sobre la zona infectada. Per fer-ho, la quantitat de fàrmac administrat sobre la malaltia variarà depenent de la fase en la qual es trobi la patologia, la gravetat d'aquesta i la quantitat que hagi afectat. El transport de fàrmacs és una de les parts primordials de la medicina intel·ligent, entre altres coses perquè aporta molts avantatges, algun d'ells són:

- Si s'utilitzen nanopartícules, aquestes es poden tancar i obrir-se només en el moment i lloc adient, a part que dóna la possibilitat de transportar més d'un fàrmac a la vegada.
- Una única nanopartícula pot tenir més d'un lligant, fent així que la partícula es pugui adherir a varies cèl·lules.
- Un dels més importants és que en portar la nanopartícula amb el fàrmac emmagatzemat, aquesta pot travessar diferents barreres biològiques sense cap mena de problema.

A tot això hem d'afegir que els fàrmacs intel·ligents només actuen sobre la zona afectada i només administren la quantitat de fàrmac necessari, i això fa que es disminueixi notablement la possibilitat d'efectes secundaris pràcticament a zero. També, és molt útil l'ús d'aquests fàrmacs, ja que en actuar únicament a la zona afectada s'optimitza el procés que fa el fàrmac i, per tant, el pacient tornarà a trobar-se sense aquesta malaltia en un període de temps bastant més curt.

A continuació parlarem d'algunes parts necessàries les quals haurien de portar aquests fàrmacs intel·ligents i, en cas que no s'hagin aconseguit crear, la principal idea amb la qual s'està treballant i la més òptima.

2.3.2.- TRANSPORT I ALLIBERACIÓ DE FÀRMACS

Per dur a terme la funció de transport i alliberació del fàrmac és indispensable una zona capaç d'emmagatzemar el fàrmac. Per aquesta acció es troben diverses possibilitats, l'encapçalament mitjançant formes orgàniques i inorgàniques.

Orgàniques:

- **La micel·la** és un conjunt de molècules les quals formen una capa que envolten una suspensió col·loidal, d'aquesta forma és podria aconseguir inserir el fàrmac creant una dispersió col·loidal per tal de transportar-la dins de l'organisme.

- **Un liposoma** és una vesícula² amb forma d'esfera. Aquest consta d'un nucli de medi aquós protegit per dues capes de lípids. Es podria utilitzar pel transport i alliberació de fàrmacs sempre que el fàrmac es trobi en dissolució aquosa.

Inorgàniques:

- **La silicona porosa** és una de les més importants per només un parell de característiques, les quals són indispensables; aquestes són: és biocompatible i, per tant, no comporta cap perill de toxicitat per al pacient. I l'altra característica és que té una alta resistència als productes químics en general.

- **La sílice mesoporosa**, o també coneguda com MSN és una nanopartícula basada en SiO₂ (sílice) amb porositats bastant regulars que varien entre 2 i 50 nanòmetres. La MSN és una eina molt útil pel transport de fàrmacs, ja que a part de poder alliberar controladament el o els fàrmacs, és fàcil de monitoritzar un cop introduïda al cos.

- **El nanotub de carboni** també és una de les possibles alternatives pel transport i alliberació de fàrmacs. El nanotub té la particularitat que es possible variar el grau d'enrotllament del tub, les porositats que presenta poden variar de mida, així doncs es pot variar més fàcilment la quantitat de fàrmac alliberat, etc. Aquest nanotub també presenta propietats elèctriques, ja que és conductor, per tant, es podria utilitzar per rebre impulsos elèctrics els quals facin que s'alliberin els fàrmacs o que és variï el grau d'enrotllament del tub.

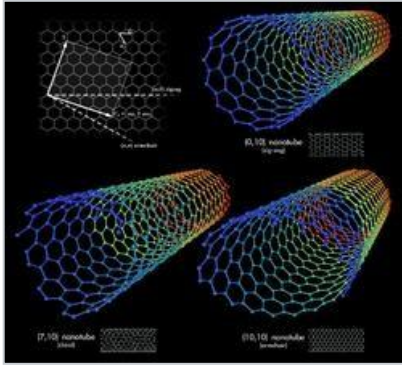
2.3.3. - BIOSENSORS

Els biosensors són la part més important del nanobot, ja que és el que el guiarà fins a la part afectada del pacient. Però, també és la que més problemes comporta a l'hora de crear-la i fabricar-la, és per això que encara no s'ha trobat cap manera de crear un biosensor tan diminut que funcioni per sí sol dins l'organisme. Les úniques alternatives que deixen avui dia perquè segueixi funcionant és una punció prèvia a la inserció del nanobot dins del cos del pacient.

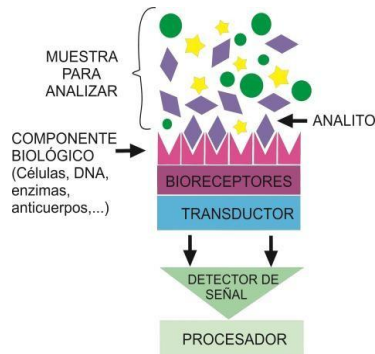
Amb això ens referim al fet que primerament s'hi haurien d'introduir altres nanopartícules (com la d'or per a la febre) i posteriorment programar el nanobot perquè cerqui aquesta partícula dins l'organisme, així doncs, acabaria arribant a la zona infectada del pacient. No obstant això, encara no es veu com una solució donat la radiació que algunes partícules poden tenir. A més a més, s'haurien de crear diferents nanobots per a diferents patologies. Si s'aconseguís crear un biosensor a escala nanomètrica el qual notés irregularitats dins del cos només faria falta canviar el fàrmac que aquest hauria de transportar i alliberar.

² Un orgànu com una càpsula, petit i tancat en el qual es poden guardar diferents coses, principalment emmagatzema i transporta residus de cèl·lules

Per finalitzar amb l'apartat de nanomedicina una altra de les coses molt important i que no s'han de passar per inadvertides és que no tot el que comporta la nanomedicina és positiu, també té coses negatives, com per exemple que donat al seu alt cost de creació i investigació, els primers anys aquesta medicina només podrà ser utilitzada per aquells els quals tinguin diners per pagar-la, i no serà gaire barata. També ens hem de fixar que actualment encara queden anys d'investigació i proves per dur a terme aquesta nova medicina, així que fins a un futur mitjanament pròxim no la veurem en el nostre dia a dia. Per finalitzar, però no menys important, cal no oblidar que com totes les medicines (encara que amb els fàrmacs intel·ligents menys) no són adequades per al cos i que poden portar alguns efectes secundaris i altres desavantatges.



(Imatge 2.3.3-1)
Estructura d'un biosensor



(Imatge 2.3.3-2)
Procés de funcionament d'un biosensor

2.4. - APLICACIONES DE LA NANOMEDICINA

La nanomedicina com ja s'ha esmentat abans en la introducció, és una ciència nova, que encara està en un procés de descobriment de tot el potencial que pot aportar a la medicina.

Encara que s'ha d'estudiar molt més, avui dia gràcies a les recerques que s'han fet, sabem algunes de les aplicacions més importants que té.

Per començar hem de remarcar que les aplicacions que s'esmentaran en aquest apartat estaran relacionades amb el càncer, és a dir, les utilitats que té la nanomedicina en aquesta malaltia, al final de l'apartat també explicarem més detalladament altres aplicacions que no tenen per què estar relacionades amb el càncer, ja que aquesta nova tecnologia té moltíssimes aplicacions.

A l'hora d'explicar les aplicacions que pot tenir la nanomedicina primer les dividirem en dos grups, el primer grup serà aplicacions relacionades amb el **diagnòstic**, i el segon relacionat amb la **teràpia**.

L'aplicació del diagnòstic, s'anomena **nanodiagnòstic**, la seva funció és detectar el **càncer** o el **tumor**, de qualsevol malaltia, en la seva fase inicial, perquè sigui molt més fàcil, ràpid i eficaç a l'hora d'aplicar el tractament i que aquest sigui molt més efectiu.

Els nanodispositius encarregats d'efectuar el nanodiagnòstic, eren les nanopartícules o els nanobots, aquests tenen una propietat que serveixen com a marcadors biològics. No només això sinó que més endavant es vol proposar dissenyar aquestes partícules per adherir-se als tumors malignes i així detectar-los en la seva fase més inicial, és a dir, quan el tumor està in vivo.

El terme **in vivo**, també s'utilitza a l'hora de referir-nos a un tipus de diagnòstic. El diagnòstic in vivo, és un diagnòstic específic que funciona mitjançant punts quàntics. Els punts quàntics són unes estructures

cristal·lins a nanoescala que poden transformar la llum, es podrien definir com una partícula de matèria tan petita que l'addició d'un únic electró produeix canvis en les seves propietats. Són injectats in vivo. Això vol dir, breument, que les proves que es fan en aquest tipus de diagnòstic, es fan directament al pacient, és a dir, directament sobre el seu organisme

L'altre tipus de diagnòstic, és l'anomenat diagnòstic in vitro, en aquest diagnòstic les proves, a diferència que en el diagnòstic in vivo, es realitzen en un laboratori clínic, fora de l'organisme de pacient.

Aquests diagnòstics compten amb moltes aplicacions provinents de la nanomedicina, com per exemple dins del diagnòstic in vitro, alguns dispositius que ha aportat aquesta nova tecnologia són:

- **Dispositius en un xip per al diagnòstic de càncer a partir de microbiopsies.**

Aquest dispositiu aporta moltes innovacions, i millores que ajudaran a diagnosticar millor la malaltia o en aquest cas el tumor o les cèl·lules canceroses:

- Utilitza mostres molt més petites.
- Es pot utilitzar en operacions.
- Detecta errors en l'ADN
- Resultats en mitja hora
- Descobriments de biomarcadors

Les aplicacions en la teràpia o en el tractament són bastant variades depenent del càncer o de la malaltia en particular.

Per a la teràpia del càncer tenim aplicacions com per exemple:

- **Les nanocàpsules de liposomes per a teràpia gènica.**

Consisteix a encapsular aquests liposomes per poder combatre les cèl·lules canceroses, ja que estem parlant de teràpia gènica, la qual consisteix en com ja s'ha dit abans combatre les cèl·lules canceroses mitjançant la introducció de gens específics.

Un altra aplicació és:

- **Tractament mitjançant la hipertèrmia i partícules magnètiques.**

La hipertèrmia a partir de les partícules magnètiques, és una manera de combatre el càncer mitjançant l'augment de la temperatura corporal, ja que s'ha demostrat que les temperatures altes maten els tumors malignes més fàcilment, i les partícules magnètiques el que fan és, absorbir l'energia dels camps magnètics i la transforma en energia calorífica, i això és el que augmenta la temperatura.

Per acabar, comentarem altres aplicacions que té, o pot arribar a tenir la nanomedicina fora de l'àmbit del càncer.

Una de les aplicacions més importants és la de **reestructurar** o reparar teixits musculars o ossis, això s'aconseguiria mitjançant la programació d'un nanobot que detecti algun tipus de fissura o trencament i que el vagi a reparar immediatament, i no només amb els ossos o els músculs, sinó en qualsevol malaltia relacionada amb els òrgans.

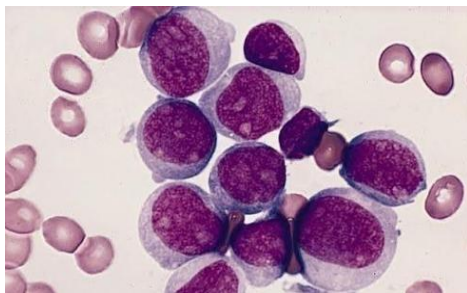
Un altra aplicació és la **substitució de l'eritròcit**. El que es vol aconseguir amb aquests és millorar la funció que fa l'hemoglobina. En aquest cas els encarregats del transport d'oxigen serien unes nanocàpsules, que serien controlades pel metge, així augmentant la quantitat d'oxigen que transportaria l'hemoglobina.

I per últim, l'aplicació més coneguda en l'àmbit de la nanotecnologia és la capacitat de poder modificar l'ADN, d'aquesta manera es podria tractar o fins i tot evitar malalties genètiques.

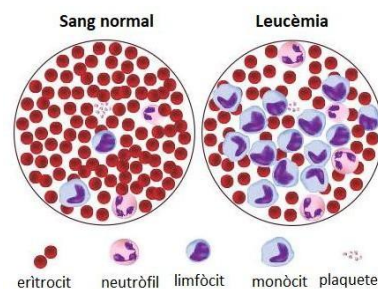
2.5. - LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

La **leucèmia Mieloide Aguda**, també coneguda com leucèmia melòtica aguda o LMA, és un tipus de **càncer de sang** que s'expandeix ràpidament (d'aquí que es digui "aguda") i en pocs mesos pot arribar a causar la mort; aquest càncer té el seu origen a la medul·la òssia.

La medul·la té la funció de crear cèl·lules línfoides (que es transformaran en glòbuls blancs) o cèl·lules mare mieloides (futurs glòbuls vermells, blancs o plaquetes). Aquest càncer apareix quan una cèl·lula inmadura no es transforma i mor en la medul·la o en la sang, la qual cosa redueix l'espai lliure en la via sanguínia. Aquestes cèl·lules mortes segueixen reproduint-se deixant cada cop menys espai lliure per glòbuls o plaquetes. Finalment pot arribar a causar sagnats, anèmies i infeccions.



(Imatge 2.5-1)
LMA a escala molecular



(Imatge 2.5-2)
Diferència de pacient sà i un que pateix leucèmia.

2.6. - DIAGNÒSTIC AMB MEDICINA ACTUAL

A l'hora de parlar sobre el diagnòstic actual, primer parlarem del diagnòstic del càncer en general, sense entrar en cap detall, i després passarem a un diagnòstic més concret, el de la leucèmia mieloide aguda.

Per a diagnosticar qualsevol tipus de càncer es realitzen un seguit de proves.

Inicialment, el metge o la metgessa examinarà i estudiarà l'història clínica del pacient, que és un document que registra les condicions i l'estat del pacient al llarg de la seva vida, per comprovar si en el passat has presentat alguna malaltia que pot ser desencadenant amb la possible malaltia actual del pacient.

Posteriorment, és molt comú que comencin realitzant una exploració física i demanant al pacient un anàlisi de sang complet o, en alguns casos el metge el pot concretar una mica més, depenent del que cregui més convenient.

Quan es tracta del càncer, hi ha proves bastant comunes com és el cas de la biòpsia que es pot fer mitjançant una cirurgia, amb una agulla, o una biòpsia endoscòpica per analitzar-la. I una endoscòpia.

Finalment hi ha totes les proves que es realitzen per diagnòstic per imatge, on tenim:

- **Radiografia:** La radiografia és una prova indolora i bastant ràpida que genera imatges de l'estructura interna del cos, com la majoria de les proves per imatge, però generalment es realitzaria imatges dels ossos. Aquesta prova, en el cas del càncer, es realitza si el metge sospita que es podria tractar d'un càncer d'ossos.

- **Tomografia computaritzada (TC):** És una prova que utilitza raigs X, en la qual es projecten uns feixos

de raigs X sobre el pacient i es gira ràpidament al voltant del cos del pacient, produint d'aquesta manera senyals que una computadora processa i analitza. Aquesta prova es diferencia de la prova de els raigs X, perquè proporciona imatges molt més detallades que aquests. Pel que fa al càncer, aquesta prova és bastant general, no és específica per a un tipus de càncer.

- **Ressonància Magnètica (RM):** Aquesta prova utilitza un imant i ones de radiofreqüència per a observar els òrgans, les estructures internes i els teixits del cos. Aquests tipus de proves són les que s'utilitzen per a diagnosticar els tumors.

- **Ecografia:** L'Ecografia utilitza ones sonores d'una freqüència alta per a poder observar totes les estructures internes del cos. La diferència d'aquesta prova és que no utilitza radiació. L'ecografia s'utilitza en les dones embarassades, per observar el fetus.

- **Raigs X:** Els raigs X són ones electromagnètiques que permeten observar l'interior del cos, com totes les proves per imatge. No obstant, però aquestes imatges tenen una particularitat, són imatges en diferents tonalitats en blanc i negre, això és degut al fet que els diferents teixits o òrgans absorbeixen diferents quantitats de radiació. Es una de les proves més conegudes relacionades amb el càncer de mama, anomenada mamografia, s'utilitzen raigs X.

- **Tomografia per emissió de positrons:** Aquesta classe de tomografia utilitza una substància radioactiva, anomenada marcador. Aquesta substància genera un contrast diferent perquè a l'hora de diagnosticar una patologia, es pugui identificar més fàcilment gràcies al contrast.

- **Exploració Nuclear:** Utilitza ones de radiació, anomenades radioones que s'injecten en el torrent sanguini. Aquesta radio-ona es desplaça per aquesta àrea examinada i expulsa energia en forma de raigs gamma que alhora són detectats per una computadora externa. Aquesta exploració proporciona una detecció de la patologia en una fase més inicial del que és normal.

El diagnòstic de la LMA (Leucèmia mieloide aguda) és molt semblant al que hem explicat, l'única cosa que canvia és que hi ha algunes proves addicionals diferents de les anteriorment explicades, que són específiques per aquests tipus de càncer, i d'altres que no fan falta.

La primera prova que realitzen sol ser un examen físic. Tot i que molt abans de realitzar cap tipus d'examen comproven i estudien els antecedents mèdics d'aquest pacient.

Després de la primera o segona revisió, normalment el metge demanarà al pacient una anàlisi de sang on generalment el primer que es detecta és la leucostasis. Aquesta apareix quan el pacient presenta grans nombres de cèl·lules canceroses, cosa que pot causar problemes amb la circulació de la sang. Però, la **leucostasis** només es presenta en els pacients amb la LMA en estat avançat. Fins a aquesta prova, el procediment sol ser el mateix per a qualsevol malaltia o patologia: estudiar antecedents mèdics, examen físic i anàlisi.

En el cas de la LMA el següent pas és analitzar una mostra de **medul·la òssia**. La medul·la òssia és un teixit que es troba dins dels ossos i produeix les següents cèl·lules:

Glòbuls vermells, glòbuls blancs i les plaquetes. Per al cas dels càncers de sang els metges necessiten estudiar si aquestes cèl·lules es desenvolupen amb normalitat i si compleixen les seves funcions correctament.

Les proves com el **recompte sanguini complet i el frotis de la sang perifèrica** són molt semblants a l'anàlisi de sang comú, però la primera té la funció d'analitzar profundament els nivells de les diferents cèl·lules, i la segona prova esmentada s'observa una mostra de sang al microscopi per comprovar si

existeixen cèl·lules de morfologia anormal.

Les proves de coagulació i la química sanguínia serveixen per a mesurar les quantitats d'elements químics en la sang i la capacitat de coagulació d'aquesta.

Els patòlegs també solen realitzar exàmens microscòpics rutinaris, els quals consisteixen a examinar els glòbuls blancs, analitzar la quantitat de **blastes**. S'anomena així a les cèl·lules més immadures, aquelles que manquen de les característiques d'una cèl·lula normal, en la medul·la òssia. Un pacient de LMA presenta un **20% de blastes** en la seva medul·la òssia, un pacient sa presenta un **5% o menys**.

Passem a la **citoquímica**, aquesta prova consisteix a exposar les cèl·lules a una substància química que només interacciona amb les cèl·lules leucèmiques. Aquestes gràcies a la interacció amb la substància química canvien de color, i això fa que hi hagi una distinció considerable entre les cèl·lules canceroses i les que no ho són.

La **citometria de flux** i la **immunohistoquímica** consisteixen a analitzar les cèl·lules de les mostres de medul·la òssia i la sang, i això serveix per detectar el tipus de leucèmia. Hi ha unes certes substàncies de la superfície de la cèl·lula que la citometria detecta i això fa que s'identifiqui al tipus al qual pertanyen. Hi ha uns **anticossos** especials anomenats proteïnes inunitàries sintètiques que reaccionen amb les cèl·lules que tenen una certa substància, adherint-se a elles. Aquestes mateixes cèl·lules s'exposen davant d'un làser, si aquests anticossos s'han enganxat a la superfície de la cèl·lula el làser causarà que una llum és reflecteixi, i aquesta energia lumínica s'analitza mitjançant un ordinador. Gràcies a aquests mètodes les cèl·lules es poden separar i estudiar amb profunditat.

Per una altra part, en les proves d'immunohistoquímica, les mostres de cèl·lules tant de la sang com de la medul·la també són tractades amb uns anticossos especials, però al contrari d'utilitzar un **làser**, el resultat de la reacció d'aquest anticòs amb la substància que té la cèl·lula a la seva superfície és un canvi de color que s'observa a través d'un microscopi.

Gràcies a aquestes proves podem determinar la classificació de les cèl·lules leucèmiques mitjançant la substància present a la superfície, els antígens³. Aquesta classificació s'anomena **immunofenòtip**.

La següent prova s'anomena **citogenètica**, consisteix a observar els cromosomes d'una cèl·lula amb un microscopi. Normalment les cèl·lules tenen 23 parells de cromosomes i cada cèl·lula té una dimensió i a l'hora de tintar-les presenten un color diferent. En el cas d'un pacient de LMA les seves cèl·lules han patit algun **canvi cromosomàtic** i aquest es pot veure a través d'un microscopi.

Les cèl·lules leucèmiques extretes del pacient per realitzar la citogenètica s'han de deixar créixer en una placa de Petri al laboratori durant un parell de setmanes abans que els seus cromosomes es puguin observar amb claredat al microscopi, però aquesta raó els resultats tarden entre dues o tres setmanes.

Les alteracions cromosòmiques de la LMA poden ser:

- **Una translocació:** Vol dir que una part del cromosoma 8 està ubicat en el cromosoma 21 o viceversa.
- **Una inversió:** Significa que una part del cromosoma 16 es troba en ordre invers, però es manté unida al cromosoma
- **Una supressió:** Indica que s'ha perdut part del cromosoma 7
- **Una duplicació:** Significa que tot o part del cromosoma 8 s'ha duplicat i es troben d'aquesta manera masses còpies dins la cèl·lula.

³ L'antigen és una substància que indueix en el sistema una resposta immunitària provocant així la formació d'anticossos.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA		
Alteraciones cromosómicas		
Alteración	Morfología	Respuesta tx
t(8;21)(q22;q22)	M2	Buena
Inv(16)(p13;Q22)	M4eo	Buena
normal	Varios	Intermedia
-7	Varios	Pobre
-5	Varios	Pobre
+8	Varios	Intermedio/pobre
11q23	Varios	Intermedio/pobre
Misceláneos	Varios	Intermedio/pobre

(Imatge 2.6-8) Taula d'alteracions cromosòmiques produïdes per la LMA

També cal afegir que no tots els canvis cromosòmics es poden apreciar a través del microscopi, en alguns casos cal una altra prova del laboratori, com per exemple la hibridació in situ amb fluorescència. Aquesta té la particularitat que utilitza tints fluorescents que s'adhereixen a parts de cromosomes específics. Aquesta prova permet trobar canvis cromosòmics visibles en un microscopi i que poden ser massa petits per poder trobar-los en la prova citogenètica. Una altra diferència d'aquesta prova és que les cèl·lules no s'han de deixar dues setmanes al laboratori com en la citogenètica, per tant els resultats s'obtenen molt més ràpidament. El petit desavantatge que presenta és que només identifica alguns canvis genètics, no tots, és per això que el metge ha de saber el que vol identificar abans de realitzar la prova.

Una de les últimes proves que es realitzen és la reacció en cadena de la **polimerasa**, és una prova amb una alta sensibilitat que permet veure canvis genètics que amb el microscopi no es podrien veure. Un dels avantatges d'aquesta prova és que pot detectar canvis cromosòmics que només es troben en poques cèl·lules. Això serveix per a poder detectar petits grups de cèl·lules leucèmiques que de normal amb altres proves no es detectarien i aquesta prova pot detectar aquest càncer en la seva fase inicial. Però una similitud que té amb la prova mencionada anteriorment és que el metge ha d'estar segur i saber el que ha de buscar abans de realitzar la prova.

I per últim les proves que encara no ens hem referit són les de diagnòstic per imatge. En el cas de la leucèmia se solen utilitzar aquestes:

- Raigs X

-Tomografia computaritzada

-Ressonància magnètica

-Ecografia (ultrasò)

Hi ha una última prova que en segons quins pacients també la realitzen. No l'hem explicat abans perquè és un tipus de prova que només es fa en casos particulars. Aquesta prova consisteix a analitzar el líquid cefaloraquídi; aquest és un líquid que es troba al cervell, i envolta l'encèfal i la medul·la espinal. Però aquesta prova només es realitza a pacients que tinguin símptomes que afecten al sistema nerviós central i la seva funció és detectar la presència de cèl·lules leucèmiques en les meninges del sistema nerviós central.

2.7. - TRACTAMENT AMB MEDICINA ACTUAL

Per tractar qualsevol tipus de càncer hi ha un tipus de mètodes que solen ser els més utilitzats:

- **La cirurgia.**

La cirurgia consisteix en una operació mèdica que es realitza a l'interior del cos humà a partir d'una incisió en la pell amb la finalitat de millorar o repassar algun òrgan, teixit o os que ha patit alguna imperfecció.

- **La quimioteràpia (No específica i global)**

La quimioteràpia és una teràpia que s'utilitza per tractar el càncer, consisteix en una sèrie de fàrmacs que tenen una funció que és destruir les cèl·lules cancerígenes, la part més negativa és que presenta diversos efectes secundaris.

- **La radioteràpia (local però no és específica)**

La radioteràpia compleix la mateixa funció que la quimioteràpia però en lloc d'utilitzar fàrmacs, la radioteràpia consisteix a emetre altes dosis de radiació sobre el pacient perquè així destrueixi les cèl·lules canceroses i redueixi els tumors.

No obstant aquests tractaments són molt generals i són els més bàsics, hi ha d'altres que són més concretes, com el cas de:

- **La immunoteràpia:**

La immunoteràpia és un tipus de tractament contra el càncer que incita a les mateixes defenses del teu organisme a lluitar contra les cèl·lules canceroses. Utilitza les mateixes substàncies de defensa el nostre cos o substàncies fabricades en un laboratori que serveixen per reforçar les nostres defenses.

- **Teràpia dirigida:**

La teràpia dirigida és un tipus de fàrmac que se sol administrar a la vegada que la quimioteràpia. Aquest fàrmac alenteix el creixement i el desenvolupament de les cèl·lules canceroses. Ataca a gens específics de la cèl·lula.

- **Teràpia amb hormones:**

Aquesta teràpia és semblant a la teràpia dirigida respecte al funcionament. Aquest tractament el que fa és atacar a les hormones que ajuden al càncer a créixer. Utilitza fàrmacs que poden ser un tipus d'hormones específiques que ataquen a les hormones especialitzades en el creixement d'aquest càncer. Aquesta teràpia se sol aplicar quan el càncer es troba en l'aparell endocrí o quan es tracta del càncer de mama.

- **Trasplantament de cèl·lules mare:**

En aquest tractament, a diferència de tots els anteriors, es dedica a tractar la medul·la òssia, d'on provenen les cèl·lules mare, que la quimioteràpia ha maltractat. S'aplica en pacients que lluiten contra el càncer, sobretot a les víctimes de leucèmia, que a causa de les dosis tan altes i nocives de quimioteràpia fan malbé altres parts del cos, com la medul·la òssia, que necessiten ser reparades.

- **Medicina de precisió en el tractament del càncer:**

La medicina de precisió és anomenada també com medicina personalitzada. Quan a un pacient se li detecta càncer, i el pacient presenta algun tipus d'anomalia, que no vol dir que sigui perillosa, sinó que això fa que el tractament l'afecti de manera diferent s'aplica la medicina de precisió. Els metges poden

administrar un fàrmac personalitzat per a cada pacient.

També anomenarem alguns dels efectes secundaris que la quimioteràpia ens pot fer patir:

- Diarrea
- Anèmia o nombre de glòbuls vermells baixos
- Fatiga
- Esterilitat
- Alteracions capil·lars
- Infecció
- Pèrdues de memòria
- Menopausa o símptomes menopàusics
- Inflamació de la boca i la gola
- Alteracions en les ungles
- Nàusees
- Neuropatia
- Alteracions del gust i de l'olfacte
- Vòmits
- Sequedat vaginal
- Alteracions del pes

El tractament de la LMA és gairebé el mateix a qualsevol tractament per al càncer, amb algunes diferències entre les quals destaquem que la quimioteràpia es divideix en dues fases:

- **Inducció de la remissió, anomenada simplement inducció.**
- **Consolidació**

Ara bé, abans de començar amb la quimioteràpia, hem de comprovar que el pacient no pateixi de leucostasis, perquè si és així, abans d'administrar-li quimio, haurà de ser tractat utilitzant la leucoféresis. La **leucoferesis** es tracta d'un procediment on la sang del pacient es posa en una màquina que extrau d'aquesta sang els glòbuls blancs i torna la resta de la sang al pacient.

Per a dur a terme aquesta teràpia es necessita dues vies intravenoses, ja que la sang s'extreu per una via, i després per l'altre via és retorna al pacient. Gràcies a aquests tractament es redueixen immediatament els recomptes sanguinis.

Pel que fa a la **quimioteràpia**, la primera fase, l'anomenada **inducció**, consisteix a eliminar tantes cèl·lules leucèmiques com sigui possible. Per aquests tipus de tractaments l'edat i la salut són uns factors molt importants que s'han de tenir en compte a l'hora d'aplicar el tractament. Els metges també tenen en compte alguns canvis cromosomàtics o gens que poden tenir algunes persones per saber com poden beneficiar-se cada pacient de la manera més favorable de la **teràpia intensiva** segons aquests **canvis gènics** que presentin alguns.

La inducció pels pacients més petits de 60 anys consta d'un tractament amb dos medicaments de quimio, la citarabina i la daunorrubicina o idarrubicina i potser algunes vegades es pot afegir un tercer medicament, la cladribina.

La quimioteràpia s'administra a l'hospital i sol durar una setmana.

Per als pacients que tenen una mutació genètica en el gen FLT3, s'administra un medicament de teràpia dirigida, anomenat midostaurin, juntament amb la quimioteràpia. Aquest medicament en forma de pastilla s'administra en dues dosis diàries.

L'antraciclins és un fàrmac amb alguns efectes secundaris cardíacs, és per això que els pacients amb una pobra funció cardíaca no poden ser tractats amb aquest medicament, així que se'ls ha d'administrar un altre fàrmac com per exemple la **fludarabina (Fludara) o topotecán**.

En algunes ocasions en que les cèl·lules leucèmiques es troben també en el cervell o en la medul·la espinal, la quimioteràpia es pot administrar en el **líquid cefaloraquidi**, o bé es podria plantejar l'opció de fer el tractament de la **radioteràpia**.

Un dels problemes amb el qual ens enfrontem a l'hora de tractar amb quimioteràpia és que aquesta també destrueix les cèl·lules normals a més a més de les cèl·lules cancerígenes, i és en aquest moment on els pacients presenten xifres molt baixes de cèl·lules sanguínies, i estan en un estat summament dèbil. Passades una o dues setmanes després de la quimioteràpia, el metge realitzarà al pacient una **biòpsia** de la medul·la òssia per examinar-la.

Si aquesta mostra indica que encara hi ha cèl·lules leucèmiques en la medul·la òssia s'administraria més quimioteràpia o simplement un **trasplantament** de cèl·lules mare. I si en aquella mostra no queda clar si encara queden restes de cèl·lules canceroses, passada una setmana es pot realitzar una altra biòpsia.

Al cap de les pròximes setmanes, les cèl·lules normals de la medul·la òssia tornaran i reproduiran noves cèl·lules sanguínies.

Quan les cèl·lules sanguínies tornen al seu recompte original, el metge realitzarà una nova biòpsia de la medul·la òssia per controlar si la leucèmia està en estat de remissió (que la medul·la òssia no estigui composta per més del 5% de cèl·lules bàstiques, cèl·lules més immadures). La inducció no elimina el 100% de les cèl·lules leucèmiques, i sense el tractament de consolidació tenim una alta probabilitat que la leucèmia torni al cap de poc temps.

La consolidació és una dosi extra de tractament, i la seva funció principal és eliminar totes les cèl·lules leucèmiques restants que poden haver quedat després de la inducció, i també evitar una recaiguda.

A l'hora de tractar a persones joves les possibles opcions de tractament de consolidació són:

- **Algunes dosis de quimioteràpia amb citarabina** (ara-C). Coneguda com a HiDAC.
- **Alotrasplantament** (d'un donant) de cèl·lules mare.
- **Autotrasplantament de cèl·lules mare** (trasplantament autòlog)

La diferència en la teràpia entre la consolidació i la inducció és la utilització d'un medicament, anomenat citarabina. Administrat en dosis altes durant cinc dies. Aquest tractament es repeteix cada quatre setmanes.

En el cas dels pacients d'avançada edat o pacients amb problemes de salut sovint no toleren el tractament de consolidació intensiu. Ja que els efectes secundaris d'aquest tractament pot agreujar els seus problemes de salut. Aquests pacients es poden tractar amb:

- Trasplantament **no mieloblatiu** (és un procediment que fan els metges abans del trasplantament) de cèl·lules mare.
- Un o dos cicles de dosis altes de citarabina, no tan alta com en els pacients més joves.
- Un o dos cicles de dosis convencionals de citarabina, juntament amb idarubicina, daunorrubicina o mitoxantrona

Els metges consideren diversos factors a l'hora de recomanar el tipus de teràpia que han d'aplicar, ja que no sempre està clar que tipus de tractament de consolidació perquè tenen els seus avantatges i desavantatges. Alguns d'aquests poden ser:

- **La disponibilitat d'un donant** que sigui compatible amb el tipus de teixit del pacient. Si es troba una compatibilitat propera, llavors el trasplantament de cèl·lules mare seria una bona opció.
- **Depèn del nombre de sessions de tractament** de quimioteràpia que necessita un pacient per obtenir una remissió.
- **La possibilitat d'obtenir cèl·lules no leucèmiques de la medul·la òssia del pacient:** si les proves realitzades al laboratori mostren que el pacient està en remissió, l'opció d'un autotrasplantament de cèl·lules mare podria ser una opció. Aquestes cèl·lules es tractarien en un laboratori per tractar d'extreure les cèl·lules leucèmiques restants.
- **La presència d'un o més factors de pronòstic adversos**, com poden ser canvis genètics cromosòmics

desfavorables, un nivell alt de glòbuls blancs, etc. Aquests factors poden fer que el metge decideixi aplicar una teràpia més agressiva. D'una altra banda les persones que tenen canvis genètics favorables, els metges podrien plantejar-se no recórrer a certes teràpies tan agressives com el trasplantament de cèl·lules, a no ser que la malaltia pugui tenir probabilitats de tornar.

- **L'edat del pacient:** Com hem dit abans els pacients d'edat avançada no toleren de la mateixa manera alguns efectes secundaris greus que poden ocórrer en la quimioteràpia o els trasplantaments.
- **Els desitjos del pacient:** El pacient ha de saber en tot moment els riscos de la quimioteràpia i els seus efectes secundaris i com aquest afectarà la seva qualitat de vida. És per això que hi ha certs aspectes que han de ser comentats entre pacient i metge. Els trasplantaments de cèl·lules són trasplantaments molt agressius que presenten greus efectes secundaris amb riscos com fins i tot la mort. És per això que hi ha metges que opinen que si els pacients tenen prou salut, és més factible l'opció del trasplantament. Alguns investigadors pensen que el trasplantament només s'hauria d'aplicar a pacients que tenen més possibilitats de recaure.

2.8. - POSSIBLE DIAGNÒSTIC AMB NANOMEDICINA

Per explicar els possibles diagnòstics que hi ha del càncer per aquest mètode tan innovador, ens centrarem únicament i exclusivament a la patologia explicada, la LMA. No entrarem en el diagnòstic més general del càncer com ho hem fet en la medicina actual, ja que en la nanomedicina no tenim tant material d'investigació i no hi ha tanta informació. També volem aclarir en aquest apartat no aprofundirem molt, perquè en la part experimental hem realitzat moltes de les proves que esmentarem aquí i les explicarem més detalladament a la part pràctica de la memòria, amb l'acompanyament de material de multimèdia.

El principal avantatge del nanodiagnòstic és que sigui molt més ràpid i eficaç del que disposem ara mateix amb els diagnòstics actuals, d'aquesta manera es podrien detectar les malalties en el seu estat més inicial i així es podrien tractar molt més fàcilment les patologies.

Hi han diversos mètodes documentats que es podrien dur a terme a partir de nanomedicina. Alguns mètodes no s'han posat en marxa encara. Molts d'aquests mètodes s'han explicat en l'apartat anterior sobre el nanodiagnòstic.

El mètode que s'està començant a posar en pràctica en animals, com s'ha explicat abans, consisteix en insertar unes petites partícules motoritzades, les quals viatgen via intravenosa detectant algun tipus de patologia com tumors o cèl·lules cancerígenes. Aquestes partícules anomenades nanobots són inserides per un metge el qual ha de saber anteriorment o sospitar on es pot trobar l'origen de la patologia. És a dir, no es poden introduir aquestes partícules sense saber el que es vol buscar i on. El funcionament d'aquestes és senzill, bàsicament quan troben algun tipus d'**anomalia** es queden al voltant i emeten una llum que un monitor extern localitza.

El següent mètode és el més proper que tenim, el qual ja s'ha provat en alguns pacients consisteix a fer una extracció d'ADN, en el marc pràctic explicarem molt detalladament en què consisteix i tots els passos que es fan alhora de realitzar l'extracció, ja que vam anar a fer dues pràctiques de l'extracció i de seqüenciació de l'ADN al **LABCO**, amb ajuda de la nostra tutora del Parc Científic de Barcelona:

Aquesta prova es basa en realitzar un tipus d'**anàlisi** que pot ser mitjançant una mostra de sang o ADN en parafina (**TEP**). Amb aquestes mostres el que es fa és separar l'ADN i ordenar-lo en petites seqüències, depenent del mètode que s'utilitza, i en aquestes petites **seqüències** que s'extreuen de l'ADN podem veure si hi ha algun tipus d'anomalia que pugui ser l'origen de la possible patologia que pot presentar el pacient.

Com en totes les proves nanomèdiques, el metge ha de supervisar tota la intervenció i al fer aquestes seqüències ha de saber en quin gen ha de buscar, perquè cada patologia té uns tipus de gens que són els que contenen aquesta petita mutació o anomalia en l'ADN. En el cas de la LMA els gens més propensos són el FLT3 i el IDH2, en la pràctica explicarem com és la seva seqüenciació.

Una vegada examinat és quan es detecta si presenta algun tipus d'anomalia. El principal avantatge d'aquest mètode, juntament amb l'esmentat anteriorment, és la rapidesa en la qual es pot detectar la malaltia, amb lo qual, una vegada detectada és podria detectar molt abans del que un tractament utilitzat actualment ho faria, i això significaria una major rapidesa i eficàcia alhora de tractar-la, ja que es detectaria en la seva fase més **inicial**.

2.9. - POSSIBLE TRACTAMENT AMB NANOMEDICINA

De la mateixa manera que amb el nanodiagnòstic, una de les possibles opcions d'aplicar el tractament, va molt lligada a la pràctica que hem realitzat, el **bioinforme**, és per aquesta raó que l'explicació més detallada es trobarà en el marc pràctic del treball, ja que anirà acompanyada amb material multimèdia.

Aquesta prova pertany al nanodiagnòstic, com està redactat a l'apartat anterior, però també s'encarrega del possible tractament, això és degut al fet que una vegada ha detectat la mutació o l'anomalia en la seqüència escollida de l'ADN analitzat, gràcies a l'informe el metge sabrà de quina patologia en particular és la que presenta aquest pacient.

Seguidament aquest informe depenent de la mutació que trobi proposarà un seguit de medicaments que tractin aquesta anomalia. Aquesta funció serà el gran avanç que es farà de la medicina aquest segle, ja que estem parlant que en una anàlisi puguem detectar la patologia en el seu estat inicial on hi ha moltes més possibilitats de poder tractar-lo que en una fase molt més avançada. A més gràcies a la seva base de dades, pot trobar diferents solucions per a poder alenir el desenvolupament de la patologia, o directament exterminar-la.

Una vegada diagnosticada la patologia a la qual s'enfronta el pacient i les possibilitats de tractament, es passa a la fase o de subministrar els medicaments.

El subministre de medicaments amb nanomedicina, ja està explicat teòricament en un apartat anterior, i només anomenarem els que serveixen per a poder tractar la LMA. La nanorestauroció per exemple serveix per a poder restaurar teixits o ossos, és per això que una nanorestauroció no està especialitzada a tractar la LMA.

Els fàrmacs intel·ligents serien un tipus de fàrmac que podem utilitzar per combatre aquesta malaltia amb l'eficàcia desitjada. La funció d'aquest nanobot és transportar aquest fàrmac en particular cap a la zona afectada. Els avantatges que presenta el fàrmac intel·ligent envers els fàrmacs actuals és la reducció d'efectes secundaris, ja que només actuaran a la zona afectada. A tot això es pot afegir que la concentració del medicament seria la més propera a la del 100%, ja que no es malgastaria quantitat de medicament per tot el cos, com passa en els medicaments actuals, donat que el medicament va dirigit a una zona molt específica i hi subministraria la seva quantitat total.

Per l'alliberament i distribució d'aquest fàrmac es necessiten uns nanobots especials amb una sèrie de característiques especials, ja que ha de transportar els fàrmacs a través de diferents vies fins a arribar al seu objectiu.

En la pràctica que hem realitzat en les instal·lacions de l'institut realitzem una simulació d'encapsulació de medicaments.

Fa relativament poc va sortir una notícia molt interessant en el diari ABC, relatant el desenvolupament d'un

fàrmac que podria ser capaç de bloquejar la metàstasi, és a dir la propagació de la malaltia, en aquest article parlen del càncer de còlon (l'article es troba a l'annex 4)

Com esmenta l'article un grup d'investigadors han desenvolupat aquest fàrmac capaç de subministra-se com un nanofàrmac, gràcies a un nanobot i l'encapçalació d'aquest fàrmac.

Aquest article és l'exemple perfecte de com un avanç com aquest deixa de ser una teoria i passa a la pràctica, a la realitat; es veu perfectament que serà qüestió de temps el fet que es comenci a treballar i a manipular la nanomedicina als hospitals. També esmenta que encara no s'han fet proves en éssers humans, però aquest pas serà imminent veient els resultats.

3. - MARC PRÀCTIC

3.1. - OBJECTIU I PROCEDIMENT

La part pràctica està formada per tres tipologies de proves; aquelles realitzades al laboratori i destinades íntegrament a l'estudi de l'anàlisi de l'ADN, una entrevista per a tenir un punt de vista més professional amb la doctora Nuria Nabau, és a dir amb algú que treballa en aquest àmbit i, per últim, proves bioinformàtiques.

El conjunt de pràctiques realitzades al laboratori van tenir lloc als laboratoris Labco, on allà el PCB (Parc Científic de Barcelona) coopera amb altres fundacions clíniques per tal de realitzar l'estudi del genoma. Dintre d'aquestes pràctiques es troben el procés d'extracció d'ADN a partir d'un teixit i la seva posterior purificació. Seguidament, el procés de creació de llibreries i finalment, la seqüenciació de la mostra (ADN), que és el que hem realitzat nosaltres.

D'altra banda, el marc pràctic conté unes proves bioinformàtiques que consisteixen a veure com es poden detectar les mutacions en l'estructura de la seqüència de l'ADN i el seu funcionament. Aquest contingut es realitza mitjançant programes informàtics.

Finalment, el treball consta de l'entrevista amb una de les directius de Whole Genix. Aquesta pràctica va tenir lloc amb la doctora Nuria Nabau. En aquesta part del treball queden explicades les preguntes més dirigides a l'aplicació mèdica de la nanomedicina, i les seves expectatives de cara al futur, també la el que implicar treballar i estudiar aquests nou mètode.

També s'ha d'afegir que l'ordre de les pràctiques es troba en ordre cronològic, per facilitar la comprensió al lector.

3.2. - EXTRACCIÓ DE L'ADN

En aquesta pràctica no vam realitzar totes les parts de les que consta l'extracció de l'ADN i la seva seqüenciació. A l'annex 6.6 es pot consultar el material multimèdia que mostra aquesta part experimental al laboratori i a l'annex 6.3 es pot consultar un esquema d'aquesta part.

L'extracció d'ADN és el primer procés de les proves de laboratori. Segons el teixit on es desenvolupi la malaltia es distingeix: ADN en parafina (s'utilitza per mostres cel·lulars sòlides; per exemple una mostra d'un tumor maligne de pulmó) i mostres de sang. El resultat obtingut és el mateix, però l'exercici d'un tipus de prova o altra depèn del càncer en estudi.

ADN en Parafina (TEP):

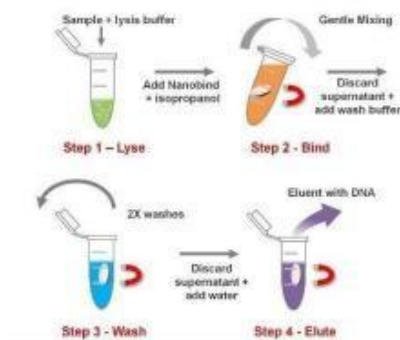
Forma un dels mètodes d'extracció d'ADN. Aquest procés s'utilitza per teixits sòlids (neoplàsies). En aquest treball s'ha utilitzat mostres de 25 ng i generalment també es treballa amb concentracions de 200ng. Actualment, la majoria de proves realitzades al laboratori venen preparades per kits amb els

reactius i els materials necessaris. La centrifugació es dona mitjançant màquines anomenades vòrtex. El funcionament d'aquest procés consisteix en tres passos:

1. Desparafinació: aquest procés consisteix en la Desparafinació⁴ del teixit mitjançant reactius com el xilè ($C_6H_4(CH_3)_2$) o l'etanol C_2H_5OH i la centrifugació del conjunt. En aquest s'ha utilitzat un volum de 1200µl de xilè.

2. Digestió del TEP: tot seguit és afegit un tap de lisis⁵ que conté Proteïnes K. Aquestes s'encarregen de desnaturalitzar les proteïnes de la mostra, la consegüent membrana cel·lular i la membrana nuclear.

3. Purificació del material genètic: en aquest pas a la mostra se li afegeix unes solucions orgàniques Buffer AL (solució amortiguadora) i etanol per netejar l'ADN dels productes sobrants que poden fer malbé el material genètic. Després d'afegir aquests reactius es centrifuga diverses vegades les tres primeres a 8.000rpm i l'última a 1.400rpm a fi de separar les substàncies residuals de l'ADN.



(Imatge 2.7-4) representació del procés d'extracció d'ADN en parafina

(Imatge 2.7-4.1): Científic realitzant el procés d'extracció

Creació de llibreries:

El procés de seqüenciament realitzat en les pràctiques va ser el Next Generation Sequencing el mètode més innovador i relacionat amb la medicina personalitzada. D'altra banda, abans de començar a seqüenciar, s'ha de crear uns oligos. Aquests, són fragments de nucleòtids sintètics específics que reconeixen aquell fragment d'ADN que volem seqüenciar. La creació d'oligos és possible perquè s'agafa una base de dades d'ADN sa que serveix com a model.

Quantificació de l'ADN:

Aquest pas consisteix a estimar el millor volum de la mostra d'ADN per tal d'aconseguir una correcta seqüenciament. Aquesta operació utilitza un quantificador basat en un mètode fluorescent.

Dilució:

Un cop ja és sabut la concentració d'ADN necessària només cal diluir la concentració a fi d'obtenir la mesura apropiada per la creació de llibreries. Depenent de la qualitat de la mostra d'ADN es necessitarà major quantitat o menor. En aquest cas s'utilitza 50nm d'ADN.

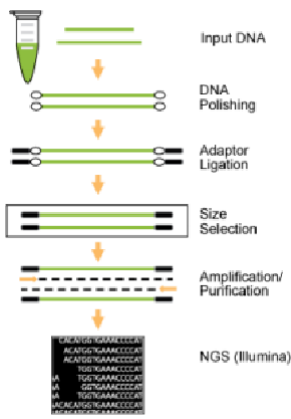
Creació d'oligos híbrids:

Aquest pas consisteix en la creació dels oligos. Els oligos són fragments específics d'ADN sintètics i híbrids creats al laboratori. El seu ús és identificar la seqüència inicial i final del fragment d'ADN original a estudiar per fixar-s'hi a fi de poder seqüenciar el material genètic.

⁴ Acció d'extreure la parafina

⁵ Procés de ruptura de la membrana cel·lular

La nanomedicina com a nanoalternativa



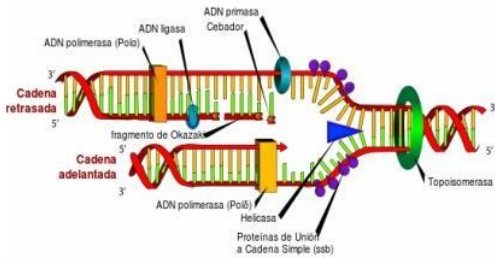
Imatge 2.7-5 Representació del procés de creació de llibreries



Imatge 2.7-5.1 Científic realitzant la creació d'oligos

Elongació i lligament d'oligos:

En aquest procés s'uneixen l'extrem inicial i terminal dels oligos. Aquesta operació consisteix en el procés d'elongació i la unió de bases nitrogenades essencials per la formació d'ADN, i en aquest cas, els oligos. L'elongació forma part de la transcripció genètica. Durant el procés d'elongació, una polimerasa catalitza el procés. Per començar a seqüenciar, la polimerasa ha d'identificar una regió específica de nucleòtids anomenada promotor. Tot seguit, l'enzim va avançant per la cadena d'ADN (que serveix de motlle) i en va formant la complementària per aparellament de bases que s'uneixen mitjançant ponts d'hidrogen. Aquest procés finalitza quan la polimerasa llegeix una seqüència de citosina i guanina que actua com a regió finalitzadora. Per últim, després una ligasa uneix els espais entre els parells de bases nitrogenades d'ADN formats.



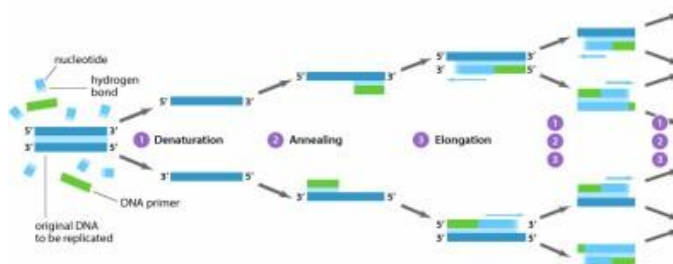
(Imatge 2.7-5) Procés d'elongació i d'unió dels nucleòtids

Amplificació de llibreries:

Aquesta activitat es realitza mitjançant la tècnica PCR (Polymerase Chain Reaction) i per tant es dona amb una màquina de PCR. Aquesta tècnica s'anomena reacció en la cadena polimerasa i consisteix en la transcripció del material genètic in vitro, és a dir, en un laboratori per tal d'obtenir moltes còpies de l'ADN. Per tal de produir la còpia del material genètic, en aquest cas per generar oligos, l'ADN se sotmet a un repetitiu cicle de canvis de temperatura, ja que perquè l'ADN es copia a una temperatura idònia. En concret als 96 °C es desnatura i als 70 °C es replica. (Veure webgrafia d'imatges)



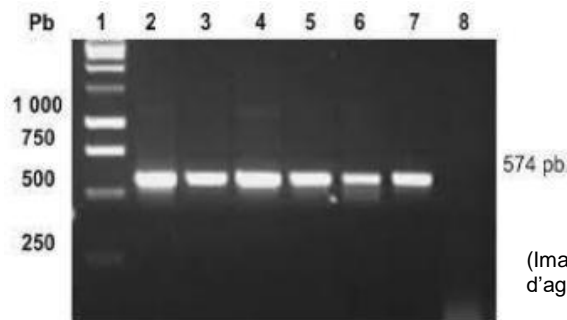
(Imatge 2.7-6): PCR



(Imatge 2.7-6.1): Representació del procés del PCR:

Neteja de llibreries:

Aquest procés té com a objectiu netejar les llibreries dels reactius de la tècnica de PCR i per tant la purificació d'aquests productes. També mitjançant un gel d'agarosa es dona l'electroforesi⁶ per comprovar la correcta amplificació dels oligos. La tècnica funciona de manera que el gel queda solidificat i mitjançant un reactiu sòlid fluorescent es pot veure la franja del fragment correctament amplificat.



(Imatge 2.7-7) Imatge de l'electroforesi en gel d'agarosa

Finalització llibreries:

En aquest últim pas, es prepara la quantitat i el volum final necessari per la seqüenciació d'ADN. El procés de seqüenciació és durà a terme en la màquina NGS Illumina.

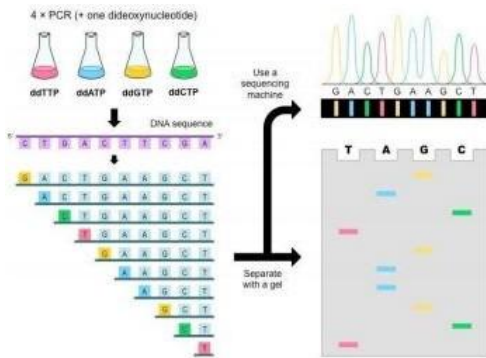
Procés de seqüenciació:

El procés de seqüenciació és el procés d'elongació explicat prèviament, però in vitro, és a dir en laboratoris. Per dur a terme aquesta activitat, es creen de manera sintètica els enzims necessaris per seqüenciar, ja que l'ADN no és capaç de ser seqüenciat sense aquests. Aquesta tècnica es realitza al laboratori amb la finalitat de conèixer la seqüència de nucleòtids que forma aquell fragment d'ADN per tal de comprar-ho amb un altre. En aquest estudi, es realitzarà el procés amb la finalitat de comparar un fragment d'un gen amb un fragment del mateix gen però mutat. D'aquesta manera es podrà distingir aquells canvis donats en el material genètic per tal de conèixer l'impacte que ocasionen les mutacions en la funcionalitat de la proteïna.

Antigament, aquest procés es donava mitjançant la tècnica Sanger. La tècnica Sanger permetia seqüenciar fragments d'ADN petits, ja que es trigava molt temps a realitzar la seqüenciació. El mètode Sanger permet la síntesi d'una cadena d'ADN, a partir de la seva complementària que serveix de motlle. El procés es realitza en 4 tubs diferents on cada un conté ADN polimerasa, nucleòtids, oligos i uns nucleòtids especials que es caracteritzen per la manca d'un grup -OH- en el carboni 3 (ddNTP). D'aquesta manera, el material genètic es comença sintetitzant per complementarietat afegint bases de nucleòtids, fins que l'ADN polimerasa afegeix un grup ddNTP, diferent dependent del tub. Per tant la síntesi d'ADN s'atura perquè l'enzim és incapaç d'afegir el grup -OHnecessari a la cadena i aquesta regió terminadora. Tot seguit, aquestes regions d'ADN cadascuna amb una regió terminadora diferent són separades mitjançant electroforesis per conèixer la seqüència d'aquelles mostres.

Alguns dels desavantatges que presenta aquesta tècnica, és la lentitud del procés i l'ús de químics amb la suma de l'alta probabilitat de contenir una mostra d'ADN contaminat. És per això que actualment, gràcies a la tecnologia, s'utilitza el procés de NSG que permet seqüenciar llargues mostres del material genètic a un preu econòmic i en període curt de temps. Tot i així després de la tècnica de seqüenciació massiva, es comprova el procés de Sanger, ja que aquest és més segur.

⁶ Consisteix en el transport de molècules sota l'acció d'un camp magnètic.

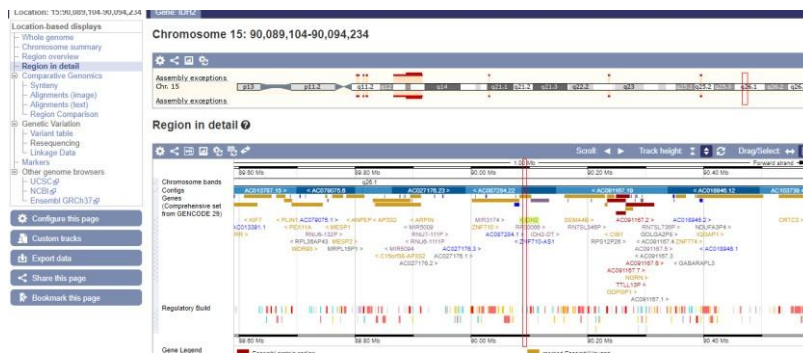


(Imatge 2.7-8) Procés Sanger

3.3. - PRÀCTICA BIOINFORMÀTICA

El següent pas consisteix a comparar la seqüència del gen IDH2 (hem escollit aquest gen perquè aquest gen en concret si presenta alguna mutació aquesta pot desenvolupar LMA) amb una base canònica d'aquell fragment d'ADN no mutat, per veure quines mutacions o variacions ha patit la mostra analitzada. Tot seguit, ambdues es traduiran a proteïnes i amb aquestes seqüències d'ADN, es realitzarà una modulació tridimensional per comparar-les i veure com afecta la mutació a escala estructural de la proteïna, ja que hi ha certes evidències científiques que determinen com certs canvis d'aminoàcids de nivell estructural poden afectar la funció de proteïna. El primer pas és anar a la base de dades Ensembl (<https://www.ensembl.org>) per escollir del gen IDH2 humà. Un cop l'hem trobat al buscador, s'escull un fragment de la seqüència del gen. En la imatge següent podem veure la seqüència del gen i la selecció del fragment en específic.

(Imatge 3.3-1) fragment de seqüència de l'ADN



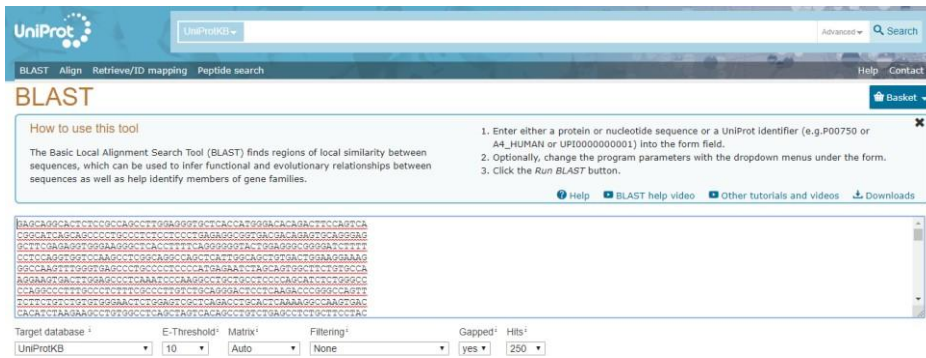
Un cop ja s'ha marcat el fragment, se selecciona export data i obtenim la seqüència. Un cop obtinguda la seqüència, el segons pas és traduir-la a aminoàcids. Per realitzar aquest pas entrem a la pàgina web (<http://www.uniprot.org>) una base de dades. En aquest

portal es troba un apartat que s'anomena BLASTn que així es denomina l'alienació de seqüències per veure les diferències entre elles.

```
>15 dna:chromosome chromosome:GRCh38:15:89671382:89821485:1
ACAGACTTCCAGTACGGCATCAGCAGCCCTGCCCTCCTCCCTGAGAGGCGGTGACG
ACAGAGTGCAGGGAGGCTTCGAGAGGTGGGAAGGGCTCACCTTTTCAGGGGGTACTGGA
GGGCGGGGATCTTTTCTCCAGGTGGTCCAAGCCTCGGCAGGCCAGCTCATTGGCAGCTG
TGACTGGAAGGAAAGGGCCAAGTTTGGTGAGCCCTGCCCTCCCCATGAGAATCTAGCA
GTGGCTTCTGTGCCAAGGAAGTGACTTGGAGCCCTCAAATCCCAAGGCCTGCTGCCTCCC
CAGCATCTCTGGGCCAGTCCAGCCCTTGGCCCTTTTGCCTTGTCTGCAGGGACTCCTCA
AGACCCGGGCCAGTTTCTTCTGTCTGTGTGGGAACCTCTGGAGTCGCTCAGACCTGCACCTC
AAAAGGCCAAGTGACCACATCTAAGAAGCCTGTGGCCTCAGCTAGTCACAGCCTGTCTGA
```

A continuació, sorgirà un requadre on es disposarà la seqüència d'ADN obtinguda i donem clic on diu Run BLASTn per començar el programa.

La nanomedicina com a nanoalternativa



(Imatge 3.3-2) BLASTn

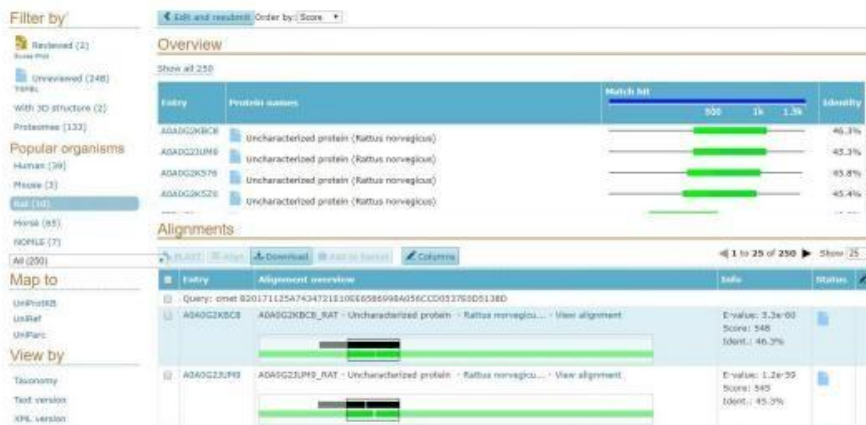
En aquest procés la base de dades s'encarregarà de traduir la seqüència de nucleòtids a aminoàcids. D'altra banda la seqüència d'aminoàcids obtinguda serà comparada amb una que el programa ja té registrada. La traducció es donarà seguint aquestes abreviatures:

Aminoàcid	Abreviatura (3 lletres)	Abreviatura (1letra)	Codons
Ac. Aspàrtic	Asp	D	GAC GAU
Ac. Glutàmic	Glu	E	GAA GAG
Arginina	Arg	R	CGA CGC CGG CGU AGA AGG
Lisina	Lys	K	AAA AAG
Asparagina	Asn	N	AAC AAU
Histidina	His	H	CAC CAU
Glutamina	Gln	Q	CAA CAG
Serina	Ser	S	UCA UCC UCG UCU AGC AGU
Treonina	Thr	T	ACA ACC ACG ACU
Alanina	Ala	A	GCA GCC GCG GCU
Glicina	Gly	G	GGA GGC GGG GGU
Valina	Val	V	GUA GUC GUG GUU
Prolina	Pro	P	CCA CCC CCG CCU
Leucina	Leu	L	CUA CUC CUG CUU UUA UUG
Fenilalanina	Phe	F	UUC UUU
Tirosina	Tyr	Y	UAC UAU
Isoleucina	Ile	I	AUA AUC AUU
Metionina	Met	M	AUG
Triptofano	Trp	W	UGG
Cisteïna	Cys	C	UGC UGU
Terminació			UAA UAG UGA

Un cop hagi finalitzat el programa, en la pantalla es veurà dues seccions. La primera anomenada Overview és un llistat de seqüències de proteïnes sanes que contenen un alt percentatge de coincidència amb la introduïda. La segona secció que és Alignments mostra el mateix però mostra una representació de la seqüència de les proteïnes que tenen en comú marcat.

(Imatge 3.3-3) taula per traduir de nucleòtids a aminoàcids

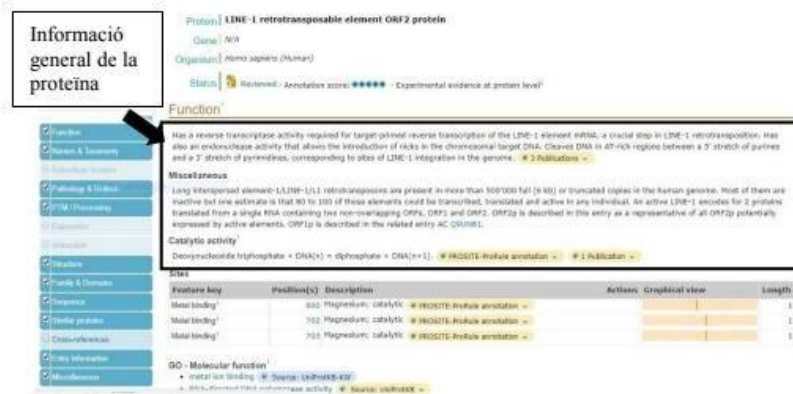
A partir d'aquí les imatges de captura de pantalla no corresponen al gen que estem buscant, perquè aquesta part no la vam poder enregistrar en imatges, degut alguns problemes. Igualment encara que les imatges corresponen a un gen anomenat MET, el procediment es exactament el mateix i el resultat s'interpreta de la mateixa manera.



(Imatge 3.3-4) Identificador de la proteïna

Un dels majors percentatges de similitud és de l'Homo Sapiens, ja que estem treballant amb una base de dades de genoma humà. En el gen amb el que hem treballat passa el mateix té un percentatge molt alt al del genoma humà.

Tot seguit, entrem en l'identificador i ens sorgirà una nova entrada amb informació de la proteïna, algunes característiques del fragment i altres enllaços de pàgines web per veure informació addicional o la seva estructura.

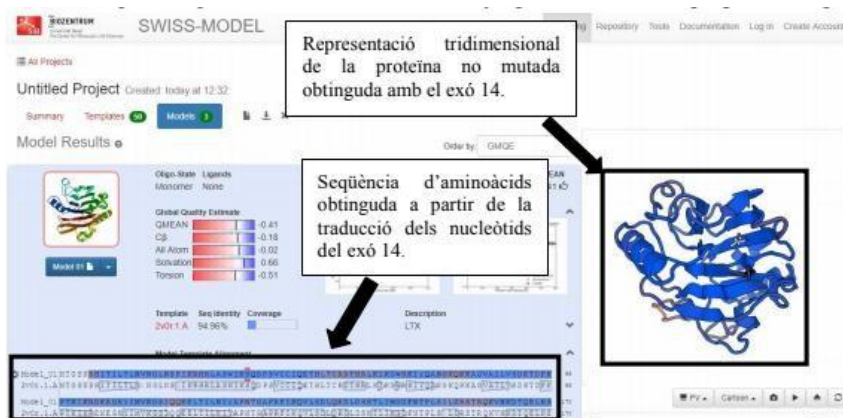


(Imatge 3.3-5) Informació de la proteïna. Sequence

MTGSNSHITILTLNVNGLNSPIKRHRLASWIKSQDPSVCCIETHLTCRDTHRLKIKGWR
KIYQANGKQKKAGVAILVSDKTDKPTKIKRDKEGHYIMVKGSIQQEELTILNIYAPNTG
APRFIKQVLSLDLQRDLDSHTLIMGDFNTPLSILDRSTRQKVNKDTQELNSALHQTDLIDI
YRTLHPKSTEYFFSAPHHTYSKIDHIVGSKALLSKCKRTEITNYLSDHSAIKLELRIK
NLTQSRSTTWKLNLLLLNDYVWHNEMKAEIKMFFETNENKDTTYQNLWDAFKAVCRGKFI

Els aminoàcids estan abreuiats de manera que a cadascú li correspon una lletra. Si es vol saber per quin triplet està format només cal consultar la taula. Un cop obtinguda la seqüència, anem a una altra base de dades anomenada SwissModel que s'encarrega de modelar tridimensionalment qualsevol estructura d'aminoàcids buscant el millor model. Entrem a la pàgina (<https://www.swissmodel.expasy.org/>) Es clica a Start Modeling i copiem la seqüència d'aminoàcids obtinguda prèviament i seguidament es dona a Build Model. Després d'uns minuts, obtenim la següent imatge:

(Imatge 3.3-6) Representació tridimensional de la proteïna



28

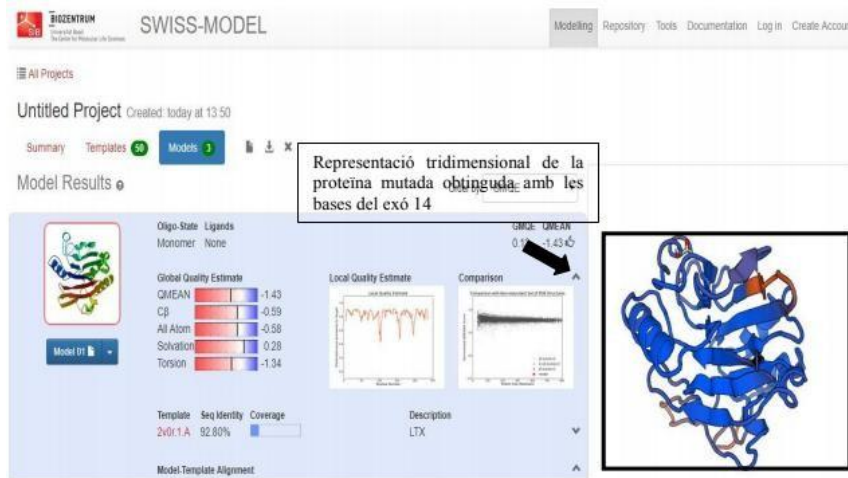
La imatge que veiem a la dreta és l'estructura tridimensional del fragment de la proteïna. Aquesta figura se li denomina canònica, ja que és l'estructura pròpia del fragment de la proteïna i la que es farà servir posteriorment per comparar-la amb la figura mutada. Un cop

obtinguda l'estructura de la proteïna sana, ara es repeteix el procés per poder comparar l'estructura sana amb la mutada. Tornem enrere a la seqüència d'aminoàcids de la proteïna i se simula unes mutacions patides en un parell d'aminoàcids.

MTGSNSHITILTLNVNGLNSPIKRHRLASWIKSQDPYVICIQETHLTCRDTHRLKIKGWR
KIYQANGKQKKAGVAILVSDKTDKPTKIKRDKEGHDIMDGSIQQEELTILNIYAPNTG
APRFIKQVLSLDLQRDLDSHTLIMGDFNTPLSILDRSTRQKVNKDTQELNSALHQTDLIDI
YRTLHPKSTEYFFSAPHHTYSKIDHIVGSKALLSKCKRTEITNYLSDHSAIKLELRIK
NLTQSRSTTWKLNLLLLNDYVWHNEMKAEIKMFFETNENKDTTYQNLWDAFKAVCRGKFI
ALNAYKRKQERSKIDTLTSQLKELEKQEQTSHKASRRQEITKIRAELEIETQKTLQKIN
ESRSWFFERINKIDRPLARLIKKKREKNQIDTIKNDKGDITDPTEIQTIREYKHYLA

Un cop canviada la seqüència s'anoten en un paper els canvis produïts i es comparen

amb la seqüència sana, el següent pas consisteix a agafar la base de dades mutada i formar la seva estructura tridimensional amb els programa Swiss Model que construirà de nou un model del fragment mutat. El resultat obtingut és el següent:



Un cop obtinguda la segona estructura tridimensional, ja s'ha acabat la pràctica de bioinformàtica i comença el procés de valoració de dades per elaborar les conclusions. D'altra banda, no totes aquelles mutacions que es donen en el gen tenen perquè modificar l'estructura i la seva funcionalitat. De fet, al llarg de la nostra vida es

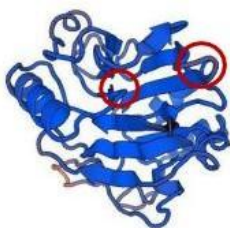
donen milers de mutacions sense cap impacte negatiu.

Finalment, en aquest procés s'ha pogut veure com varia l'estructura de la proteïna en funció dels canvis genètics produïts.

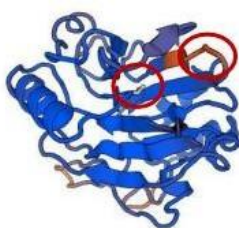
3.3.1.- RESULTATS DE LA PROVA BIOINFORMÀTICA

Després del anàlisi bioinformàtic s'obté unes estructures:

En aquest cas són unes estructures del gen MET, però ens podem fer a la idea de com varia les



Estructura canònica

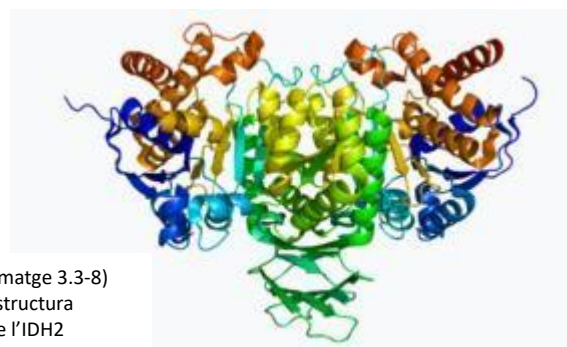


Estructura mutada

estructures segons les mutacions, son canvis bastant subtils, encara que els podem detectar fàcilment gràcies aquesta prova. En els cas del gen en el que estem interessats (gen IDH2) té aquesta estructura cònica normal. La mutada ens podem fer la idea que variaria n alguns aspectes igual que en el cas del gen MET.

(Imatge 3.3-7) comparació de les dues estructures

Finalment, podem concloure que els canvis produïts en l'estructura de la proteïna venen donant per divers mutacions generades en el gen i alhora pot patir canvis en la seqüència d'aminoàcids. Aquestes variacions afecten no només en l'estructura sinó també en la funció de la proteïna i per tant una cèl·lula pot convertir-se en tumoral perquè les reaccions produïdes per les proteïnes IDH2 en la membrana no es donen correctament.



(Imatge 3.3-8) Estructura de l'IDH2

L'any passat la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) va aprovar un fàrmac oral que inhibeix formes anormals de la proteïna IDH2 en pacients amb LMA. El fàrmac, enasidenib (idhifa), va ser el primer inhibidor de IDH2 i està disponible una prova diagnòstica acompanyant per identificar mutacions específiques en el gen IDH2.

3.4. - PRÀCTICA D'ENCAPSULACIÓ

Una encapsulació és l'aïllament d'un compost a l'interior de partícules que poden ser de mida macro o nano, de manera que podem parlar de macrocapsulació o de nanocapsulació.

Com a conseqüència de l'aïllament es crea un material format per partícules que a l'interior contenen altres partícules, productes químics o productes biològics, de manera que s'obté un material de tipus **core-shell**, en què el **shell** és la cobertura o material encapsulat i el **core** o nucli és el material que queda encapsulat.

En el cas de la nanomedicina l'encapsulació és un mètode d'allò més important ja que és una de les maneres en que els medicaments viatjaran pel cos del pacient fins arribar a la zona afectada.

En aquest experiment hem fet una encapsulació a escala macro, perquè d'aquesta manera la podem veure i tocar, ja que si la féssim a escala nano seria massa petita com per veure-la amb l'ull humà.



(Imatge 3.4.-1) Kit de nanotecnologia

OBJECTIUS:

L'objectiu d'aquesta pràctica és encapsular un líquid a l'interior d'un polímer.

MATERIAL:

- ½ litre de refresc de cola.
- 2,5 g d'alginat de sodi.
- Xeringa o pipeta.
- 6 grams de clorur de calci.
- ½ litre d'aigua.



(Imatge 3.4.-2) Fotografia dels materials

PROCEDIMENT:

Es preparen dues dissolucions per separat. En la primera es dissol l'alginat de sodi en el refresc de cola, i en la segona es dissol el clorur de calci en aigua.

La proporció és per cada ½ litre de cola 2,5 grams d'alginat de sodi. I per cada ½ litre d'aigua 6 grams de Clorur de calci.

Farem servir una llauna de 33cc de Coca-cola o qualsevol altre marca de refresc de cola i 400 cm³ d'aigua.



La nanomedicina com a nanoalternativa

(Imatge 3.4-3)
Preparació de la dissolució

(Imatge 3.4-4)
Clorur de Calci en aigua

Calculem la quantitat necessària d'alginat i de clorur per fer les dissolucions per una lluna de cola i per 400 cm³ d'aigua, tenint en compte les proporcions indicades en l'apartat anterior.

Fer les dues preparacions en un recipient gran

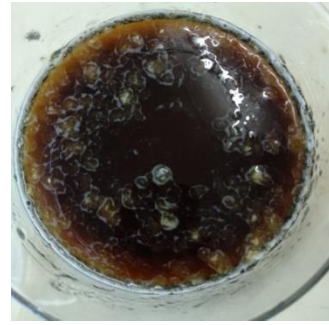
Deixar-les reposar uns 5 minuts.



(Imatge 3.4-5)
Vertim l'alginat de sodi en el refresc de cola.



(Imatge 3.4-6)
L'alginat de sodi en el refresc, sense mesclar.



(Imatge 3.4-7)
L'alginat de sodi mesclat

Amb la xeringa s'afegeix la dissolució de cola i alginat sobre la dissolució de clorur de calci, gota a gota.



(Imatge 3.4-8) Afegint la dissolució de Cola i alginat sobre la dissolució.

A mesura que s'afegeixen les gotes es produeix la gelificació. Es filtren les boles obtingudes amb un col·lador i es renten amb aigua.



(Imatge 3.4-9)
Gelificació filtrant l'aigua



(Imatge 3.4-10)
Resultat final de la pràctica

RESULTAT: En aquesta pràctica hem observat, i fins i tot ens hem pogut fer una idea, de com seria el material que hauria d'envoltar el fàrmac per a poder transportar-lo pel cos.

Sabem que dins de la càpsula la substància no canviava l'estat, i que continuava estant en estat líquid, perquè una vegada finalitzada la prova, quan teniem les petites càpsules amb el refresc de la coca-cola que simulava el fàrmac les hem explotat amb la mà, per a poder comprovar l'estat del refresc, i podem afirmar que el refresc continuava sent líquid.

4. – CONCLUSIONS

Al començament d'aquest treball ens fèiem la hipòtesi preguntant-nos si la nanomedicina és una bona (nano) alternativa, gràcies a aquest treball de recerca hem trobat les següents conclusions.

Durant el treball hem après molt tant de la medicina tradicional com la propera medicina nominada ser la millor, la nanomedicina. Fent aquest treball havíem d'escollir una patologia per posar en pràctica la nanomedicina. Per fer-ho vam decidir de tractar amb la Leucèmia Mieloide Aguda (LMA). Encara que per fer aquest treball ens hàgim centrat en aquesta patologia, la nanomedicina funciona pràcticament igual en qualsevol altra patologia, únicament canvia la part afectada en el pacient i, per tant, el lloc on el nanobot ha d'actuar i el fàrmac que aquest porta encapsulat i que ha de transportar i subministrar al pacient. Altrament, la medicina actual depèn molt de la patologia amb la qual es tracta, ja que depenent d'on es dugui a terme aquesta i quina malaltia sigui, els fàrmacs i les solucions donades pels metges poden variar molt, de prendre una píndola a entrar en quiròfan. Bé doncs aquest cas no es donaria en un nanobot, ja que aquest a part de subministrar fàrmacs, també pot treballar com un suport del mateix cos convertint-se en algun tipus de placa perquè s'enganxi a un os i millorar el funcionament d'aquest o ajudar que es recuperi de forma més ràpida i millor.

També la nanomedicina actua en un únic punt, així doncs redueix els possibles efectes secundaris que el fàrmac pot produir al pacient entre altres mals, cosa que amb la medicina tradicional, com per exemple la quimioteràpia, la qual actua sobre totes les cèl·lules (malignes i benignes), amb la nova tecnologia que aporta la nanomedicina aquests efectes es redueixen considerablement.

Les parts pràctiques en aquest treball han sigut peces Claus, perquè hem tingut el plaer de poder veure amb els nostres propis ulls, processos com el cas de l'extracció de l'ADN, i la seva seqüenciació, com les noves tecnologies s'estan apropant a l'àmbit mèdic.

Gràcies a la pràctica de l'extracció de l'ADN, hem après com funciona aquest procés, i la rapidesa i efectivitat que té, també ens han explicat que en un futur pròxim on aquest mètode estigui una mica més avançat i s'apliqui als hospitals i a les clíniques, el percentatge de morts per causa de malalties disminuirà notablement, a causa de la rapidesa de detecció d'aquestes, com s'ha explicat en el contingut del treball, al realitzar aquesta prova es pot detectar la futura malaltia del pacient en un estat inicial.

La pràctica de l'informe bioinformàtic, ens ha servit per entendre els resultats que surten en la pràctica anterior. En aquest procés informàtic s'introdueixen les dades que hem obtingut de la prova de l'ADN, i el que fa, és detectar alguna mutació en aquest fragment d'ADN que prèviament s'hi ha introduït. El programa és capaç de detectar fins a la més petita de les mutacions, al fer una comparació exhaustiva entre els fragments però trobar la irregularitat. Aquesta petita mutació és el que amb el temps acabarà desenvolupant una malaltia, però a l'haver-ho detectat abans, es pot tractar més ràpidament. Alguns informes bioinformàtics, una vegada detectada aquesta mutació, gràcies al seu programa de base de dades, et mostra les possibles opcions de fàrmacs que pots subministrar al pacient per poder erradicar la malaltia.

Aquests mètodes són els que més a prop estan de la nanomedicina, és a dir, avui dia la nanomedicina es troba en fase de troba en alguns aspectes que encara ens queden relativament més lluny.

S'ha de dir, que hem sigut bastant optimistes amb aquesta tecnologia revolucionària, però, tot i així,

s'ha de tenir en compte els riscos que això comporta, com per exemple alhora de la possible introducció d'un nanobot dins del cos, no deixa de ser un agent extern que s'introdueix de forma artificial al teu organisme i encara que no es trobi en funcionament, durant el treball hem mostrat un exemple d'encapsulació de fàrmac que es podria fer únicament amb una simple reacció sense cap perillositat per poder ficar el nanobot dins del cos del pacient. Però s'ha de tenir en compte que l'encapsulació que hem realitzat al treball no estava preparada per introduir-se en el cos, ja que només formava part d'un exemple, per poder fer-nos a la idea en què consistia encapsular un líquid dins d'una pel·lícula.

No sabem si el dia de demà aquestes càpsules comporten algun factor de risc.

Dit això, nosaltres creiem que la nanomedicina és molt més que viable per fer-ne ús, ja que comporta més avantatges que desavantatges i és molt millor que la medicina tradicional, amb una mica de cura i de paciència en uns anys la tindrem convivint amb nosaltres dia a dia, encara que no tot el que comporta la nanomedicina és beneficiós pel consumidor, ja que el més possible és que quan aquesta arribi a utilitzar-se, només es trobi a l'abast dels més adinerats, però a poc a poc s'anirà fent més econòmica i estarà a l'abast de tothom.

5. – AGRAÏMENTS

Volem agrair tot l'ajut que hem rebut de diferents parts a l'hora de realitzar aquest treball de recerca, volem agrair a l'IBEC per l'oportunitat que ens ha brindat a l'hora d'escollir-nos en el seu programa BATX2LAB, perquè gràcies a ells, hem pogut realitzar tota la part pràctica de la mà d'autèntics professionals i sense ells aquest treball no hauria sigut possible. Volem agrair a la Dr. Núria Nabau per haver-nos ajudat a plantejar i a enfocar el projecte i focalitzant-lo en un objectiu, i per haver fet un seguiment de les nostres pràctiques en tot moment, també per haver-nos aconseguit fer aquestes pràctiques en laboratoris professionals on hem estat atesos en tot moment, i poder haver-nos facilitat l'experiència de poder veure a professionals treballant i investigant en camps innovadors de la medicina i per poder gaudir d'unes instal·lacions tan ben equipades com han sigut la dels dos laboratoris que hem anat.

També volem agrair especialment a la nostra tutora, Mireia Blanch Codó, per haver sigut una excel·lent tutora, per haver sigut tan rigorosa i estricta en les correccions amb l'única finalitat d'ajudar-nos a aconseguir el millor treball possible. Estem molt agraïts per les innovacions i idees que ens ha aportat, i per valorar el nostre esforç davant d'aquest projecte en tot moment. I per últim, gràcies per ajudar-nos quan ho necessitàvem, i per insistir al PCB perquè realitzéssim l'última pràctica. Gràcies per haver-nos'ho posat tan fàcil.

6. – WEBGRAFIA

Cesire (Centre de Recursos Pedagògics Específics de Suport a la Innovació i la Recerca Educativa) (2017). Disponible en internet:

[<https://agora.xtec.cat/cesire/>](https://agora.xtec.cat/cesire/)

Revista de la Facultad de Medicina (Mèxic). Autors: Octavio Rivero Serrano, Luis Armando Martínez (2016). Disponible en internet:

[<http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422011000200004>](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422011000200004)

[<https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98871999000900016>](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98871999000900016)

Institut nacional del càncer (2018). Disponible en internet:

[<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico>](https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico)

AECC (Associació española contra el càncer) (2018). Diponible a Internet:

<<https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/diagnostico-cancer>>

American Cancer Society (2018). Disponible en Internet:

<<https://cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento.html>>

Institut nacional del càncer (2018). Disponible en internet:

<<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lma-adultos-pdq>>

Fundación Telefónica: nanotecnología (2018). Disponible a Internet:

<<https://nanotecnologia.fundaciontelefonica.com/2015/12/10/nanomedicina-una-mirada-a-la-medicina-del-futuro-i/>>

Fundación San Patricio: Investiga I+D+i (2018). Disponible a Internet:

<<http://www.foroinvestiga.org/index.php?topic=7061.0>>

Alergia y Asma Andalucía (2015). Autor: José Luís de la fuente. Disponible a Internet:

<<http://alergiayasma.es/a-que-llamamos-pruebas-in-vivo-y-pruebas-in-vitro/>>

Euroresidentes: pasión para la vida (2018). Disponible a Internet:

<<https://www.euroresidentes.com/futuro/nanotecnologia/diccionario/nanomedicina.htm>>

ScienceDirect (2016) Autores: Yareli Rojas-Aguirre, Karina Aguado-Castrejón i Israel González-Méndez. Disponible en Internet:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X16300295>>

Article (Jano.es) Medicina i humanitats (2018). Disponible en Internet :

<<http://www.jano.es/noticia-usan-nanomedicina-mejorar-terapia-contra-25113>>

National Human Genome: Seqüenciació de l'ADN. Disponible en Internet:

<<https://www.genome.gov/27563183/secuenciacion-del-adn/>>

Fundación Josep Carreras: Contra la Leucemia. (2017). Disponible en Internet:

<<https://www.fcarreras.org/es/leucemiamieloideaguda>>

Article (de ABC salud) 2018. Disponible a Internet:

<https://www.abc.es/salud/abci-investigadores-espanoles-desarrollan-primer-farmaco-mundo-bloquea-metastasis-201809081035_noticia.html>

6.1. – BANC D'IMATGES

(Imatge 2.2.1-1) Estructura de l'ADN:

<https://laopinion.com/guia-de-compras/las-3-pruebas-de-adn-mas-vendidas-en-amazon-para-descubrir-tu-origen-etnico/>

(Imatge 2.2.1.-2): Escala nanomètrica:

<http://todotecnologia.blogspot.com/2015/05/la-nanotecnologia-y-sus-diversas.html>

(Imatge 2.3.1.1-1) Nanotub de carboni:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Nanotubo>

(Imatge 2.3.3-1) Estructura d'un biosensor:

<http://justoginer.com/2015/09/25/tecnologia-con-mucha-quimica-del-canario-al-biosensor-de-glucosa/>

(Imatge 2.3.3-2): Procès del funcionament d'un biosensor:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Nanotubo>

(Imatge 2.5-1): LMA a escala molecular:

https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-identificadas-claves-para-prevenir-recurrencia-leucemia-mieloide-aguda-201710260346_noticia.html

(Imatge 2.6-8): Taula d'alteracions cromosomàtiques produïdes per LMA:

<https://es.slideshare.net/xelaleph/02-leucemias-agudas>

(Imatge 2.7-4): Representació del procés d'extracció de l'ADN en parafina:

https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Etapas-de-la-extraccion-del-ADN-La-homogeneizacion-y-lisis-celular-son_fig2_296695965

(Imatge 2.7-5): Representació del procés de creació de llibreries de l'ADN:

<http://www.labmedglance.es/index.php/es/item/creacion-de-librerias-mediante-amplificacion-del-arn-ribosomal-16s-para-la-caracterizacion-de-la-microbiota>

(Imatge 2.7-5): Representació del procés d'elongació i d'unió dels nucleòtids:

<https://slideplayer.es/slide/3117756/>

(Imatge 2.7-6): Representació del procés del PCR:

https://www.equipo-sylaboratorio.com/sitio/contenidos_mo.php?it=16764

La resta d'imatges han sigut elaborades per nosaltres mateixos

Imatges de la pràctica de l'extracció de l'ADN al PCB:

(Imatge 2.7-4.1): Científic realitzant el procés d'extracció

(Imatge 2.7-5.1) Científic realitzant la creació d'oligos

(Imatge 2.7-6.1): PCR.

+ Material multimedia (annex 6. 6)

Imatges de la pràctica d'encapçalació

(Imatge 3.4.-1) Kit de nanotecnologia

(Imatge 3.4.-2) Fotografia dels materials

(Imatge 3.4-5) Vertim l'alginat de sodi en el refresc de cola

(Imatge 3.4-6) L'alginat de sodi en el refresc, sense mesclar.

(Imatge 3.4-7) L'alginat de sodi mesclat

(Imatge 3.4-8) Afegint la dissolució de Cola i alginat sobre la dissolució.

(Imatge 3.4-9) Gelificació filtrant l'aigua

(Imatge 3.4-10) Resultat final de la pràctica

Imatges de la pràctica bioinformàtica

(Imatge 3.3-1) fragment de seqüència de l'ADN

(Imatge 3.3-2) BLASTn

(Imatge 3.3-3) taula per traduir de nucleòtids a aminoàcids

(Imatge 3.3-4) Identificador de la proteïna

(Imatge 3.3-5) Informació de la proteïna. Sequence

(Imatge 3.3-6) Representació tridimensional de la proteïna

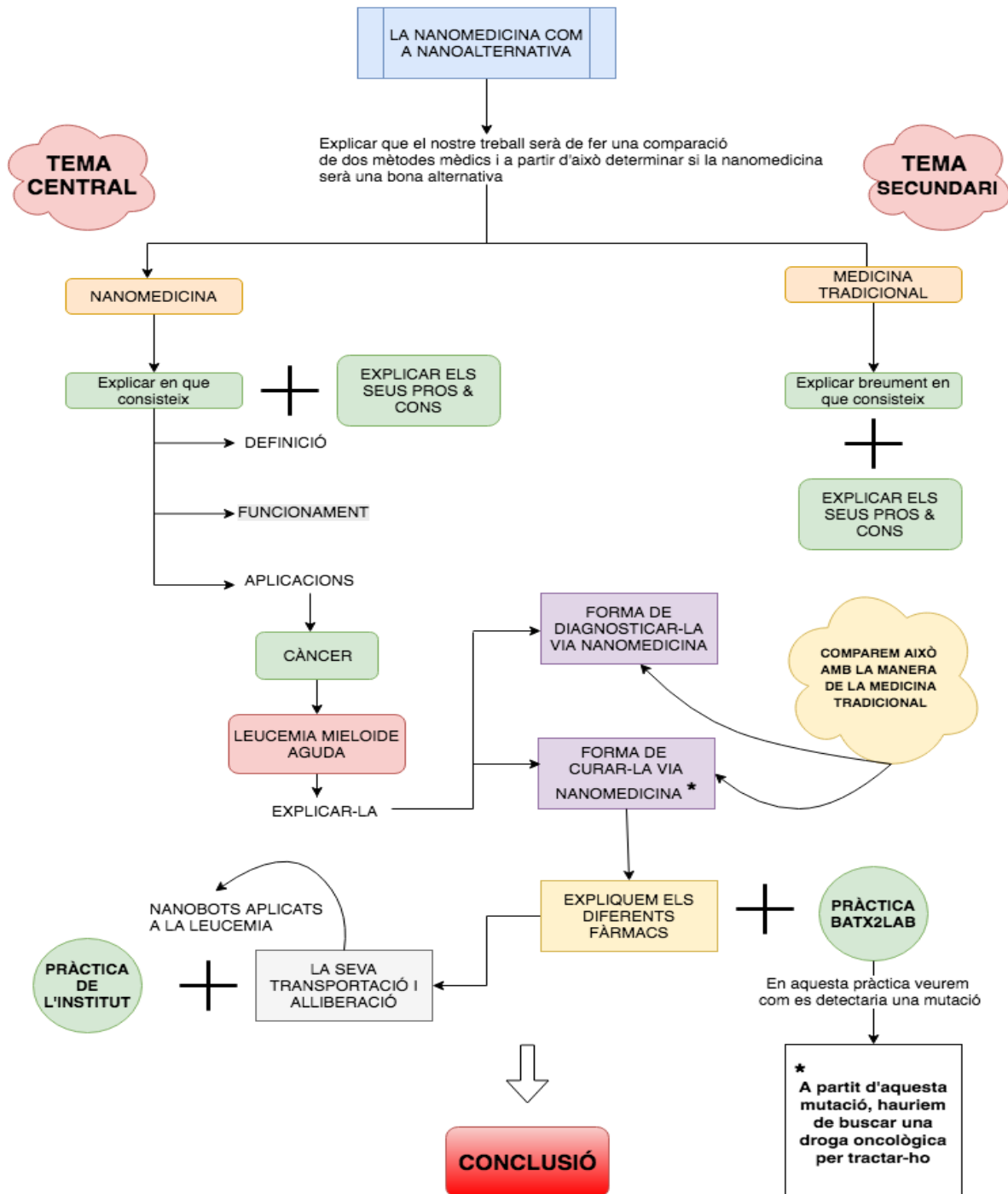
(Imatge 3.3-7) comparació de les dues estructures

(Imatge 3.3-8) Estructura de l'IDH2

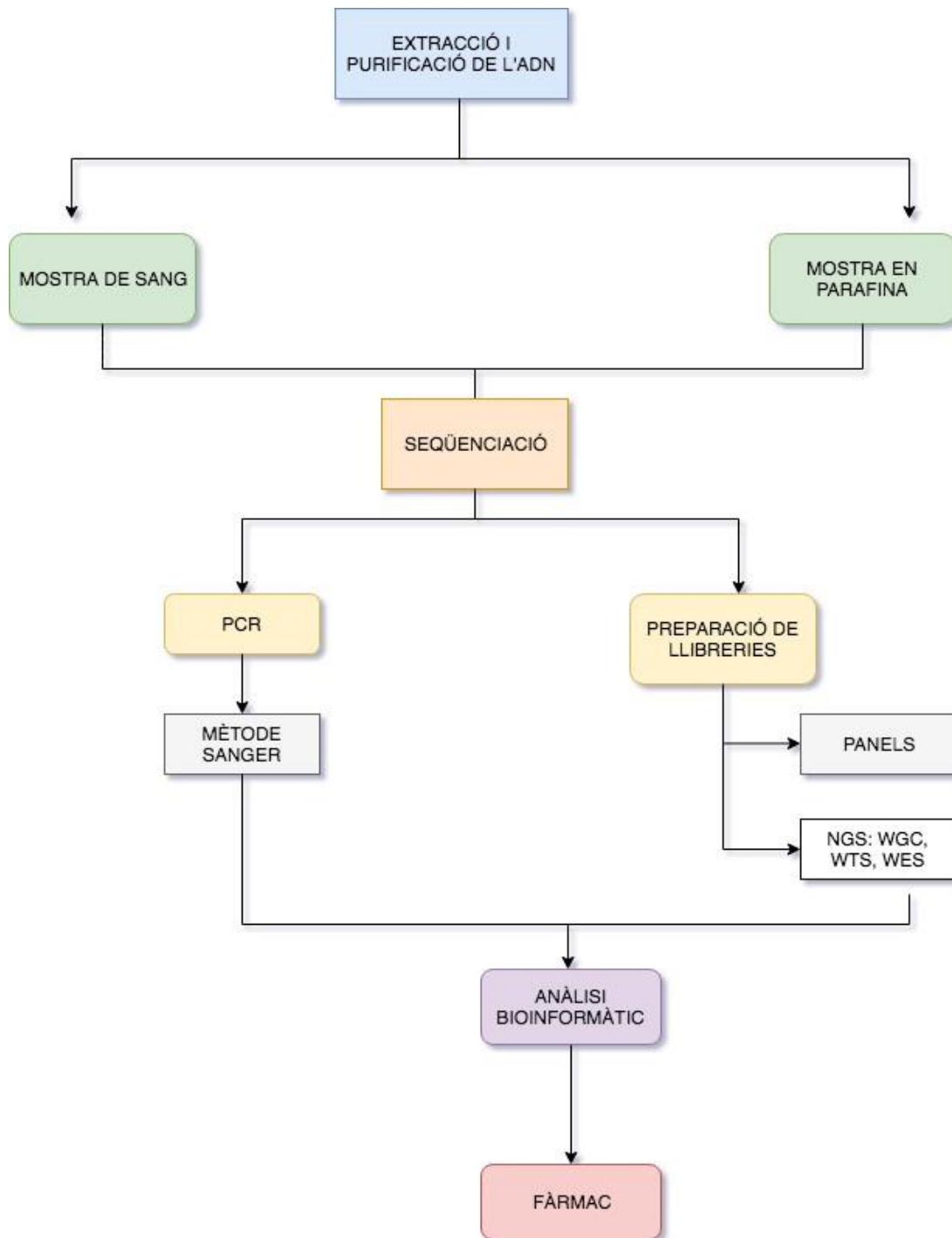
7. – ANNEXOS

7.1.- MAPA CONCEPTUAL DEL TDR

AL PRINCIPI, EXPLICAR QUE A L'HORA DE FER AQUEST TREBALL D'INVESTIGACIÓ ENS HEM BASAT EN UNA PATOLOGIA, LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.



7.2.- MAPA CONCEPTUAL DE L'EXTRACCIÓ I SEQÜENCIACI



7.3.- ARTICLE (de ABC salut)

The screenshot shows the ABC Salud website interface. At the top, there is a search bar and navigation links for various categories like España, Internacional, Economía, etc. Below the navigation, the article title 'Desarrollan el primer fármaco del mundo que bloquea la metástasis' is prominently displayed. A sub-headline reads 'Investigadores españoles crean un nanocompuesto que frena la expansión del cáncer de colon'. A large image placeholder contains the text 'Investigadores españoles desarrollan el primer fármaco del mundo que bloquea la metástasis' with social media icons for Facebook and Twitter. To the right, there is a 'Publicidad' section and a 'LO MÁS LEÍDO EN ABC' section with a link to 'Un fármaco para la dermatitis atópica'.

Golpe certero de la ciencia al cáncer de colon, el tumor maligno con mayor incidencia en nuestro país. Investigadores españoles han ensayado con éxito en animales un nanofármaco capaz de bloquear la expansión de la enfermedad, lo que se conoce como metástasis. Un proceso que afecta al cuarenta por ciento del millón de casos de este tipo de cáncer que se diagnostican cada año en el mundo, y que representa la causa principal de muerte.

La investigación, que publica la revista científica «EMBO Molecular Medicine», **abre una nueva vía para prevenir la metástasis** en el cáncer colorrectal en los seres humanos, **utilizando una nanomedicina que elimina selectivamente las células madre metastásicas.**

El nuevo fármaco funciona como un dron que identifica un receptor (CXCR4) en las células madre metastásicas. Una vez localizadas, administra el fármaco y las destruye, bloqueando la metástasis, según precisan fuentes de la investigación. Al actuar sólo sobre las células tumorales metastásicas, el nuevo nanofármaco evita la toxicidad general asociada a los tratamientos habituales contra el cáncer y preserva las células sanas. **Aunque hasta ahora se ha ensayado con éxito en animales** que padecen cáncer colorrectal, los investigadores que han realizado el ensayo creen que se podría utilizar en 20 tipos de tumores adicionales, que también expresan CXCR4, como en los de próstata, mama, ovario y otros.

Los investigadores han destacado que se trata del **«primer fármaco en el mundo**, selectivamente antimetastásico, **que aborda la necesidad médica de bloquear la diseminación metastásica»**. Esta es la principal causa de muerte en pacientes oncológicos, **«a la vez que elimina la toxicidad y los efectos adversos de los tratamientos convencionales»**

Los científicos han detallado que el fármaco **actúa solo sobre las células iniciadoras de metástasis**, a través de su interacción específica, entre un péptido presente en la nanopartícula proteica que lo transporta y el receptor celular CXCR4 que se encuentra sobreexpresado en las células tumorales.

«Esto permite atacar solamente a las células tumorales, bloqueando su diseminación en estadios tempranos, de manera que previene la aparición de metástasis, a la vez que evita los efectos adversos derivados de los tratamientos habituales», explican los investigadores.

Alto Impacto

Los científicos creen que **la nanopartícula se puede dirigir para tratar diferentes tipos de neoplasias** (tumores), convirtiéndola en un vehículo muy versátil que puede transportar diferentes moléculas terapéuticas de elevada potencia para diversos tipos de cáncer.

7.5.- ENTREVISTA

Vam entrevistar al Doctor Tornador Co-fundador de l'empresa amb la qual hem treballat: Whole Genix S.L. i de la fundació Teresa Moreto, científic que ens va portar les pràctiques, en aquesta entrevista no vam poder enregistrar ni àudio ni vídeo, ho vam apuntar tot a mà.

- Bon dia Dr. Tornador, ens podria explicar en què consisteix la feina que realitzeu a la vostra empresa?

En Whole Genix som pioners en especialització en medicina de precisió en malalties neoplàstiques, és a dir, nosaltres ens dediquem a un tipus de medicina particular per a cada pacient, en lloc d'una medicina general, d'aquesta manera els fàrmacs que proveïm són especialitzats per a un tipus de pacient, cosa que ajuda a la recuperació del pacient més ràpidament i sense tenir tants efectes secundaris. També en els nostres serveis incorporem l'anàlisi de marcadors genètics, gràcies a la seqüenciació dels exomas (que és una tècnica per seqüenciar els gens codificadors, que consisteix a seleccionar les proteïnes anomenades exomas, que són un subconjunt de l'ADN) a partir de mostres de parafina, i seleccionant només els objectius clínics que hem de proporcionar a l'oncòleg.

- Dins del procés de la nanomedicina, quina és exactament la fase en la qual és troba?

Avui dia, la nanomedicina encara no està molt avançada, és més, encara no ha deixat el procés de proves. Sí que és veritat que hi ha llocs on la investigació està molt més avançada que desgraciadament aquí i san donat casos d'innovacions mèdiques que s'han realitzat amb nanomedicina, però encara no s'ha posat al mercat, per dir-lo d'alguna manera, els hospitals encara no han aplicat aquestes noves tecnologies. Encara que també hem de pensar que hi ha diferents tipus d'avançaments tecnològics, uns més propers que altres. Però en general, la fase en què és troba aquest tecnologia, és la fase d'investigació i de prova.

- Quant de temps falta encara per aplicar la nanomedicina als hospitals o a les clíniques?

Doncs això està molt relacionat amb la pregunta d'abans, la nanomedicina encara està en una etapa bastant primitiva, és per això que per aplicar aquestes tecnologies tan innovadores trigaran encara uns anys a arribar, sí que és veritat que per exemple a l'hora del diagnòstic, avui dia, ja hi ha altres mètodes, relacionat amb el que denominaríem "nanomedicina", personalment crec que el que trigarà més a arribar serà en el tractament. Així que no puc dir una data fixa en la qual crec que s'aplicarà aquesta nova tecnologia en els àmbits mèdics, perquè és una cosa que no se sap. La nostra empresa en especial treballem en el diagnòstic, com he explicat abans, i els realitzen mitjançant la seqüenciació de l'ADN, al fer això, estem treballant a un nivell molt petit, a un nivell nanomètric, i això forma part de la nanomedicina. És per això que és una mica difícil determinar el moment en el qual s'implementarà totalment aquesta nova ciència.

- En l'aspecte econòmic, com de car seria el cost per aplicar la nanomedicina? Aquest és un aspecte bastant important, el cost per aplicar la nanomedicina clarament serà prou alt, però ja no només estem parlant d'aplicar-la sinó també a l'hora d'investigar-la, sense anar més lluny la nostra empresa per poder investigar ha de demanar subvencions a l'estat, us puc posar exemples, com va ser el cas de la setmana passada ens van donar 75.000,00 € de ENISA (Empresa Nacional de Innovacion, S.A.) i 65.000,00 € d'un altre doctorat industrial. Amb això us vull explicar que l'investigació científica comporta un cost molt alt, i més a l'hora d'aplicar aquesta innovació en les instal·lacions mèdiques.

- En l'àmbit d'investigació, qui és l'encarregat de portar aquestes investigacions, les universitats o les empreses?

En el meu cas, més aviat en el cas de la nostra empresa, també ens dediquem a la recerca i la investigació, llavors això depèn de molts factors, Whole Genix, a part de proveir de fàrmacs a diferents oncòlegs i cooperar amb diferents clíniques, també tenim el nostre espai de recerca pròpia, sí que és veritat que com a

coneixement popular, les universitats sempre han tingut aquest "estereotip" d'investigació i les empreses tenen més estereotip de proveïdors que no es dediquen a la investigació, però bé, només dir-vos que en el cas de la nostra empresa sí que es dedica a la recerca. Però com he dit abans això depèn de moltes coses.

- Quina és la importància té la tecnologia dins de la nanomedicina?

Dins de la nanomedicina la tecnologia ho és tot, bàsicament que partim de la idea que la nanomedicina per dir-ho d'alguna manera, és la unió de tecnologia i medicina. La tecnologia en l'àmbit de la medicina d'avui dia o de més endavant és la base. Sense tecnologia no podríem realitzar res, no es podria investigar, no podrien progressar, no hi hauria una evolució científica.

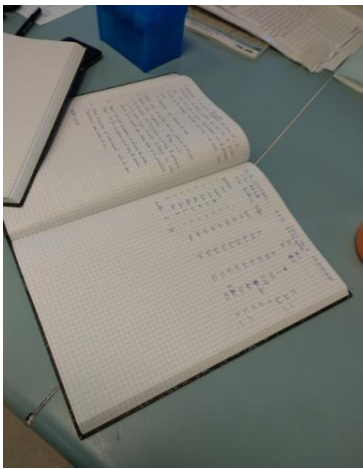
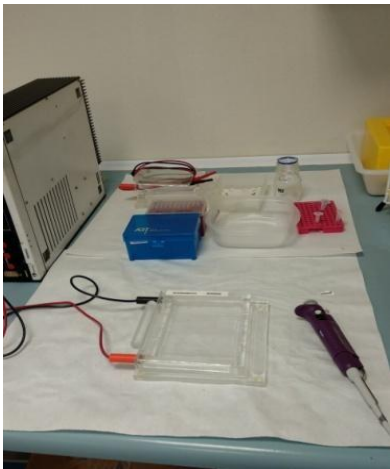
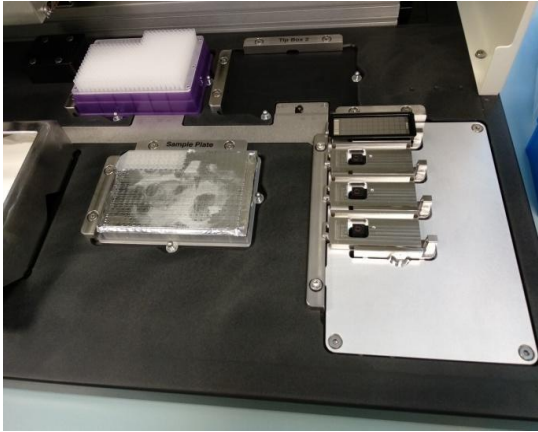
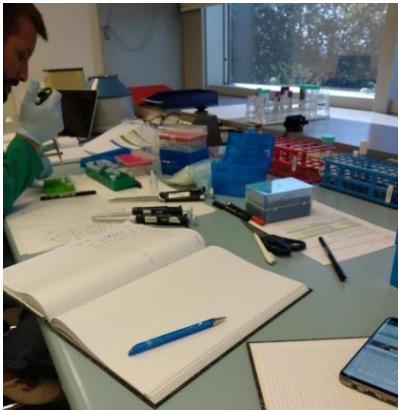
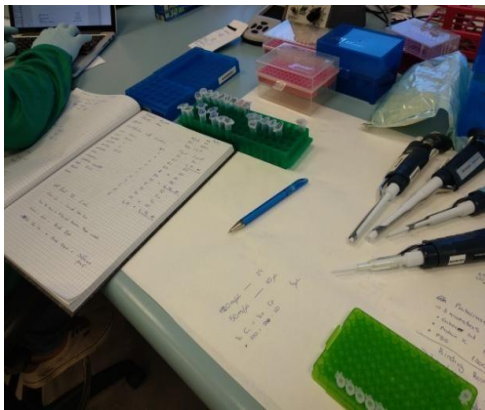
7.6.- MATERIAL MULTIMEDIA

En aquesta secció hem decidit no posar peus de pàgines en cada imatge, ja que totes estan relacionades amb el que posa als títols, és a dir, la primera pràctica tracta de la ja esmentada extracció de l'ADN, i en les imatges podem veure el laboratori on vam realitzar les pràctiques, i un seguit d'utensilis utilitzats en l'extracció, com per exemple el PCR, o el gel d'agarosa, i tota la resta de les imatges és un seguiment dels científics duent a terme les pràctiques. I en la 2a pràctica ens trobem amb el mateix, un seguit d'imatges dels procediments de seqüenciació que vam experimentar als laboratoris SYNLAB.

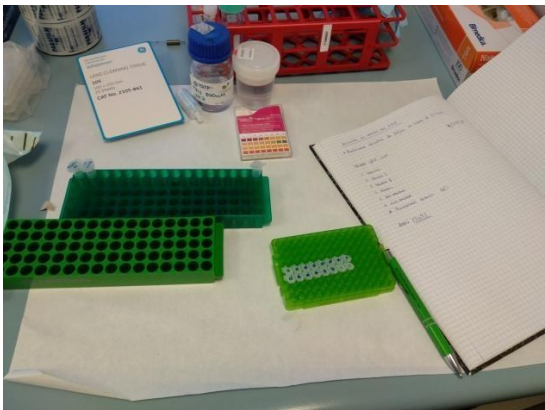
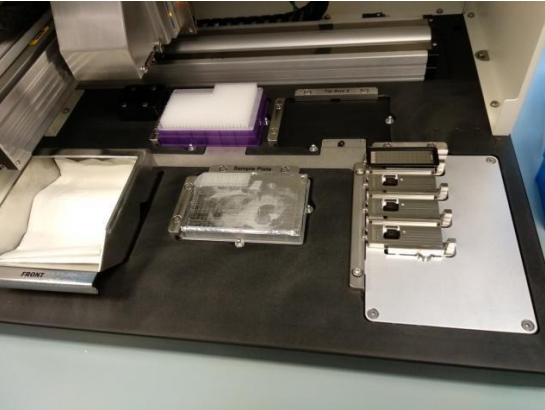
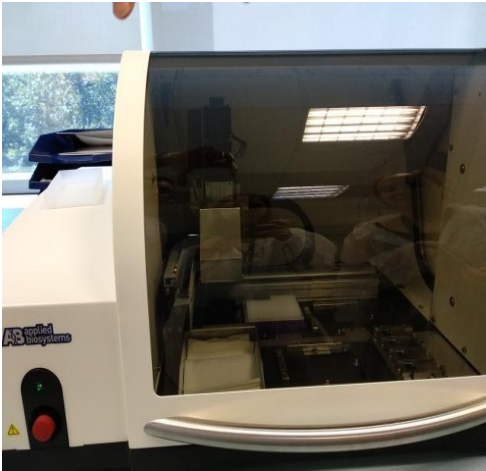
7.6.1.- 1r PRÀCTICA D'EXTRACCIÓ D'ADN(BATX2LAB)



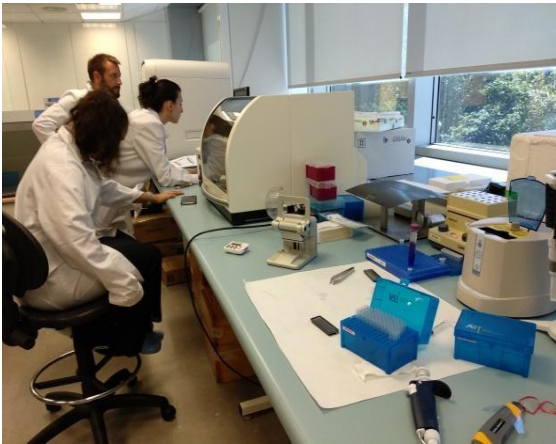
La nanomedicina com a nanoalternativa



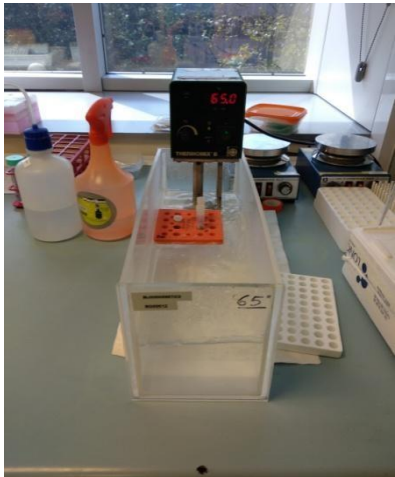
La nanomedicina com a nanoalternativa



La nanomedicina com a nanoalternativa



7.6.2.- 2a PRÀCTICA DE SEQÜENCIACIÓ D'ADN (BATX2LAB)



La nanomedicina com a nanoalternativa

