

TREBALL DE RECERCA

Batxillerat

NANODISPOSITIUS PER A LA CURA DEL CÀNCER

Curs: 2n Batxillerat científic

Convocatòria: octubre 2018

Índex

1. Introducció.....	4
2. El càncer	5
2.1. Definició del càncer segons la biologia:.....	5
2.2. Definició del càncer segons la medicina.....	9
2.3. Tipus de càncer	9
2.4. Metàstasi	12
2.5. Tractaments del càncer	13
2.5.1. Cirurgia	14
2.5.2. Quimioteràpia	15
2.5.3. Radioteràpia	17
2.5.4. Tractaments alternatius	18
2.5.5. Cures pal·liatives	19
2.5.6. Assajos clínics	19
3. Nanociència i nanotecnologia	21
3.1. Història de la nanociència	22
3.2. Propietats de les nanopartícules	23
3.3. Aplicacions dels nanomaterials	24
3.4. Toxicitat de la nanotecnologia	27
3.4.1. Potencial negatiu de la nano envers persones o animals.....	27
3.4.2. Potencial negatiu de la nano en el medi.....	28
4. Nous mètodes per a la cura del càncer utilitzant nanodispositius	28

4.1. Processos d'encapsulació de fàrmacs i el seu control en un medi biològic.....	28
4.1.1. Nanopartícules de sílice mesoporosa	29
4.1.2. Microscopi electrònic de transmissió	33
5. Formulació de la hipòtesi	35
6. Part experimental	35
6.1. Estada al Parc Científic de Barcelona	35
6.2. Elaboració partícula mesoporosa de sílice amb nucli magnètic i recobriments de nanopartícules d'or	36
6.2.1. Introducció de la pràctica	36
6.2.2. Síntesi de partícules superparamagnètiques.....	37
6.2.3. Síntesi del ferrofluid	39
6.2.4. Síntesi del recobriments de sílice no porosa	40
6.2.5. Síntesi del recobriments de sílice porosa	42
6.2.6. Funcionalització de les partícules amb APTES	44
6.2.7. Funcionalització amb nanopartícules d'or.....	45
6.2.8. Encapsulació del fàrmac.....	48
6.2.9. Visualització del TEM	48
6.2.10. Conclusió de la pràctica.....	49
7. Entrevistes a persones que han sofert càncer	51
7.1. Entrevista a Mònica Delgado.....	51
7.2. Entrevista a Sílvia Escura.....	55
8. Conclusions.....	59

8.1. Del treball experimental.....	59
8.2. Del treball de recerca	60
9. Fonts d'informació.....	62
10. Agraïments.....	64
11. Annexos	65
11.1. Annex 1	65
11.2. Annex 2	69

1. Introducció

El treball que s'exposa a continuació pretén entrar en l'innovador món de la nanociència, la nova revolució científica del segle XXI. En l'època que vivim la innovació és necessària per al progrés de qualsevol sector, i per això mateix es destinen molts recursos a idear i produir nous dispositius o elements que beneficiïn tots els àmbits de la societat. Aquesta evolució tecnològica que estem experimentant destaca sobretot en l'àmbit biomèdic, el qual centra molts esforços en trobar tractaments que siguin capaços de curar les malalties que tantes preocupacions ens provoquen.

El càncer és la segona malaltia que causa més morts a nivell mundial. La investigació centrada en trobar-hi una cura es troba molt receptiva envers tècniques alternatives que permetin millorar els tractaments convencionals que s'utilitzen avui en dia. L'encapsulació de fàrmacs en nanodispositius diminuts pot ser una de les vies de recerca. Per això mateix, una part del treball està destinada a les tècniques d'encapsulació de medicaments i el seu control en el medi biològic d'un organisme viu.

La voluntat de la recerca és elaborar un estudi teòric dels tractaments que s'utilitzen en l'actualitat per controlar i curar la malaltia del càncer, que conclourà en les possibilitats que brinda la nanotecnologia per millorar la capacitat de la medicina per tractar aquesta patologia.

El projecte s'estructura en tres parts principals. La primera aprofundeix en la malaltia del càncer, per conèixer quines són les seves causes, els diferents tipus i els tractaments existents. La segona part se centra en l'estudi de la nanotecnologia i la nanociència, consistent en descobrir les característiques dels nanomaterials i les seves aplicacions tecnològiques que beneficiïn diferents sectors industrials. Finalment, el treball culmina amb l'elaboració de la part pràctica, on es comprovaran experimentalment els resultats obtinguts en la recerca. També s'entrevistarà a dues persones que han patit la malaltia i que explicaran la seva visió del càncer.

La metodologia emprada en la recerca d'informació de la part teòrica del treball s'ha basat en la recollida, processament i síntesis de dades obtingudes a partir de llibres,

documents i treballs científics de diversos experts internacionals, tant en el camp de la nanociència com en el de l'oncologia. En la part pràctica s'ha seguit la metodologia de treball d'un laboratori d'investigació en nanodispositius del Parc Científic de Barcelona, segons els seus protocols d'actuació i seguretat.

2. El càncer

Les malalties són un dels maldecaps que la humanitat sempre ha intentat combatre. La voluntat per aconseguir prolongar la nostra vida és insaciable; per aquest motiu s'intenten aconseguir més i millors recursos amb l'objectiu d'afavorir la salut de cadascú. Això es transmet a través de la medicina i la sanitat. Al llarg de tot el segle XX la investigació ha agafat tanta importància que s'ha convertit en eina fonamental per combatre les patologies que afecten els nostres organismes. Malauradament, el càncer s'ha convertit en una de les malalties més freqüents i mortíferes d'aquest segle; a la qual es dediquen molts esforços i recursos en trobar-hi una cura.

2.1. Definició del càncer segons la biologia:

El càncer és una anomalia genètica provocada per múltiples errors en l'ADN¹. Això ocasiona que un grup de cèl·lules alterades creixi i es dupliqui sense cap control del seu cicle cel·lular, traspasant els límits normals de divisió. El cicle cel·lular és el conjunt de processos que duu a terme una cèl·lula des de què neix fins que es divideix. Està format per 4 fases:

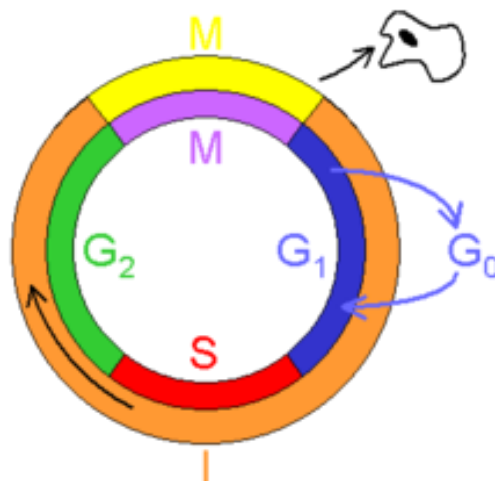
- **Fase G₁:** és l'etapa de creixement de la cèl·lula, els gens² es transcriuen per sintetitzar les proteïnes necessàries pel creixement i desenvolupament. Quan la cèl·lula està preparada per a duplicar-se es supera el punt de restricció o punt R, el qual marca un moment de no retorn i és impossible evitar la successió de les fases següents. Just abans d'arribar al punt R, la cèl·lula experimenta la

1 ADN: l'àcid desoxiribonucleic anomenat comunament com a ADN, és la molècula de la cèl·lula encarregada d'emmagatzemar la informació genètica de l'ésser viu. Generalment l'ADN presenta una estructura de doble hèlix, on els diferents nucleòtids s'uneixen mitjançant enllaços èster.

2 Gen: unitat d'emmagatzematge d'informació de la cèl·lula que serveix per transmetre-la a la descendència. Cada gen codifica una característica de l'organisme. Durant la duplicació cel·lular es troben agrupats en cromosomes.

fase G_0 , durant la qual es produeix la diferenciació cel·lular i es transforma en una cèl·lula específica d'un teixit. La cèl·lula es pot trobar en la fase G_0 durant dies o mesos.

- **Fase S:** és la fase on es duplica l'ADN per poder abastir les dues cèl·lules filla amb una còpia del material genètic idèntica.
- **Fase G_2 :** és una etapa de transició que precedeix la divisió cel·lular. Es sintetitzen els òrgans i proteïnes necessàries per dur a terme la fase M.
- **Fase M:** és la fase de divisió, també anomenada fase mitòtica. Les cadenes d'ADN es condensen i s'empaqueten formant cromosomes³ amb l'objectiu de repartir equitativament el material genètic a les dues cèl·lules filla. Paral·lelament, l'embolcall nuclear desapareix, i els centríols del centrosoma, que també s'han duplicat, emigren als dos pols de la cèl·lula generant una sèrie de microfilaments que s'uneixen als centròmers dels cromosomes. Un cop adherits, separen les dues cromàtides de cada cromosoma metafàsic dirigint cada una a un pol de la cèl·lula. Un cop les cromàtides ja han migrat es regenera l'embolcall nuclear, es descondensa el material genètic i es divideix el citoplasma després de la repartició d'òrgans en un procés anomenat citocinesi. Finalment s'obtenen dues cèl·lules filla idèntiques, les quals tornaran a iniciar el cicle entrant en la fase G_1 .



Representació cicle cel·lular. Font: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_cycle.png

3 El cromosoma és l'estructura condensada del material genètic per poder distribuir equitativament la informació a les dues cèl·lules filla. Els cromosomes estan formats per les cromàtides germanes (dues cadenes idèntiques que contenen el material genètic), pel centròmer (punt d'unió de les cromàtides) i pel telòmer (nucleòtids en els extrems de la cromàtida).

El cicle cel·lular està regulat per diferents substàncies que s'encarreguen de dur a terme la divisió de manera ordenada i en funció de les necessitats de cada teixit. Qualsevol alteració d'alguna d'aquestes substàncies reguladores pot comportar canvis dràstics en el funcionament corresponent del cicle cel·lular, provocant un augment de les divisions i una pèrdua de les funcions de la cèl·lula dins del teixit. Al traspasar els límits normals de divisió cel·lular s'acostuma a generar un tumor. Un tumor és una massa sòlida formada per l'acumulació de cèl·lules que s'han dividit sense control. Les causes d'aquest desordre cel·lular poden ser genètiques (mutacions en els gens), ambientals (alimentació, radiacions, exposició a substàncies químiques...) o infeccioses (virus).

Els tumors es poden classificar en benignes o malignes:

- **Tumors benignes:** no comporten càncer. Les cèl·lules creixen de forma desproporcionada però sense envair ni infiltrar-se en teixits propers. Per tant, queden "encapsulades" i no afecten altres parts de l'organisme. Generalment es poden extirpar i no tornen a aparèixer.
- **Tumors malignes:** sí que comporten càncer. Estan formats per cèl·lules canceroses que creixen desproporcionadament envaint teixits propers. Tenen la capacitat de disseminar-se a altres parts del cos a través de la circulació sanguínia i limfàtica. El fet de què el càncer s'expandeixi a altres zones de l'organisme s'anomena metàstasis.

La principal causa per la qual una cèl·lula es transforma en cancerosa és la mutació d'un o determinats gens. Aquest gen mutat que s'anomena oncogen provoca un canvi en les característiques de la cèl·lula ja que la transformen en un perill per a l'organisme. No és només que la cèl·lula es multipliqui i es reproduïxi a gran velocitat, sinó que acostuma a perdre la mort cel·lular programada (MCP). La MCP, també anomenada apoptosi, és un mecanisme de regulació del nombre de cèl·lules del cos, que provoca l'alteració del cicle vital de la cèl·lula perquè mori en determinades condicions. Si aquest sistema no funciona, el seu cicle vital s'altera, no es produeix la mort per apoptosi i les cèl·lules es tornen immortals. En aquest moment s'origina el tumor i, per tant, la malaltia del càncer. Aquest procés condueix a una interacció de les

cèl·lules canceroses amb la resta de cèl·lules del seu entorn totalment diferent. Per una banda, les cèl·lules canceroses poden evadir el sistema immunitari per evitar que les destrueixi; així com també utilitzar-lo a favor seu per poder sobreviure. Hi ha unes determinades cèl·lules del sistema immunitari que en condicions normals eviten una reacció immunitària descontrolada en l'organisme. El problema sorgeix quan el càncer també afecta aquestes cèl·lules immunitàries; aleshores les cèl·lules canceroses són capaces de passar desapercebudes i continuar replicant-se sense cap control. Per altra banda, mentre les cèl·lules normals adquireixen funcions específiques del teixit on es troben, les canceroses no ho fan, conduint a la pèrdua de funcions de la zona cancerígena.

Els canvis genètics que poden ocasionar càncer acostumen a afectar principalment tres tipus de gens: els proto-oncògens, els gens supressors tumorals i els gens reparadors d'ADN.

- **Errors en proto-oncògens:** els proto-oncògens són gens que codifiquen la informació necessària per al creixement i a la divisió de la cèl·lula, així com regular l'apoptosi o el cicle cel·lular. Si aquests gens muten es converteixen en oncògens i les seves funcions es veuen alterades, és a dir, el creixement cel·lular s'accelera i els senyals per a la MCP no s'emeten.
- **Errors en gens supressors tumorals:** els gens supressors tumorals regulen la síntesis de proteïnes per reduir la probabilitat de què una cèl·lula esdevingui cancerosa. En cèl·lules normals aquests gens aturen el cicle cel·lular quan hi ha errors en el material genètic o quan entren senyals de supressió de creixement provinents de l'exterior. Quan aquests gens supressors experimenten una mutació o es troben inactius, les cèl·lules no són capaces de seguir correctament el cicle de creixement o de dur a terme una mort cel·lular programada. Per tant, creixen i es divideixen sense cap tipus de control.
- **Errors en els gens reparadors d'ADN:** els gens reparadors d'ADN codifiquen les proteïnes necessàries per reparar el material genètic. Actuen quan s'identifiquen mutacions en la seqüència de bases nitrogenades que podrien afectar el procés de duplicació del material genètic (fase S del cicle cel·lular). Si són els gens reparadors els que han mutat, la proteïna reparadora no serà

funcional a l'hora de corregir els defectes del material genètic, o no ho podran fer o ho faran erròniament, cosa que provocarà mutacions a altres gens. Això ocasiona patologies a la cèl·lula que podrien transformar-la en cancerosa.

2.2. Definició del càncer segons la medicina

L'oncologia és la branca de la medicina que s'ocupa de l'estudi, el diagnòstic, el tractament i la prevenció del càncer. Tècnicament un càncer s'anomena neoplàsia maligna. Una neoplàsia és el creixement anormal i descontrolat d'un determinat teixit que pot conduir a la formació d'un tumor. El creixement de les cèl·lules neoplàstiques està totalment descoordinat amb el de les cèl·lules normals, per la qual cosa no responen correctament als estímuls de creixement. Com a conseqüència, les cèl·lules neoplàstiques canvien la seva morfologia tornant-se més primitives, deixant de ser les cèl·lules especialitzades d'un determinat teixit a ser cèl·lules canceroses que provoquen disfuncions i símptomes en l'organisme.

2.3. Tipus de càncer

Sota el nom de neoplàsia maligna s'engloben més de 100 tipus de càncer. Les cinc principals categories són les següents:

- **Carcinoma:** S'inicia a les cèl·lules epitelials, les quals constitueixen la pell i els teixits que envolten els òrgans interns. Per això mateix, és el tipus més comú de càncer ja que pot afectar parts de l'organisme totalment diferents.
- **Sarcoma:** és el càncer que es genera als ossos i als teixits tous de l'organisme. Per tant, pot afectar els cartílags, els músculs, els vasos sanguinis i limfàtics, i teixits adiposos. Generalment s'originen en les extremitats.
- **Leucèmia:** és el càncer que s'inicia a la medul·la òssia, el teixit que sintetitza les cèl·lules sanguínies. Es produeix a causa de la proliferació descontrolada de "blastos", cèl·lules que no han completat el seu procés de formació i que s'acumulen en la medul·la òssia desplaçant les cèl·lules normals. Aquests blastos envaeixen el reg sanguini i es disseminen a altres parts del cos, provocant una pèrdua de funcions del tot el sistema circulatori.

- **Limfoma i mieloma:** en aquests dos tipus s'engloben aquells càncers que s'originen a les cèl·lules del sistema immunitari. Per una banda, els limfomes s'inicien en els limfòcits, que són cèl·lules immunitàries que s'encarreguen d'eliminar els patògens que entren a l'organisme. Per altra banda, el mieloma té afectació en les cèl·lules plasmàtiques, un determinat tipus de glòbuls blancs. Ocasiona una afectació de cèl·lules anormals en la medul·la òssia provocant tumors en els ossos de tot el cos.
- **Càncer al sistema nerviós central:** s'inclouen els càncers que s'inicien en les cèl·lules del cervell o de la medul·la espinal. Són dels càncers més agressius, ja que afecten a punts vitals de l'organisme. Generalment es formen tumors per la ràpida proliferació de les cèl·lules, això genera pressió en àrees properes al càncer ocasionant una pèrdua de funcions del cervell o la medul·la. Si el tumor apareix en el cervell els símptomes poden ser molt notoris en tot el cos. Tenir un càncer en aquest òrgan pot conduir a una pèrdua dels sentits, pèrdua de l'equilibri, dificultats a l'hora de concentrar-se i pensar, i problemes al dur a terme activitats quotidianes com menjar o parlar. Si per altra banda el càncer apareix en la medul·la espinal, l'encarregada de transmetre els impulsos nerviosos a tot el cos, la persona serà molt propensa a experimentar problemes de mobilitat; ocasionant una pèrdua del control dels músculs i articulacions.

Generalment, el càncer rep el nom del lloc on comença, com ara càncer de mama si comença a la mama. En el cas que, per exemple, es produís metàstasi als ossos, el nou tumor tindria el mateix tipus de cèl·lules que el tumor on s'hagués iniciat (tumor primari). Per tant no s'anomenaria càncer d'ossos, sinó càncer de mama amb metàstasi òssia. Aprofundirem en la metàstasi més endavant.

Dins la classificació de neoplàsies esmentada anteriorment es poden desglossar una gran quantitat de càncers diferents. A continuació es relacionen els tipus de càncer més freqüents:

- **Càncer de mama:** es produeix quan les cèl·lules del pit es converteixen en canceroses i comencen a expandir-se formant un tumor. Normalment aquest carcinoma apareix en els conductes que porten la llet al mugró o en les

glàndules mamàries, i s'expandeix ràpidament ja que hi ha nombrosos vasos limfàtics en la zona de la mama. Podem trobar ganglis limfàtics sota les axil·les, en les clavícules, en el tòrax i en l'estèrnum.

- **Càncer de pulmó:** consisteix en la formació de cèl·lules canceroses en els teixits dels pulmons. Existeixen dos tipus de càncer de pulmó: càncer de pulmó en cèl·lules petites i càncer de pulmó en cèl·lules no petites. Les principals diferències són la mida que tenen les cèl·lules canceroses i la seva manera de créixer i expandir-se.
 - Càncer de pulmó en cèl·lules no petites (no microcític): és el tipus de càncer de pulmó més freqüent amb un 80% dels casos. Al seu torn es pot subdividir en diferents tipus. L'adenocarcinoma és un subtipus que afecta les zones externes del pulmó i que tendeix a provocar metàstasis per aquest motiu. El carcinoma escamós afecta el centre dels pulmons i és exclusiu de la gent fumadora. I finalment el carcinoma de cèl·lules grans que està caracteritzat per tenir un gran volum cel·lular que el fa molt agressiu envers l'organisme.
 - Càncer de pulmó en cèl·lules petites (microcític): és el càncer de pulmó menys freqüent però també el més agressiu ja que s'expandeix molt ràpid. La diferència amb el carcinoma no microcític és que les cèl·lules tenen una forma ovalada i acostumen a fer metàstasis.
- **Càncer de pròstata:** càncer en les cèl·lules de la pròstata. La pròstata és una glàndula de l'aparell reproductor masculí que es troba sota la bufeta urinària i davant el recte. Les probabilitats de tenir càncer de pròstata augmenten amb l'edat i els símptomes més comuns comporten problemes urinaris o sexuals.
- **Càncer colorectal:** és un tipus de càncer que afecta el colon o el recte creant una mena de bonys anomenats pòlips en les seves parets. Aquest càncer té una propagació molt lenta i per tant els símptomes no apareixen fins al cap d'un temps. No tots els pòlips que apareixen es converteixen en cancerosos, depèn del tipus de pòlip que sigui i de les seves característiques. Alguns factors són més propensos a la formació de càncer, com que la mida del pòlip superi un centímetre, hi hagi més d'un pòlip o que s'identifiquin elements precancerosos en les cèl·lules del còlon o el recte. Normalment els càncers colorectals

s'inicien per un excés de creixement en el revestiment de les parets del còlon o el recte i la seva expansió està molt condicionada pel lloc d'inici del càncer. A l'hora de fer el diagnòstic s'ha d'analitzar la propagació del carcinoma a través de les parets del còlon o el recte, l'afectació que ha tingut fins aleshores en els ganglis limfàtics pròxims a la zona del tumor, i si s'ha arribat a produir metàstasi a altres parts de l'organisme.

- **Càncer de pell:** és un dels càncers que cada vegada agafa més importància a causa de l'augment de diagnòstics. Qualsevol cèl·lula de la pell pot mutar i convertir-se en cancerosa, per això mateix, l'exposició al sol i als rajos UV condicionen la seva possible aparició. Hi ha dos tipus de càncers de pell, el melanoma i el no melanoma:
 - Melanoma: el melanoma és una mutació dels melanòcits, les cèl·lules que donen color a la pell. Tot i que és el càncer de pell més freqüent també és el més perillós ja que té una gran capacitat per expandir-se. Si es detecta en una etapa inicial és fàcilment curable, però el perill que presenta és l'afectació a òrgans de dins del cos mitjançant metàstasi. Pot aparèixer a qualsevol cèl·lula de la pell de l'organisme, fins i tot dins els ulls, el que s'anomena com a melanoma ocular.
 - No melanoma: és el tipus més comú de càncer de pell i s'anomena de tal forma perquè inclou tots els tipus de càncers de pell excepte el melanoma. Els símptomes més freqüents són l'aparició de taques i protuberàncies a la pell. Els tipus més freqüents són el carcinoma de cèl·lules basals que apareix a l'epidermis, normalment en zones exposades al sol on crea una mena de protuberància blanca que pot sagnar; i el carcinoma de cèl·lules escamoses que es troben a la pell i recobrint òrgans i aparells de l'organisme.

2.4. Metàstasi

En la majoria dels casos, l'expansió descontrolada de les cèl·lules canceroses, que superen qualsevol barrera immunitària i accedeixen al sistema sanguini o limfàtic, produeix la mort del pacient. Això és degut a què el càncer es dissemina a altres parts del cos causant metàstasi. En la metàstasi, les cèl·lules invasores tenen les mateixes

característiques que les del càncer primari. Tot i així, perquè es produeixi metàstasi s'han de donar sis fases diferents:

1. Creixement del càncer en el teixit primari
2. Contacte amb les parets dels vasos limfàtics o sanguinis fins a trobar una zona per on introduir-se
3. Transport a través del sistema sanguini o limfàtic cap a altres parts del cos.
4. Parada en les parets dels vasos limfàtics o sanguinis per trobar una escletxa on introduir-se al teixit
5. Creixement d'un petit tumor
6. Impulsar la creació de nous vasos sanguinis per tenir un subministrament de sang per poder créixer.

Normalment, el sistema immunitari s'encarrega d'eliminar les cèl·lules canceroses que entren a la sang o a la limfa, tot i així n'hi ha que són capaces de sobreviure i prosperar en un nou teixit. Cal dir que aquestes cèl·lules també tenen la possibilitat de quedar-se inactives, una vegada han causat metàstasi, per despertar-se anys després.

El càncer és tan mortífer perquè un cop ha fet metàstasi i l'afectació s'ha generalitzat en tot l'organisme, el control mèdic es dificulta considerablement. Amb els tractaments actuals es poden curar alguns càncers metastàtics, però la majoria d'ells són incurables. És per això que es fan tractaments pal·liatius per disminuir els símptomes dels pacients amb càncer metastàtic, amb l'objectiu d'allargar i fer més còmode el temps de vida de la persona.

2.5. Tractaments del càncer

El tractament per a la cura del càncer pot variar depenent de varis factors, el tipus i la localització del tumor, l'extensió que ha tingut fins al moment del diagnòstic, el grau de salut del pacient... Tot això condiciona la teràpia que seguirà el pacient per tal que sigui la més adequada per contrarestar el càncer. Els tractaments més habituals són la cirurgia, la quimioteràpia, la radioteràpia, la immunoteràpia, el tractament hormonal, entre d'altres. Normalment es fa una combinació entre ells depenent del tipus de càncer. A continuació s'explica en què consisteix cada tipus de tractament i els riscos o efectes secundaris que comporten.

2.5.1. Cirurgia

La cirurgia és un procés a través del qual s'extirpa un càncer mitjançant una operació quirúrgica. Acostuma a ser un tractament dolorós, ja que el cirurgià necessita tallar la pell, el múscul i a vegades l'os per poder extreure el tumor.

Hi ha diversos tipus de cirurgia depenent de la zona on es trobi el tumor, la quantitat de teixit que es vulgui extirpar i l'objectiu de l'operació. Els dos tipus més comuns són la cirurgia oberta i la cirurgia invasiva en forma mínima:

- **Cirurgia oberta:** durant l'operació es fa un tall gran per poder extirpar el tumor, teixit sa proper a la zona cancerosa i alguns ganglis limfàtics. Això permet estudiar posteriorment les característiques del càncer i observar si s'ha disseminat a altres parts del cos.
- **Cirurgia invasiva en forma mínima:** en comptes de fer un tall gran se'n fan diversos de petits. En un d'ells s'introdueix un laparoscopi, una càmera petita que permet al cirurgià observar i controlar la operació. A través dels altres talls petits, es talla i s'extirpa el tumor. La recuperació després de la cirurgia invasiva mínima és més ràpida gràcies a la petita mida de les incisions.

Tot i així, la cirurgia també està molt condicionada segons la seva finalitat. Pot ser que s'utilitzi per extirpar tot el tumor o simplement una part de la totalitat del càncer. A vegades la zona afectada es troba a prop d'un òrgan important, aleshores la intervenció es veu limitada, havent de recórrer a altres tractaments per acabar d'eliminar la malaltia. De tant en tant, la cirurgia també s'utilitza per alleujar el dolor del pacient en zones on el tumor exerceix pressió excessiva sobre els altres teixits.

L'extirpació del tumor amb una intervenció quirúrgica no sol comportar gaires efectes secundaris, encara que la recuperació i la cicatrització de la ferida és bastant dolorosa. També cal vigilar amb les infeccions en la zona on s'extirpa el tumor, possibles reaccions a l'anestèsia i hemorràgies o afectacions a teixits propers.

Cal tenir en compte que la cirurgia és un tractament local que no es pot utilitzar per curar la leucèmia i càncers que hagin produït metàstasis. Per tant, s'acostuma a

combinar amb altres tècniques com la quimioteràpia o la radioteràpia que completen el tractament.

2.5.2. Quimioteràpia

La quimioteràpia o químió és un tractament que introdueix fàrmacs dins del cos del pacient per eliminar les cèl·lules canceroses. Hi ha més de 100 medicaments de quimioteràpia. La efectivitat de cada un d'ells depèn de la manera en què s'administren, la capacitat que tinguin per contrarestar el càncer i els efectes secundaris que presentin. Tot això sumat a l'objectiu de la quimioteràpia, si es vol fer servir per curar el càncer o si s'utilitza per reduir la mida del tumor i alleujar-ne els símptomes.

Els fàrmacs que s'utilitzen ataquen a la cèl·lula durant diferents etapes del cicle cel·lular. Per tant, si es combinen diversos medicaments que afectin a fases del cicle diferents, planejant una correcta freqüència d'administració, es pot aconseguir una efectivitat del tractament més alta. Tot i així, com que els medicaments que s'administren no poden distingir les cèl·lules canceroses de les sanes, és important equilibrar la dosi per evitar danyar tot l'organisme i provocar un excés d'efectes secundaris.

Els medicaments de quimioteràpia es classifiquen en diferents grups depenent de la seva composició química i la forma com s'utilitzen. El fet de saber les característiques de cada un permet fer una combinació correcta al administrar-los. Els grups principals són els següents:

- **Agents alquilants:** impedeixen la reproducció cel·lular ja que danyen el material genètic. Aquests agents substitueixen un àtom d'hidrogen de la cadena d'ADN, i com a conseqüència no es pot dur a terme la replicació del genoma⁴. Com que s'afecta directament l'ADN, els agents alquilants són molt citotòxics per a l'organisme i s'han d'administrar en dosis molt concretes. Aquest tipus de fàrmac és útil per tractar una gran varietat de càncers, com el càncer de pulmó, el cerebral, d'ovaris, la leucèmia...

⁴ Genoma: totalitat del material genètic de la cèl·lula d'un organisme agrupat en cromosomes. No totes les espècies tenen el mateix genoma, la majoria difereixen en el nombre de cromosomes. En el cas dels humans en tenim 23 parells.

- **Antimetabòlits:** aquests fàrmacs intervenen durant la fase S del cicle cel·lular, durant la qual es duu a terme la duplicació del material genètic. Els antimetabòlits substitueixen les bases nitrogenades (adenina, timina, citosina, guanina) per substàncies que presenten una estructura similar, però que reaccionen de forma diferent al interactuar amb la cadena d'ADN evitant la duplicació del material genètic. A més a més, també interfereixen en la transcripció de RNA, inhibint la síntesi d'enzims i proteïnes necessàries per a la divisió cel·lular.
- **Antibiòtics anticancerosos:** són un tipus de medicaments que afecten l'ADN per evitar que creixin i es dupliquin les cèl·lules canceroses. Això s'aconsegueix mitjançant determinats enzims que es troben relacionats amb la duplicació del material genètic. Quan el fàrmac s'introdueix a la cèl·lula aquests enzims s'inhibeixen i eviten la síntesi dels àcids nucleics per a les noves cadenes d'ADN. Per tant, es suprimeix la duplicació cel·lular.
- **Inhibidors de la topoisomerasa:** la topoisomerasa és un enzim que actua durant la duplicació del material genètic, separant les cadenes d'ADN perquè aquestes es puguin copiar. Amb l'aplicació del fàrmac s'inhibeix la síntesis de la topoisomerasa impedit la replicació. Aquest tractament s'acostuma a utilitzar en leucèmies, càncers de pulmó, càncers gastrointestinals, entre d'altres; tot i així, els fàrmacs que s'usen són molt agressius per l'organisme i poden provocar un segon càncer al cap d'uns anys.

Com que la majoria de fàrmacs utilitzats en quimioteràpia no només afecten el material genètic de les cèl·lules canceroses sinó també al de les cèl·lules sanes, els efectes secundaris a causa del tractament són molt notoris. Depenen molt de la dosi i el tipus de fàrmac administrat així com també de la persona, ja que cada pacient experimenta efectes secundaris en diferents graus. Els principals efectes secundaris són els següents:

- **Anèmia:** com que el tractament afecta les cèl·lules sanes pot provocar sensacions de cansament extrem. Quan una persona té anèmia, el seu cos no conté suficients glòbuls vermells per transportar l'oxigen a tot el cos; ocasionant falta d'energia, marejos i mal de cap.

- **Alopècia:** és la caiguda del cabell provocada pels fàrmacs de la quimioteràpia. Com que la químic afecta les cèl·lules de proliferació ràpida, les cèl·lules que sintetitzen els cabells són eliminades ja que tenen una divisió molt ràpida. Per tant, les persones que se'ls administra quimioteràpia acostumen a perdre el cabell.
- **Hemorràgies i blaus:** pot ser que el tractament redueixi el nombre de plaquetes a la sang. Això pot provocar blaus i hemorràgies freqüents, com per exemple sang al nas i la boca, llagues nombroses, taques morades i vermelles en la pell, petites ferides, entre d'altres.
- **Alteració de la concentració i el son:** pot ser que a causa del tractament els problemes de concentració i d'insomni siguin bastant freqüents. El sol fet d'estar medicat provoca una sensació de tensió i estrès, sumada als efectes secundaris que pot tenir la quimioteràpia en l'organisme.

2.5.3. Radioteràpia

La radioteràpia és un tractament que utilitza la radiació per destruir les cèl·lules canceroses. Consisteix en subministrar dosis altes de rajos-X que afecten les cadenes d'ADN. Com que el material genètic es troba inutilitzat la divisió de la cèl·lula no es pot dur a terme i per tant mor. Generalment es necessiten varies sessions de radioteràpia per danyar suficientment l'ADN fins que la cèl·lula mori. Per això mateix la radioteràpia acostuma a ser un tractament de suport d'altres tractaments com la cirurgia o la quimioteràpia. També serveix per disminuir la mida d'un tumor o alleujar-ne els símptomes. És important remarcar que les dosis administrades han d'estar molt controlades. S'està utilitzant radiació per eliminar les cèl·lules canceroses, però aquests rajos-X poden tenir efectes catastròfics per a la salut del pacient.

Hi ha dos maneres de subministrar radioteràpia a un pacient, mitjançant la radioteràpia externa o la radioteràpia interna:

- **Radioteràpia externa:** la radiació prové d'una màquina que focalitza els rajos-X en un punt determinat on es localitza el càncer. Normalment es subministra la radiació des de diferents angles, d'aquesta manera s'igualava la forma del tumor.

- **Radioteràpia interna:** s'introdueix un implant radioactiu en una zona propera al tumor el qual emet radiació a les cèl·lules canceroses durant un període de temps limitat. La durada i la localització de l'implant depenen del tipus de càncer i la seva ubicació en l'organisme, tenint en compte la proximitat d'òrgans vitals.

La radioteràpia comporta alguns efectes secundaris ja que la radiació que s'emet també afecta les cèl·lules sanes. Els principals efectes que pot tenir són cansament extrem, caiguda del cabell, nàusees i migranya, canvis en la pell, entre d'altres.

2.5.4. Tractaments alternatius

Quan un pacient es troba en un procés de tractament contra el càncer pot ser que s'utilitzin noves tècniques per reforçar la cura contra la malaltia. A continuació es relacionen alguns d'aquests tractaments que poder ser de gran ajuda contra el càncer:

- **Immunoteràpia:** l'objectiu de la immunoteràpia és reforçar el sistema immunitari perquè aquest s'encarregui d'eliminar les cèl·lules canceroses. Generalment es sintetitzen compostos al laboratori tals com vacunes o anticossos que estimulen les cèl·lules immunitàries perquè ataquin el càncer directament.
- **Teràpia hormonal:** és un tractament contra el càncer que utilitza hormones per contrarestar el càncer. La teràpia hormonal pot actuar de dues maneres diferents. Bloquejant la síntesi d'hormones que afavoreixen el creixement de les cèl·lules canceroses o interferir en la incidència que tenen les hormones amb les cèl·lules malignes.
- **Transplantament de cèl·lules mare:** com ja hem explicat, els tractaments contra el càncer afecten les cèl·lules sanes causant un seguit d'efectes secundaris. En algunes sessions de quimioteràpia o radioteràpia es destrueixen les cèl·lules mare encarregades de sintetitzar els glòbuls sanguinis. Per això mateix, s'acostuma a fer transplantaments de medul·la òssia amb l'objectiu de regenerar aquestes cèl·lules mare en l'organisme. Aquesta tècnica no actua directament contra el càncer, però sí que pot aportar ajuda en la recuperació del pacient després d'haver rebut quimioteràpia o radioteràpia.

Els efectes secundaris causats per aquests tres tipus de tractaments estan molt condicionats per la persona que s'ha medicat. Generalment els efectes que tenen aquestes tres teràpies són fatiga, nàusees, febre, irritació a la pell, entre d'altres.

2.5.5. Cures pal·liatives

Quan a algun pacient se li diagnostica un càncer avançat, normalment se li ofereixen diverses vies per poder estabilitzar la malaltia, amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida de la persona malalta durant els seus últims dies. Les cures pal·liatives són una de les opcions que té el malalt per afrontar el càncer de fase avançada. Tal com diu el nom, són unes atencions que intenten reduir el dolor provocat per la malaltia i els efectes secundaris del tractament. Es poden aplicar des que es diagnostica la malaltia fins després d'haver estat curat o fins al final de la vida. Aquestes cures no es centren només en alleujar el patiment del pacient, sinó que també tenen la funció de millorar o influir en l'estat emocional i sentimental per evitar depressions, angoixa o altres preocupacions. A vegades, les cures pal·liatives també es destinen a l'entorn proper del pacient, com a familiars o amics que es veuen obligats a canviar la seva rutina per cuidar al malalt.

Els serveis d'atenció al final de la vida es troben inclosos dins les cures pal·liatives. Quan al pacient li queda un temps limitat ja que el tractament no pot controlar el càncer, es proporciona suport mèdic i psicològic perquè els últims dies del malalt siguin el millor possible. Normalment aquests serveis s'ofereixen al mateix domicili del pacient per tenir un ambient familiar i confortable.

2.5.6. Assajos clínics

Quan un pacient és diagnosticat d'un càncer avançat se li ofereix la possibilitat de participar en assajos clínics. Aquests assajos són una 3a fase d'experimentació de nous tractaments en un estat d'investigació avançada. Cal demostrar la seva eficàcia en un nombre elevat de pacients per tal que el fàrmac es pugui comercialitzar, segons la llei vigent. S'ha de buscar que aquests medicaments comportin el mínim risc per a la salut; tot i així, en aquests estudis existeix la possibilitat que el malalt surti beneficiat, ja sigui perquè el càncer deixi de prosperar o perquè creixi més lentament.

Les fases d'experimentació d'un nou fàrmac són les següents:

- **Fase 0 o fase preclínica:** la investigació es duu a terme en laboratoris. Es fan proves en cultius i animals de laboratori per conèixer com funciona el fàrmac, observar quina afectació té en organismes vius i comprovar la seva toxicitat en un medi biològic.
- **Fase 1:** el medicament s'administra per primer cop en persones. El grup de persones que reben una dosi del tractament és molt reduït, entre 25 i 80. El principal objectiu d'aquesta fase és determinar la toxicitat del fàrmac en humans i els efectes secundaris que ocasionen segons la dosi administrada.
- **Fase 2:** la segona fase del procés inclou un grup d'unes 100 persones diagnosticades amb el mateix tipus de càncer. La intencionalitat en aquesta fase és determinar quina és la dosi adequada a administrar per aconseguir eliminar o disminuir la mida del tumor. També és molt important fer un seguiment estricte sobre els efectes secundaris que provoca el fàrmac.
- **Fase 3:** la tercera fase se centra en comparar l'efectivitat i la seguretat del fàrmac en investigació en relació amb el tractament actual. És una de les fases d'investigació en pacients més llargues ja que el nombre de persones que reben el nou tractament augmenta considerablement fins a uns quants centenars. Generalment, la tercera fase està caracteritzada per incloure gent de diversos països i per utilitzar una tècnica molt habitual en aquest tipus d'estudis anomenada placebo. El placebo és un medicament que s'administra al pacient com si fos una teràpia però que no té cap valor curatiu real. Quan s'utilitza la tècnica del placebo, tant el malalt com el seu oncòleg desconeixen si el tractament que reben té una efectivitat real. Això permet als investigadors encarregats de l'assaig clínic observar l'evolució del càncer entre els pacients que se'ls administra el fàrmac i els que no.
- **Fase d'aprovació i fase 4:** quan un assaig clínic demostra que un nou tractament pot resultar més eficaç i segur es necessita una validació per part de l'Agència Europea per a la Avaluació de Medicaments (EME) o de la Food and Drug Administration (FDA) en Estats Units. Aquestes dues agències són dos exemples d'institucions encarregades de revisar l'efectivitat d'un fàrmac segons

els estudis realitzats. En el cas que un tractament fos acceptat i s'hagués iniciat la seva comercialització, el fàrmac ha de passar a través d'una quarta fase d'estudi per conèixer la totalitat d'efectes secundaris que poden aparèixer a llarg termini.

Així doncs, els assajos clínics són fonamentals per a la recerca i la investigació; és necessària l'experimentació amb nous fàrmacs per tal de ser capaços de trobar una cura definitiva per al càncer i tantes altres malalties mortals que els humans podem arribar a tenir. Participar en un d'aquests estudis no és només una opció que pot beneficiar el pacient en termes de salut, sinó que afavoreix el progrés de la indústria farmacèutica i per tant, a tots i cadascun de nosaltres.

3. Nanociència i nanotecnologia

La ciència i la tecnologia han anat evolucionant conjuntament durant els últims segles fins a convertir-se en dos elements indispensables per al progrés i el desenvolupament. Gràcies a elles, s'ha pogut construir el món en el qual vivim i han permès el desenvolupament de nombrosos àmbits imprescindibles en l'actualitat. Un d'aquests àmbits és la medicina, la qual ha experimentat un impuls extraordinari en els últims anys. L'aparició del microscopi, el descobriment de la penicil·lina per Fleming, les investigacions genètiques són tres del munt d'avenços que han contribuït a l'estudi i la cerca de cures per a moltes malalties. Aquest camí ens ha portat a fer investigacions cada vegada més detallades, buscant les peces fonamentals que conformen el nostre cos i la seva incidència en l'organisme. Hem arribat al punt que en els darrers anys s'ha dissenyat una tecnologia capaç d'estudiar i manipular elements de la nanoescala, és a dir de 10^{-9} metres. El fet de poder ser capaços de treballar amb una escala tant petita que ens doni accés al món atòmic, afavoreix un canvi important pel que fa a la manera d'entendre i manipular la matèria. Les propietats dels materials experimenten un canvi dràstic, i això ens obre un món de noves possibilitats i aplicacions.

L'encarregada d'estudiar aquestes propietats és la nanociència, que difereix totalment de la nanotecnologia. Per tant, és important fer un incís i marcar les diferències entre

ciència i tecnologia. La ciència és el coneixement obtingut a partir d'investigacions en laboratoris que es basa en l'observació i experimentació per a formular noves hipòtesis. Amb la comprovació i refutació experimental es poden elaborar lleis generals que, al seu torn, seran de gran ajuda en futures recerques. Per l'altra banda, la tecnologia busca construir un dispositiu, un nou material, o simplement una possible aplicació partint dels coneixements resultants de la ciència; sempre amb l'objectiu que aquests nous elements tinguin una utilitat en la societat.

Si ho apliquem al món nano, podem concloure que la nanociència tracta d'estudiar com moure, manipular i construir objectes nanomètrics i determinar quines característiques tenen. Mentre que la nanotecnologia intenta trobar una funció específica o una aplicació tecnològica als objectes estudiats als laboratoris.

3.1. Història de la nanociència

Durant tota la història s'han utilitzat els nanomaterials en moltes disciplines diferents sense tenir-ne consciència (síntesi de pintures, fabricació d'acer, preparació de dissolucions químiques...). Però l'interès en investigar models atòmics i quàntics va augmentar al llarg del segle XX, cosa que es va traduir en la carrera per estudiar els àtoms i les molècules, les peces fonamentals de la nanotecnologia. No va ser fins el 1959 que es va començar a parlar de fabricació ascendent, que consisteix en la unió àtom a àtom o molècula a molècula per a la formació d'un compost. Aquesta idea la va plantejar per primera vegada Richard Feynman, un científic nord-americà que va ser Premi Nobel de Física. Va fer una conferència a l'Institut de Tecnologia de Califòrnia on va anunciar que hi hauria moltes oportunitats tecnològiques jugant amb àtoms i molècules; l'únic necessari era aconseguir les eines adequades. En aquesta xerrada va sorgir la famosa frase que simbolitza el món de la nanotecnologia: "there is plenty of room at the bottom"; que traduïda significa: "en el fons hi ha molt espai lliure". Tot i així el terme de nanotecnologia no va sorgir fins en 1974, quan Norio Taniguchi, un científic japonès, va fer una ponència on anunciava que la nanotecnologia seria la tecnologia capaç de manipular la matèria àtom a àtom. Mica en mica, científics de tot el món van mostrar interès per la nanociència i les investigacions en aquest camp científic van anar augmentant. Una de les invencions necessàries en el sector de la nanotecnologia van ser microscopis suficientment potents per fer un seguiment de les nanopartícules

durant la seva manipulació. Totes aquestes investigacions van proporcionar el descobriment de les increïbles propietats dels nanomaterials i la seva futura aplicació en nombrosos àmbits.

3.2. Propietats de les nanopartícules

Com ja s'ha esmentat anteriorment les nanopartícules presenten unes propietats molt determinades i totalment diferents a les que ofereixen elements d'escala majors. El principal factor que condiciona aquest canvi és la diminuta mida dels objectes nanomètrics. Al ser tan petits, la relació entre la superfície i el volum augmenta, requerint que la naturalesa de la partícula s'alteri. Per una banda, el fet que hi hagi una major àrea superficial comporta que la majoria d'àtoms es trobin en la superfície o a prop d'ella; com que les interaccions i reaccions amb altres partícules es produeixen a la superfície la reactivitat serà molt diferent perquè les reaccions seran més nombroses. A més a més, amb la incidència de la llum es poden aconseguir colors totalment diferents al del material, obtenint una òptica diferent. Podem posar l'exemple d'un material fet d'or, el qual tots ens l'imaginaríem de color daurat. Si aquest mateix material el fabriquéssim amb nanopartícules, podria adquirir una gran varietat de tonalitats segons la seva mida i la seva forma. L'explicació recau en la longitud d'ona i l'energia que emet la partícula. Si aquesta és molt petita, la longitud d'ona és molt curta i correspon a colors verds i blaus. En canvi, si la partícula té una mida més gran, la longitud d'ona serà més ample i els colors tendiran a grocs i vermells. Per tant, podem concloure que la nano no canvia els materials sinó les seves propietats.

Una altra característica de les nanopartícules és la seva capacitat de penetració. Al ser tan petites són capaces d'accedir en espais que partícules més grans no podrien. Això és molt important des d'un punt de vista biomèdic, ja que obre noves possibilitats pel que fa a nous tractaments de malalties o a l'alliberament controlat de fàrmacs. Una aplicació podria ser el disseny de nanorobots amb medicaments a l'interior, o la invenció de determinats filtres de bacteris, virus o nanopartícules.

Alguns materials formats per nanopartícules també presenten propietats molt interessants que poden revolucionar diversos sectors a la vegada. El grafè és una làmina de carboni plana amb un sol àtom de gruix que presenta una estructura

cristal·lina hexagonal. Aquesta peculiar estructura bidimensional té una alta mobilitat electrònica, duresa, flexibilitat i estabilitat química. Si fem una comparació amb els materials que utilitzem actualment, el grafè presenta més resistència que l'acer, major conductivitat elèctrica que el coure i més flexibilitat que el cautxú. Per tant, és un material a estudiar que podria tenir una forta incidència en un futur gràcies a totes aquestes característiques.

3.3. Aplicacions dels nanomaterials

Totes les propietats esmentades ens donen a entendre que els nanomaterials poden ser el camí a seguir i a estudiar. Hem pogut veure que aquestes partícules tenen propietats mecàniques, elèctriques, òptiques, etc., infinitament superiors als elements que utilitzem en el nostre dia a dia. Així doncs, la investigació per trobar una aplicació quotidiana als nanomaterials és fonamental per al desenvolupament de molts sectors. La indústria mèdica, elèctrica, electrònica, ambiental, agroalimentària, entre d'altres, són alguns dels àmbits on la nanotecnologia ja s'ha començat a implantar. De mica en mica, el mercat de la nanotecnologia es va omplint de nous productes que busquen facilitar o millorar la nostra vida. A continuació s'exposen les aplicacions més importants dels nanomaterials en l'actualitat.

- **Medicina:** Es podria dir que l'àmbit biomèdic és el sector on la nanotecnologia està agafant més importància. Des de l'aparició de la nano, s'ha intentat trobar aplicacions eficients per curar i tractar tot tipus de malalties. Les investigacions dels nanomaterials per poder treure'ls un benefici mèdic ha impulsat l'aparició de la nanomedicina, que s'especialitza en l'aplicació de la nano en el tractament de malalties.

Per una banda, la nanomedicina ha permès el disseny de biosensors capaços de detectar patologies en l'organisme quan interactuen amb substàncies específiques que s'alliberen en presència d'una malaltia. Això afavoreix el diagnòstic precoç, que permet iniciar el tractament abans i per tant augmentar la possibilitat de cura.

Per altra banda, s'ha impulsat la investigació de l'alliberament controlat de fàrmacs utilitzant nanopartícules amb medicaments al seu interior. Aquestes nanopartícules es dirigeixen al lloc adequat de l'organisme i alliberen el fàrmac

quan reben un estímul del medi. Això afavoreix l'eficàcia dels tractaments i la reducció dels seus efectes secundaris al actuar en una àrea específica. Paral·lelament, la indústria de la microscòpia ha prosperat fabricant microscopis cada vegada més potents. Actualment es disposen de microscopis que permeten visualitzar un objecte a escales nanomètriques i fins i tot atòmiques. Això capacita els investigadors per poder fer un seguiment de les partícules que estudien.

- **Electrònica:** El sector de la microelectrònica i la societat de la informació també s'ha vist influenciat per la nanotecnologia. Des de l'aparició dels primers ordinadors personals als anys 80 que tenien un disc dur de només 40 MB, el ritme de creixement de la capacitat d'emmagatzematge ha experimentat un augment increïble. Actualment un portàtil té un disc dur amb una capacitat més gran 2 terabytes, és a dir, més de 2 bilions de bytes. En tan sols 30 anys s'ha augmentat la capacitat d'emmagatzematge unes 100.000 vegades, cosa que s'ha traduït en l'aparició de dispositius quotidians com els anomenats *pendrive*. Un d'aquests dispositius, que no ocupen més de 3 cm², poden arribar a emmagatzemar 128 GB; i si fem el càlcul, cada bit (1 byte = 8 bit) ocuparia aproximadament un quadrat de 40 nm de costat. Per tant, podem afirmar que l'impuls de la nanotecnologia en el desenvolupament de nous dispositius d'emmagatzematge és i serà el camí a seguir cap a la futura evolució de la nanoelectrònica.

Però a part de millorar els sistemes d'emmagatzematge de dades també s'han fet millores en la visualització de dispositius i de pantalles d'alta definició. Com que els nanomaterials tenen propietats òptiques exclusives, la seva aplicació per a fabricar pantalles d'alta definició és molt fiable. A més a més, la seva termoconductivitat permet crear sistemes de dissipació de calor que s'utilitzen com a refrigerants de dispositius electrònics.

- **Energètica:** La nanotecnologia també s'ha tingut en consideració en la cerca de fons d'energia alternativa als combustibles fòssils. Amb l'existència del canvi climàtic, es necessari trobar energies renovables que siguin respectuoses amb el medi ambient i que pugin ser econòmicament accessibles. Per això mateix,

s'investiguen nous nanomaterials per a l'emmagatzemament i la conductivitat d'energia, com per exemple el grafè o els nanotubs de carboni, que presenten molt bones propietats elèctriques. Actualment, s'investiga el disseny de piles i bateries més potents i sostenibles que les actuals, així com la creació de plaques solars més eficients, ecològiques i barates. Tot i així, les aplicacions que pot tenir la nano en aquest sector de la indústria són increïbles, i tot és qüestió de la investigació.

- **Medi ambient i sector agroalimentari:** En el sector mediambiental la nanotecnologia ja ha tingut algunes innovadores aplicacions. Al llarg dels últims anys s'ha estat investigat la forma d'utilitzar nanomaterials per a la depuració d'aigua, així com la neteja dels rius i subsòls contaminats. Algunes de les idees que s'estan aplicant són l'ús de filtres de neteja on els porus nanomètrics permeten retenir substàncies, virus i bacteries contaminants de l'aigua. Aquest sistema també és una forma de reduir despeses, ja que els costos inicials de fabricació són relativament barats i no requereixen d'una gran quantitat d'energia.

Una altra possible aplicació de la nanotecnologia dins del medi ambient seria la implantació de nanosensors que detectessin partícules contaminants. Per tant, el fet de conèixer quines són les substàncies que afecten la natura donaria pas a prendre mesures per contrarestar-les.

I parlant de natura, els productes químics que més contribueixen a la contaminació són els pesticides utilitzats en les plantacions agràries. Especialment en el sector de l'agricultura, la nanotecnologia seria capaç de revolucionar gran part del tractament de productes afavorint la conservació del medi. Una de les esperances que es té és trobar la forma de crear un pesticida efectiu que afecti a nanoescala i que no tingui un impacte negatiu en els ecosistemes. També hi ha interès per tractar els aliments i poder adequar-los als gustos del consumidor, com si es modifiquessin productes transgènics a nivells nanomètrics.

- **Cosmètica:** Una altra indústria que la nanotecnologia també influeix considerablement és la indústria de la cosmètica. En aquest àmbit les empreses

s'estan focalitzant molt en buscar la millor manera perquè les vitamines, antioxidants i àcids grassos insaturats penetrin correctament a la pell. El principal objectiu és aconseguir que els productes tinguin la millor eficàcia possible i que siguin tan tolerants per a la pell com es pugui.

3.4. Toxicitat de la nanotecnologia

Si bé la nanotecnologia presenta un munt de beneficis basats en les propietats úniques dels nanomaterials, tal com s'ha exposat anteriorment, també hi ha una sèrie d'efectes negatius generats a partir de les seves aplicacions tecnològiques. Hi ha varies preocupacions envers el potencial tòxic i els possibles efectes secundaris a llarg termini que poden ocasionar els nanomaterials. Aquests efectes negatius es poden dividir en dos grups, els que afecten les persones o animals i els que influeixen en el medi ambient.

3.4.1. Potencial negatiu de la nano envers persones o animals

Sabem que la majoria d'elements poden ser altament tòxics per a la nostra salut en altes dosis. Però la qüestió important és conèixer quina és la toxicitat dels nanomaterials administrats en petites quantitats. Les nanopartícules amb aplicacions biomèdiques poden estar formades per elements molt variats, des de carboni fins a nanopartícules d'or, i cada un d'ells té una incidència diferent sobre les cèl·lules dels teixits on s'administren.

Les nanopartícules magnètiques són de les més utilitzades en el sector de la nanomedicina. El fet d'incloure nuclis o partícules metàl·liques afavoreix el seu control a través d'un medi biològic mitjançant un camp magnètic. I encara que la manipulació d'aquestes partícules sigui relativament fàcil de dur a terme, els efectes negatius que poden arribar a tenir en un ésser viu són pràcticament desconeguts. L'acumulació de metalls pesants en les cèl·lules d'un organisme comporten problemes de salut a llarg termini. Un tractament mèdic basat en l'administració de nanopartícules pot derivar a una altra malaltia que acabi amb la vida del pacient.

Altres elements com el carboni també poden provocar problemes de citotoxicitat⁵. Alguns estudis s'han dut a terme per observar les interaccions que tenen les nanopartícules de carboni al interactuar amb determinades cèl·lules. S'ha pogut observar que la capacitat de penetració del carboni és molt elevada. Un cop s'administra al sistema circulatori, les nanopartícules viatgen ràpidament a diferents parts del cos. Segons l'estudi realitzat per Lam, James, McCluskey i Hunter, entre els anys 1997 i 2000, per observar la reacció immunitària en els ratolins després de l'administració de nanotubs de carboni a través d'una via intratraqueal; al cap de 90 dies es va descobrir que un mecanisme de defensa va generar un granuloma que envoltava els nanotubs en el teixit pulmonar, un exemple indubtable de toxicitat.

3.4.2. Potencial negatiu de la nano en el medi

De la mateixa manera que les aplicacions de la nanotecnologia poden revolucionar una immensitat de sectors, poden provocar afectacions negatives en el medi ambient. Encara no hi ha cap evidència que les nanopartícules no puguin contaminar el medi ambient, així com tampoc se sap exactament la seva ecotoxicitat.

A la natura, les nanopartícules estan estructurades aleatòriament depenent de la seva funció i necessitat en un ecosistema determinat. En canvi, els productes industrials tals com pesticides o substàncies depuratives contenen nanomaterials uniformement estructurats. Per això mateix es fa difícil determinar les conseqüències de l'aplicació tecnològica d'aquestes substàncies.

4. Nous mètodes per a la cura del càncer utilitzant nanodispositius

4.1. Processos d'encapsulació de fàrmacs i el seu control en un medi biològic

L'objectiu de les noves tècniques nanotecnològiques aplicades a la cura del càncer és millorar els tractaments que s'estan emprant avui en dia. Per això mateix, un del temes que més s'ha estudiat és la manera de com fer arribar els fàrmacs exclusivament a les cèl·lules canceroses sense que s'afectin els teixits sans de l'organisme. Amb

⁵ Citotoxicitat: capacitat que tenen determinades substàncies de ser tòxiques envers determinades cèl·lules de l'organisme.

l'alliberació controlada del medicament es poden aconseguir millores molt importants com són la reducció de la majoria dels efectes secundaris o l'administració de dosis més elevades que siguin més eficaces. Per tant, l'encapsulació de fàrmacs en nanodispositius i el seu posterior control és un aspecte vital que determina la capacitat de les nanopartícules per combatre la malaltia.

Per aquest motiu, existeix una àmplia varietat de nanopartícules que presenten diferents estructures i característiques, les quals tenen determinades afectacions segons la seva funció. Un exemple d'aquests nanodispositius són les nanopartícules de sílice mesoporosa, molt utilitzades en nanotecnologia gràcies a la seva versatilitat en l'encapsulació i control de fàrmacs.

4.1.1. Nanopartícules de sílice mesoporosa

Les nanopartícules de sílice mesoporosa (MSNs) estan formades per una matriu o paret d'òxid de sílice IV (SiO_2) que tenen al seu interior cavitats que permeten introduir fàrmacs i medicaments. El principal objectiu d'aquestes MSNs consisteix en l'alliberament del fàrmac de manera controlada en una regió determinada de l'organisme, la qual s'anomena zona diana. L'acumulació de les MSNs exclusivament en les cèl·lules afectades augmenta l'eficàcia terapèutica per diferents motius. Per una banda, s'aplica una dosi més elevada en el punt concret a tractar, ja que el fàrmac no s'allibera fins arribar a la zona diana. Per altra banda, és possible reduir la majoria d'efectes secundaris. En les MSNs es pot encapsular el medicament perquè aquest no es dipositi en el medi fins que s'identifiquin determinats estímuls, ja sigui una variació de pH, un canvi de temperatura, la reacció amb una altra molècula o partícula. Com a conseqüència, les cèl·lules sanes no són afectades a causa del tractament i l'organisme no pateix els efectes secundaris provocats per teràpies convencionals.

Dins de la gran diversitat d'estructures que caracteritzen les MSNs, podem classificar-les en diferents grups segons la seva estructura, mida i components. Un exemple de nanopartícules mesoporoses que difereixen en la seva estructura són les MCM-41 (hexagonal plana), les MCM-48 (cúbica) o les MCM-50 (laminar). Això significa que a la hora de sintetitzar les partícules hi ha diferents factors que influeixen en el resultat final i en el tipus de nanopartícula que s'obtindrà. Alguns d'aquests condicionants són la

tensió superficial⁶ del medi en el qual es sintetitza la micel·la⁷ o el tipus de surfactant⁸ que s'utilitza. Tot això determina la longitud i característiques de la cua hidròfoba de la micel·la, cosa que es tradueix en la grandària del porus. També s'ha de tenir en compte que la sílice acostuma a recobrir un nucli, generalment metàl·lic, que afavoreix el control de la partícula a través de l'organisme. Per tant, tots aquests factors s'han de considerar quan es vol sintetitzar una nanopartícula.



Representació estructures de MCM-41, MCM-48 i MCM-50. Font: Sánchez, Manuel. (2007). "Introducción a los materiales mesoporosos". Bloque VII del Curso de Doctorado

Centrant-nos en el procés exclusiu de síntesis de la sílice, el qual es trobarà explícitament detallat en la pràctica, és necessari la formació de micel·les per crear l'estructura porosa de la sílice. S'utilitza un surfactant que, en medi aquós, genera les micel·les a causa de les propietats hidròfiles i hidròfobes que té. El més comú és el N-cetiltrimetilamoni bromur (CTAB), però cada surfactant té les seves propietats i permet obtenir uns porus de característiques diferents. Quan el surfactant s'introdueix en un medi aquós forma les micel·les, sobre les quals aplica el tetraortosilicat (TEOS), que actua com a precursor de sílice. La sílice crea enllaços al voltant de la micel·la formant una estructura circular, que serà la que presenta la paret del porus quan s'acabi el procés de síntesi. Quan la sílice ha format els enllaços al voltant de la micel·la s'ha d'eliminar el tensioactiu per poder obtenir finalment els porus de sílice. Aquest procés

6 Tensió superficial: característica de la superfície de qualsevol líquid que es comporta com si hi hagués una membrana que el retingués.

7 Micel·la: conjunt de molècules formades per una part hidròfila, capaç d'estar en contacte amb un medi aquós, i una part hidròfoba que el repel·leix. Aquestes propietats provoquen que les molècules s'agrupin formant estructures globulars.

8 Surfactant o tensioactiu: substància formada per un extrem hidròfob i un hidròfil capaç de formar micel·les en medi aquós.

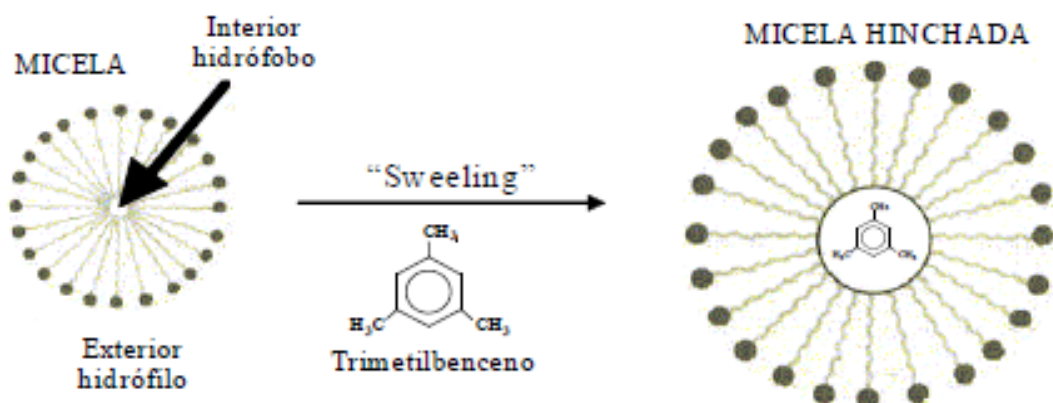
es pot fer de varies formes, les més usuals són la calcinació i l'extracció amb solvents. La calcinació consisteix en l'eliminació del tensioactiu a partir d'un tractament tèrmic, mentre que utilitzar solvents permet trencar els enllaços entre el surfactant i la paret de sílice obtenint l'estructura porosa.

Al sintetitzar les MSNs cal tenir en compte diversos aspectes que condicionen la capacitat d'absorció i la seva posterior d'alliberació:

- **La mida i la forma de la partícula:** és molt important que en aplicacions biomèdiques les nanopartícules es trobin dins un límit de grandària establert, normalment entre 50 i 300nm. Això es deu a la citotoxicitat i la capacitat de manipulació. Per una banda, és necessari que les partícules no siguin excessivament petites, ja que com més diminutes més difícil és la funcionalització de la superfície. A més a més, els porus han de tenir la grandària suficient per poder absorbir el fàrmac dins seu. Per altra banda, si la nanopartícula és molt gran, el cos la considerarà citotòxica i l'eliminarà com si fos un agent patogen. Tot i així, sempre s'han d'estudiar les característiques que presenta cada nanomaterial, ja que cada un d'ells presenta una citotoxicitat diferent segons la seva mida.

Pel què fa a la forma de les nanopartícules, és necessari que totes siguin uniformes, sense gaires irregularitats entre elles. Això es controla durant el procés de síntesi de la nanopartícula, elaborant tots els passos de manera exacta.

- **El diàmetre del porus:** és important que el diàmetre del porus tingui una mida suficient per ser capaç d'absorbir el fàrmac. Com ja hem comentat, la grandària del porus pot variar per diferents motius. Un d'ells és el surfactant que s'utilitzi. El CTAB, per exemple, et permet obtenir porus circulars de 2,5nm de diàmetre; però depenent del tensioactiu que s'aplica la mida del porus i la seva forma varien. Tot i així, la mida de les micel·les també es pot condicionar mitjançant agents externs al surfactant. Una de les tècniques més recurrents és el "swelling", que consisteix en afegir una molècula orgànica hidròfoba al centre de la micel·la augmentant la mida del porus.



Mecanisme de swelling. Font: Sánchez, Manuel. (2007). "Introducción a los materiales mesoporosos". Bloque VII del Curso de Doctorado.

- Funcionalització de la superfície:** és un dels processos més importants de la síntesi d'una nanopartícula. Consisteix en adherir a la superfície de sílice altres molècules, polímers o nanopartícules per aconseguir un efecte desitjat. El fet de funcionalitzar la superfície ofereix una quantitat immensa d'opcions mèdiques de cara al transport i l'alliberació controlada de fàrmacs. El principal objectiu d'afegir partícules a la superfície és evitar que el fàrmac surti a l'exterior abans del moment desitjat. Això es pot aconseguir jugant amb els estímuls que emeten els patògens; si es col·loquen determinades molècules al voltant de la partícula que siguin sensibles a canvis (de pH, de temperatura, enzims...) que vinguin donats per la malaltia, les molècules reaccionen i alliberen el fàrmac quan els detecten. D'aquesta manera es pot controlar l'alliberació del fàrmac en la zona específica afectada per la malaltia. Una derivació d'aquesta mateixa tècnica seria incorporar molècules capaces de fer un tractament d'hipertèrmia, com per exemple les nanopartícules magnètiques. Quan aquestes nanopartícules reben la incidència de rajos infrarojos comencen a vibrar a causa de la energia absorbida. La vibració es transmet a tota la nanopartícula i s'allibera calor al medi. Aquesta calor augmenta la temperatura de les cèl·lules malignes, debilitant-les i augmentant l'efectivitat del fàrmac que s'allibera posteriorment. Així doncs, la funcionalització permet donar-li característiques i propietats exclusives al conjunt de la nanopartícula, incrementant l'eficàcia de la seva funció biomèdica. Específicament, la sílice és molt versàtil per a aplicacions biomèdiques ja que, com hem vist, ofereix la possibilitat de dissenyar-la de moltes maneres depenent del seu objectiu.

4.1.2. Microscopi electrònic de transmissió

Segons s'ha observat en l'apartat anterior és essencial que els passos de síntesi estiguin ben estructurats i se'n faci un seguiment estricte per controlar i estudiar la formació d'una nanopartícula funcionalitzada d'una determinada manera. Per aquest motiu, la microscòpia és fonamental per a la recerca. Per a la nanociència és imprescindible utilitzar uns dispositius suficientment potents per visualitzar partícules de 10^{-9} metres. Un d'aquests dispositius, que fan possible la feina de milers d'investigadors, és el microscopi electrònic de transmissió (TEM). El funcionament del TEM es resumeix en enviar un feix d'electrons a través d'una mostra de pocs nanòmetres de gruix, per tal que la travessin i formin una imatge gràcies a determinats sensors.

El TEM utilitza un canó d'electrons que envia el feix d'electrons a través de la mostra. Generalment el canó conté un filament de tungstè que, quan se li aplica un potencial negatiu, accelera els electrons cap a una sèrie de lents magnètiques. Aquestes lents, les quals han de ser estrictament magnètiques o electrostàtiques per interactuar amb els electrons, dirigeixen el feix de lent en lent jugant amb les seves distàncies focals⁹ fins a arribar a la mostra.

Perquè els electrons travessin la mostra s'han de complir dos condicions:

- La mostra ha d'estar prèviament diluïda perquè els electrons puguin passar a través d'ella. Si n'hi ha una acumulació de nanopartícules la visualització de la mostra es veurà perjudicada.
- Les nanopartícules diluïdes es col·loquen sobre una reixeta elèctrica de 3,05 mil·límetres de diàmetre la qual conté forats d'entre 400 i 500 μm . A través d'aquests forats circularan els electrons.

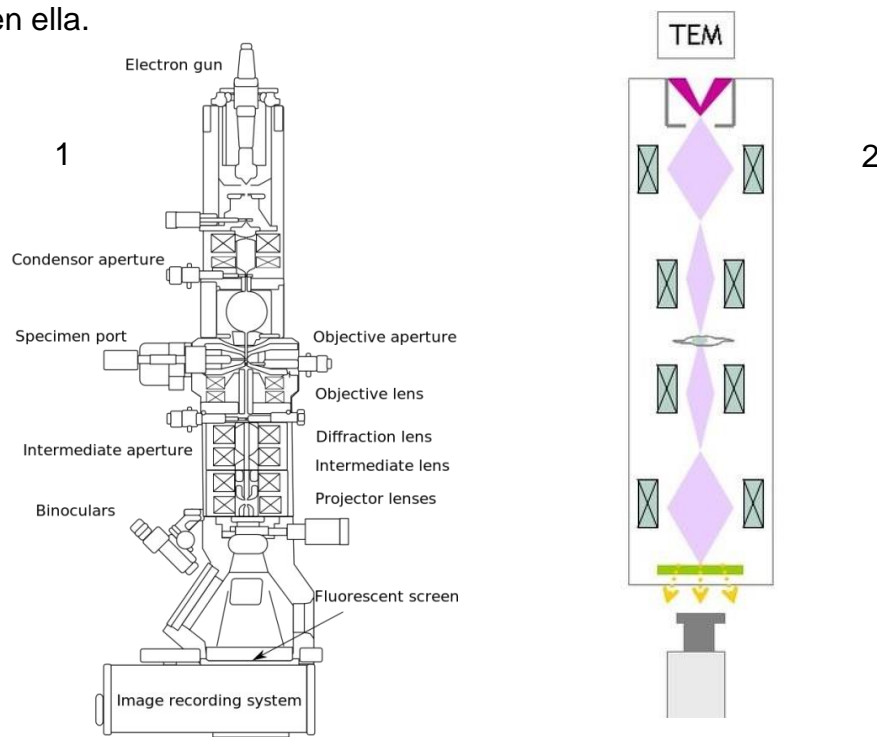
Quan els electrons han travessat la mostra passen a través de dos grups lents, les lents objectiu i les lents projector. Aquestes lents permeten ampliar i focalitzar la imatge, la qual es formarà quan els electrons incideixin en una pantalla fluorescent.

⁹ Distància focal: és la distància al punt on convergeixen tots els feixos de llum que han travessat una lent.

Quan la pantalla és irradiada pel feix d'electrons, s'emeten fotons. Generalment, per capturar la imatge es pot utilitzar una càmera de pel·lícula situada sota la pantalla que rep aquests fotons.

És fonamental que el TEM tingui un sistema per crear el buit dins seu. Quan els electrons passen a través de tot el microscopi no poden col·lidir amb cap altre partícula, ja que interferiria en el seu camí abans i després de travessar la mostra, i com a conseqüència la formació de la imatge seria errònia.

El microscopi electrònic de transmissió pot estar dotat de diferents sensors que permeten aconseguir determinades dades o informació sobre la mostra. Depenent del model de TEM es poden aconseguir uns resultats o uns altres, però hi ha tècniques força útils que s'han generalitzat en una gran quantitat de microscopis. Una tècnica d'aquestes podria ser l'espectrometria d'energia dispersiva de rajos-X (EDS). L'EDS permet analitzar la composició química de la mostra mitjançant detectors d'energia de rajos-X, la qual s'allibera quan es fan incidir una determinada quantitat d'electrons en la mostra. Com l'energia alliberada en forma de rajos-X és diferent per a cada element, l'espectròmetre és capaç d'identificar la composició de la mostra i la quantitat de cada element en ella.



1.Estructura TEM. 2. Funcionament distàncies focals de lent en lent fins arribar a la mostra. Font: https://en.wikipedia.org/wiki/Transmission_electron_microscopy

5. Formulació de la hipòtesi

L'ús de la nanotecnologia juntament amb les tècniques convencionals contra el càncer permet millorar els tractaments convencionals. Mitjançant la utilització de nanodispositius es pot incrementar l'eficàcia dels medicaments emprats actualment, ja que amb l'encapsulació de fàrmacs és possible focalitzar la teràpia en les cèl·lules canceroses.

6. Part experimental

6.1. Estada al Parc Científic de Barcelona

La pràctica que s'exposa a continuació sobre l'elaboració d'una nanopartícula mesoporosa de sílice s'ha realitzat en un dels laboratoris de les instal·lacions del Parc Científic de Barcelona (PCB). El PCB és una infraestructura situada prop de la Universitat de Barcelona, que es dedica a l'impuls de la recerca i la investigació en diversos àmbits científics i tecnològics, des de la biomedicina fins a l'agroalimentació. Dona suport a la innovació en diversos àmbits científics mitjançant la col·laboració amb tres instituts de recerca i més d'un centenar d'empreses. Actualment, amb més de 70 grups de recerca, la institució és un referent científic internacional que potencia l'atracció de talents i el creixement econòmic.

L'accés a les instal·lacions del PCB ha estat possible gràcies a la participació en la 14a edició de Batx2Lab, programa que ofereix un pla de beques, proposat pel Parc Científic, dedicat a estudiants de 1r de Batxillerat que vulguin realitzar la part pràctica del seu Treball de Recerca en un laboratori del PCB. Aquesta activitat està tutoritzada per un científic especialitzat en la matèria.

Una vegada admès en el programa, se'm va assignar com a tutor el doctor Paul Soto Rodríguez, científic de l'IBEC (Institut de Bioenginyeria de Catalunya) i expert en nanomaterials, nanodispositius, caracterització de materials, entre molts d'altres àmbits. Ell em va supervisar la part pràctica, que consistia en l'elaboració d'una nanopartícula mesoporosa de sílice amb nucli magnètic recoberta de nanopartícules d'or.



Edifici clúster-Baldiri Reixac. PCB. Font: <https://www.tresc.cat/f/66145/visites-guiades-al-parc-cientific-de-barcelona/>

6.2. Elaboració partícula mesoporosa de sílice amb nucli magnètic i recobriment de nanopartícules d'or

6.2.1. Introducció de la pràctica

La pràctica que s'exposa a continuació tracta la manera d'elaborar una partícula de sílice mesoporosa amb una funció biomèdica, incorporar fàrmacs al seu interior per alliberar-los en el lloc adequat de l'organisme. Segons l'objectiu que es vulgui assolir, els diferents passos del procés poden variar i, per això, s'ha de tenir en compte la naturalesa de la partícula després del procés de síntesis. La forma més recurrent per modificar les propietats de les nanopartícules és funcionalitzar la seva superfície amb molècules o altres partícules. Aquestes exerceixen dues funcions a la vegada, per una banda, eviten l'alliberació precoç del fàrmac; i per l'altra, poden interaccionar amb determinats enzims i molècules del medi provocant canvis en el conjunt.

També és rellevant la tècnica que s'utilitza per propulsar i dirigir les nanopartícules fins al lloc indicat. Una de les més útils és incorporar un nucli de ferro el qual interactua i sigui dirigit amb un camp magnètic. A més a més, permet visualitzar la partícula amb una ressonància magnètica i fins i tot donar un tractament d'hipertèrmia a la mateixa vegada. La hipertèrmia és un tractament que proporciona ajuda a la hora de curar algunes malalties com el càncer. Consisteix en la vibració de tota la partícula al incorporar un estímul exterior provocant que es desprengui calor que debiliti o elimini les cèl·lules danyades. Per tant, amb un nucli magnètic es pot aconseguir aquest comportament si se li aplica un camp magnètic oscil·lant.

Les nanopartícules d'or també són molt versàtils per a la funcionalització de la superfície. Poden ser visualitzades en l'organisme mitjançant rajos-X i això ens permet estudiar el recorregut i el comportament de les nanopartícules en el cos. A més a més, també podem aconseguir un efecte d'hipertèrmia si incidim un làser d'infrarojos, ja que les partícules d'or vibren i transmeten aquest moviment a tot el conjunt. Una altra de les aplicacions de l'or consisteix en la propulsió de les nanopartícules. Si es dissenya una nanopartícula amb un nucli magnètic amb partícules d'or exclusivament en un dels costats i s'hi adhereix un enzim natural que generi peròxid d'hidrogen (H_2O_2) com a residu de la interacció del nucli, es generen una mena de bombolles que mouen la partícula. Tot i així, és important utilitzar un enzim natural per a la generació del peròxid, ja que aquest compost és tòxic per a l'organisme.

Per tant, l'objectiu consisteix en crear una nanopartícula teragnòstica, que serveixi tant per a fer teràpies com per al diagnòstic de malalties, formada per un nucli metàl·lic de ferro, una matriu de sílice no porosa, una capa de sílice porosa i un recobriment de nanopartícules d'or. A continuació s'explica pas a pas els processos a seguir per a la síntesi de la partícula i quina incidència té en el resultat final el fet de canviar certs aspectes de la elaboració.

6.2.2. Síntesi de partícules superparamagnètiques

Primer de tot s'han de sintetitzar les partícules magnètiques que esdevindran el nucli un cop formada la molècula. Aquestes partícules estan caracteritzades per no imantar-se per si soles malgrat estar formades per ferro. Només quan s'aplica un camp

magnètic extern les partícules es comporten com a un element magnètic, per tant, en el seu estat inicial les partícules no interactuen entre elles.

Materials:

- 4 vasos de precipitats 100mL
- Espàtula de plàstic
- Imant cilíndric per agitar
- Placa amb agitació
- Forn de laboratori
- Balança
- Vas Tefló i suport metàl·lic
- 2 Flascó rentador (un amb etanol i l'altre amb aigua)
- Netejador amb ultrasons
- Imant circular per netejar

Reactius:

- Clorur de ferro (III) hexahidratat
- Acetat de sodi

Procediment:

- Es pesen 2,7g de clorur de ferro i 7,2g d'acetat de sodi en un vas de precipitats i s'afegeixen 50mL d'etilenglicol mesurats a part.
- S'introdueix un imant a l'interior de la dissolució i es deixa barrejar durant 1 hora a la placa agitadora.
- Quan s'ha dissolt completament s'introdueix la mostra en un vas tefló el qual es col·loca en el suport metàl·lic i s'escalfa a 200°C durant 8 hores. És important afegir pressió al tancar el suport; si mantenim un volum constant i incrementem la pressió, la temperatura serà major i per tant la reacció serà més ràpida i efectiva.
- Quan han passat les vuit hores es deixen refredar les partícules superparamagnètiques a temperatura ambient i a continuació s'han de netejar. És important treure tots els excessos de productes i residus que quedin a la mostra ja que interessa incorporar la sílice sense cap condicionant no desitjat. Per tant, es neteja la mostra 1 vegada amb aigua i 6 vegades amb etanol.
- Es deixa evaporar la mostra per obtenir exclusivament les partícules i així preparar posteriorment el ferrofluid.

6.2.3. Síntesi del ferrofluid

Els ferrofluids són nanopartícules magnètiques generalment de ferro contingudes en un solvent orgànic el qual evita l'aglomeració entre elles. La característica fascinant és que a l'aplicar un camp magnètic aquestes partícules responen a aquest camp comportant-se com a un metall. Per tant, podem dir que els ferrofluids són partícules magnètiques dissoltes en un líquid i que es comporten com a tal fins a l'aplicació d'un camp magnètic amb el qual recuperen les propietats metàl·liques. Això dóna moltes possibles aplicacions, en el cas d'aquesta síntesi ens permet conservar les partícules de ferro aïllades per poder afegir la sílice sense aglomeracions.

Materials:

- Balança de laboratori
- Espàtula de plàstic
- 2 vasos de precipitats
- Placa calefactora
- Termòmetre
- Flascó de vidre rodó
- Imant circular per netejar
- Netejador amb ultrasons

Reactius:

- Nanopartícules superparamagnètiques
- Citrat de sodi

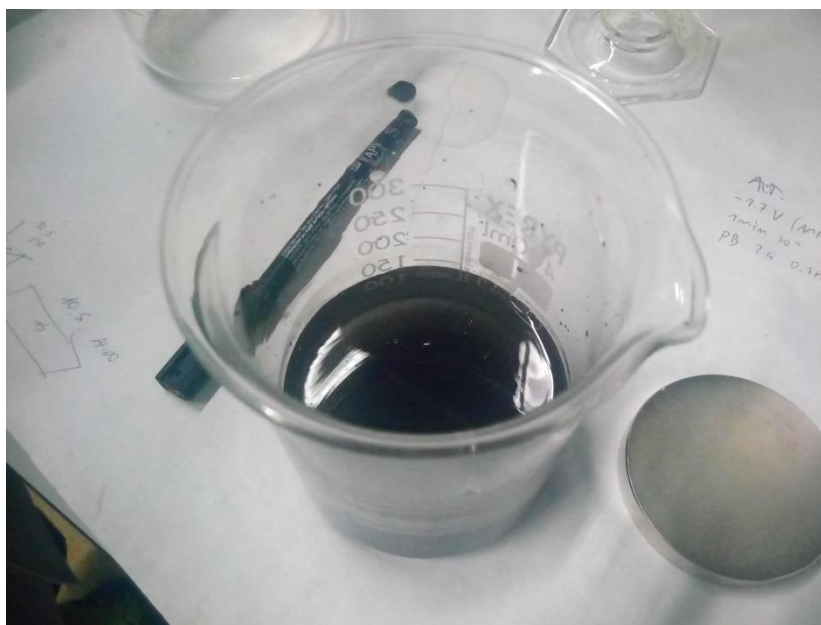
Procediment:

- Es preparen 40mL d'una dissolució aquosa 0,15 molar de citrat de sodi. Per tant, es pesen 1,765g de citrat de sodi en un vas de precipitats segons el següent factor de conversió:

$$40\text{mL} \text{ d'ó } \frac{0,15 \text{ mol } \text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}{1000\text{mL} \text{ d'ó}} \frac{294,1\text{g } \text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}{1 \text{ mol } \text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}} = 1.765\text{g } \text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$$

- S'afegeixen aleshores 40mL d'aigua i es pesen 200mg de nanopartícules superparamagnètiques que també es dissolen en la dissolució.
- Es transvasa la dissolució a un flascó rodó i s'escalfa la dissolució en la placa calefactora. Durant trenta minuts mantenim la mostra dins d'un bany de silicona que permeti controlar la temperatura a 90°C. És important que el flascó tingui una forma rodona perquè es transmeti bé la calor a tota la dissolució.

- Al cap d'aquests 30 minuts es deixa refredar i llavors es neteja 3 vegades amb aigua.
- Finalment es dilueix en 10mL d'aigua, per la qual cosa s'obté un ferrofluid al 2% de concentració.



Imatge ferrofluid abans de diluir. Imatge obtinguda en les instal·lacions del PCB.

6.2.4. Síntesi del recobriments de sílice no porosa

El ferrofluid que s'ha sintetitzat anteriorment exercirà la funció del nucli de la partícula. Pel fet de ser ferrofluid les partícules magnètiques es troben aïllades entre elles i a l'afegir la sílice no hi ha aglomeracions.

Aquesta capa de sílice no porosa és molt important per al bon funcionament de la nanopartícula, ja que s'ha d'aconseguir que el nucli es trobi totalment aïllat de l'exterior per evitar la sortida de partícules magnètiques de ferro i impedir la interacció amb elements pròxims a la nanopartícula.

Materials:

- Pipeta
- Balança

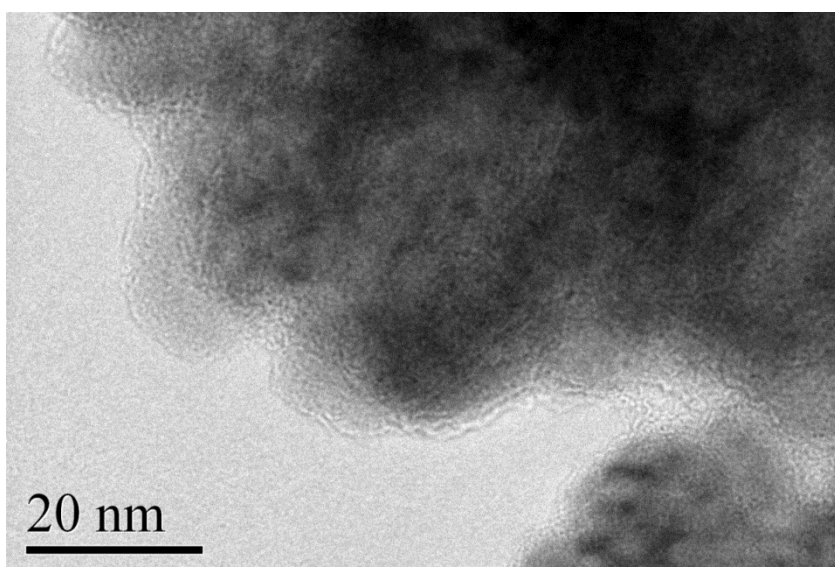
- Vas de precipitats 250mL
- Provena 100mL
- Netejador amb ultrasons
- Agitador mecànic
- 1 flascó amb aigua
- 1 flascó amb etanol

Reactius:

- Ferrofluid
- Hidròxid d'amoni
- Tetraetil ortosilicat (TEOS)

Procediment:

- Es pesa 1 gram de ferrofluid en la balança amb l'ajuda d'una pipeta.
- Cal una proveta 20mL d'aigua i 80mL d'etanol i afegir-ho en un vas de precipitats juntament amb el ferrofluid.
- S'afegeix 1mL d'hidròxid d'amoni a la dissolució. Aquest catalitzador permet reduir el temps de reacció de 2 dies a 6 hores.
- Es col·loca la mescla a l'agitador mecànic i s'afegeix gota a gota 64 μ L de TEOS que actuarà com a precursor de la sílice creant una capa al voltant del nucli. És important afegir el TEOS gota a gota per obtenir una mida uniforme en les partícules de sílice.
- La solució es deixa reaccionar durant 6 hores i a continuació es neteja 2 vegades amb aigua i 3 vegades amb etanol.



Imatge partícules magnètiques de sílice no porosa. Obtinguda amb el microscopi electrònic de transmissió al PCB.



Recobriments de partícules superparamagnètiques amb sílice no porosa. Imatge obtinguda en les instal·lacions del PCB.

6.2.5. Síntesi del recobriments de sílice porosa

Per a la creació dels porus de la sílice porosa s'ha d'utilitzar un surfactant per obtenir les micel·les a causa de la hidrofobicitat i hidrofilitat del mateix. En aquest cas utilitzarem N-cetiltrimetilamoni bomur (CTAB), que és un dels surfactants més utilitzats en la síntesi d'aquestes partícules i que es caracteritza per oferir uns porus de 2,5nm de diàmetre.

Materials:

- Pipeta
- Vas de precipitats 250mL
- Netejador amb ultrasons
- Proveta 100mL
- 1 flascó amb etanol
- Espàtula de plàstic
- Balança
- Agitador mecànic
- 1 flascó amb aigua

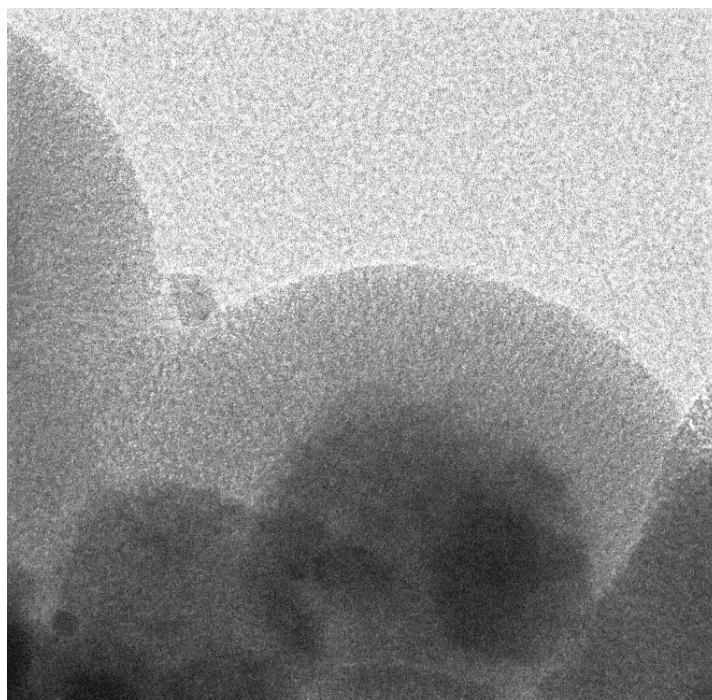
Reactius:

- Nanopartícules superparamagnètiques cobertes de sílice no porosa.
- CTAB

- TEOS
- Hidròxid d'amoni

Procediment:

- Es mesura en una proveta 80mL d'aigua i 60mL d'etanol i s'afegeixen a les nanopartícules de sílice sintetitzades anteriorment.
- Es pesen i s'introdueixen a la mescla 300mg de CTAB que formaran les micel·les.
- Amb una pipeta s'afegeix 1mL d'hidròxid d'amoni per catalitzar la reacció.
- Es deixa la dissolució en l'agitador mecànic i al cap de mitja hora, quan s'hagin format les micel·les, s'afegeixen 529 μ L de TEOS gota a gota.
- Quan la mescla porti 6 hores agitant-se es neteja 2 vegades amb aigua i 3 vegades amb etanol.
- Per obrir els porus es mesclen les partícules amb 160mg de nitrat d'amoni i 60mL d'etanol a l'agitador mecànic durant 30 minuts a 60°C. A continuació es fan 4 rentats amb etanol i 1 rentat amb metanol per extreure tots els residus.



Imatge partícules magnètiques de sílice porosa. Obtinguda amb el microscopi electrònic de transmissió al PCB.

6.2.6. Funcionalització de les partícules amb APTES

El procés de funcionalització de les partícules és molt important de cara a les futures aplicacions que tinguin aquestes. La funcionalització es pot fer de moltes maneres segons els elements adherits a la superfície, ja que cada un d'ells reacciona diferent als estímuls.

En aquest cas, s'utilitza APTES. És un silà¹⁰ que conté un grup amino que permet unir a través d'interaccions electrostàtiques la superfície de sílice amb les nanopartícules d'or. Bàsicament, el que fa l'APTES és donar-li una càrrega positiva a la superfície, sobre la qual s'adhereixen les nanopartícules d'or que tenen càrrega negativa.

Materials:

- Vas de precipitats
- Proveta
- Pipeta

Reactius:

- Nanopartícules recobertes de sílice
- Metanol
- Silà

Procediment:

- Es mesuren 40mL de metanol i 400µL de silà i es mesclen juntament amb les nanopartícules recobertes de la sílice porosa. Es deixa funcionalitzar durant 6 hores.

¹⁰ Silà: Hidrur de silici.



Procés de funcionalització de la superfície de les partícules mesoporoses de sílice amb l'APTES. Canvi de color amb el transcurs de la reacció. Imatge obtinguda en les instal·lacions del PCB.

6.2.7. Funcionalització amb nanopartícules d'or

L'últim pas de la síntesi de les nanopartícules consisteix en recobrir la superfície de nanopartícules d'or. Aquestes partícules magnètiques, a part de tenir les seves pròpies aplicacions, permeten fer una simulació sobre la capacitat d'adhesió de la superfície, i com es pot jugar amb la mateixa per aconseguir un efecte determinat.

A més a més, com ja hem comentat anteriorment, les nanopartícules d'or es poden visualitzar mitjançant rajos-X; això afavoreix l'estudi del comportament de les MSN dins l'organisme o un medi biològic. I com que també són teragnòstiques poden oferir tractaments per a varis malalties.

Per a la seva síntesi es necessiten preparar dues dissolucions, una d'or i una altra de citrat de sodi. El citrat de sodi actua com a agent reductor, disminuint la acidesa de l'àcid tetracloroàuric ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), fent l'or menys citotòxic per l'organisme. Els ions citrat, també serveixen per donar càrrega negativa a la nanopartícula perquè aquesta s'uneixi per electrostàtica a la superfície.

Materials:

- 2 vasos de precipitats 100mL

- Matràs aforat 250mL
- Matràs aforat 25mL
- Proveta 100mL
- 2 Erlenmeyer 100mL
- Espàtula
- Balança
- Placa amb agitació i calefacció
- Imant (x2)
- Flascó rentador amb aigua

Reactius:

- Àcid tetracloroàuric
- Citrat de sodi

Procediment dissolució or:

- Es pesen 29mg d'àcid tetracloroàuric i es dissolen en 100mL d'aigua en un vas de precipitats. És important no utilitzar cap element metàl·lic durant la seva mesura ja que és un àcid i corrou el metall.
- La dissolució es transvasa quantitativament a un matràs aforat de 250mL i s'enrasa amb aigua.

Procediment dissolució citrat de sodi:

- Es pesen 285mg de citrat de sodi i es dissolen en 20mL d'aigua en un vas de precipitats.
- La dissolució es transvasa quantitativament a un matràs aforat de 25mL. S'enrasa amb aigua.

Procediment síntesi nanopartícules d'or:

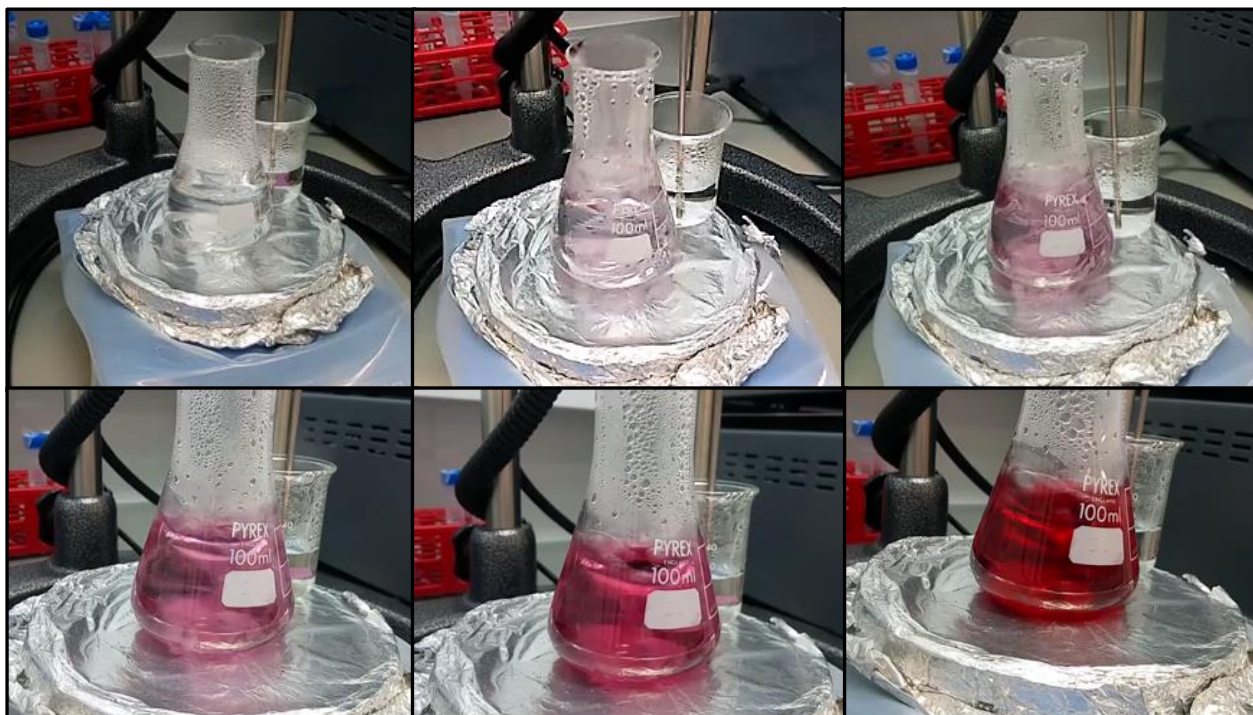
- S'afegeixen 95mL de la dissolució d'or en un Erlenmeyer amb un imant a l'interior i s'escalfa a la placa agitadora i calefactora.
- Quan la dissolució comença a bullir s'afegeixen 5mL de la dissolució de citrat de sodi i es deixa reaccionar durant 10 minuts. Després d'aquest temps s'ha de

refredar. Durant la reacció el color de les nanopartícules ha variat, ha passat de tenir tons grocs a tenir colors rosats i vermells. Això està provocat per l'agrupació de les nanopartícules; a mida que els reactius reaccionen, les nanopartícules es van fent més grans i per tant la llum que reben i emeten és diferent obtenint aquest canvi de color.

- Aquest procés s'ha de fer dues vegades, obtenint 200mL de nanopartícules d'or. Aquests 200mL s'afegeixen a les nanopartícules de sílice les quals haurem suspès en 75mL de metanol prèviament.
- La mescla es deixa agitant a l'agitador mecànic 6 hores perquè les nanopartícules d'or s'adhereixin a la superfície mitjançant l'APTES.
- Finalment cal eliminar els excessos de partícules d'or de la mostra i per tant netegem 5 vegades amb etanol. En aquest punt ja hem obtingut les nanopartícules magnètiques de sílice porosa cobertes amb nanopartícules d'or.



Procés de funcionalització de les partícules mesoporoses de sílice amb les nanopartícules d'or. Imatge obtinguda en les instal·lacions del PCB.



Canvi del color de les nanopartícules de sílice mesoporosa en l'evolució de la seva mida al llarg de la reacció. Imatges obtingudes en les instal·lacions del PCB.

6.2.8. Encapsulació del fàrmac

Tot i que en aquesta pràctica no es duu a terme cap procés d'encapsulació, aquest és fàcilment realitzable. Abans d'administrar el recobriment amb nanopartícules d'or les partícules de sílice porosa s'introdueixen en un medi que inclogués el fàrmac en qüestió. Amb l'agitació de les partícules, el fàrmac s'introdueix en els porus per capil·laritat.

Posteriorment, es funcionalitzaria la superfície amb les molècules adients per controlar l'alliberació del medicament un cop entrés en l'organisme.

6.2.9. Visualització del TEM

L'últim pas per comprovar que tota la síntesis ha estat ben desenvolupada i executada consisteix en visualitzar les partícules en el microscopi electrònic de transmissió (TEM). Per poder observar les partícules correctament hem de diluir considerablement una petita mostra de nanopartícules, ja que es necessiten partícules més o menys aïllades per fer un estudi sobre elles. Per preparar la mostra, cal aplicar tres o quatre gotes de

partícules diluïdes en una reixeta elèctrica de carboni i coure. A continuació ja es pot visualitzar en el TEM per observar si s'han obtingut els resultats esperats.

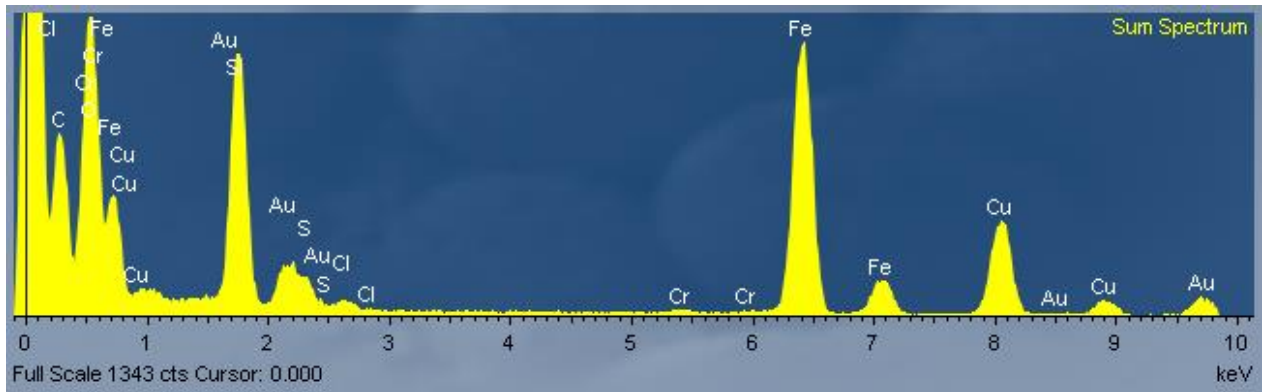


Microscopi electrònic de transmissió JEM-2100
Electron Microscope del centre de microscòpia
del PCB.

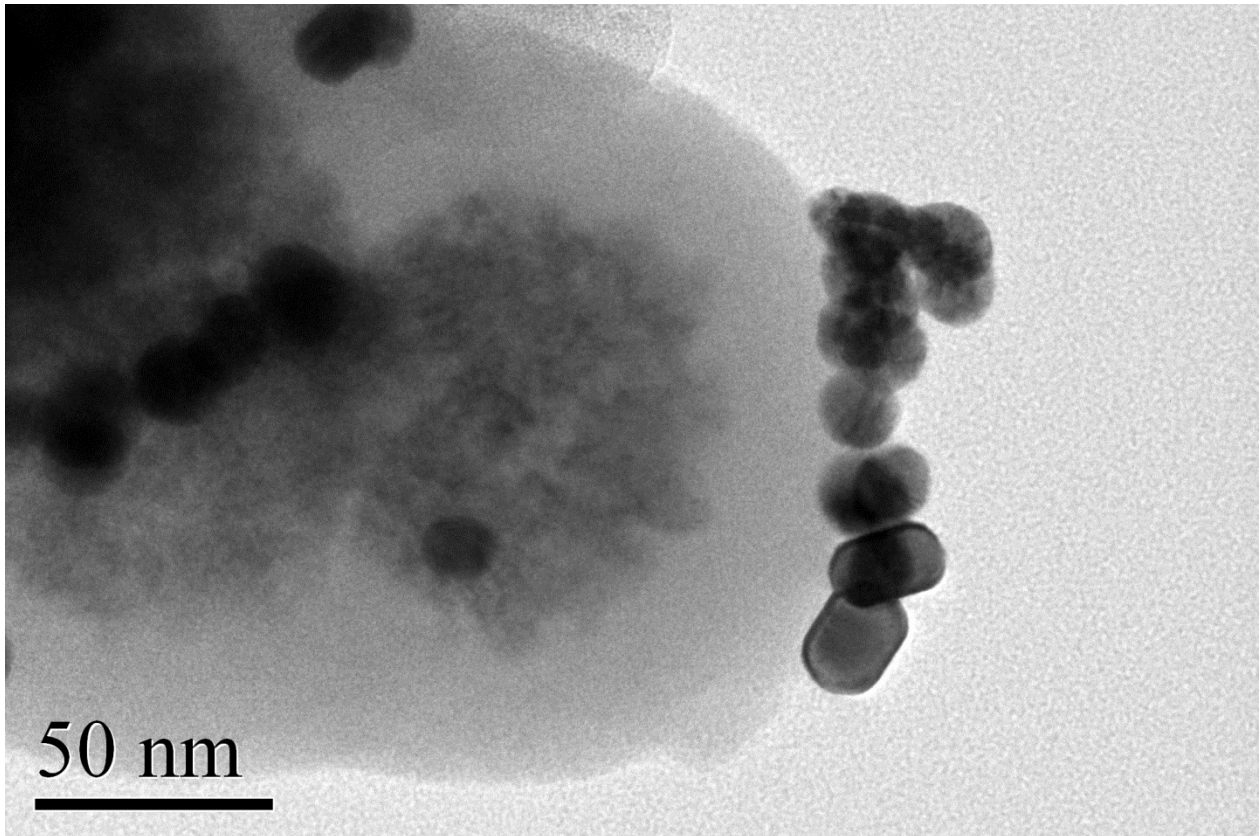
6.2.10. Conclusió de la pràctica

L'objectiu que ens havíem marcat a l'inici d'aquesta pràctica era aconseguir sintetitzar una nanopartícula teragnòstica constituïda per un nucli de ferro, una capa no porosa de sílice, una capa porosa de sílice i com a cas particular un recobriment de nanopartícules d'or a la superfície, ja que la sílice permet que la superfície es pugui funcionalitzar de forma molt variada segons les aplicacions que se li vulguin donar. Aquest tipus de partícules teragnòstiques poden incorporar elements fluorescents per a la seva localització, portes moleculars per a detecció de malalties, bioreceptors, entre d'altres.

Per tant, després de l'observació de les nostres nanopartícules de sílice amb un recobriment d'or al TEM, hem pogut constatar que el resultat final ha estat l'esperat, obtenint partícules amb la forma, la mida i la composició adequades.



Gràfic de la composició d'elements d'una partícula mesoporosa de sílice amb nucli magnètic i recobriment de nanopartícules d'or. Obtingut amb una espectrometria de rajos-X en el microscopi electrònic de transmissió del PCB.



Imatge partícula mesoporosa de sílice amb nucli magnètic i recobriment de nanopartícules d'or. Obtinguda amb el microscopi electrònic de transmissió al PCB. Resolució a 50nm.

7. Entrevistes a persones que han sofert càncer

A continuació tenim el testimoni de dues pacients que han superat un càncer de mama, Silvia Escura, professora de Física i Química a Capellades; i Mònica Delgado, professora de Francès a l'Institut Joan Mercader d'Igualada. Ens acostaran a la visió que tenen els pacients que pateixen aquesta malaltia.

7.1. Entrevista a Mònica Delgado

En quin moment vas començar a tenir la sensació o les sospites de què alguna cosa no anava bé?

Després d'haver passat aquesta experiència crec que tots hem d'estar molt atents i escoltar el nostre cos. El cos et dona senyals, que poden aparèixer ràpidament o amb el transcurs dels mesos i dels anys, però hi són. En el meu cas vaig notar que cada vegada estava més cansada, no era normal que sis, set, vuit hores de son no fossin suficients per poder descansar completament, sinó que en necessités dormir fins a deu o dotze. Els metges poden dir que és l'estrès, però no és usual començar a tenir dolors a parts del cos que habitualment no es tenen. És veritat que fent certes feines o exercicis puguis tenir mal d'esquena, migranya o mal de coll, però això es converteix en un símptoma, dos, tres, els ossos et comencen a fer mal i el cansament és excessiu. Per tant, arriba un moment que no pots continuar amb la vida que normalment desenvolupes. I això és una evidència clara que alguna cosa no va bé.

A partir de l'aparició d'aquests símptomes quin procés vas seguir fins que et van fer el diagnòstic del càncer? Quines proves et van fer?

Aquests símptomes te'ls dona el cos, i en el meu cas, que vaig tenir càncer de mama, van arribar a ser palpables. En el transcurs d'un any hi va haver una transformació dèrmica palpable i visible en la part afectada. A partir d'aquest canvi em van fer una revisió ginecològica, on em detecten que hi ha una alteració de la situació normal del pit. Aleshores em fan una mamografia i una ecografia, però justament en el meu cas això no va servir de res perquè les proves aparentaven que tot estava correcte. Visiblement per fora, la situació no era normal, però les màquines deien el contrari. Em

van fer esperar protocol·làriament durant tres mesos, després vaig tornar a fer-me els mateixos tests, i altra cop tot indicava que no hi havia cap alteració. Resulta que tenia una espècie de tumor que es camufla i no apareix al fer les proves. Aquest procés d'identificació del càncer va durar uns 5 mesos, durant el qual vaig canviar de metges i entorn mèdic. Finalment em vaig sotmetre a una biòpsia on em van extreure una zona del teixit per analitzar-la químicament en el laboratori. Aquest cop sí que van identificar el tipus de carcinoma que tenia.

Després del diagnòstic de la malaltia, com va canviar el teu dia a dia?

El dia a dia canvia radicalment, sobretot quan has de passar un procés de quimioteràpia, que va ser el meu cas. Encara que avui dia els medicaments que t'administren han millorat molt, fa uns anys, l'administració d'una dosi de quimioteràpia et deixava "inservible" fins a la següent sessió. Les sessions poden ser setmanals o mensuals, segons el tractament del pacient. Ara mateix, els símptomes que et produeix la teràpia són cansament extrem i afectacions en la forma física. Això pot durar tres o quatre dies normalment, i després enganxes la "normalitat" fins la propera dosi. La normalitat entre cometes, ja que estàs molt feble i no pots tenir un ritme normal de vida. Tot i així pots portar una vida tranquil·la, pots aixecar-te, esmorzar, fer un passeig, estirar-te, menjar, tenir una vida de iaio, pràcticament.

A part de la quimioteràpia et vas sotmetre a altres tractaments?

En el meu cas vaig haver de fer quimioteràpia durant sis mesos, després em van fer una mastectomia per extirpar-me el tumor, i finalment vaig acabar fent un mes de radioteràpia per posar el "segell" final del tractament.

Et van informar bé de tot el procés i dels seus efectes secundaris?

La veritat és que jo he tingut la sort de conèixer un equip de metges molt professionals i molt humans que m'han informat en tot moment del què em podia passar com a símptomes físics i emocionals, i també com podia derivar la malaltia en qualsevol moment.

Així doncs, no vas dubtar en cap moment de l'eficàcia del tractament.

No, de fet, sempre tens un cert dubte de l'eficàcia ja que fins que no s'acaba el procés, els mateixos metges no saben amb exactitud com evolucionarà la malaltia amb la teràpia. Per tant, jo vaig decidir "pujar al tren i continuar endavant". Aquesta és la sensació que vaig experimentar. És veritat que hi ha una certa garantia en la primera analítica quan classifiquen el tipus de tumor i et diuen en quin grau està el teu càncer dins dels quatre possibles graus possibles de serietat. Jo vaig tenir la sort d'estar entre el grup 1 i 2 de gravetat i per tant, en el meu procés, tenia més marge per ser capaç d'eliminar el carcinoma.

Com et van afectar els efectes secundaris?

Bàsicament vaig tenir dos tipus d'efectes, molta somnolència, dormia molt, que per altra banda va bé ja que no estàs actiu i no et canses; i a part, afectacions físiques en algunes parts del cos que em provocaven molt dolor.

Després del tractament, vas entrar en algun procés de rehabilitació que t'ajudés a recuperar-te?

No, quan s'acaba el tractament mèdic aquest es dona per finalitzat. És veritat que emocionalment, en el meu cas, jo he buscat les meves pròpies eines i he definit el meu estil de vida, m'he recolzat en persones i amics que potser abans no m'hi recolzava tant, i he trobat nous amics. Canvia molt la teva forma de pensar, comences a conèixer aquest món alternatiu que inclou les teràpies naturals o exercicis com el ioga. Deixa de ser un tema estrictament mental i es condiciona més per l'emoció de la persona. Ara mateix, la meva vida l'enfoco més pel què sento que no pas pel que m'han ensenyat.

Per tant, la vessant psicològica també va tenir molta rellevància durant tot el procés. Quines van ser les teves sensacions o reaccions quan vas rebre el diagnòstic del càncer?

La veritat és que a mi no em va agafar de sorpresa perquè aquesta experiència la vaig passar uns anys abans amb un familiar, per tant, jo vaig seguir de prop l'evolució d'aquesta malaltia amb una persona propera. Quan et fan el diagnòstic la notícia no agrada, però tampoc t'agafa de sorpresa. És una cosa que no ho vols mai, s'ha de dir.

Has comentat que et vas rodejar d'amics i familiars durant el tractament. Quina influència va tenir el teu entorn en la manera com tu vas portar la malaltia?

Em van ajudar fent-me companyia, escoltant-me, cuidant-me, sent afectius, mai demostrant pena cap a tu, simplement estar al teu costat. Jo crec que mai a la vida havia sentit gent que estigués realment amb mi. Hi ha moments que pots estar amb algú i passar-ho molt bé, però no estan exactament al teu costat; però en aquesta ocasió sí que em vaig sentir acompanyada.

Se't van oferir recursos per part de metges, psicòlegs i professionals que t'ajudessin a conviure amb el càncer?

No, perquè potser jo estava prou forta o ja tenia les meves ajudes per tal que no ho necessités, però aquesta ajuda sí que existeix en determinats casos. A mi el que se'm va donar va ser un equip de nutricionistes que em van assessorar en l'hàbit de menjar. Saber quins aliments havia de potenciar més o què calia evitar perquè la medicina fos més efectiva pel cos i perquè tingués menys efectes secundaris.

Després d'haver sobreviscut a una malaltia d'aquesta envergadura, de quina manera ha influït o canviat la teva manera de viure i veure el món?

Doncs la veritat és que ara no m'importen tant les decisions mentals com els continguts, les regles, les normes, el planificat del dia a dia, que no vol dir que no hi hagi d'haver un plànol, sinó que si un dia decideixes que avui això no ho faig perquè no tinc temps, perquè no tinc ganes o vull fer una altra cosa doncs no passa res.

I això en la meva professió també ha repercutit en el moment d'emfatitzar amb l'alumne; no ser només un pou de coneixements sinó ser més persona que no pas professora. I a més estudiant francès.

I ara per acabar m'agradaria saber la teva opinió respecte a tractaments innovadors que s'estan dissenyant i estudiant en laboratoris, com pot ser l'exemple de la nanotecnologia. Quina seria la teva predisposició a rebre un tractament basat en utilitzar aquests "petits dispositius nanotecnològics"?

Jo si tingués una recaiguda i em proposessin entrar en un equip d'investigació diria que sí. Perquè sé que el medicament fet servir fins ara té una utilitat determinada. El què a mi m'han ofert fins ara, que és el que jo conec més, no és efectiu al 100%, simplement perquè en mi no ha funcionat al 100%. Depenent de la persona, la quimioteràpia pot tenir diferents efectes tot i ser la mateixa medicina per a tothom, hi ha persones que els és totalment efectiu i n'hi ha d'altres que no són tant receptives als fàrmacs. Per tant, si volguessin investigar en mi processos nous jo diria que sí.

Tindries por o respecte a la possible toxicitat d'aquests nanodispositius pel fet que sigui una tècnica innovadora de la qual no s'han pogut estudiar els efectes negatius a llarg termini?

No, perquè quan estàs malalt t'agafes a un ferro calent. Ara mateix no necessito ser el conill d'índies de cap laboratori, però en un moment de recaiguda fas tot el possible per curar-te. Tot i que aquest procés pot tenir un determinat temps, segons l'evolució del càncer o els dolors que pugui causar aquesta nova tècnica. Si el procés supera el que jo puc suportar arribaria un punt que jo diria que no, fins aquí he aguantat. Jo seguiria el meu camí, encara que fos anar cap avall.

Per tant, quina és la teva postura respecte a la recerca de tractaments alternatius que puguin arribar a ser més eficaços que els que s'utilitzen actualment?

La meva postura és positiva. Són recerques on participa gent voluntària i que normalment duen a terme tècniques transparents, sense enganyar als pacients.

7.2. Entrevista a Sílvia Escura

En quin moment vas començar a tenir la sensació o les sospites de què alguna cosa no anava bé?

A l'abril del 2016. Em feia dolor el pit i hi vaig notar un bony.

A partir d'aquí, quin camí vas seguir fins al moment que et van diagnosticar el càncer de mama? Quines proves et van fer?

Vaig anar al ginecòleg i després d'una ecografia mamària em va diagnosticar una mastitis (petita infecció que comporta una inflamació). Em va receptar antibiòtic. Passats 15 dies vaig tornar a la consulta. El bony encara hi era però no feia mal. Em va comentar que potser passarien uns dos mesos fins que la mastitis es curés.

A l'agost tot estava igual. La visita a una altra ginecòloga em va remetre a una nova ecografia, mamografia i posterior biòpsia, ja que no veien clar que trigués tant de temps a desaparèixer. El resultat de la biòpsia verificava que es tractava d'un carcinoma.

Després del diagnòstic de la malaltia, com va canviar el teu dia a dia?

Soc professora, el diagnòstic i posterior decisió del tractament que m'havien d'aplicar va coincidir just amb el final d'agost. Ja no em vaig reincorporar a la feina. Donat el tipus de feina no em podia permetre d'estar uns dies bé i uns altres malament, ja que treballo amb alumnes de batxillerat, que no poden perdre classes. Així que he estat de baixa durant dos anys, un primer de tractament i un segon de recuperació.

Soc molt activa. Això ha permès que encara que no anés a treballar pogués fer moltes altres coses, que em mantenien distreta i que podia deixar de fer si no em trobava bé.

Quins tractaments et van proposar?

Quimioteràpia, mastectomia parcial del pit, radioteràpia i tractament hormonal (que encara n'estic prenent, la durada del qual pot ser entre 5 a 10 anys).

Et van informar bé de tot el procés i dels seus efectes secundaris?

Sí. Em van informar molt bé i amb molta delicadesa. Tot i així, els efectes secundaris són diferents per a cada persona i no et poden assegurar exactament què et passarà.

Quant temps va durar la teràpia fins que et van dir que ja estaves curada?

Encara no m'han dit que estic curada. Vaig acabar la radioteràpia just quan feia un any del diagnòstic inicial. Però no em van poder assegurar que la micrometàstasi que havien detectat en fer la mastectomia hagués estat eliminada. Ara em fan controls periòdicament. De moment tots surten correctes.

Vas dubtar en algun moment de l'eficàcia del tractament?

No, no he dubtat mai de la seva eficàcia ni dels professionals que el proposen. Tot i que conec que són tractaments molt agressius que deixen moltes seqüeles i que s'hauria de fomentar més la recerca d'altres metodologies.

Com et van afectar els efectes secundaris?

Els de la quimioteràpia em van provocar malestar els primers dies, pèrdua de la gana i molt cansament. Com a efecte més greu l'enorme baixada de defenses que m'impedia fer les sessions de químió quan tocaven. Sempre em calia esperar uns dies més per acabar-me de recuperar. En menor importància: la conseqüent caiguda de cabell i de pèl de qualsevol part del cos, moltes taques a les ungles, disminució de la visió de prop (és a dir, acceleració de la vista cansada), i molt dolor articular.

La radioteràpia i el tractament hormonal em van provocar, inicialment, un cansament extrem del qual m'ha costat molt recuperar-me.

Suposo que la vessant psicològica també va tenir molta rellevància durant tot el procés. Podries explicar una mica les teves sensacions i reaccions quan vas rebre el diagnòstic del càncer?

L'endemà del diagnòstic marxàvem de vacances amb la família. No vaig dubtar ni un moment en seguir amb els nostres plans. La meva actitud ha estat sempre molt positiva i he intentat treure'n aprenentatges que afecten al creixement personal. No he tingut en cap moment por a un desenllaç fatal, ja que és un tipus de càncer amb un elevat índex de supervivència.

Normalment els pacients que tenen càncer reben el suport d'amics i familiars durant el tractament. Quina influència va tenir el teu entorn en la manera com tu vas portar la malaltia?

Molt bona. És molt convenient que la família t'acompanyi en els moments difícils, com són l'acceptació del diagnòstic i el posterior tractament, la caiguda dels cabells, el final de la teràpia (quan et sembla que ja podries fer vida normal però encara no pots).

Els amics també són molt importants. Les seves visites inicials, els continus missatges de whatsapp, trucades, sortides a prendre alguna cosa...et fan sentir estimat i això compensa les conseqüències del tractament.

Després d’haver sobreviscut a una malaltia d’aquesta envergadura, de quina manera ha influït o canviat la teva manera de viure i veure el món?

Ha canviat força. Visc les coses més intensament, intentant posar consciència en el moment que estic vivint. He deixat de preocupar-me per futileses, per allò que abans era molt important i ara ja no ho és. Cuido molt més les relacions familiars i els amics. Estic de molt més bon humor que abans. Estic agraïda a la vida per haver-me donat l’oportunitat de sobreviure i valorar molt més les coses del dia a dia.

I ara per acabar m’agradaria saber la teva opinió respecte a tractaments innovadors que s’estan dissenyant i estudiant en laboratoris, com pot ser la nanotecnologia. Quina seria la teva predisposició a rebre un tractament basat en utilitzar aquests “petits dispositius nanotecnològics”?

Conec bé el tema de la nanotecnologia ja que havia anat a cursos de formació. Penso que suposarà un avenç enorme, ja que possiblement es podran evitar un munt d’efectes secundaris dels tractaments actuals tan agressius. Però encara es desconeix molt quina és la toxicitat de les nanopartícules.

Sí que estaria disposada a fer de conillet d’índies i a rebre un tractament d’aquest tipus.

Així doncs, no tindries por o respecte a la possible toxicitat d’aquests nanodispositius pel fet que sigui una tècnica innovadora de la qual no s’han pogut estudiar els efectes negatius a llarg termini?

Tindria respecte, no por. La ciència només pot avançar a partir dels mètodes empírics, així que els nous tractaments s’han de provar directament en els pacients.

Per tant, quina és la teva postura respecte a la recerca de tractaments alternatius que puguin arribar a ser més eficaços que els que s’utilitzen actualment?

Molt a favor dels nous tractaments. Cal destinar-hi molts esforços, tant a nivell de personal preparat per a la seva investigació com a nivell econòmic.

La reducció dels efectes secundaris és molt important. He viscut molts processos en paral·lel al meu i moltes vegades no han tingut tanta sort com jo. Hi ha pacients que moren per la debilitat que els ocasiona el tractament, no pel càncer en si.

8. Conclusions

8.1. Del treball experimental

Després d'haver fet la síntesi de nanopartícules mesoporoses de sílice amb nuclis magnètics i recobriment de nanopartícules d'or, hem pogut constatar diversos aspectes en relació amb la hipòtesi formulada:

- 1) És possible elaborar partícules de sílice mesoporosa recobertes de nanopartícules d'or amb una mida aproximada entre 100 i 150 nanòmetres.
- 2) La funcionalització de la superfície d'una nanopartícula és el procés més important per donar-li una funció biomèdica.
- 3) Dirigir la nanopartícula a través del medi biològic d'un ésser viu es pot fer de diverses formes. Localitzant les nanopartícules d'or en una regió de la superfície i amb l'actuació d'un enzim natural s'aconsegueix la propulsió de la partícula mitjançant la formació de bombolles de peròxid d'hidrogen. Una vegada el conjunt és propulsat es pot aplicar un camp magnètic que, amb la interacció amb el nucli de ferro, permet dirigir la partícula al lloc adequat de l'organisme.
- 4) L'encapsulació de fàrmacs dins dels porus de la sílice es pot fer d'una forma relativament senzilla. Així com també segellar els orificis perquè el medicament no surti fins arribar a la zona diana.
- 5) L'alliberació controlada es pot assolir mitjançant molècules que identifiquin canvis en el medi biològic donats per les cèl·lules canceroses. Si les molècules que bloquegen els porus són capaces d'identificar estímuls com el pH o la temperatura, quan hi ha una variació d'algun d'aquests factors el fàrmac s'allibera. D'aquesta manera es pot focalitzar el tractament en les cèl·lules canceroses.

- 6) Com que l'alliberació controlada de fàrmacs no afecta a totes les cèl·lules sanes de l'organisme és possible reduir els efectes secundaris que provoquen els tractaments convencionals. Per tant, podem afirmar que és possible millorar les teràpies actuals.
- 7) Una mateixa nanopartícula és capaç de dur a terme diferents processos a la vegada. En el cas de les nanopartícules de sílice recobertes d'or es pot donar un tractament d'hipertèrmia seguit de l'alliberació controlada del fàrmac. Si s'apliquen rajos infrarojos a la partícula aquesta allibera calor a l'entorn, afeblint les cèl·lules canceroses. Això facilita la posterior actuació del medicament encapsulat. Es pot concloure que les nanopartícules tenen propietats que augmenten l'eficàcia dels fàrmacs.

8.2. Del treball de recerca

La recerca demostra la hipòtesis plantejada: és possible millorar els tractaments contra el càncer amb la nanotecnologia. Són diversos els aspectes que porten a aquesta conclusió.

En relació a la nanotecnologia:

- 1) La nanociència i la nanotecnologia estan adquirint suficient potencial per revolucionar la majoria de sectors industrials, des de la biomedicina fins la depuració de l'aigua i el medi ambient.
- 2) En relació amb el punt anterior, és necessari impulsar la recerca en el món de la nanotecnologia per aprofundir en el coneixement sobre les propietats exclusives dels nanomaterials. A partir d'aquí serem capaços de millorar les tècniques de manipulació de partícules i com a conseqüència experimentar una evolució tecnològica.
- 3) Tot i que l'aplicació de la nanotecnologia sigui positiva, abans de la normalització d'un medicament basat en aquesta tècnica, és prioritari que el fàrmac passi a través dels protocols d'acceptació farmacològica corresponents. La nanotecnologia és una tècnica molt innovadora, de la qual s'ha de fer un seguiment estricte sobre els possibles efectes negatius en el pacient a llarg termini.

En relació al càncer:

- 1) El càncer és una de les malalties que causa més morts a nivell mundial, per aquest motiu és fonamental incrementar la investigació per millorar els tractaments.
- 2) Els efectes secundaris resultants de les teràpies tenen una gran influència en el pacient, sent una de les principals problemàtiques dels tractaments actuals. És possible millorar aquest aspecte amb noves tècniques que no provoquin tants efectes negatius.
- 3) Després d'escoltar el testimoni de persones que han patit càncer, comprovem que és un esdeveniment que pot canviar completament la vida del malalt i la seva forma de veure el món. Cadascú porta la malaltia a la seva manera, intentant tirar endavant i sobreviure'n. En la majoria de persones és un fet que els marca per sempre, fent-les adonar de la veritable importància de la vida i les persones que els envolten.

I és que la investigació en el món dels objectes diminuts no ha fet res més que començar. En tan sols un parell de dècades hem estat capaços de fer una immensitat de descobriments que mai hauríem imaginat. La cura total del càncer potser no està tan lluny com sembla. Les aplicacions pràctiques de la nanotecnologia encara han de fer el "boom" per a convertir-se en la gran revolució científica del segle XXI.

9. Fonts d'informació

NIC, National Cancer Institute. Understanding cancer [en línia]. 2015. <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>> [Consulta: juliol 2018].

Gencat, Generalitat de Catalunya. Què és el càncer [en línia]. 2010. <http://cancer.gencat.cat/ca/ciutadans/el_cancer/que_es_el_cancer> [Consulta: juliol 2018].

American Cancer Society [en línia]. <<https://www.cancer.org/es/>> [Consulta: juliol 2018]

Santillana Grup Promotor (2016). *Biologia 1 Batxillerat*. Sèrie observa. La cèl·lula. El cicle cel·lular.

José Ángel Martín-Galgo, Carlos Briones, Elena Casero, Pedro A. Serena. (2014). *El nanomundo en tus manos*. Editorial Planeta S.A. Barcelona

A. Asenjo, José Angel Martín-Galgo, Pedro A. Serena. *La importància de los efectos del tamaño en nanotecnología*. Guia didàctica para la enseñanza de la nanotecnología en educación secundaria (GDEN).

Díez Sánchez, Paula. Tesis Doctoral. *Nuevos nanomateriales para el diseño de Biosensores Electroquímicos y Sistemas de liberación controlada*. (2016). Universidad Complutense de Madrid. Facultad de ciencias químicas, departamento de química analítica.

Sophie Lanone, Jorge Boczkowski. (2006). "Biomedical Applications and Potential Health Risks of Nanomaterials: Molecular Mechanisms". Inclòs a *Current Molecular Medicine*. Número 6, pàgines 651-663. Ingentaconnect.com

Selvin P. Thomas, Eid M. Al-Mutairi, Sadhan Kumar De. (2012). "Impact of Nanomaterials on Health and Environment". Inclòs en *Arabian Journal for Science and Engineering*.

Alicia Fernandez-Fernandez, Romila Manchanda, Anthony J. McGoron. (2011). "Theranostic Applications of Nanomaterials in Cancer: Drug Delivery, Image-Guided Therapy, and Multifunctional Platforms". Inclòs en *Applied Biochemistry and Biotechnology*.

[Chiu-Wing Lam](#), [John T. James](#), [Richard McCluskey](#), [Robert L. Hunter](#). (2004). "Pulmonary Toxicity of Single-Wall Carbon Nanotubes in Mice 7 and 90 Days After Intratracheal Instillation". Inclòs en *Toxicological Sciences*. Volum 77, pàgines 126-134. Oxford Academic.

Manuel Sánchez. (2007). "Síntesis, Propiedades y Aplicaciones de Materiales Zeolíticos y Mesoestructurados". Bloque VII del curso de doctorado.

Viquièdia [en línia]. (2018). Viquipèdia [anglès]:

<https://en.wikipedia.org/wiki/Transmission_electron_microscopy>

Viquipèdia [en línia]. (2018). Viquipèdia [català]:

https://ca.wikipedia.org/wiki/Microscopi_electr%C3%B2nic_de_transmissi%C3%B3

10. Agraïments

Al llarg de tot el procés d'elaboració del treball he tingut la sort de contactar amb persones que m'han permès realitzar el projecte de forma satisfactòria, a les quals agraeixo molt la seva col·laboració.

Primer de tot voldria donar les gràcies a la tutora del meu treball de recerca. Agrair-li el seguiment que ha fet de tot el procés d'elaboració que m'ha servit per desenvolupar el treball correctament.

També fer una menció a la Mònica Delgado i a la Silvia Escura, gràcies a l'explicació de la seva experiència amb el càncer he pogut conèixer realment què vol dir tenir una malaltia tan greu. Per això, dono molta importància a la seva col·laboració.

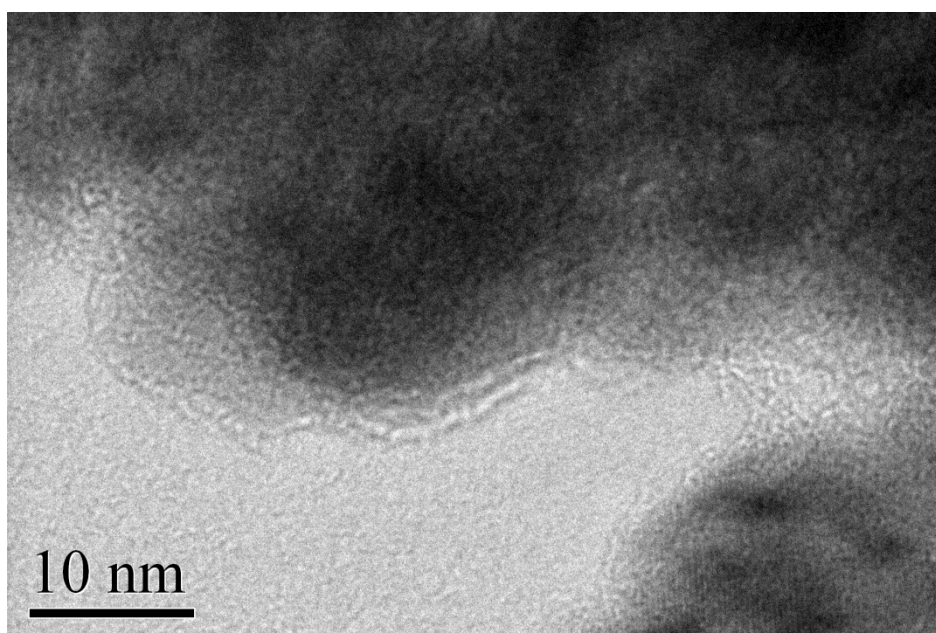
I per últim, però no menys important, agrair al doctor Paul Soto Rodríguez que em va tutoritzar la part pràctica del treball durant la meva estada al Parc Científic de Barcelona. La seva ajuda va ser fonamental en l'elaboració de les partícules de sílice mesoporosa, pràctica de la qual he pogut extreure'n molta informació.

A tots ells moltes gràcies.

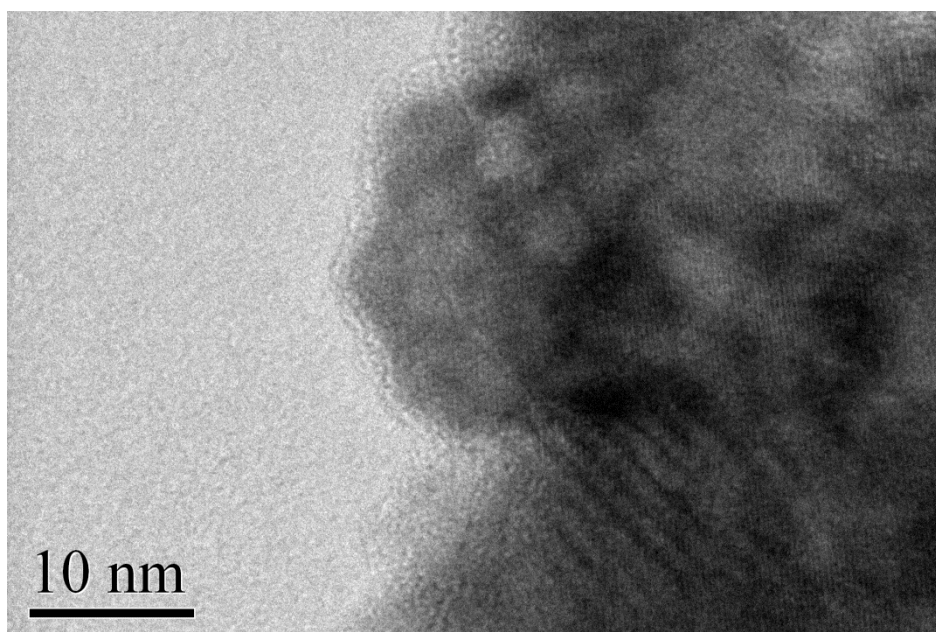
11. Annexos

11.1. Annex 1

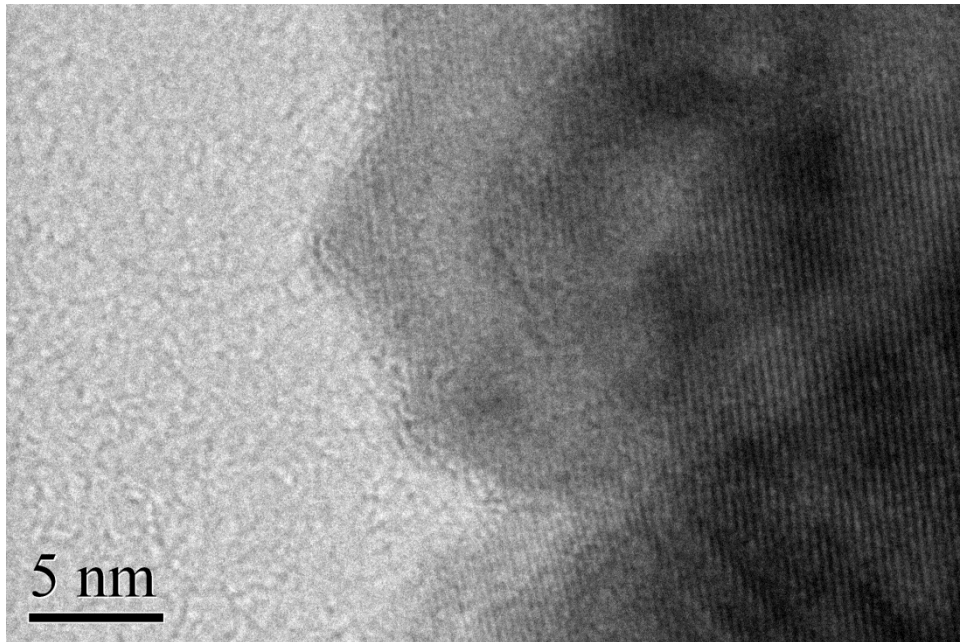
A continuació s'exposen les imatges no incloses en el treball obtingudes amb el microscopi electrònic de transmissió durant l'estada al Parc Científic de Barcelona.



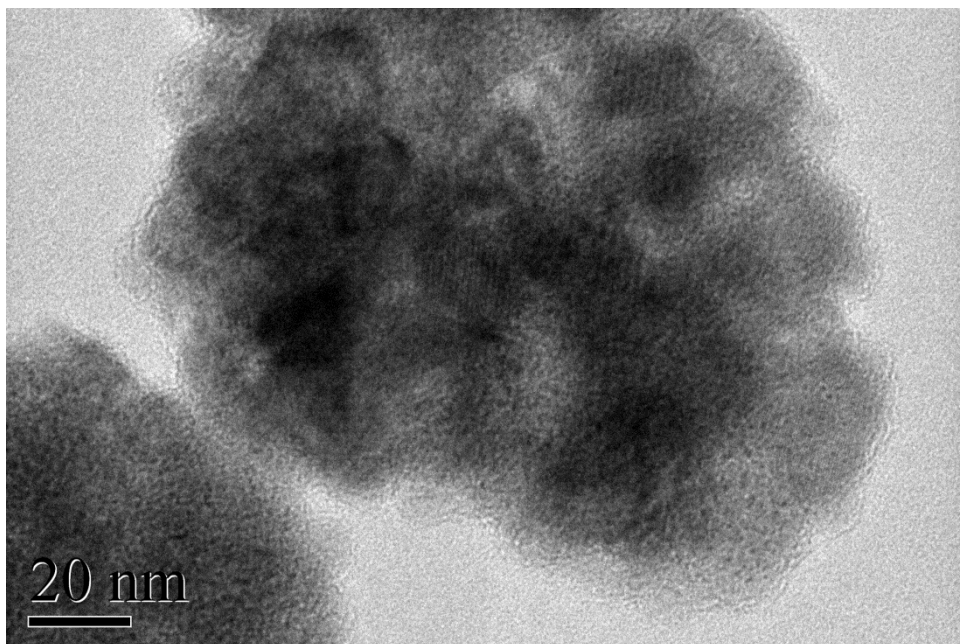
Nanopartícules magnètiques recobertes de sílice no porosa. Resolució a 10nm.



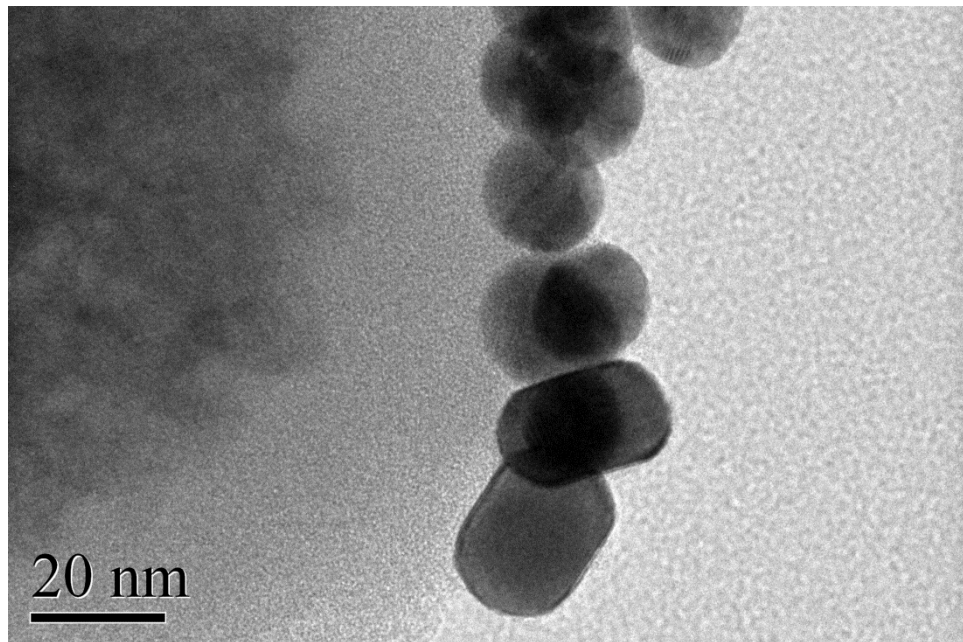
Nanopartícules magnètiques recobertes de sílice no porosa. Resolució a 10nm.



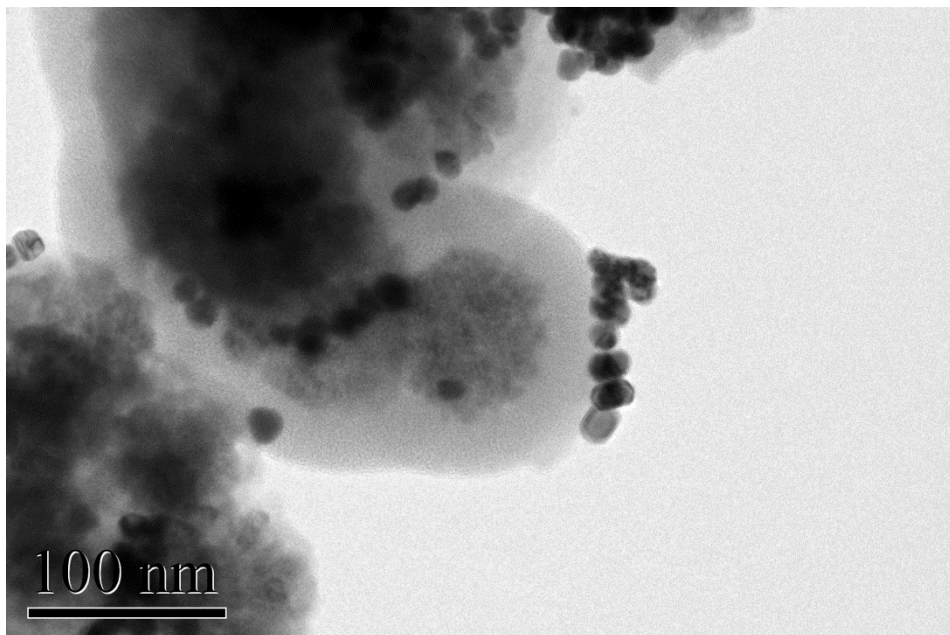
Nanopartícules magnètiques recobertes de sílice no porosa. Resolució a 5nm.



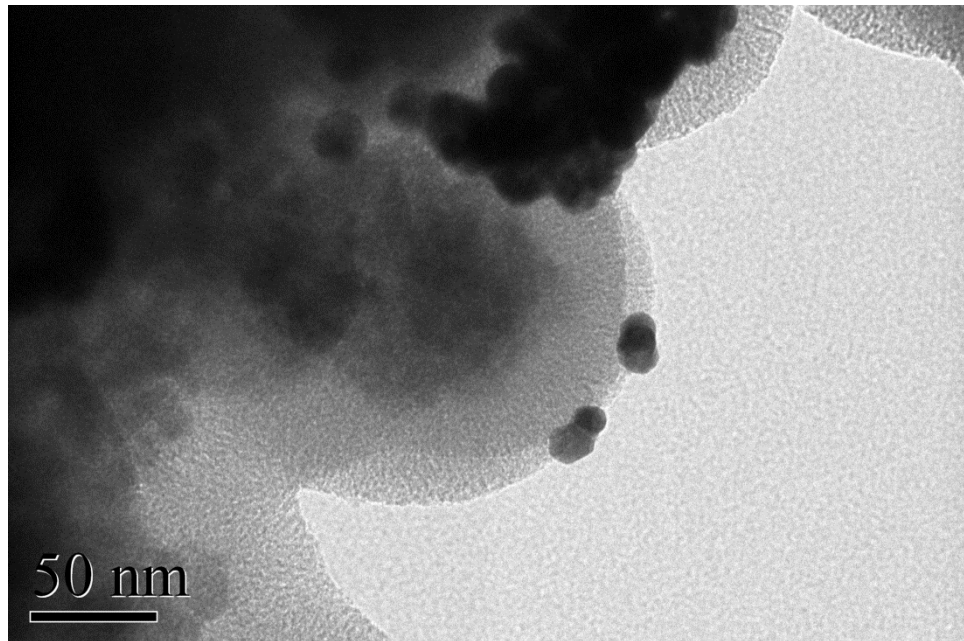
Nanopartícules magnètiques recobertes de sílice no porosa. Resolució a 20nm.



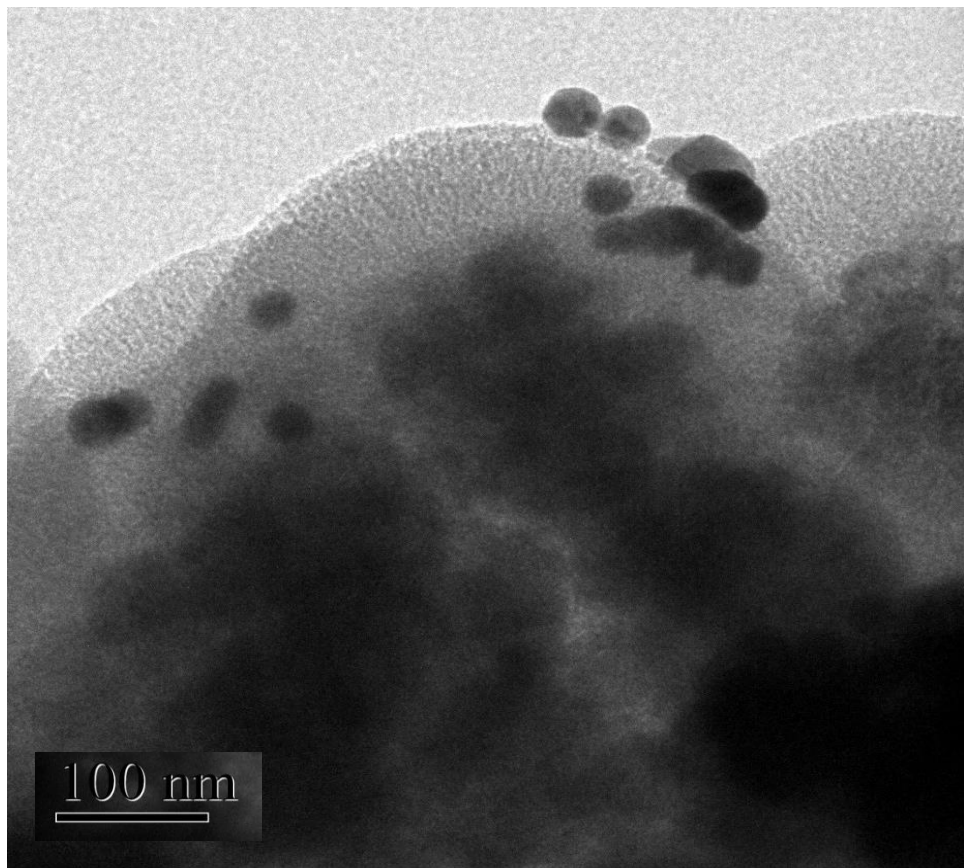
Nanopartícules magnètiques de sílice mesoporosa amb recobriment de nanopartícules d'or. Resolució a 20nm.



Nanopartícules magnètiques de sílice mesoporosa amb recobriment de nanopartícules d'or. Resolució a 100nm.



Nanopartícules magnètiques de sílice mesoporosa amb recobriment de nanopartícules d'or. Resolució a 20nm.



Nanopartícules magnètiques de sílice mesoporosa amb recobriment de nanopartícules d'or. Resolució a 100nm.

11.2. Annex 2



COM-IMP-025

PROJECTE BATX2LAB 2018-2019
Registre de visites

<p>Tutor PCB: Paul Soto R.</p> <p>Nom alumne/a:</p> <p>Dia de visita: 09/07/18 - 13/07/18</p> <p>Hores: 15</p>
--

Objectiu:

Sintetitzar y caracteritzar nanoparticulas teragnosticas que puedan servir para el tratamiento del cancer mediante hipertermia

Resultats:

Se obtuvieron nanoparticulas de silice con un nucleo magnetico y decoradas con particulas de oro en su exterior. Ademas de sintetizar cada constituyente de la particula, se preparo ferrofluido. Las particulas finales fueron visualizadas en el microscopio de efecto tunel (TEM)

Tutor PCB

Alumne/a

Comunicació, Màrqueting i Promoció
Difusió Ciència
c/ Baldri Reixac, 4-12.
08028 Barcelona
T: +34 93 403 11 34
M: +34 609 766 963
difusio-ciencia@pcb.ub.cat

Amb el suport de:

