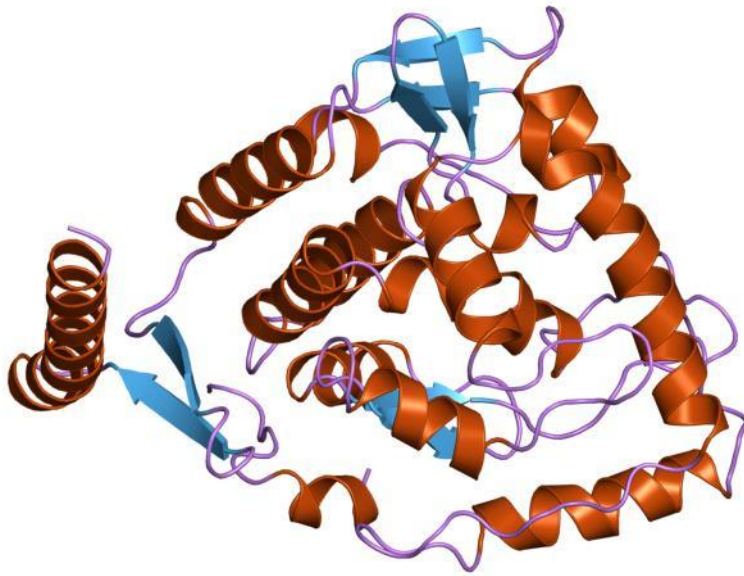


**IMMERSIÓ  
HOSPITALÀRIA A PARTIR  
DE L'APROXIMACIÓ AL  
CÀNCER INFANTIL**



## **AGRAÏMENTS**

Al llarg d'aquest treball, han estat moltes les persones que ens han ajudat i ens han donat suport en els moments més difícils.

En primer lloc, volem donar les gràcies al Dr. Andreu Parareda Sallés, oncòleg pediatra de l'Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona, que ens ha obert les portes a tot el seu coneixement així com ens ha orientat en la recerca teòrica i pràctica i en la redacció del treball. Les xerrades amb ell, la seva passió per la recerca i la seva feina (que hem comprovat també quan l'hem acompanyat a algunes de les visites que feia a l'hospital acompanyat dels seus estudiants de 6è de medicina) ens han fet adonar de la importància de la professió mèdica en malalties com el càncer infantil.

A la Núria Serrallonga i a la doctora Cinzia Lavarino, infermera-psicòloga i investigadora de l'Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona, que ens han ajudat a portar a terme la nostra part pràctica del treball tant de l'àmbit social com científic.

A l'Andrea i en Carles per explicar-nos la seva experiència personal sobre la seva malaltia, que va començar quan només tenien 7 i 14 anys, i els efectes secundaris dels seus respectius tractaments .

A l'Hospital de Sant Joan de Déu per permetre'ns viure el dia a dia del departament d'oncologia pediàtrica.

Un sincer agraïment a les nostres famílies, que ens han donat tot el suport i ànim necessari, en els moments més difícils.

Finalment, a la nostra tutora del treball, per la seva orientació, ànims i el rigor per la feina ben feta.

Moltes gràcies a tots.

## ÍNDEX

<b>0. INTRODUCCIÓ</b> .....	5
MARC TEÒRIC .....	7
<b>1. EL CÀNCER</b> .....	7
<b>1.1. EL CICLE CEL·LULAR:</b> .....	7
1.1.1. REGULACIÓ DEL CICLE CEL·LULAR .....	12
<b>1.2. MUTACIONS</b> .....	14
1.2.1. MUTACIONS GÈNIQUES .....	15
1.2.2. EPIGENÈTICA .....	17
<b>2. EL CÀNCER INFANTIL</b> .....	20
<b>3. CLASSIFICACIÓ DEL TUMORS</b> .....	23
<b>4. ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIÓS</b> .....	24
<b>4.1. SISTEMA NERVIÓS CENTRAL</b> .....	24
<b>4.2. SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC</b> .....	25
<b>4.3. SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM O VEGETATIU</b> .....	27
<b>5. TEIXITS DEL SISTEMA NERVIÓS</b> .....	28
<b>5.1. NEURONES</b> .....	29
<b>5.2. NEUROGLIA EN EL SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC</b> .....	31
<b>6. CÀNCER INFANTIL: NEUROBLASTOMA</b> .....	32
<b>6.1. INTRODUCCIÓ</b> .....	32
<b>6.2. CAUSES</b> .....	33
<b>6.3. SÍMPTOMES</b> .....	35
<b>6.4. DIAGNÒSTIC</b> .....	38
<b>6.5. TRACTAMENT</b> .....	40
<b>6.6. NOVES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ</b> .....	46
MARC EXPERIMENTAL .....	48
<b>7. PRÀCTICA AL LABORATORI</b> .....	48
<b>7.1. INTRODUCCIÓ TEÒRICA</b> .....	48

7.2.1.	GENS L'EXPRESSIÓ DELS QUALS S'HA UTILITZAT PER A DETECTAR LA MALALTIA RESIDUAL MÍNIMA (MRD) .....	50
7.2.	<b>MATERIAL I MÈTODES</b> .....	53
7.3.	<b>RESULTATS I DISCUSSIÓ</b> .....	58
7.4.	<b>CONCLUSIONS</b> .....	59
8.	<b>CONCLUSIONS</b> .....	60
9.	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	62
10.	<b>ANNEX</b> .....	65

## 0. INTRODUCCIÓ

El motiu principal que ens ha portat a realitzar aquest treball, és l'interès comú per la Biologia. Hem escollit especialment el tema del càncer ja que és un camp on actualment s'està fent molta recerca a causa del gran impacte que provoca a la població de totes les edats. A més, ens hem volgut centrar en un càncer infantil, el neuroblastoma, ja que se'ns va oferir l'oportunitat de portar a terme la nostra part pràctica del treball a l'Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona, el qual està especialitzat en l'àrea maternoinfantil i de l'adolescència.

A partir d'aquest punt un dels nostres reptes a l'hora de fer el treball era conèixer i aprofundir en l'estudi d'aquest tumor, ja que no és generalment conegut i en vàrem voler donar ressò atès que és el tumor sòlid extracranial més comú en la primera infància. En un principi, teníem pensat centrar-nos únicament en els coneixements empírics de la malaltia, malgrat això, a mesura que vam anar assistint a sessions a l'Hospital, ens vàrem adonar que els especialistes donaven molta importància en què l'estància hospitalària del nen fos el més agradable possible i per tant, vam decidir dedicar una part del nostre treball a aprofundir en la humanització de l'Hospital.

Més endavant se'ns va proposar l'oportunitat de realitzar un experiment basat en l'estudi de la Malaltia Residual Mínima, una tècnica molt específica realitzada només en els grans hospitals que consisteix en la detecció a nivell molecular de les cèl·lules malignes restants en el moll de l'os dels pacients. Aquesta és de gran rellevància ja que ens permet determinar el pronòstic o la possible evolució dels pacients.

Amb tot això, hem dividit el treball en tres marcs diferenciats. El marc teòric on expliquem primerament els conceptes més generals que seran necessaris per comprendre el neuroblastoma. El marc experimental on redactem com un informe la nostra experiència al laboratori de l'Hospital. En el marc social ens centrem en l'educació sanitària que reben les famílies dels pacients ingressats a l'Hospital, la tasca que es fa des de l'Hospital Amic i les entrevistes realitzades a diversos supervivents de tumors del sistema nerviós. Finalment, el treball consta d'una extensió, els annexos, on expliquem conceptes bàsics per a la comprensió del treball.

En un principi, ja que el càncer és una malaltia propera i coneguda per la societat, vàrem trobar un excés d'informació que vam haver de sotmetre a un procés de buidatge atès que no tota estava verificada.

Finalment, amb aquest treball volem conscienciar a la societat de la gravetat del càncer i com a conseqüència de la importància de la recerca i la investigació en aquest àmbit per tal que en un futur proper puguem afirmar amb tota seguretat que el càncer és una malaltia curable.

## MARC TEÒRIC

### 1. EL CÀNCER

Anomenem càncer a un conjunt de malalties que provoquen una divisió descontrolada i accelerada de determinades cèl·lules del nostre cos. El càncer pot aparèixer pràcticament a qualsevol part del cos humà, format per 37 bilions de cèl·lules diferents. Cada cèl·lula conté la informació necessària per tal de desenvolupar-se i donar lloc a una funció determinada que ve donada segons el lloc on es situa en la formació de l'embrió. Aquesta informació es troba en forma de DNA. Si aquest té un funcionament adequat, les cèl·lules seguiran el cicle cel·lular: creixeran, es dividiran per formar noves cèl·lules filles necessàries per renovar el nostre cos, i finalment, moriran. Ara bé, quan ens trobem davant d'un DNA mutat, les cèl·lules alterades es poden començar a multiplicar descontroladament provocant així un excés de cèl·lules malignes no necessàries. A mesura que aquestes cèl·lules es van dividint, les cèl·lules velles o malmeses sobreviuen en comptes de degenerar-se. Aquesta exuberància de cèl·lules pot formar tumors.

Els tumors poden ser benignes o malignes. En el primer cas, el tumor està molt localitzat i no creix indefinidament cosa que significa que es pot extreure amb facilitat sense desembocar en un càncer. Pel que fa el segon cas, els tumors malignes creixen envaint i destruint altres teixits de l'organisme mitjançant la metàstasi (procés en el qual les cèl·lules canceroses poden migrar a altres punts del cos mitjançant el sistema circulatori, o bé a través del sistema limfàtic) la qual cosa provocarà l'inici d'un càncer.

#### 1.1. EL CICLE CEL·LULAR:

El cicle cel·lular d'una cèl·lula també anomenat cicle vital, és el període de temps que comprèn una sèrie de fenòmens que van des de la formació de la cèl·lula i el seu creixement, fins que es divideix i dona lloc a noves cèl·lules filles. El cicle cel·lular es diferencia en tres etapes: la interfase, la divisió cel·lular o fase M i la citocinesi.

En la interfase es produeix una duplicació de DNA per tal que després de la divisió cel·lular les noves cèl·lules filles presentin la mateixa quantitat de material genètic que el que tenia inicialment la cèl·lula mare.

### INTERFASE

La interfase comprèn 3 fases i és la fase més llarga del cicle cel·lular; representa un 94% aproximadament del cicle.

#### FASE G1:

És un període molt actiu bioquímicament ja que és en aquesta fase on es produeix la síntesi d'RNAm<sup>1</sup>, el qual més endavant donarà lloc a proteïnes. Durant aquesta fase la cèl·lula presenta un únic diplosoma<sup>2</sup>. La durada del període depèn segons el tipus de cèl·lula però podríem dir que en un cicle vital de 24 hores, la fase G1 representaria unes 11 hores. Per tant, veiem que és la fase més llarga de la interfase. Durant aquesta fase es produeix el creixement de la cèl·lula mitjançant la duplicació de la seva mida i també dels seus òrgans. Al final de la fase G1, les cèl·lules arriben a un punt de restricció o punt R, on es produeix un moment de no-retorn és a dir, que les cèl·lules han de seguir les diferents fases ( S, G2 i M) sense la possibilitat de retrocedir.

#### FASE G0:

No totes les cèl·lules arriben al punt R, això és degut a que durant la fase G1 unes cèl·lules determinades comencen a manifestar alguns gens concrets els quals comportaran l'especialització d'aquestes en un procés anomenat diferenciació cel·lular. Aquest és el cas de les neurones o les cèl·lules musculars esquelètiques

---

<sup>1</sup> És l'ARN encarregat de transportar la informació genètica present en els gens fins als ribosomes, localitzats al citoplasma on es produirà la traducció d'aquesta informació així donant lloc a una proteïna.

<sup>2</sup> És un parell de centríols que, normalment, es troben col·locats en perpendicular entre si.



les quals es queden detingudes al període G<sub>0</sub> sense la possibilitat d'assolir la fase S i per tant dividir-se.

FASE S (o també anomenada fase de síntesi):

És el període en el qual es produeix la duplicació de l'DNA. Aquest procediment és necessari per mantenir constant la quantitat de DNA en les cèl·lules filles. Durant aquesta fase, també continua la síntesi d'ARNm i de proteïnes, principalment histones<sup>3</sup>. Els diplosomes es dupliquen en aquesta fase provocant així l'existència de dos diplosomes a cada cèl·lula. Si considerem un cicle de 24 hores, aquesta fase ocuparia unes 8 hores.

FASE G<sub>2</sub>:

Comença just quan finalitza la síntesi de DNA i s'acaba en el moment en el que es comencen a diferenciar els cromosomes. Durant aquesta fase, la cèl·lula conté el doble de DNA que a la fase G<sub>1</sub>. També continua la síntesi d'ARNm i de proteïnes, les histones H1, les quals permeten la formació de la fibra de 300 Å<sup>4</sup>. Al final de la G<sub>2</sub>, la cèl·lula conté dos diplosomes immadurs. En un cicle cel·lular de 24 hores, la fase G<sub>2</sub> representaria unes 4 hores.

---

<sup>3</sup> Proteïnes de baix pes molecular que es troben principalment en les cèl·lules eucariotes però també en algunes procariotes. L'DNA s'enrotlla al voltant d'aquesta proteïna per tal de condensar-se i ocupar el mínim espai a l'interior del nucli de la cèl·lula.

<sup>4</sup> És quan la cromatina es troba associada a deu molècules de cinc tipus diferents d'histones. És a dir, quan la cromatina s'enrotlla als diferents tipus d'histona, i per tant, aquesta queda amb un volum més reduït i molt més condensada.

Un Å, Àngstrom és una unitat de longitud reconeguda internacionalment que equival a 0,1 nanòmetres o 10<sup>-10</sup> metres. S'utilitza per expressar la mida d'àtoms i en la biologia estructural. Rep aquest nom en honor del físic suec Anders Jonas Ångström.

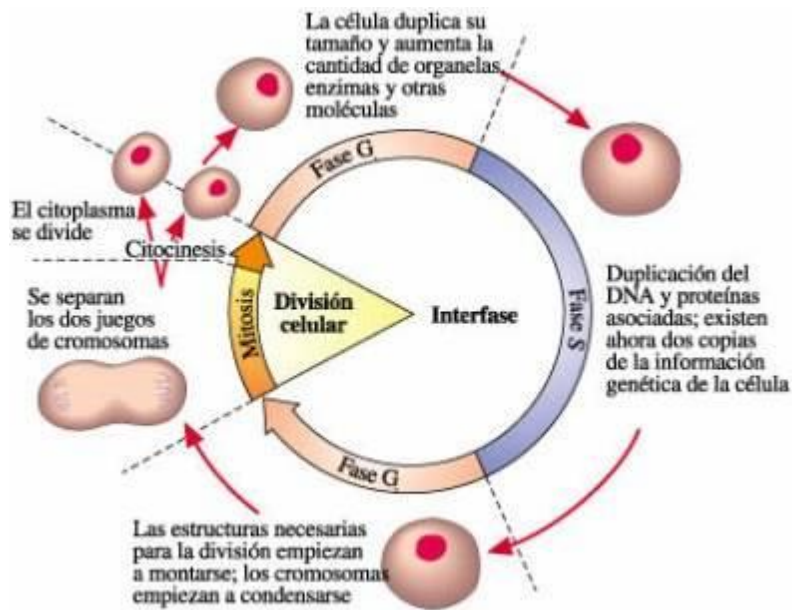


Figura (1): Representació gràfica del cicle cel·lular.

### DIVISIÓ CEL·LULAR O FASE M

La fase M és el procés pel qual d'una cèl·lula mare en neixen dues cèl·lules filles, amb la mateixa informació genètica que la progenitora. En un cicle cel·lular de 24 hores, aquesta fase duraria unes dues hores. La divisió cel·lular comprèn la mitosi (divisió del nucli) i la citocinesi (divisió del citoplasma).

#### MITOSI

Divisió del nucli que es porta a terme quan s'han de generar cèl·lules filles amb la mateixa informació genètica i nombre de cromosomes que la cèl·lula progenitora. En els éssers diploides, definim la mitosi com el transcurs pel qual a partir d'una cèl·lula amb  $2n$  cromosomes se n'obtenen dues més també  $2n$  ( $n$  nombre de diferents cromosomes). Amb aquest procediment, s'aconsegueix que totes les cèl·lules somàtiques<sup>5</sup> de l'ésser viu tinguin la mateixa dotació cromosòmica que la primera cèl·lula de l'organisme.

<sup>5</sup> Les cèl·lules somàtiques són aquelles que conformen el creixement dels teixits i els òrgans d'un ésser viu pluricel·lular. Representen la totalitat de les cèl·lules de l'organisme exceptuant les cèl·lules germinals i les cèl·lules embrionàries, que proven dels gàmetes. Per tant, les trobem als ossos, a la pell,

L'existència de cèl·lules especialitzades en els éssers pluricel·lulars no és deguda a diferències en l'DNA que contenen, sinó al fet que durant el desenvolupament embrionari s'han expressat o no uns determinats gens, és a dir, la diferenciació cel·lular. Podem trobar una explicació més exhaustiva als annexos del treball.

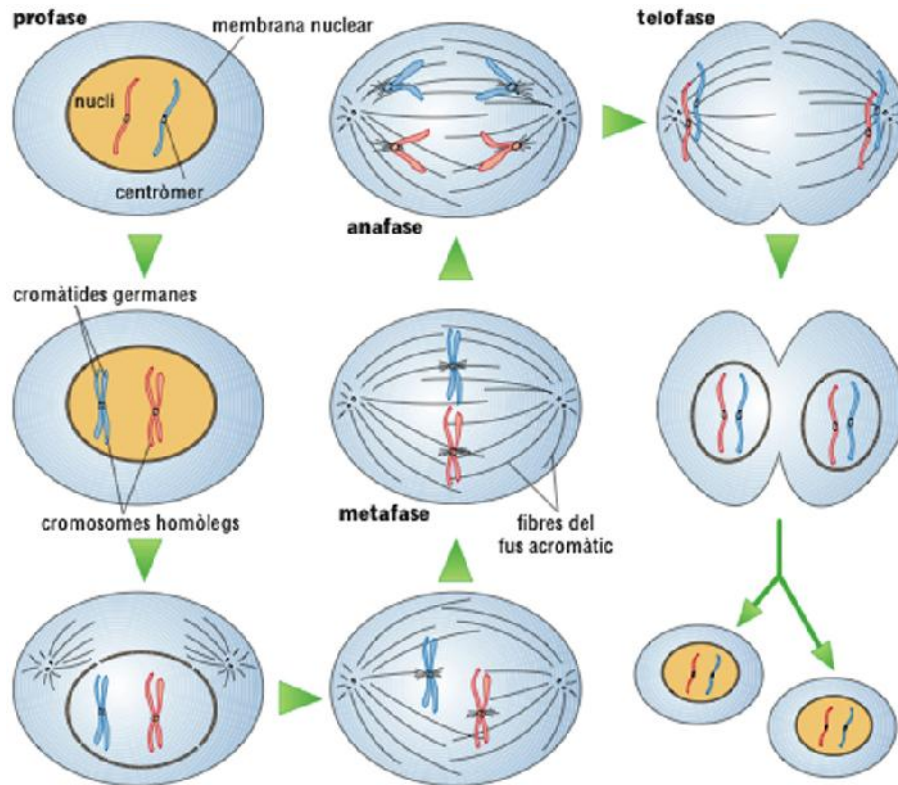


Figura (2): Representació gràfica del procés de la mitosi.

## CITOCINESI

La citocinesi és la segona fase de la divisió cel·lular i és un procediment seguit per la cèl·lula el qual té com a objectiu la divisió del citoplasma. La citocinesi es tracta de procediments diferents segons parlem de cèl·lules vegetals o bé de cèl·lules animals. En aquest cas, pel fet que el nostre treball tracta sobre cèl·lules humanes, només ens centrarem en la citocinesi animal. Aquesta s'anomena citocinesi per estrangulació i és iniciada durant l'última fase de la mitosi. Comença amb una

---

als teixits, als òrgans o a la sang. Es componen de 23 parells de cromosomes. La seva mutació no provocarà la transmissió d'aquesta als futurs descendents.

invaginació de la membrana plasmàtica a l'alçada del pla equatorial de la cèl·lula<sup>6</sup> des d'on surt el solc de divisió, el qual envolta tot el citoplasma. Aquest, contínuament, es va fent més petit de manera que gradualment, va estrangulant la cèl·lula. Aquesta estrangulació és portada a terme gràcies als polímers d'actina i de miosina (proteïnes) que constitueixen l'anell contràctil. Aquest procés finalitza amb la divisió de la cèl·lula mare i per tant, amb la formació de dues cèl·lules filles.

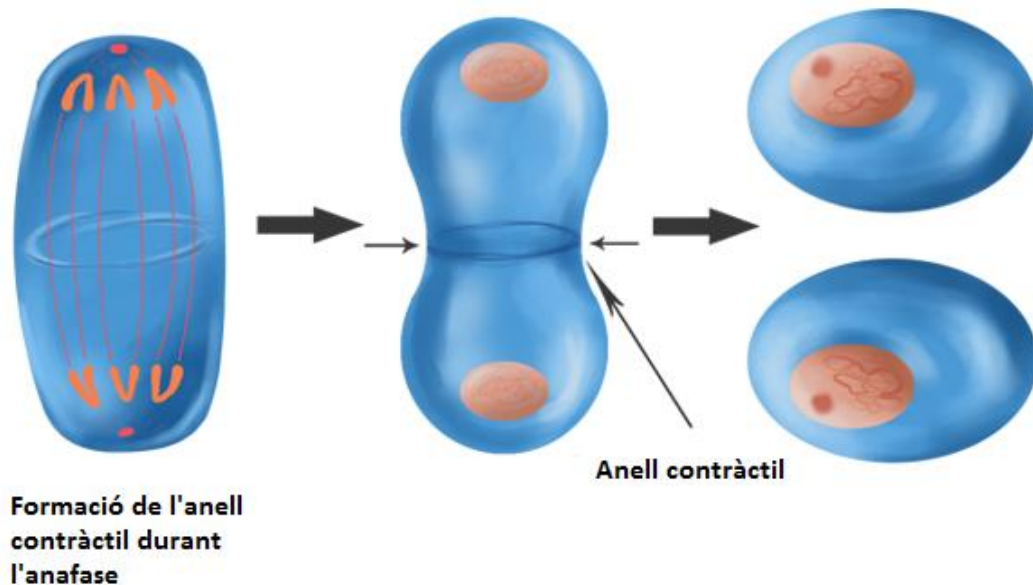


Figura (3): Representació gràfica del procés de la citocinesi.

### 1.1.1. REGULACIÓ DEL CICLE CEL·LULAR

El cicle cel·lular està regulat per un sistema, el qual està format per diversos grups de gens i de proteïnes que aquests codifiquen, que el controla en diferents punts de control com ara en el punt R o a les fases G2 i S. Per tant, el que fa en realitat aquest sistema és comprovar que la cèl·lula es trobi en les condicions adequades (de temperatura, de mida...) per passar d'una fase a una altra del cicle. Si pel contrari no es compleixen les condicions necessàries, el cicle cel·lular s'atura, la qual cosa permet que la cèl·lula no creixi ni es divideixi.

<sup>6</sup> S'anomena així la part central de la cèl·lula.

Els gens que codifiquen les proteïnes que regulen el cicle cel·lular són:

1. Gens que codifiquen proteïnes pel cicle: enzims i precursors de la síntesi de DNA, enzims per la síntesis...
2. Gens que codifiquen proteïnes que regulen positivament el cicle (Protooncogens): Aquests gens codifiquen les proteïnes que permeten que la cèl·lula passi de la fase G1 a la fase S del cicle. Per tant, podem dir que aquestes proteïnes regulen la velocitat de divisió de la cèl·lula i ho fan mitjançant els senyals que reben del seu exterior. A més, els protooncogens també codifiquen proteïnes reguladores: les ciclines i les quinases dependents de ciclines.
  - ) Ciclines: són proteïnes reguladores que actuen en diferents moments del cicle cel·lular ja que hi ha ciclines a la fase G1, a la fase S i a la mitosi.
  - ) Quinases dependents de les ciclines (Cdk): són proteïnes que activen i desactiven altres proteïnes afegint-los-hi grups fosfats. Aquestes, s'uneixen a les ciclines i formen el "complex-Cdk", el qual regula el temps que la cèl·lula s'està en cada fase.
3. Gens Supressors de Tumors (Antioncogens): són gens que codifiquen proteïnes que regulen el cicle de manera negativa. Aquestes proteïnes el que fan és regular el cicle evitant que la mitosi continuï si anteriorment hi ha hagut una alteració. És a dir, porten a terme l'Apoptosi o també anomenat el suïcidi cel·lular ja que activen l'alliberació dels enzims dels lisosomes<sup>7</sup> per tal que d'aquesta forma es produeixi la mort cel·lular.

Una proteïna codificada pels gens supressors és la p53, la qual atura el cicle quan la cèl·lula es troba en la fase G1, abans d'arribar al punt R (punt de no retorn). A més, si hi ha algun tipus d'alteració provoca la mort cel·lular o apoptosi.

---

<sup>7</sup> Orgànuls de la cèl·lula que tenen formes variables, semblants a petites vesícules, que contenen substàncies que intervenen en la digestió dels compostos que entren a la cèl·lula gràcies als enzims (hidrolases) que contenen en el seu interior. També poden intervenir en la destrucció dels orgànuls cel·lulars que han envellit.

4. Gens reparadors de DNA: un altre mecanisme pel qual es regula el cicle cel·lular, és mitjançant l'actuació dels gens reparadors de DNA. Aquests gens no contribueixen directament al creixement ni a la proliferació de les cèl·lules, sinó que actuen de manera indirecta. Són gens que codifiquen unes determinades proteïnes capaces de reparar els errors que es produeixen espontàniament en l'DNA durant la divisió cel·lular o com a conseqüència de l'exposició a productes químics mutàgens o a la radiació.

## 1.2. MUTACIONS

Les mutacions són alteracions a l'atzar del material genètic, les quals majoritàriament, no sempre, signifiquen deficiències, és a dir, desperfectes perjudicials que i fins i tot poden arribar a ser letals. Ara bé, com que en general són recessives<sup>8</sup>, aquestes mutacions queden amagades. Les mutacions poden ser beneficioses, neutres o perjudicials. És important explicar que les mutacions, siguin perjudicials o neutres, aporten variabilitat a l'espècie. D'aquesta manera, si hi ha un canvi en l'ambient i els individus amb gens no mutants no poden sobreviure però en canvi si que poden viure els individus mutants, això provoca que l'espècie no s'extingeixi (és el procés d'evolució).

Les mutacions poden afectar tant a les cèl·lules somàtiques com a les cèl·lules germinals (gàmets). Quan la mutació es dona en les cèl·lules somàtiques poden provocar que aquestes es converteixin en cèl·lules cancerígenes, causa que es formi una colònia de cèl·lules mutants (cèl·lules cancerígenes) que poden produir diverses complicacions. Ara bé, aquest tipus de mutació només la patirà el propi individu, no passarà a la descendència.

Ara bé, si la mutació afecta a les cèl·lules germinals o gàmets, aquesta és una mutació heretable i que, per tant, a part de l'individu també la patiran els descendents. La mutació és hereditària ja que com que afecta a les cèl·lules germinals significa que

---

<sup>8</sup> Es refereix als al·lels d'un gen que no són expressats al fenotip quan l'al·lel dominant és present.

totes les cèl·lules del nou organisme tindran la mateixa informació que la cèl·lula zigot, la qual tindrà el material genètic dels seus progenitors i, per tant, la mutació.

### 1.2.1. MUTACIONS GÈNIQUES

Les mutacions gèniques, o també anomenades puntuals, són alteracions que es produeixen en la seqüència de nucleòtids d'un gen. Per tant, aquestes mutacions afecten els gens que codifiquen proteïnes que regulen el cicle cel·lular i és aleshores quan aquestes proteïnes queden distorsionades, sense haver-hi control del cicle.

#### DE PROTOONCOGENS A ONCOGENS

Com hem explicat anteriorment, els protooncogens són els gens que codifiquen proteïnes que regulen el cicle, és a dir, que regulen la velocitat de divisió de la cèl·lula. Ara bé, quan pateixen una mutació gènica, aquests passen a ser oncogens. Els oncogens poden provocar la transformació d'una cèl·lula sana a una cèl·lula cancerígena, tot i que perquè una cèl·lula passi a ser cancerígena es necessita una acumulació de varies mutacions que es puguin transmetre a les cèl·lules filles. Cal dir que els oncogens, a diferència dels protooncogens, no segueixen els senyals de l'exterior de la cèl·lula que regulen en quin moment la cèl·lula s'ha de dividir, sinó que provoquen alteracions en el cicle i la cèl·lula es comença a dividir ràpidament i, per tant, provoquen que el tumor augmenti deliberadament i que pugui envair altres teixits.

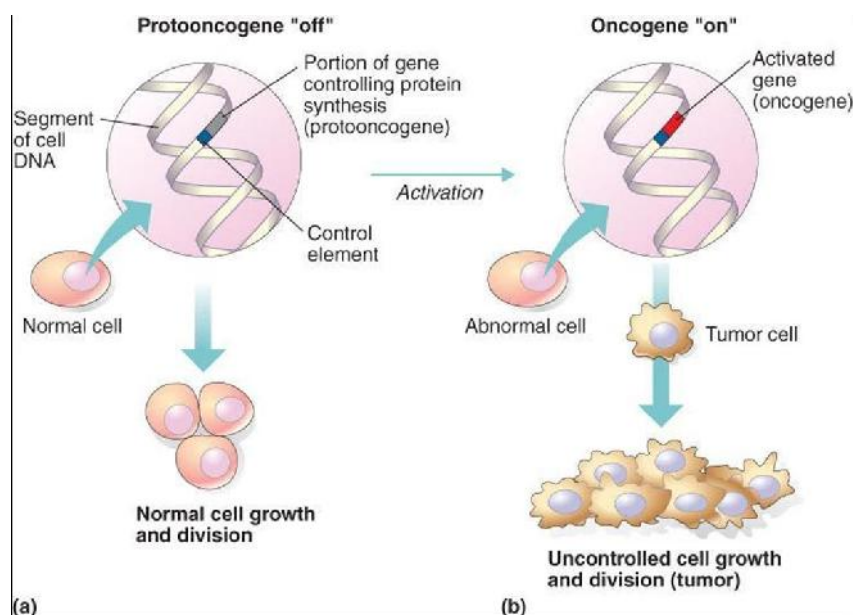


Figura (4): Pas de protooncogens a oncogens. De La Facultat de Ciències Mèdiques

## MUTACIONS EN ELS GENS SUPRESSORS DE TUMORS

Quan en una cèl·lula sana s'hi troben alguns oncògens, els quals donen senyals cancerígenes, aquestes són detectades pels gens supressors de tumors. Aquests, el que fan és produir el suïcidi cel·lular o Apoptosi, és a dir, codifiquen unes proteïnes que activen l'alliberació dels enzims hidrolítics que hi ha en els lisosomes per tal que així es produeixi la mort de la cèl·lula.

Ara bé, quan hi ha mutacions gèniques tant en els protooncogens com en els gens supressors de tumors és quan es forma el tumor ja que, com que els gens supressors de tumors han mutat, aquests no poden produir el suïcidi cel·lular de la cèl·lula cancerígena i, per tant, aquesta es va dividint ràpidament provocant d'aquesta manera l'augment del tumor.

## MUTACIONS EN ELS GENS REGULADORS DE DNA

Un altre mecanisme pel qual el càncer pot desenvolupar-se és degut a la mutació dels gens encarregats de mantenir la integritat del genoma i corregir els errors en la replicació de l'DNA. Tot i que la seva mutació no és suficient pel desenvolupament del tumor, facilita l'aparició de noves mutacions que poden portar al desenvolupament del càncer. Les mutacions en aquests tipus de gens poden ser heretades o adquirides.

La majoria de mutacions es produeixen en zones repetitives ja que és on l'DNA polimerasa<sup>9</sup> pot cometre més errors, aquests, al no ser reparats, es transmeten a les cèl·lules filles i com a conseqüència d'aquesta primera mutació en un gen que intervé en la reparació de l'DNA, es pot reduir l'activació del oncògens, dels gens supressors de tumors o d'altres gens mutadors, així donant lloc a un augment d'errors en el genoma que provoquen una proliferació cel·lular descontrolada i per tant a un increment de la possibilitat d'aparició d'un tumor.

---

<sup>9</sup> És una proteïna enzimàtica encarregada de duplicar les cadenes de DNA durant la replicació. Per tant, en el moment que es forma una cadena de DNA, l'DNA polimerasa actua produint dues molècules idèntiques a la molècula original.



### 1.2.2. EPIGENÈTICA

L'epigenètica pretén explicar perquè els organismes vius expressen uns determinats gens i en silenci uns altres, comportant així una sèrie de característiques físiques particulars i la successibilitat per a desenvolupar certes malalties. És a dir, és l'estudi de les reaccions químiques que activen i desactiven parts del genoma en moments específics i estratègics. Ara bé, aquestes marques químiques no provoquen canvis en la seqüència de DNA, sinó que provoquen un canvi en el fenotip (estructura), la qual cosa significa que hi ha un canvi en el creixement i desenvolupament de la cèl·lula.

Per poder entendre millor el concepte d'epigenètica hi ha l'exemple dels bessons monozigòtics o el de la clonació animal. En el cas del primer exemple esmentat, dos bessons monozigòtics, encara que comparteixin totalment el mateix DNA, poden ser diferents i, també, patir malalties diferents. Aquest fet passa perquè, tot i tenir el mateix DNA, cada individu regula d'una forma determinada i, per tant, mentre que un bessó monozigòtic pot tenir un gen específic silenciats, l'altre probablement no el té silenciats, cosa que ja implica una diferència entre ambdós. En el segon exemple, el de la clonació d'animals, passa exactament el mateix. Ara bé, aquest nou individu és diferent de l'animal que s'ha utilitzat per clonar-lo ja que la seva regulació provoca que tingui uns determinats gens silenciats, mentre que l'animal del que prové té una regulació diferent i, per tant, uns gens silenciats diferents als de l'animal clonat.

Les alteracions epigenètiques apareixen quan canvia l'estructura física del material genètic, és a dir, quan es produeix una metilació de DNA<sup>10</sup>, responsable de silenciar uns determinats gens, una metilació d'histones, o una acetilació d'histones. Les histones són unes proteïnes encarregades de condensar el DNA, en el cas que aquestes augmentin en excés la densitat de la molècula de DNA, la cèl·lula serà incapaç de desxifrar la informació genètica a causa de l'alt grau de condensació en què es troba. Ara bé, quan es produeix l'acetilació d'histones, aquestes es relaxen així produint una descondensació i per tant, permeten que l'DNA sigui accessible per a ser descodificat.

---

<sup>10</sup> La metilació de l'DNA és una modificació epigenètica de l'DNA. Consisteix en la unió d'un grup metil (-CH<sub>3</sub>) amb una base nitrogenada.

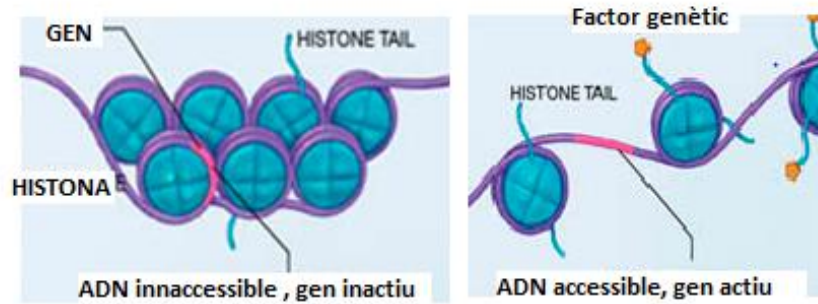


Figura (5): Representació gràfica de l'acetilació d'histones.

La metilació d'histones juga un paper fonamental en la regulació epigenètica. Les histones metilades, en les quals se'ls ha unit un grup metil, són capaces d'unir-se amb major afinitat a l'DNA, impedit així la transcripció<sup>11</sup> dels gens situats en la regió regulada.

L'DNA conté combinacions de quatre nucleòtids diferents: la citosina, la guanina l'adenina i la timina. Quan es produeix una metilació de l'DNA, ens referim a l'addició d'un grup metil (-CH<sub>3</sub>) a la cadena de DNA, normalment al cinquè àtom de carboni d'un anell de la citosina. Aquest fet provoca la conversió de la citosina a 5-metilcitosina gràcies a uns enzims anomenats metiltransferases de DNA. Aquest fet implica la possibilitat que certes proteïnes no puguin reconèixer aquesta regió de DNA determinada. S'ha vist que a major grau de metilació, més reprimida es troba l'expressió del gen donat.

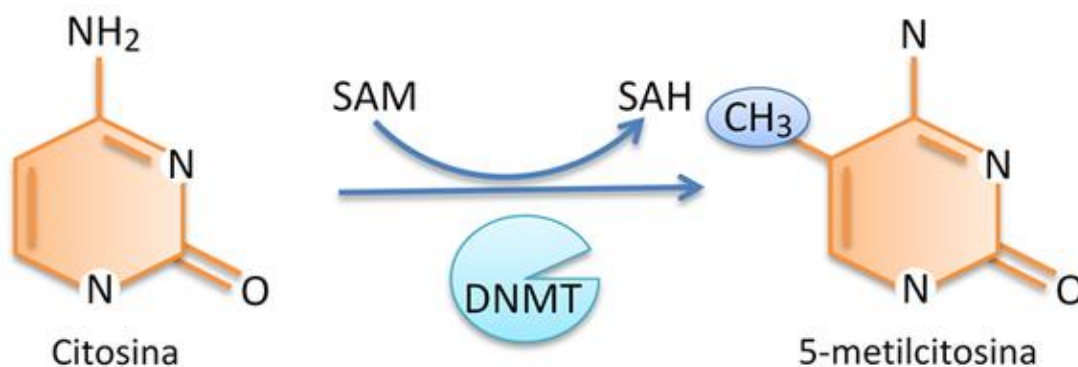


Figura (6): Esquema de la metilació del DNA.

<sup>11</sup> Aquest procés està explicat als annexos del treball.

L'epigenoma, el qual ens defineix com a espècie, pot anar variant degut a factors externs com ara el medi que ens envolta, l'estil de vida o l'edat. A més, l'epigenoma és l'explicació per la qual les cèl·lules del cervell són diferents a les de la pell o a les dels múscles. Són diferents entre elles ja que és cert que totes tres contenen el mateix DNA, però els seus gens s'han expressat de manera diferent segons si un gen determinat ha estat silenciats o bé expressat. Per tant, es pot dir que l'epigenoma és el culpable que una cèl·lula del cor bategui o que una neurona produeixi un neurotransmissor.

Com anteriorment hem explicat, l'epigenoma va variant amb els anys, per tant, podem concloure que l'epigenètica té relació amb l'envelliment ja que, a més, recentment s'ha comprovat que amb l'edat, l'epigenoma canvia i va perdent grups metil, la qual cosa provoca, per exemple, que les neurones deixin de produir els neurotransmissors necessaris.

Els científics creuen que l'epigenètica juga un gran paper en el desenvolupament de certs càncers, ja que pensen que les cèl·lules cancerígenes tenen una alteració a l'epigenoma que fa que no s'identifiquin com a pròpies. És a dir, que, per exemple, una cèl·lula de còlon no reconegui que pertany al còlon i es comporti com una cèl·lula indiferenciada que no compleix la seva funció i que el que fa és envair altres teixits o produir metàstasis. A més, també podria passar que hi hagués una alteració epigenètica que silenciés un gen supressor de tumors, el qual, en el moment que està mutat provoca un creixement descontrolat de cèl·lules. Un altre exemple el veiem en la silenciació dels gens reparadors de DNA malmès. Quan un d'aquests gens és silenciats, no té la capacitat d'arreglar els errors que conté la molècula de DNA, i com a conseqüència, es produiria un augment de DNA malmès el qual comportaria un major risc de patir càncer.

## 2. EL CÀNCER INFANTIL

### CAUSES

El càncer infantil, també anomenat càncer del desenvolupament, comença amb l'aparició de una o varies mutacions a l'DNA que provoquen una divisió descontrolada de les cèl·lules, les quals, en lloc de seguir correctament el cicle cel·lular, no moren i continuen creixent i formant noves cèl·lules anormals que poden arribar a envair altres teixits, com en l'adult. Ara bé, tot i que en general els càncers ocorren com a conseqüència d'un DNA mutat, no hi ha una clara causa per la qual es produeixen aquestes mutacions en els nens excepte en alguns casos de mutacions heretades. En l'edat adulta, l'estil de vida, els factors mediambientals com ara fumar o els rajos ultraviolats i l'envelliment són clars factors que provoquen mutacions, però aquestes causes no es poden aplicar en nens.

No obstant, es creu que les mutacions es donen degut a canvis de l'DNA en una edat molt primerenca de la infància o bé, en situacions poc comuns a causa de mutacions genètiques heretades dels progenitors. Aquesta última causa només es dona en un 5% de tots els càncers infantils. Les mutacions genètiques, però, també es poden donar durant el desenvolupament del fetus a l'úter matern. Per exemple, un 1% dels nens neix amb una alteració anormal genètica que incrementa el risc de leucèmia, tot i això, només un nen de cada vuit mil que té aquesta alteració desenvolupa un càncer. Una altra causa són els factors cancerígens durant l'embaràs, tal i com molts estudis han demostrat, entre els quals es troben els rajos X.

En conclusió, tot i el gran nombre d'hipòtesis que es plantegen per explicar les causes dels càncers infantils, el què realment sabem és que el càncer és una malaltia que es produeix durant el creixement i la divisió de les cèl·lules. Així degut a què els nens constantment estan en vies de desenvolupament i creixement, les cèl·lules s'han de dividir de manera ràpida i constant cosa que incrementa la possibilitat de crear-se una mutació a l'DNA que podria desembocar en càncer.

## XIFRES

Molts milers de casos de càncer en adults són diagnosticats cada any, mentre que el càncer infantil és relativament poc comú. Cada any es diagnostiquen al voltant de 1400 nous casos de nens amb càncer a Espanya que engloben les edats de 0 fins a 18 anys. Encara que sigui una malaltia poc usual el càncer és la primera causa de mort a Espanya entre els nens de 5 a 14 anys i la segona en el tram de 15 a 24 anys, després dels accidents.

## EPIDEMOLOGIA. TIPUS DE CÀNCERS MÉS COMUNS

El càncer més freqüent en la infància és la leucèmia<sup>12</sup>. Un 25 % dels casos ho són, seguida dels tumors del Sistema Nerviós Central amb un 19,6%. El neuroblastoma es descriu com el tumor sòlid extracranial més freqüent en la primera infància.

A partir d'aquí i per ordre de freqüència, vénen els limfomes<sup>13</sup> i ja per últim, amb molt poca freqüència, ens trobem el sarcoma<sup>14</sup>, melanoma<sup>15</sup> i càncer de les cèl·lules germinals<sup>16</sup> (dades obtingudes segons el Registre Nacional de Tumors Infants, RNTI).

## SUPERVIVÈNCIA:

La taxa de supervivència a 5 anys, en nens de 0 a 14 anys és de quasi el 80% a Espanya, dades que han millorat molt en les últimes dècades, segons la Sociedad Española de

---

<sup>12</sup> Consisteix en la proliferació incontrolada de cèl·lules cancerígenes en la sang. Aquestes, provoquen que la medul·la òssia produeixi glòbuls blancs anormals i porten a terme la metastasi, és a dir, mitjançant la sang envaeixen altres òrgans. Aquesta malaltia és denominada col·loquialment com "el càncer de la sang".

<sup>13</sup> És un càncer que es desenvolupa en el sistema limfàtic, el qual transporta un líquid (la limfa) que conté els limfòcits. Aquests, són un tipus de glòbuls blancs que tenen la funció de controlar les infeccions.

<sup>14</sup> Tipus de càncer que apareix en les cèl·lules del teixit conjuntiu. Aquesta malaltia, acostuma a aparèixer freqüentment a les cames o als braços.

<sup>15</sup> Tipus de càncer de pell el qual es produeix quan els melanòcits (cèl·lules de la epidermis) es converteixen en cèl·lules malignes.

<sup>16</sup> Són cèl·lules provinents de cèl·lules mare que porten a terme la meiosi. Són les responsables de la formació dels gàmetes (òvuls i espermatozoides), i per tant, contenen tota la informació genètica d'un individu i la transmeten a l'embrió.

Hemato Oncología Pediátrica. Pel que fa a les dades en l'adolescència, no se'n registren en el Registro de Tumores Infantiles, ja que la majoria dels casos són tractats en les Unitats d'adults.

El nombre de morts en nens i adolescents de 0 a 19 anys degut al càncer ha disminuït en més del 50% des del 1975-1977 al 2007-2010.

En general, el càncer infantil sol respondre millor als tractaments com la quimioteràpia, que el dels adults. A més a més, les dosis que s'utilitzen en nens poden ser proporcionalment més elevades i alhora més ben tolerades que en els adults. No obstant això, aquests tractaments poden deixar seqüeles o bé efectes secundaris a llarg termini, també anomenats "efectes tardans" Un exemple seria l'esterilitat (la incapacitat de poder tenir fills). Amb la quimioteràpia es pot tenir èxit però la salut del pacient en pot patir efectes. Tot i que l'increment de supervivents augmenta cada vegada més, cada any a tot el món més de 250.000 nens reben un diagnòstic de càncer, i 90.000 d'aquests no són capaços de superar-lo.

A la taula següent podem veure els percentatges dels càncers més comuns segons l'edat dels pacients. Són dades representatives dels Estats Units durant els anys 2000 fins al 2011. L'estudi ha estat realitzat per Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program, National Cancer Institute.

## Els tumors malignes més comuns en nadons, infants i adolescents

TIPUS DE CÀNCER	EDAT: <1 any	EDAT: 1-4 anys	EDAT: 5-9 anys	EDAT: 10-14 anys	EDAT: 15-19 anys	Totes les edats pediàtriques
	<b>Percentatge de tots els càncers</b>					
Leucèmies	20	33	40	37	23	32
Tumors CNS	13	17	17	21	17	18
Limfoma	2	2	5	10	21	11
<b>Neuroblastoma</b>	21	15	10	4	0.7	6
Sarcomes de teixit tou	2	3	3	5	8	6
Tumor de Wilms	5	9	8	5	1	5
Tumors de les cèl·lules germinals	15	5	3	3	8	5
Càncer d'os	0.8	0.5	2	5	8	4
Càncer de tiroides	0.8	0	0.3	1.5	7	2.5
Melanoma i càncers de pell	0	0.2	0.4	2	3	1.6
Altres tumors	20	15	11	6.5	3	8

Esquema (7): Font: UpToDate.

### 3. CLASSIFICACIÓ DEL TUMORS

- **Tumors malignes:** tumors formats per cèl·lules immadures i que tenen la capacitat de fer angiogènesi (capacitat per formar nous vasos) i de fer metàstasis.
  - o **Tumors localitzats:** tumors presents únicament en el lloc on s'originen.

- **Tumors metastàtics o disseminats:** tumors capaços d'implantar-se a distància del lloc on s'han originat inicialment.
- **Tumors benignes:** són els tumors formats per cèl·lules habitualment més madures i que no tenen les capacitats descrites anteriorment.

#### **4. ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIÓS**

El neuroblastoma és un tumor relacionat amb el sistema nerviós, concretament amb el sistema nerviós perifèric, per tant, per tal d'entendre el seu funcionament hem d'introduir el sistema nerviós.

El sistema nerviós està format per una sèrie d'estructures complexes i especialitzades (encèfal, medul·la espinal i nervis) que tenen com a tasca principal: controlar i regular el funcionament dels diferents òrgans i sistemes així com també coordinar la seva interrelació i la relació de l'organisme amb el medi extern. El sistema nerviós té la capacitat de percebre estímuls (detecta canvis en les condicions tant en el medi extern com a l'intern), avaluar i interpretar la informació captada i emetre una resposta adequada a l'estímul (provoca canvis en els músculs o les glàndules).

El sistema nerviós es divideix en dos grans subsistemes segons la seva anatomia; parlem del sistema nerviós central (SNC), i del sistema nerviós perifèric (SNP).

##### **4.1. SISTEMA NERVIÓS CENTRAL**

El sistema nerviós central, format per l'encèfal i la medul·la espinal, rep, integra i correlaciona diferents tipus d'informació sensorial. També és l'encarregat dels nostres sentiments, emocions, pensaments i records. L'encèfal, el qual està protegit pel crani i les meninges, està format pel cervell, el cerebel i el tronc de l'encèfal. La medul·la espinal està situada a l'interior del canal vertebral i està connectada a l'encèfal gràcies al forat occipital del crani.



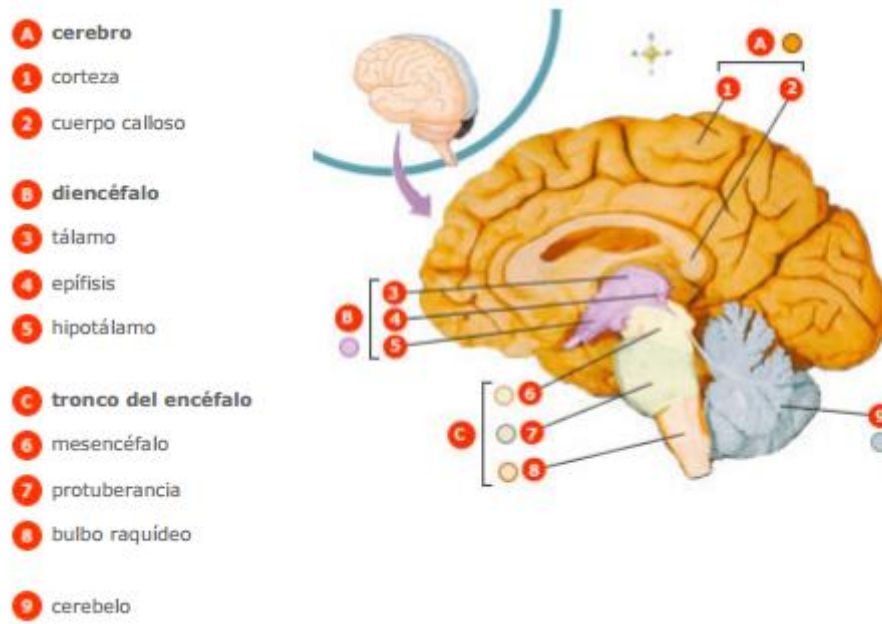


Figura (8): Dibuix de les diferents parts de l'encèfal.

El sistema nerviós central conté un líquid, anomenat líquid cefalorraquídi (LCR), aquest és un filtrat del plasma que omple l'espai subaracnoide<sup>17</sup> i les cavitats internes de l'encèfal. Conté bàsicament ions de sodi, potassi i clor, és transparent i de baixa densitat i té com a funció principal protegir l'encèfal i la medul·la espinal contra lesions químiques i físiques. No obstant, porta a terme altres funcions com ara transportar oxigen, glucosa i altres substàncies químiques necessàries de la sang a les neurones i la neuròglia<sup>18</sup>.

#### 4.2. SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC

El sistema nerviós perifèric és el conjunt de nervis cranials, espinals o raquidis i les seves branques que comuniquen el SNC amb els receptors sensorials, els músculs i les glàndules.

Els nervis es classifiquen segons el sentit en què transmeten l'impuls nerviós, els sensitius són aquells que el transporten dels òrgans dels sentits fins al SNC. En canvi, els nervis motors són els encarregats de portar a terme la resposta, i per tant,

<sup>17</sup> Meninge intermèdia que protegeix el sistema nerviós central (encèfal i medul·la espinal).

<sup>18</sup> Explicat a la pàgina 25 sota el títol Neuròglia en el SNP.

transmeten l'impuls nerviós des del SNC fins als diferents òrgans. Finalment, ens trobem amb els nervis mixtos, capaços de transportar l'impuls en ambdós sentits.

### NERVIS ESPINALS O RAQUIDIS

En concret, hi ha 31 parells de nervis espinals que surten de la columna vertebral a través dels forats de conjunció<sup>19</sup>, excepte el primer nervi, ja que aquest surt de la regió que es troba entre l'atlas<sup>20</sup> i l'os occipital<sup>21</sup>.

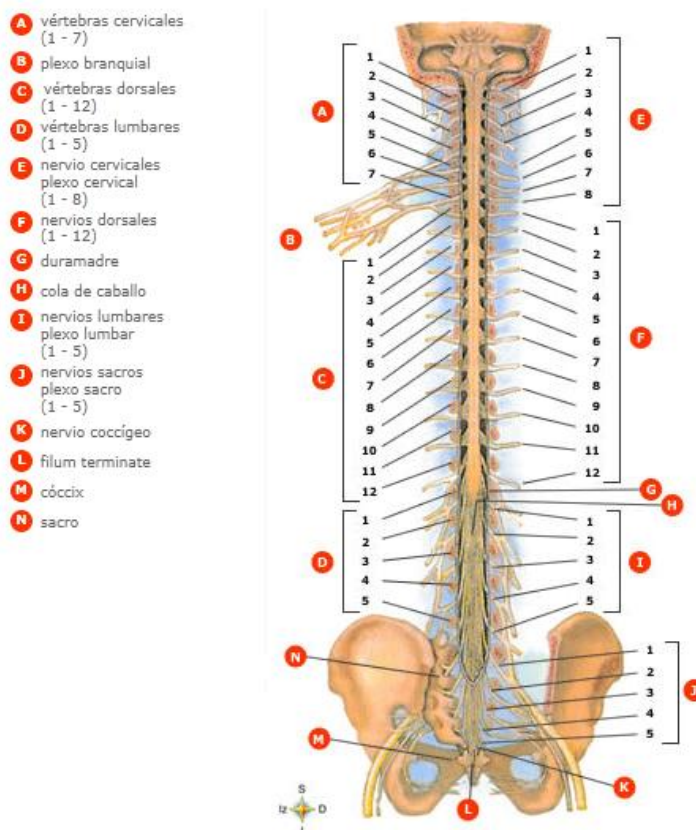


Figura (9): Dibuix de tots els nervis raquidis.

<sup>19</sup> Forats que es troben entre dues vertebres i d'on surten els nervis espinals.

<sup>20</sup> Primera vertebra cervical.

<sup>21</sup> Os del crani, pla, central i simètric.

## NERVIS CRANIALS

Els nervis cranials, els quals surten de l'encèfal, igualment que els nervis raquidis, són part del sistema nerviós perifèric i s'anomenen amb números romans i noms. Els números indiquen l'ordre en què neixen els nervis de l'encèfal, d'anterior a posterior, i el nombre de la seva distribució o funció.

Els nervis cranials surten del nas (I), els ulls (II), el tronc de l'encèfal (III a XII) i la medulla espinal (una part del XI). Podem trobar tots els tipus de nervis explicats a l'annex.

El sistema nerviós perifèric està relacionat tant amb el sistema nerviós somàtic, el qual regula les respostes voluntàries del nostre organisme, com amb el sistema nerviós autònom o vegetatiu.

### **4.3. SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM O VEGETATIU**

Controla de forma involuntària - totalment o parcialment- les funcions de les vísceres: innerva el múscul llis<sup>22</sup>, el múscul cardíac i les glàndules. Juntament amb el sistema endocrí controlen de forma inconscient la homeòstasi<sup>23</sup> del medi intern.

Anatòmicament diferenciem una part central del SNA, situada dins de les meninges, i una part perifèrica, situada fora de les meninges.

El SNA té dues divisions principals: el sistema nerviós simpàtic i el parasimpàtic. Molts òrgans reben innervació simpàtica i parasimpàtica, i en general dins un mateix òrgan té funcions antagòniques.

#### **) Sistema Nerviós Autònom Parasimpàtic**

Predomina en moments de relaxació. Està constituït pel nervi cranial vague i comparteix els nervis raquidis de la regió del sacre. Provoca accions adequades

---

<sup>22</sup> Tipus de múscul de moviment involuntari que es troba formant part de les parets dels òrgans i estructures internes com l'esòfag, l'estómac, els intestins i els vasos sanguinis.

<sup>23</sup> Propietat dels organismes que consisteix en mantenir l'equilibri i l'estabilitat interns en els diferents sistemes biològics.

per la relaxació i la inversió d'energia durant la funció digestiva com ho són la relaxació del ritme cardíac, disminució del ritme respiratori, inhibició de la sudoració, augment del peristaltisme intestinal, la dilatació de les artèries o bé la contracció de les pupil·les.

### ) **Sistema Nerviós Autònom Simpàtic**

Predomina en moments d'alerta i de perill. Està format per la resta dels nervis raquidis. Les fibres nervioses del sistema nerviós autònom simpàtic estan separades de les resta dels nervis raquidis i formen dues cadenes de ganglis, una a cada costat de la columna de vertebral. Aquest sistema és capaç de provocar les accions adequades per la resposta ràpida com l'augment de la sudoració, del ritme cardíac, la dilatació del bronquis per tal d'afavorir l'entrada i la sortida de gasos, la disminució del peristaltisme intestinal així reduint l'energia despesa en la digestió, la dilatació de les artèries i la dilatació de les pupil·les per tal de permetre l'entrada de més llum.

## **5. TEIXITS DEL SISTEMA NERVIÓS**

El teixit nerviós està totalment dispers per l'organisme formant així una xarxa de comunicacions que s'anomena sistema nerviós. El teixit nerviós està format per dos components, per una part hi ha les neurones i, per l'altra, la neuròglia o també anomenada cèl·lules de la glia.

En el sistema nerviós central (SNC), hi ha una separació entre els cossos cel·lulars de les neurones i les seves prolongacions, cosa que comporta que a l'encèfal i a la medul·la òssia es puguin distingir dos tipus de substàncies: la blanca i la grisa. La substància grisa s'anomena així perquè apareix d'aquest color quan s'observa pel microscopi i, bàsicament, està formada pels cossos cel·lulars de les neurones, els quals quan s'agrupen reben el nom de ganglis, les seves dendrites<sup>24</sup> i les cèl·lules de la glia. En canvi, la substància blanca està constituïda per l'axó<sup>25</sup> de les neurones, el qual és

---

<sup>24</sup> Nombroses prolongacions que surten del cos neuronal de la neurona.

<sup>25</sup> Prolongació de la neurona que condueix l'impuls nerviós.

una prolongació d'aquestes, i les cèl·lules de Schwann que contenen una substància blanquinosa, la mielina, que envolta l'axó.

### 5.1. NEURONES

Les neurones són les cèl·lules funcionals del teixit nerviós ja que es connecten entre elles formant així xarxes de comunicació que permeten portar a terme funcions molt complexes per l'organisme. Tal com hem explicat abans, en el cicle cel·lular, les neurones fan la diferenciació cel·lular, és a dir, es queden en la fase G0 i s'especialitzen, la qual cosa comporta que no puguin dividir-se ja que no fan el procés de la mitosi.

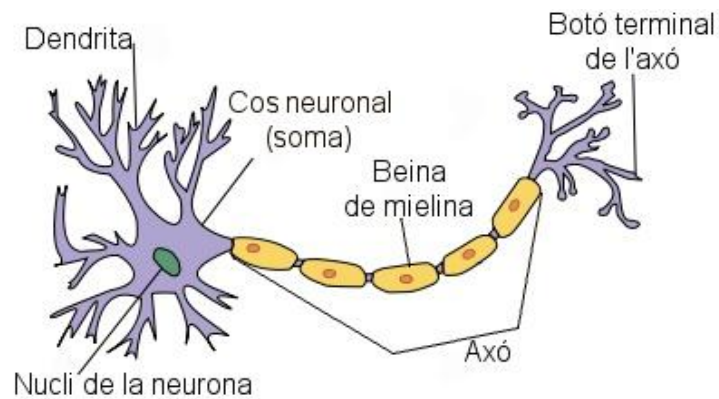
Les neurones tenen una forma molt complexa ja que estan formades per:

- ) El cos neuronal, el qual és on es troba el nucli de la neurona, a part també del citoplasma, amb els orgànuls citoplasmàtics, i la membrana cel·lular. D'aquest, és des d'on parteixen dos tipus de prolongacions:
  - o Les dendrites. Són nombroses prolongacions que la funció que porten a terme és la de rebre estímuls de l'ambient o impulsos nerviosos d'una altra cèl·lula. Són les encarregades per tant de portar a terme la sinapsis, la transmissió dels impulsos nerviosos. La sinapsis s'estableix normalment entre la part terminal d'un axó i el cos o les dendrites d'una altra neurona. La comunicació entre les neurones es produeix mitjançant senyals químiques i elèctriques que es porten a terme als botons sinàptics, situats a cada extrems de les ramificacions de l'axó, que durant de la sinapsis, es connecten amb una altra neurona.
  - o L'axó. Aquest, és una prolongació que el que porta a terme és conduir l'impuls nerviós de la neurona cap a la neurona següent. La part final de l'axó està ramificada i rep el nom de botó sinàptic.

Els axons estan recoberts de cèl·lules de Schwann, les quals contenen una gran quantitat de l'esfingolípid anomenat mielina. D'aquesta manera, les cèl·lules de Schwann són capaces de recobrir tot l'axó

formant com una membrana que s'anomena beina de mielina i que té un color blaquinós. Ara bé, com que aquesta està formada per vèries cèl·lules de Schwann, en els punts de contacte entre cèl·lules continues no hi ha aquesta beina i aquests s'anomenen nòduls de Ranvier.

El fet que l'axó de la neurona estigui recobert de la beina de mielina, la qual actua com a aïllant de l'impuls nerviós, produeix un augment de la velocitat de transmissió de l'impuls nerviós. La beina de mielina actua impedit el pas de l'impuls nerviós i per tant, aquest no recorre tot l'axó, sinó que evita les beines de mielina i per tant només passa pels nòduls de Ranvier (espais de l'axó que no estan recoberts per mielina).



*Figura (10): Parts d'una neurona.*

Quan es transmet el impuls nerviós, el qual no és més que un canvi de càrregues elèctriques, d'una neurona a la subjacent, aquest ha de traspasar del botó sinàptic de la neurona cap a les dendrites de la neurona següent, ja que les neurones no estan juntes, sinó que hi ha un petit espai entre elles anomenat espai sinàptic. Ara bé, aquest pas que fa l'impuls nerviós es fa mitjançant unes molècules químiques anomenades neurotransmissors que es troben en petites vesícules a l'interior del botó sinàptic de la primera.

Trobareu una explicació més exhaustiva de la transmissió de l'impuls nerviós als annexos del treball.

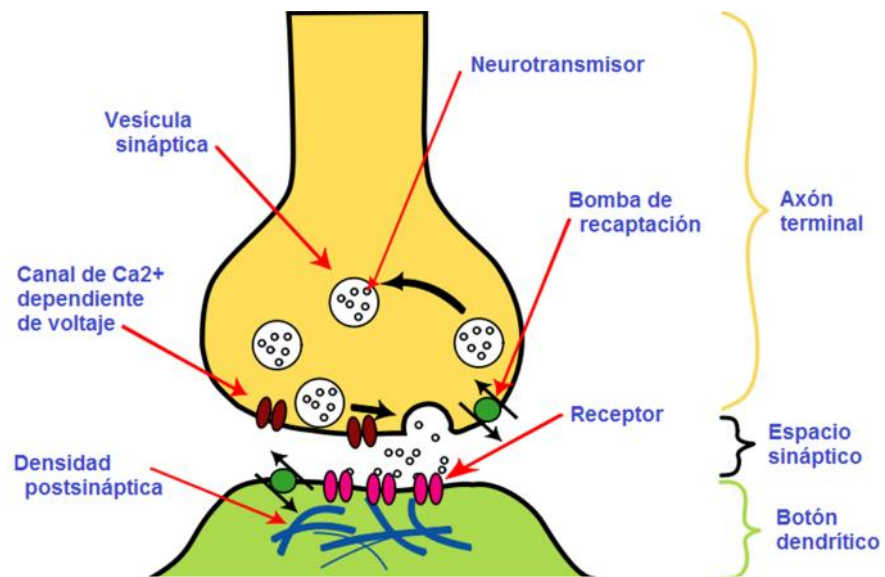


Figura (11): Impuls nerviós. Ateneu (Generalitat de

Hi ha diferents tipus de neurones segons el nombre de prolongacions i la distribució d'aquestes. Podem trobar la classificació de les neurones als annexos del treball.

Les neurones, tot i que són les cèl·lules més especialitzades que existeixen, han perdut la capacitat de realitzar altres funcions com ara la capacitat de fabricar i reservar nutrients o la defensa envers factors externs que puguin atacar-les. És per aquesta raó que hi ha un teixit més o menys connectiu que agrupa unes cèl·lules anomenades cèl·lules de la glia que les nodreixen és a dir, que els subministren glucosa i oxigen constantment i també les protegeixen, per tant, bàsicament són les encarregades de donar-los-hi suport. Aquestes cèl·lules de la glia tenen una forma estrellada amb moltes prolongacions ramificades i intervenen de forma activa en el processament cerebral de la informació.

## 5.2. NEUROGLIA EN EL SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC

Hi ha tres tipus de cèl·lules:

- Cèl·lules de Schwann: són cèl·lules de suport de les neurones. Aquestes, recobreixen els axons amb el seu citoplasma. A més de formar beines de mielina, les cèl·lules de Schwann també s'encarreguen d'eliminar tots el rebuig de les altres cèl·lules. Finalment, la seva última funció és guiar el creixement i el

desenvolupament dels axons de les neurones i regenerar les lesions dels axons perifèrics.

Les cèl·lules de Schwann, com hem explicat anteriorment faciliten que es produeixi l'anomenada conducció saltatòria.

- Cèl·lules satèl·lit o capsulars: són cèl·lules que rodegen els cossos neuronals, les dendrites i els axons de les neurones dels ganglis sensitius i autonòmics. A més, proporcionen nutrició, suport i protecció per les neurones ganglionars cranials, espinals i autonòmiques del SNP.
- Cèl·lules de teloglia: són cèl·lules que recobreixen les terminacions nervioses perifèriques (sensitives) i les sostenen.

## **6. CÀNCER INFANTIL: NEUROBLASTOMA**

### **6.1. INTRODUCCIÓ**

El neuroblastoma és el tumor sòlid extracranial més freqüent de la infància i deriva de les cèl·lules primitives del sistema nerviós simpàtic. Per sota de l'any d'edat és el tumor amb major percentatge de regressió espontània.

Els neuroblastomes, els quals compten el 97% de tots els tumors neuroblàstics, són molt heterogenis, és a dir, varien en termes de localització, en l'aparença l'histopatologia (estudi dels teixits) i sobretot en certes característiques biològiques. Aquests tumors, per tant, són característics pel seu ampli espectre de comportament clínic que pot variar des de regressions espontànies o maduració cap a un tumor benigne fins a un creixement agressiu amb activitat metastàtica la qual pot arribar a portar a la mort. Totes aquestes variacions clíniques estan relacionades segons els diferents factors biològics de cada pacient (l'edat, l'estadi en què es troba el tumor al diagnòstic, la seva histologia, o bé per alteracions genètiques o cromosòmiques). Ara bé, actualment les causes moleculars de la tumorigènesi encara són molt desconegudes. Per exemple, alguns pacients en edats per sota de l'any i mig poden tenir tumors fins i tot metastàtics capaços de desaparèixer espontàniament o, en el pitjor dels casos en mínimes dosis de quimioteràpia. D'altra banda, nens majors de dos



anys solen fer malalties metastàtiques amb elevada agressivitat independentment de la utilització de quimioteràpies intenses, altes dosis de radioteràpia i cirurgies arriscades.

#### EPIDEMOLOGIA:

El neuroblastoma és un càncer gairebé exclusivament de nens. És el tercer càncer infantil més comú, després de la leucèmia i, en conjunt els tumors cerebrals. És junt amb el nefroblastoma o tumor de Wilms el tumor sòlid abdominal més freqüent. La incidència d'aquest tipus de tumor oscil·la entre els 8 i 10 casos per cada milió de nens cada any. No obstant, els casos d'incidència varien molt segons l'edat del pacient. De mitjana, l'edat en la qual es diagnostiquen aquests tumors és de 17,3 mesos, i un 40% dels malalts es diagnostiquen abans d'un any d'edat. El neuroblastoma afecta a ambdós sexes sense diferències significatives. Els nivells de supervivència d'aquest càncer en els països desenvolupats oscil·len del 70 – 75%.

#### 6.2. CAUSES

Tot i que les causes sobre el neuroblastoma no són gens clares, els investigadors creuen que es forma a partir dels neuroblasts, cèl·lules nervioses immadures que creixen de manera anormal en el fetus a causa d'una mutació genètica que s'acabaran convertint en neurones. En molts pacients, els científics no poden arribar a identificar la mutació genètica o la causa exacta per la qual s'ha produït el tumor.

El neuroblastoma s'origina habitualment a les glàndules suprarenals situades a la part superior dels ronyons, però també pot localitzar-se al tòrax, al coll o a la pelvis. En més del 70% dels diagnòstics, els neuroblastomes han produït metàstasis cap a altres àrees del cos com són els ossos, la medul·la òssia, els ganglis limfàtics o el fetge.

#### CRESTA NEURAL: ORIGEN

Tal com hem explicat anteriorment, les cèl·lules del neuroblast s'originen a la cresta neural.

En l'embrió , la cresta neural és una població de cèl·lules que s'originen entre la placa neural<sup>26</sup> i l'ectoderm superficial<sup>27</sup>.

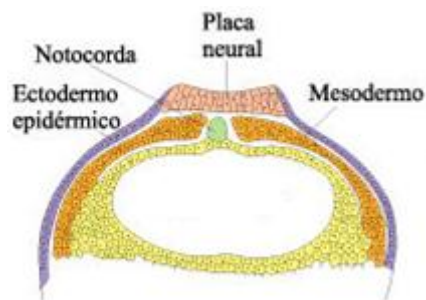


Figura (12): Representació gràfica de la cresta neural

Les cèl·lules de la cresta neural migren distàncies considerables per així generar diversos tipus cel·lulars com ara part de l'esquelet craneofacial, neurones i cèl·lules de la glia del sistema nerviós i cèl·lules de la glàndula suprarenal.

En el procés en el qual les cèl·lules es diferencien i migren cap a un lloc determinat, en alguns casos específics, hi ha gens d'aquestes cèl·lules que probablement pateixen mutacions iniciadores del tumor (les cèl·lules que la pateixen solen ser les cèl·lules de la glàndula suprarenal) i per tant, poden arribar a desenvolupar un neuroblastoma.

Tot i la poca certesa en relació a l'etiologia (estudi de les causes) del neuroblastoma, actualment a la xarxa es poden trobar algunes referències que relacionen que una sèrie de factors de risc mediambientals durant l'embaràs podien haver jugat un paper en el desenvolupament del càncer en nen.

#### ) Factors maternals:

- Consumició d'opiàci
- Deficiència d'àcid fòlic<sup>28</sup>: s'ha vist que el consum d'àcid fòlic durant l'embaràs fa disminuir el risc de patir neuroblastoma. En un estudi basat en la població, es va veure l'efecte de fortificació de la farina

<sup>26</sup> Estructura embrional de la qual s'originarà el sistema nerviós central.

<sup>27</sup> Capa de cèl·lules més externes d'un embrió.

<sup>28</sup> L'àcid fòlic, també conegut com vitamina B9, és una vitamina hidrosoluble necessària per la formació de proteïnes estructurals i hemoglobina.

que es produeix amb l'àcid fòlic cosa que prevé defectes del tub neural, com a conseqüència d'aquest fet, la incidència de neuroblastoma va disminuir de 1,6 a 0,6 casos per 10.000 naixements abans i després de la fortificació, respectivament.

- Anomalies congènites: en alguns però no tots els estudis, s'ha vist que amb una major presència d'anomalies congènites també hi ha una major possibilitat de desenvolupar aquest tumor.
  - Diabetis mellitus gestacional: un estudi realitzat amb 240 nens amb neuroblastoma va mostrar una relació amb la presència de la diabetis mellitus durant la gestació.
- ) Factors genètics: la majoria de neuroblastomes són esporàdics i no tenen cap relació amb cap anomalia cromosòmica, predisposició heretada o bé anomalies congènites. No obstant, hi ha algunes excepcions: polimorfismes d'un sol nucleòtid al gen LMO1 s'han trobat aproximadament en un 12% dels pacients amb neuroblastoma pressuposant així que, certes variacions genètiques poden jugar un paper causal en el desenvolupament del tumor. En altres estudis realitzats s'han trobat diferents mutacions a l'anterior com ho són les dels gens ALK, SDHB, APC, i BRCA2 amb poca prevalença.
- ) Famílies amb neuroblastoma: encara que la majoria de neuroblastomes són esporàdics, en percentatges no superiors a l'1% poden relacionar-se amb l'història familiar amb neuroblastoma. S'ha vist que en els casos en què el tumor és degut a causes hereditàries aquest es presenta a unes edats més primerenques, entre els 9 i els 17 mesos.

### 6.3. SÍMPTOMES

Els neuroblastomes poden aparèixer a qualsevol zona al llarg del sistema nerviós simpàtic. La glàndula suprarenal, la qual es connecta a través del gangli vague del sistema nerviós simpàtic, és el lloc més comú on es localitza aquest tumor, amb un 40% dels casos, seguit de l'abdomen amb un 25%, la zona toràcica amb un 15%. A la

zona cervical i al gangli de Zuckerkland<sup>29</sup> se n'originen aproximadament un 5%. Ara bé, també hi ha casos menys freqüents on els tumors s'originen al sistema nerviós autònom. El neuroblastoma té la capacitat de fer metàstasis cap als nòduls limfàtics, la medul·la òssia, la cortical dels ossos, el fetge i en alguns casos a la duramare, meninge exterior. Rarament, el neuroblastoma afecta pulmons i zones intracranials si exceptuem casos molt avançats.

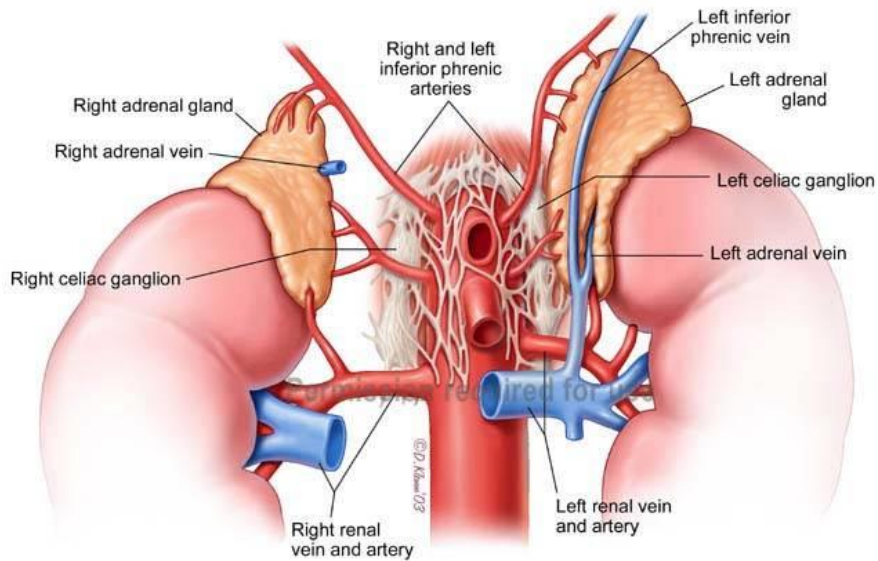
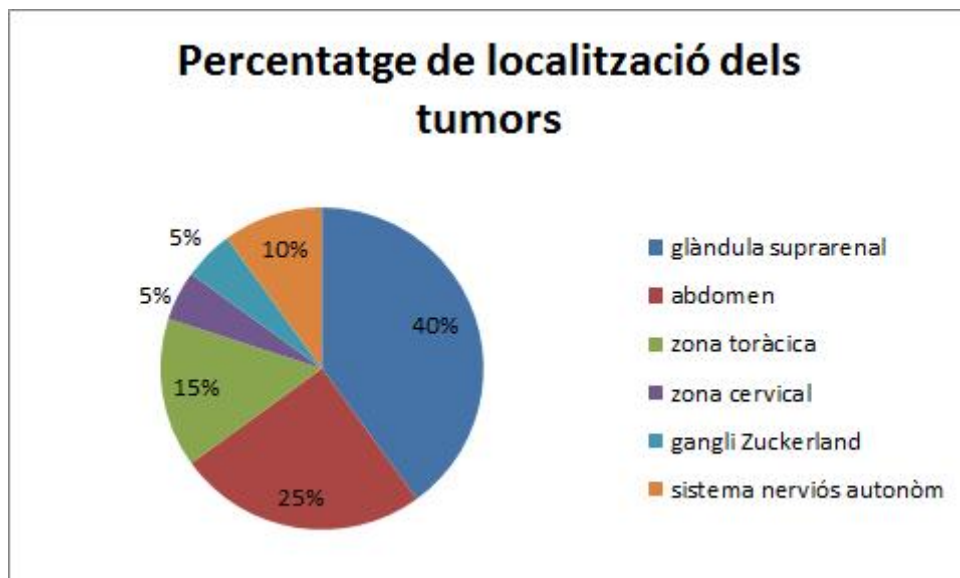


Figura (13): Glàndules suprarenals.



Gràfic (14): sobre el percentatge de la localització dels tumors de neuroblastoma

<sup>29</sup> Gangli que es localitza a nivell pèlvic entre l'artèria aorta i la cava.

Alguns signes i símptomes que es presenten en pacients de neuroblastoma:

- Presència d'una massa abdominal
- Dolor abdominal
- Restrenyiment
- Febre, mal estar general o dolors ossis generalitzats en casos metastàtics.
- Proptosi ocular o equimosi periorbitària. Aquests són senyals que apareixen quan el teixit tumoral metastàtic envaeix ossos orbitaris. La manifestació clínica és coneguda com a ulls de panda.



Figura (15): Fotografia d'un pacient que pateix proptosi ocular

- Síndrome de Horner (o de Claude- Bernard- Horner): apareix a causa d'una lesió en un gangli anomenat estrellat, a la zona toràcica superior. Els signes més comuns del Horner són la miosi (pupilles contretes), ptosis (caiguda de la parpella), anhidrosis (sequedat facial) i algunes vegades s'inclou també l'enoftalme<sup>30</sup> però actualment es considera que es un biaix visual<sup>31</sup>.



Figura (16): Representació gràfica del síndrome de Horner

---

<sup>30</sup> Desplaçament del globus ocular.

<sup>31</sup> Efecte òptic que dóna la sensació que els globus oculars estan desigualats de mesura.

- Dolors vertebrals amb debilitat causa per la compressió de la medul·la espinal.
- Escoliosis: curvatura de la columna vertebral.
- Nòduls subcutanis<sup>32</sup> palpables o signe del blueberry muffin<sup>33</sup>.
- Síndrome de opsoclonus mioclonus (OMS): (moviments ràpids i multi direccionals dels ulls junt amb mioclonies<sup>34</sup>)
- Heterocromia de l'iris : diferents colors de l'iris

Segons la part on estigui localitzat el tumor ens centrarem en símptomes més específics de cada regió, els quals trobarem explicats amb profunditat a l'annex del treball.

Com ja hem comentat anteriorment, els neuroblastomes són tumors que tenen una alta capacitat per a realitzar metàstasis. Els neuroblastomes es disseminen mitjançant rutes limfàtiques a través de la sang. En un 35% dels infants la metàstasis es produeix a través del gangli limfàtic i s'estableixen als ganglis pròxims on s'ha originat el tumor.

La disseminació a través de la circulació sanguínia s'expandeix cap als ossos, la medul·la òssia, la pell i el fetge. Aquestes metàstasis poden provocar forts dolors, anormalitats en les quantitats de glòbuls de la sang i febre.

També es produeixen manifestacions a la pell o als nòduls subcutanis que es poden distribuir per tot el cos.

#### **6.4. DIAGNÒSTIC**

Tots els pacients amb possible neuroblastoma s'han de sotmetre a una anamnesi<sup>35</sup> i examinació física completa. Els pacients hauran de fer varies avaluacions que inclouran

---

<sup>32</sup> Agrupació anormal de cèl·lules de forma generalment circular que s'origina a la superfície de l'epidermis.

<sup>33</sup> Aparició d'una taca color violeta com a conseqüència de l'existència de nòduls subcutanis palpables.

<sup>34</sup> Moviments involuntaris que realitzen generalment les extremitats, però també els músculs facials.

<sup>35</sup> Part de la història clínica d'un pacient.

anàlisis tant de sang com de orina, alguns específics i anàlisis citogenètiques<sup>36</sup> per si fos possible evidenciar canvis en els cromosomes. Es realitzaran també puncions amb aspiració de moll d'os i biòpsies també de moll d'os per confirmar o descartar la presència de metàstasis.

- Biòpsia:

El teixit normalment s'obté mitjançant biòpsia quirúrgica del tumor primari, o, en alguns casos metastàtics a partir d'una aspiració del moll d'os.

- Catecolamines en orina:

Les cèl·lules del tumor neuroblastoma sintetitzen i metabolitzen catecolamines (grup de substàncies que inclouen l'adrenalina, la noradrenalina i la dopamina) i els productes de la degradació resultants es poden detectar en el sèrum i l'orina. Actualment però l'estudi de catecolamines en orina en 24 hores ha estat substituïda per la determinació més sensible i específica, de catecolamines en sang.

Pel diagnòstic del neuroblastoma s'utilitzen sobretot tècniques per imatge:

- Rajos X (RX simple): pot evidenciar un tumor abdominal si hi ha efecte de massa a nivell abdominal o bé es pot veure una tumoració toràcica quan el neuroblastoma és toràcic.
- TAC (tomografia computadoritzada): ens permet evidenciar la majoria de tumors tant si són abdominals, toràcics com si són pelvics.
- RM: tècnica sense radiació que permet una descripció anatòmicament més fidel del tumor. Sobretot si s'acompanya d'estudi angiogràfic<sup>37</sup>, que és posteriorment molt útil per la cirurgia. En aquesta s'utilitzen potents imants i ones de ràdio per poder visualitzar amb detall estructures internes del cos. A diferència de les radiografies i les tomografies computades<sup>38</sup>, les ressonàncies magnètiques es caracteritzen per utilitzar senyals del camp

---

<sup>36</sup> Estudi dels cromosomes i les malalties relacionades amb aquests.

<sup>37</sup> L'**ANGIOGRAFIA** és un examen de diagnòstic per imatge la funció de la qual és l'estudi dels vasos sanguinis que no són visibles mitjançant la radiologia

<sup>38</sup> Tecnologia pel diagnòstic en imatges que utilitza un equip de rajos X.

magnètic que reboten el cos del pacients. Per tant, no s'utilitzen rajos X ni elements radioactius. Cada tipus de teixit emet senyals diferents que són captats per un ordinador el qual les converteix en imatges. Així mateix, en un mateix examen, es poden captar moltes imatges diferents. La ressonància magnètica és una tècnica molt utilitzada per aconseguir imatges anatòmiques o funcionals del cos humà, les quals han d'ajudar a fer un diagnòstic o a valorar l'estat de salut d'un pacient. Aquestes, acostumen a tenir una duració d'entre uns vint i quaranta minuts.



Figura (17): Gammagrafia òssia.

- Ultrasons: sol ser la primera diagnòstica quan es sospita un neuroblastoma.
- Gammagrafia MIBG (Meta-iodebenzilguanidina) s'utilitza per confirmar la presència de teixit neuroblàstic en qualsevol part de l'organisme inclòs moll d'os i os.
- Gammagrafia òssia: és una tècnica que permet confirmar o descartar la presència de metàstasis òssies, habitualment presents en els neuroblastomes estadi 4.

## 6.5. TRACTAMENT

Segons el pronòstic del neuroblastoma es segueix un tipus de tractament o un altre, ja que es fa un tractament amb menys intensitat pels tumor de biologia favorable i estadi



no-4 que pot incloure únicament l'extirpació quirúrgica, mentre que pels tumors de biologia desfavorable i estadi 4<sup>39</sup> és necessari el tractament quimioteràpic, radioteràpic, quirúrgic i actualment immunoteràpic. Aproximadament més del 60% dels neuroblastomes es presenten disseminats (en l'estadi 4), la qual cosa significa que tenen un pronòstic desfavorable. Tot i així, en la darrera dècada hi ha hagut un modest però apreciable augment en la supervivència lliure de malaltia, causat per l'augment en la intensitat de la quimioteràpia, la radioteràpia, la cirurgia i l'aparició de l'àcid 13-cis retinoic<sup>40</sup> i la immunoteràpia<sup>41</sup>.

#### 6.5.1. QUIMIOTERÀPIA

Aquesta, és un tractament que es pot subministrar en vena, i per tant, els fàrmacs entren pel torrent sanguini i arriben a totes les àrees del cos, mitjançant pastilles o per Porta-a-Cath<sup>42</sup>. Ara bé, com que els fàrmacs utilitzats són tant potents, s'administra la quimioteràpia en cicles, és a dir, primerament hi ha un període de tractament el qual és seguit per un període de descans per tal que l'organisme es recuperi. Aquest cicle acostuma a durar aproximadament tres setmanes.

És important explicar que la quimioteràpia continua sent el pilar fonamental pel control del neuroblastoma, ja que la utilització simultània de diversos fàrmacs causa la combinació dels efectes de cadascun d'aquests sobre les cèl·lules canceroses. A més, utilitzant varis fàrmacs també es pretén aconseguir disminuir les probabilitats que emergeixin masses tumorals resistents a determinats fàrmacs en concret. Els fàrmacs més utilitzats en el tractament del neuroblastoma són la CICLOFOSFAMIDA, ADRIAMICINA, VINCRISTINA, CISPLATÍ i ETOPOSID ( o V-P16).

---

<sup>39</sup> S'anomena així quan el tumor s'ha disseminat a distància, és a dir, s'ha expandit pel moll de l'os, pels ganglis limfàtics o pel fetge i altres òrgans.

<sup>40</sup> Fàrmac que s'utilitza en la quimioteràpia que es subministra mitjançant pastilles.

<sup>41</sup> És un tipus de tractament pel càncer que consisteix en estimular el sistema immunitari del pacient per tal que aquest reconegui combati contra el seu propi càncer.

<sup>42</sup> Explicat a la pàgina següent.

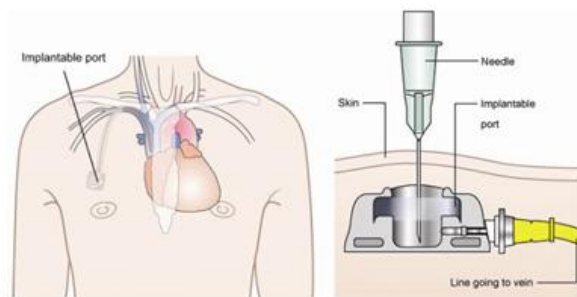
Un cop el pacient s'ha sotmès a la quimioteràpia inicial, si aquest obté una bona resposta de la malaltia, a continuació es porta a terme la segona cirurgia anomenada de second-look per tal d'eliminar les masses residuals restants.

Ara bé, si el pacient no ha obtingut una bona resposta en la quimioteràpia inicial, es porta a terme la teràpia de consolidació. Quan s'utilitzava aquesta teràpia de consolidació aquesta estava constituïda per una sèrie de fàrmacs (com el melafan, el busulfan i el tiotepa), els quals són molt tòxics tant a curt com a llarg termini.

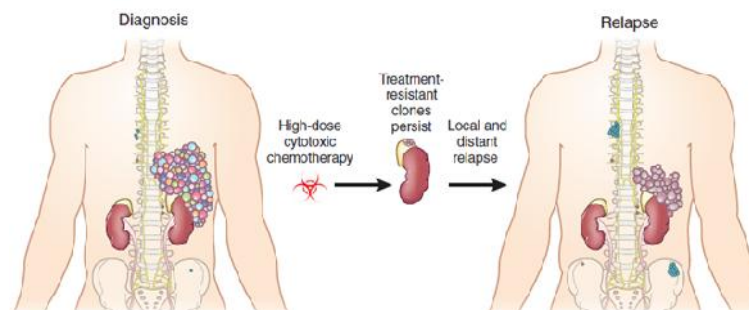
### *Porta-a-Cath*

És un dispositiu que s'implanta completament a sota la pell mitjançant la cirurgia. Aquest instrument s'acostuma a utilitzar en els pacients que requereixen una administració de teràpia freqüent.

El procés que es porta a terme primerament és la injecció de quimioteràpia per agulla al Porta-a-Cath. Aquest, com que comunica en una gran vena central, permet administrar la quimioteràpia amb seguretat evitant la toxicitat que provocaria la dispersió de la quimioteràpia administrada a través d'una vena perifèrica.



*Figura (18): Situació del Porta-a-Cath i procés de la injecció de medicaments quimioteràpics. Looking for*



*Figura (19): Evolució de l'extensió d'un tumor després de rebre el tractament quimioteràpic.*

### 6.5.2. CIRURGIA

La cirurgia, normalment es porta a terme després de la quimioteràpia en els pacients que es troben en estadi 4, o fins i tot abans i com a únic tractament en els tumors localitzats. Aquesta pretén fer una resecció completa del neuroblastoma, és a dir, té la finalitat de poder extreure completament el tumor. Ara bé, hi ha una sèrie de circumstàncies que s'han de tenir en compte abans de portar a terme l'eliminació, com ara la localització del tumor, és a dir, si aquest afecta alguns nervis o vasos sanguinis importants, de la metastàsis o de l'edat del pacient.

Aquesta intervenció quirúrgica malgrat és realitzada pel cirurgià, aquest és ajudat per múltiples invents científics com ara els microscopis d'alta potència, els quals proporcionen una millora de la visualització del tumor.

Fa pocs mesos a l'Hospital Sant Joan de Déu es va realitzar mitjançant tècniques informàtiques un motlle en tres dimensions d'un neuroblastoma que era inicialment inoperable. Això va permetre que els cirurgians poguessin practicar la intervenció i estudiar les possibles complicacions prèviament a l'acte quirúrgic real.

### 6.5.3. RADIOTERÀPIA

La radioteràpia consisteix en la utilització de rajos d'alta energia per eliminar les cèl·lules tumorals microscòpiques restants de la zona on prèviament s'ha extret el tumor mitjançant la cirurgia.

El neuroblastoma és considerat un tumor radiosensible. Ara bé, les dosis curatives d'irradiació no han estat ben definides, ja que pels tumors que no es poden extreure mitjançant la cirurgia, generalment s'administren dosis altes per aconseguir controlar la zona local on ha afectat la malaltia. No obstant, en els pacients amb el tumor d'estadi 4, els quals se'ls ha aplicat una cirurgia completa, només se'ls subministra dosis més baixes de radioteràpia de consolidació<sup>43</sup>.

---

<sup>43</sup> Radioteràpia que s'administra després de la cirurgia per consolidar el tractament de la zona local de la malaltia. És a dir, té com a objectiu destruir les cèl·lules malignes restants que hi ha al cos del pacient.

6.5.4. IMMUNOTERÀPIA

La immunoteràpia (coneguda també com a modificadors de la resposta biològica) utilitza les defenses pròpies de l'organisme, és a dir, el sistema immunitari, per combatre el càncer. Concretament, aquest tractament actua sobre els leucòcits ja que són la principal defensa de l'organisme envers les malalties i, per tant, són estimulats de diferents maneres per potenciar la resposta immunitària de l'organisme contra el neuroblastoma.

Hi ha diferents tipus de immunoteràpia, la passiva (la qual té molts subtipus) i l'activa. Un tipus de immunoteràpia passiva és en la que els limfòcits T<sup>44</sup> són estimulats i viatgen per tot el cos per tal de reconèixer les cèl·lules tumorals, les quals tenen unes determinades proteïnes (antígens) que els limfòcits poden detectar i per tant, reconèixer aquesta cèl·lula cancerígena. Primerament, aquest tipus de immunoteràpia es produeix *in vitro*, ja que s'extreuen cèl·lules tumorals i limfòcits T del pacient.

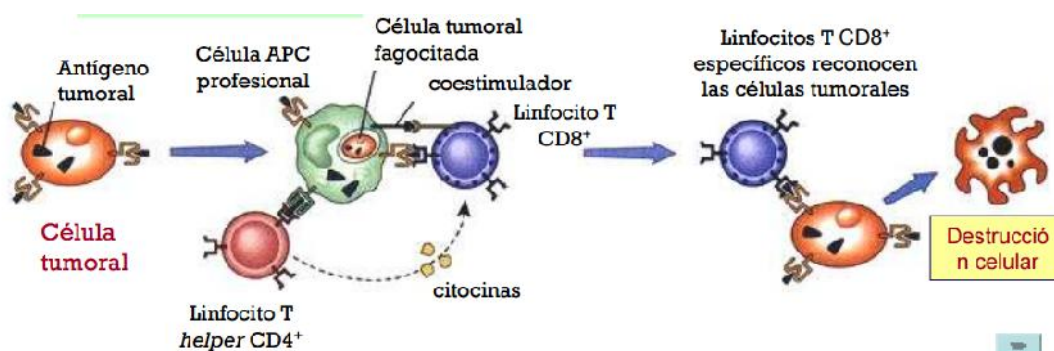


Figura (20): Immunoteràpia passiva mitjançant limfòcits T. Institut Català d'Oncologia (Generalitat de Catalunya)

D'aquesta forma, aquests limfòcits poden conèixer aquestes cèl·lules anormals i per tant poden produir una resposta. Posteriorment, aquests limfòcits T capacitats per reconèixer cèl·lules tumorals són multiplicats i tornats a injectar al pacient.

<sup>44</sup> Tipus de limfòcits que s'originen en la medul·la òssia i que tenen com a principal funció destruir les cèl·lules tumorals.

Ara bé, hi ha un altre tipus de immunoteràpia passiva que es porta a terme en pacients amb neuroblastoma, en la qual s'utilitzen anticossos. Aquests anticossos<sup>45</sup>, per tant, són capaços de distingir les molècules proteiques GD2, les quals formen part de la membrana cel·lular de la cèl·lula tumoral. D'aquesta manera, prèviament en els anticossos s'introdueixen una sèrie de nano partícules de immunoteràpia (com immunoglobulines monoclonars i interferons) i, així, els anticossos viatgen pel cos fins arribar a la cèl·lula tumoral i, com a conseqüència, no danyen ni creen tanta toxicitat en els teixits sans del cos.

La immunoteràpia activa, en canvi, bàsicament són les vacunes, les quals ajuden a l'organisme a reconèixer les cèl·lules cancerígenes i, per tant, activen el sistema immunitari perquè les destrueixi. Hi ha diferents tipus de vacunes contra el càncer ja que algunes de les vacunes estan formades per cèl·lules tumorals que han estat destruïdes mitjançant la radiació o algunes altres contenen antigens produïts al laboratori amb la finalitat que s'uneixin a les cèl·lules del tumor.

La immunoteràpia es pot subministrar en vena o oral (amb càpsules).

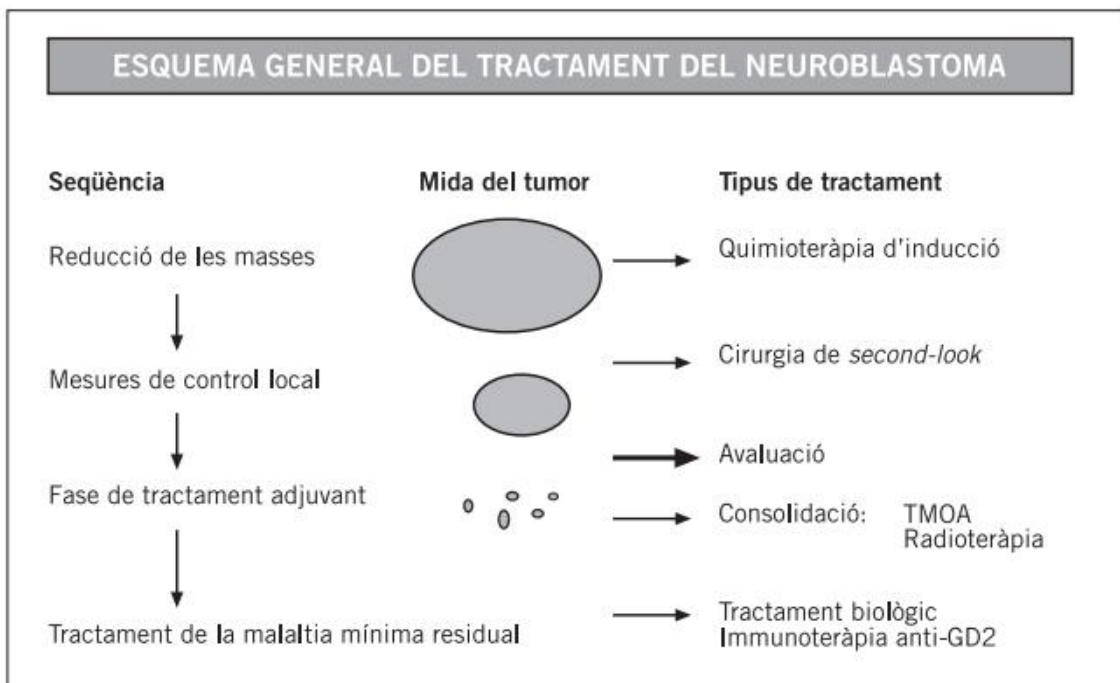


Figura (21): Esquema general del tractament del neuroblastoma. Revista Pediatria Catalana

<sup>45</sup> Glicoproteïnes que són utilitzades pel sistema immunitari per tal d'identificar i neutralitzar virus, bacteris i paràsits.

Els protocols pel tractament del neuroblastoma solen utilitzar entre 6 i 12 mesos de quimioteràpia a dosis moderades seguit de cirurgia i radioteràpia de consolidació. Aquest procés, ha prolongat la supervivència lliure de malaltia dels pacients amb neuroblastoma d'alt risc.

#### 6.5.5. CONSEQÜÈNCIES DEL TRACTAMENT

Malgrat que aquestes teràpies siguin molt efectives per disminuir el tumor, comporten molts efectes secundaris. La quimioteràpia, per exemple, comporta pèrdua del cabell i de l'apetit, nàusees, diarrea, esgotament, úlceres a la boca, més probabilitat de patir infeccions, ja que hi ha una disminució considerable de glòbuls blancs i facilitat perquè es formin morats ja que es redueix la quantitat de plaquetes. Ara bé, aquests efectes solen desaparèixer un cop s'ha finalitzat el tractament.

La radioteràpia a llarg termini, comporta efectes com ara la pèrdua d'audició i la dificultat per memoritzar i per la parla. A més, també comporta efectes a curt termini com la quimioteràpia. En l'entrevista a una noia de disset anys que havia patit un tumor cerebral amb set, ens va confessar que degut a aquest tipus de tractament, la seva audició va disminuir considerablement.

Finalment, els efectes secundaris que acostuma a comportar la immunoteràpia són irritacions a la pell, febre, marejos, nàusees, dolor a les articulacions, fatiga, dificultats per respirar i una pressió arterial baixa o alta.

#### **6.6. NOVES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ**

Hi ha moltes línies d'investigació sobre el neuroblastoma. Ara bé, nosaltres explicarem una línia d'investigació que porten a terme diferents científics a Sant Joan de Déu.

En aquesta investigació s'utilitza un tipus específic de mosca, ja que és un ésser amb un genoma molt senzill. El que porten a terme és l'expressió o silenciament de gens del genoma de diferents mosques per tal de crear diferents tipus de neuroblastomes en elles. Posteriorment, aquestes mosques són col·locades en unes plaques especials on a cadascuna d'elles se'ls subministra una molècula (una droga) diferent.

A continuació, es selecciona a partir de l'experiment amb mosques, les drogues que han sigut més eficaces, aquestes drogues es subministren en varis ratolins de laboratori, ja que aquests tenen un genoma més complex, el qual té una similitud major amb el dels humans.

## MARC EXPERIMENTAL

### 7. PRÀCTICA AL LABORATORI

#### OBJECTIU:

- Analitzar i detectar la Malaltia Residual Mínima en pacients amb neuroblastoma i relacionar els resultats obtinguts amb l'evolució clínica del pacient.

#### HIPÒTESI:

Potser mitjançant l'anàlisi de la Malaltia Residual Mínima podem obtenir l'expressió del gen TH i com a conseqüència sabrem que el pacient presenta cèl·lules malignes al seu moll de l'os.

#### VARIABLE INDEPENDENT:

Les mostres dels diferents pacients.

#### VARIABLE DEPENDENT:

L'expressió, o no, del gen Tirosina Hidroxilasa en les cèl·lules del moll de l'os dels pacients.

#### 7.1. INTRODUCCIÓ TEÒRICA

La realització de la nostra part pràctica la vàrem portar a terme als laboratoris de l'Edifici Docent de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona on hi vam investigar quatre dies, els quals van ser el 7 de juliol, el 3 i 27 de setembre i el 25 de novembre.

UTILITZACIÓ DE LA MALALTIA RESIDUAL MÍNIMA EN EL SEGUIMENT DEL PACIENT POST-TRACTAMENT, EN EL DIAGNÒSTIC I DURANT EL TRACTAMENT:

Una vegada el pacient ha superat exitosament el neuroblastoma s'ha de sotmetre a un seguiment de l'evolució de la malaltia. Cada determinat temps, l'infant ha d'assistir a diverses revisions control. Normalment, al principi els pacients reben revisions cada 3



mesos, més endavant cada 6 mesos, després cada 12 mesos fins que finalment deixen de fer-se'n.

En primer lloc, el nen és atès a l'Hospital de dia "ATE"<sup>46</sup>, on se li realitza una exploració física. Aquesta consisteix principalment en la palpació del ventre del pacient per tal de comprovar l'absència de qualsevol anomalia.

Per tal d'assegurar la carència de cèl·lules malignes i per tant, d'un possible tumor, es porta a terme el diagnòstic per la imatge, és a dir, una ressonància magnètica.

Un cop realitzada aquesta prova i en veure que no hi ha present cap irregularitat, es continua amb una tercera prova de pronòstic més específica que les anteriors, l'analítica. Aquesta consisteix en l'extracció d'una certa quantitat de sang del pacient la qual serà analitzada als laboratoris. En el cas que aquesta analítica no mostri cap signe d'una possible reparició cancerígena es realitza l'estudi de la malaltia residual mínima.

L'estudi de la malaltia residual mínima, en diferents neoplàsies infantils, ha adquirit en els últims anys una importància transcendental en la detecció i seguiment dels pacients amb major possibilitat de recaiguda i, com a conseqüència, un mal pronòstic a llarg termini. Actualment, les estratègies terapèutiques utilitzades en el tractament de leucèmies i limfomes, principalment, aconseguen una elevada taxa de reemissions completes definides per l'absència de cèl·lules tumorals detectades mitjançant les tècniques citomorfològiques<sup>47</sup>, les quals tenen un límit de detecció del 5%. Tot i això, molts pacients poden recaure en la seva malaltia a causa de l'existència d'un petit nombre de cèl·lules malignes que no són detectades mitjançant la metodologia convencional i, per tant, requereixen la utilització de tècniques de la biologia molecular, d'això se'n denomina malaltia residual mínima.

---

<sup>46</sup> Àrea de Tractaments Especials

<sup>47</sup> Totes les proves que tenen la capacitat de detectar la malaltia excepte a nivell molecular. Aquestes proves són la RM, TC, anàlisis...

### 7.2.1. GENS L'EXPRESSIÓ DELS QUALS S'HA UTILITZAT PER A DETECTAR LA MALALTIA RESIDUAL MÍNIMA (MRD)

#### 7.2.1.1. TH

Aproximadament entre un 95-98% dels tumors de neuroblastoma expressen catecolamines, i en conseqüència el primer enzim de la síntesi d'aquestes mateixes, la tirosina hidroxilasa. Aquesta és una de les dianes més explotades en l'estudi de la MRD del neuroblastoma.

A partir de l'any 1994, es va considerar l'expressió del gen TH, com a marcador de la malaltia residual mínima en el neuroblastoma.

El gen TH, codifica la tirosina hidroxilasa en els humans. La tirosina hidroxilasa és un enzim responsable de la transformació de la tirosina (un dels 20 aminoàcids) a dihidroxifenilalanina o L-Dopa (substància que permet la producció de dopamina). Aquest enzim juga un paper fonamental en el metabolisme de la L-tirosina i en la biosíntesi de catecolamines, molècules que actuen com hormones o neurotransmissors i són secretades per la medul·la de la glàndula suprarenal. Entre les catecolamines trobem per exemple l'adrenalina i la dopamina.

El gen TH està format per catorze exons<sup>48</sup> separats per tretze introns<sup>49</sup>. Es localitza en el sistema nerviós central, les neurones simpàtiques perifèriques i la medul·la suprarenal.

Quan hi ha mutacions en el gen TH i com a conseqüència a la síntesi de l'enzim tirosina hidroxilasa, aquesta redueix la seva activitat i com a resultat, l'organisme produeix menys catecolamines les quals són necessàries per la funció normal del sistema nerviós, el control cerebral i el comportament emocional.

---

<sup>48</sup> Segments d'ADN codificants d'un gen que contenen informació i no són eliminats en la maduració del RNA missatger.

<sup>49</sup> Regió del DNA codificant d'un gen però que no s'arriba expressar, és a dir, la seva seqüència no s'utilitza quan se sintetitza la corresponent proteïna.

L'absència de l'exó 3 donaria lloc a la codificació d'una proteïna amb absència dels 74 aminoàcids codificats per l'exó 3. Aquest ens permetria veure la mutació del gen i, per tant adonar-nos de la presència de cèl·lules malignes.

#### 7.2.1.2. GD<sub>2</sub>SINTASA

Un altre marcador àmpliament estudiat és la GD<sub>2</sub>Sintasa, aquest enzim és el responsable de sintetitzar el gangliòsid GD2, molt utilitzat per la detecció de la Malaltia Residual Mínima en neuroblastomes. El gangliòsid GD2 es tracta d'un glicoesfingolípide de les membranes cel·lulars, un tipus d'antigen<sup>50</sup> que es detecta en la majoria de neuroblastomes. El GD2 també s'expressa en altres tipus de càncers com els melanomes, els gliomes, els rhabdomiosarcomes<sup>51</sup> i els osteosarcomes<sup>52</sup>. L'enzim GD2 sintasa s'expressa de forma homogènia en tumors de neuroblastoma de tots els estadis. La seva densitat en cèl·lules d'aquest tumor és realment alta, aproximadament d'entre 5-10·10<sup>6</sup> molècules per a cada cèl·lula.

Es detecta TH i GD<sub>2</sub>sintasa en cèl·lules del moll d'os. Les mostres de moll d'os es realitzen de forma quirúrgica i impliquen l'anestèsia general del pacient. Aquest procediment quirúrgic s'anomena punció de moll de l'os.

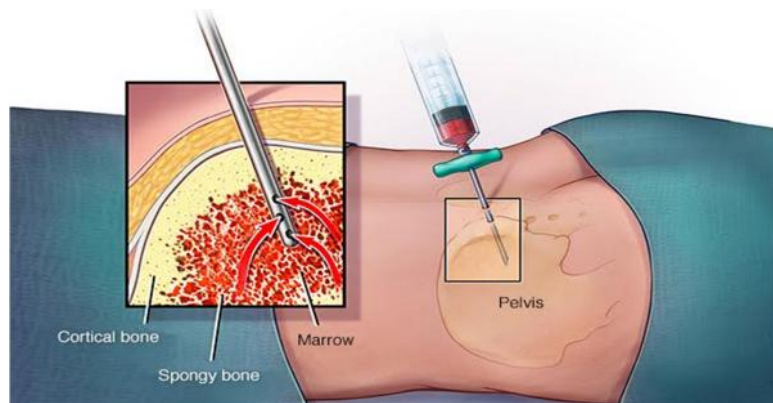


Figura (22): Representació gràfica del procés quirúrgic de la punció del moll

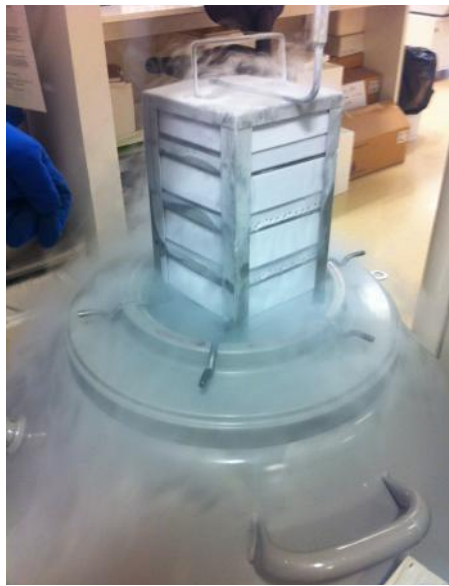
<sup>50</sup> És una proteïna que desencadena a la formació d'anticossos i pot provocar la resposta immunitària. Es troba situada a la superfície de les membranes cel·lulars.

<sup>51</sup> Càncer en el teixit muscular.

<sup>52</sup> Càncer ossi

Tal i com podem observar a la imatge anterior, apreciem que mitjançant la utilització d'una determinada agulla, s'obté el moll de l'os, generalment de la zona de la pelvis.

Les mostres de moll d'os són recollides almenys de dues puncions diferents i han de tenir un volum total mínim de 1mL. El moll d'os obtingut és immediatament congelat a la temperatura de -196°C fins el moment en el qual s'analitza. Aquestes temperatures s'aconsegueixen gràcies als tancs que contenen nitrogen líquid.



*Figura (23): Dipòsit de nitrogen líquid*

Es recullen també com a controls mostres de moll d'os de pacients amb patologies tumorals diferents del neuroblastoma.

Aquestes mostres són analitzades al laboratori de l'hospital, el qual es troba a l'Edifici Docent. Per tal d'examinar aquestes mostres es realitzen una sèrie de tècniques que ens permeten detectar l'expressió dels gens TH i GD2 sintasa, explicats anteriorment.

La mesura de la MRD es podria utilitzar també en el diagnòstic i/o durant el tractament en un pacient de neuroblastoma.

Aquest estudi d'extensió permet diagnosticar si una malaltia és metastàtica, o no. En el cas del neuroblastoma, també s'aplicaria l'estudi de l'expressió dels gens TH i GD2 sintasa els quals ens donarien la possibilitat d'una millor orientació en el pronòstic per tant, de malaltia localitzada o bé disseminada.

Finalment una altra aplicació de l'MRD és la que es fa durant el tractament del pacient per conèixer-ne l'evolució. Quan aquest és tractat mitjançant quimioteràpia, radioteràpia o immunoteràpia, paral·lelament es realitzen proves d'imatge i també l'estudi de la MRD. Amb aquestes tècniques podem determinar l'abast de la malaltia, i per tant, si la mida del tumor està disminuint, o no. Així doncs, comprovem l'efectivitat del tractament que rep el pacient.

## 7.2. MATERIAL I MÈTODES

MATERIAL	PRODUCTES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eppendorf</li> <li>- Centrifugadora</li> <li>- Espectròmetre</li> <li>- Congelador</li> <li>- Pipeta</li> <li>- PCR</li> <li>- Transil·luminador</li> <li>- Guants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solució desnaturalitzadora (Guanidi 4M i <math>\beta</math>-mercaptoetanol 0,1M)</li> <li>- Solució de fenol i cloroform (proporció 49:1)</li> <li>- Isopropanol fred</li> <li>- H<sub>2</sub>O-DEPC</li> <li>- DNAases</li> <li>- Inhibidors de ribonucleases</li> <li>- Solució <i>SuperScript One-Step RT-PCR System</i> (enzim transcriptasa reversa i Taq polimerasa)</li> <li>- Nucleòtids</li> <li>- Magnesi</li> <li>- <i>Primers</i></li> <li>- Aigua</li> <li>- Gel d'agarosa</li> </ul>

### ESTUDI DE LA MALATIA RESIDUAL MÍNIMA EN EL LABORATORI

Al laboratori arriben mostres d'aproximadament 5mL de moll de l'os en tubs d'EDTA<sup>53</sup> que en permeten la seva conservació durant la recollida i el trasllat.

Immediatament atesa la necessitat de conèixer la situació del pacient quan abans millor, es processen les mostres per tal d'extreure'n l'RNA.

Actualment s'utilitzen kits especials que permeten obtenir el DNA amb certa celeritat però nosaltres vam conèixer un mètode que s'ha estat utilitzant durant els darrers anys descrit per Chomczynski i Sacchi el 1987.

<sup>53</sup> àcid etilendiamintetraacètic: àcid que es troba en estat sòlid, és incolor i soluble en aigua.

### 7.2.1. EXTRACCIÓ DE RNA TOTAL SEGONS LA TÈCNICA DE CHOMCZINSKI I SACCHI

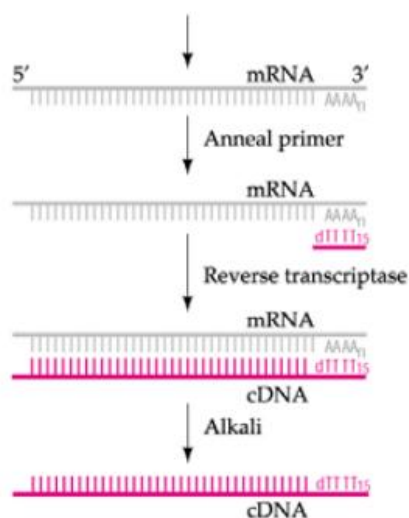
En primer lloc s'afegeix directament una solució desnaturalitzadora que inclou Guanidi 4M i  $\beta$ -mercaptoetanol 0,1M com a elements principals i que permet la destrucció de les membranes cel·lulars. Posteriorment afegim una solució de fenol i cloroform en proporcions determinades 49:1 (49cc per 1cc de l'altre), aquesta solució provoca la hidrolització de les membranes nuclears. Després de centrifugar durant 5 minuts a una velocitat molt elevada, obtenim un eppendorf on els àcids nucleics (RNA i DNA) que reben el nom de *pellet* es queden a la part inferior i el sobrenedant queda situat a la part superior i més endavant és decantat. Per tant en aquest moment només queden presents en l'eppendorf els àcids nucleics en estat sòlid.

A continuació s'afegeix isopropanol fred per precipitar l'RNA (que es resuspèn en H<sub>2</sub>O-DEPC). Posteriorment, després de l'extracció es mesura la concentració de RNA per espectrofotometria i es guarda congelat a -80°C.

L'espectrofotometria consisteix en mesurar el volum necessari per cada 1 $\mu$ g de RNA total que conté la solució.

Les mostres es tracten amb DNAases, enzims que hidrolitzen el DNA ja que es tracta d'una molècula que no ens interessa pel nostre experiment atès que aquesta podria donar un fals positiu en els resultats de l'experiència. A més, també afegim inhibidors de ribonucleases els quals inhibeixen les RNAases (formen part de les impureses) que provocarien la hidròlisi de l'RNA i per tant, el fracàs de l'experiment. Així mateix, aquest procés es realitza per assegurar la qualitat de l'RNA.

La transcripció inversa (RT-PCR) és una tècnica que permet sintetitzar DNA complementari (cDNA) a partir de molècules de RNA utilitzant l'enzim transcriptasa inversa. El cDNA obtingut és la cadena complementaria de la cadena inicial de RNA.



Esquema (25): representació del procés de la transcripció inversa

Per la reacció RT-PCR es parteix d'1µg de RNA total i s'utilitza la *solució SuperScript One-Step RT-PCR System* que conté tant l'enzim transcriptasa reversa com la Taq<sup>54</sup> DNA polimerasa. A més a més fins a un volum final de 50µL s'hi afegeixen dNTP (nucleòtids), 1,2mM de Magnesi -necessari per la reacció- i 10 micromols de cada *primer*<sup>55</sup> escollit per tal de detectar l'expressió de TH.

La transcripció inversa i la PCR es porten a terme de manera simultània per aquest motiu és necessari la utilització de la *solució SuperScript One-Step RT-PCR System* ja que conté l'enzim transcriptasa reversa que porta a terme la retrotranscripció o la transcripció inversa i la DNA polimerasa que permet l'execució de la PCR.

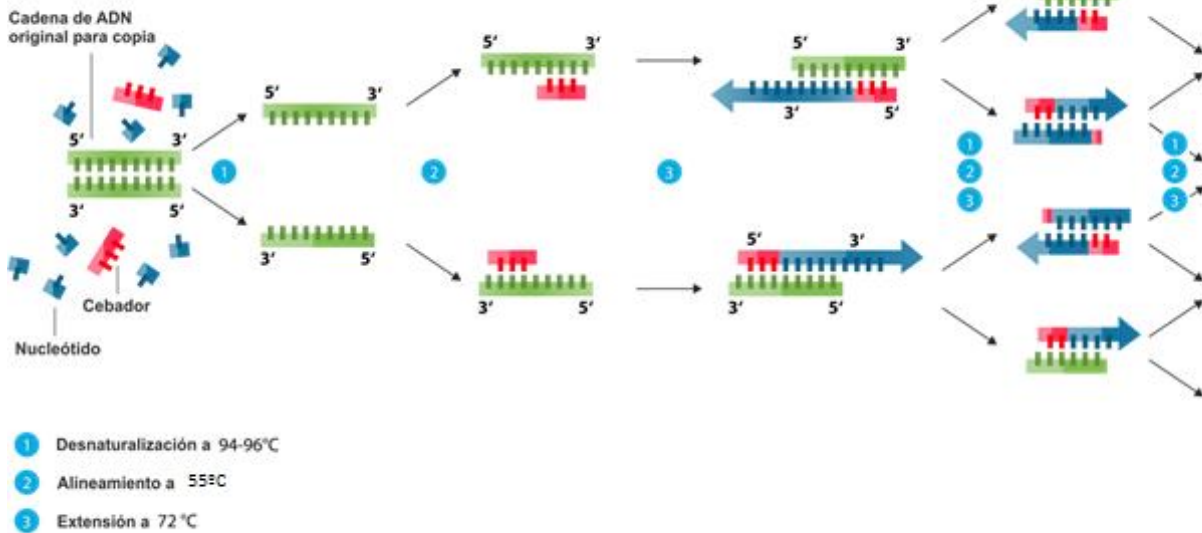
Per tal de poder portar a terme el procés de la PCR, és necessari l'obtenció del DNA complementari a l'RNA de la mostra ja que aquest procés només es realitza amb DNA.

<sup>54</sup> és una polimerasa d'ADN utilitzada en la PCR per comprovar la presència o absència d'un gen o seqüència d'ADN, amplificant un fragment d'ADN

<sup>55</sup> Un *primer* o en català un encebador, és una cadena d'àcids nucleics que serveix com a punt d'inici per a la replicació del DNA. És imprescindible ja que els enzims que catalitzen la replicació, les DNA polimerases només poden afegir nucleòtids nous a una cadena ja existent d'ADN.

El procés de la PCR consisteix en una reacció en cadena del DNA polimerasa que pretén amplificar el gen TH. La PCR que vam experimentar, constava de 35 cicles de desnaturalització. Cada cicle està dividit en tres parts.

### Reacció en cadena de la polimerasa (RCP)



Esquema (26): representació del procés de la PCR

Primerament, la màquina (PCR) arriba a una temperatura de 94°C durant 15 segons per tal de desnaturalitzar la molècula de DNA complementària. A continuació, la temperatura disminueix fins els 55°C i s'hi manté 30 segons. Durant aquest període de temps, els *primers* escollits s'uniran al lloc determinat (anteriorment i posteriorment al gen que ens interessa, en el nostre cas el TH). Aquest procés és anomenat *annealing*. Finalment, l'última etapa es realitza a la temperatura de 72°C durant 30 segons. En aquesta és quan es produeix l'extensió, és a dir, la replicació ja que la DNA polimerasa, la qual replica en direcció 5'-3', unirà els nucleòtids trifosfats amb el seu complementari de la cadena determinada anteriorment. Un cop arribada a la temperatura de 72°C, aquesta es manté durant 5 minuts més. Aquest cicle descrit anteriorment, és repetit 34 vegades més.

Com a control negatiu per la tècnica de la PCR vam utilitzar una solució mostra que no contenia RNA (és a dir només contenia aigua), per tant, els resultats d'aquestes havien

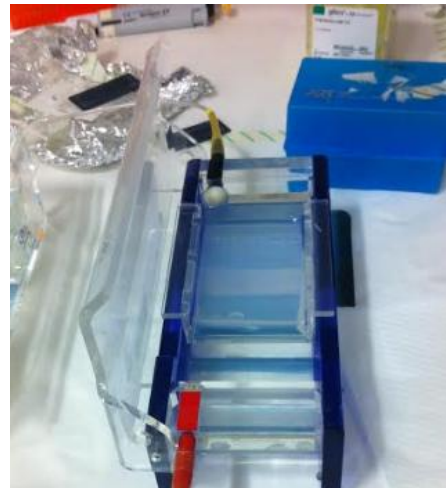


de donar negatius, en cas contrari, hauria significat que algun altre factor hauria influït en l'obtenció de resultats falsos.

Una vegada obtinguts els productes de la RT-PCR, aquests es sotmeten a un procés de electroforesi en gels d'agarosa al 2% i, després, són visualitzats amb el transil·luminador, el qual ens determinarà l'expressió o no de la proteïna.

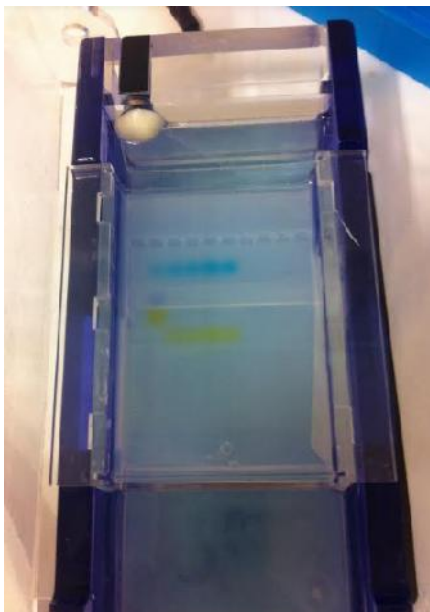
La preparació del gel d'agarosa no la vàrem poder realitzar ja que consta de productes molt carcinogènics i tòxics. Tot i així, vam poder observar com un investigador portava a terme el principi del procediment.

El gel d'agarosa és un polímer de consistència sòlida, però gelatinosa que en un dels seus extrems conté una sèrie de petits orificis alineats on mitjançant una pipeta vam introduir uns microlitres de la solució obtinguda després de la RT-PCR. Aquesta, va estar sotmesa prèviament a una tinció amb bromur d'etidi cosa que permetia la seva observació posterior. En aquest gel d'agarosa li vam aplicar una diferència de potencial (de negatiu a positiu) cosa que permetia que la substància introduïda a les cavitats es desplaçés segons el seu pes molecular ja que té una càrrega negativa i per tant és capaç de desplaçar-se.



*Imatge (27): Gel d'agarosa el qual se li aplica una diferència de potencial*

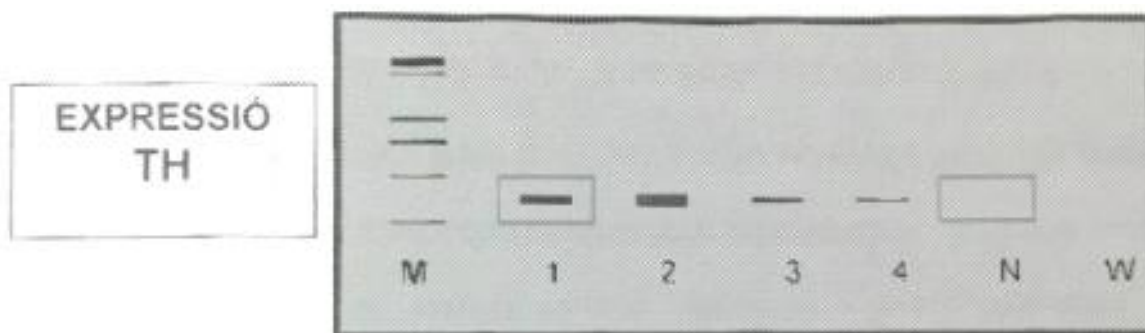
És important destacar que totes les mostres processades es poden mesurar en un gel d'agarosa que permet determinar-ne únicament la positivitat o negativitat de l'expressió (mesura qualitativa), però actualment la mesura es fa quantitativament en aparells de mesura especials i això permet determinar no només la positivitat sinó també, en el cas de ser positiva, la major o menor expressió.



Un cop finalitzat el procés anterior, vam col·locar el gel d'agarosa en un transil·luminador, el qual ens va permetre obtenir els resultats.

*Imatge (28): Visualització de la mostra aplicada al gel d'agarosa*

### 7.3. RESULTATS I DISCUSSIÓ



*Figura (29): Resultats que representen les mostres del gel d'agarosa*

Tal i com podem veure als resultats anteriors, comprovem la positivitats de la tirosina hidroxilasa, és a dir, que els pacients analitzats tenen el gen TH expressat. Això ho observem a l'esquema anterior, on la M correspon a les diferents Masses Moleculars i la N representa el grup control on, per tant, la banda corresponent a la tirosina hidroxilasa ha de ser negativa. Aquest grup control o bé es fa injectant només aigua o injectant qualsevol solució sense RNA. Pel contrari, els números 1, 2, 3 i 4, representen les mostres de diferents pacients que vam utilitzar.

Com que es tracta d'una prova qualitativa, direm que la primera banda començant per la part inferior de la M, representa aproximadament una massa molecular coneguda

de 100g/mol i, la segona, una de 200g/mol. A part, també sabem que la massa molecular de la tirosina és de 181,21g/mol i, per tant, amb aquestes dades, comprovem que la situació en l'esquema anterior de la tirosina és correcte.

Com a curiositat, l'amplada de les bandes correspon en la quantitat de gen expressat, és a dir, si la banda és més gruixuda, correspondrà a una major quantitat de tirosina hidroxilasa i, per tant, el pacient està en una situació més greu que no pas aquell que tingui una banda més prima.

Un cop obtinguts aquests resultats, veiem que tots els pacients anteriors que tenen el gen TH expressat i que, per tant, sintetitzen la proteïna tirosina hidroxilasa en les cèl·lules de moll d'os (ens les persones sanes no s'expressa aquest gen en aquest tipus de cèl·lules), significarà que per tant es produirà la síntesi de catecolamines, la qual serà el primer indicatiu de l'existència de cèl·lules neuroblàstiques.

#### **7.4. CONCLUSIONS**

- En la nostra part pràctica vàrem realitzar l'estudi de la Malaltia Residual Mínima examinant l'expressió o no del gen TH. Vam realitzar-ho només amb aquest tipus de gen ja que es tracta del més comunament utilitzat en comparació amb el gen GD2Sintasa. A més, vàrem estudiar el gen TH ja que era aquest l'emprat al laboratori de l'Hospital Universitari Sant Joan de Déu, on vam portar a terme la nostra part experimental.
- El nostre estudi de la Malaltia Residual Mínima (MRD), el qual tenia com a principal finalitat analitzar els pacients un cop havien superat el neuroblastoma, ens va servir per comprovar si el tractament contra aquest determinat càncer havia estat efectiu o no, ja que si hi havia presència de cèl·lules malignes, significava que el tractament no havia estat efectiu i que per tant, aquest pacient continuava tenint la malaltia.
- A més, realitzant l'estudi de la MRD, hem pogut observar que aquest permet crear un tractament més personalitzat i, per tant, més efectiu per a cada pacient.

## 8. CONCLUSIONS

Les conclusions que figuren a continuació són el resultat de tot l'aprenentatge realitzat durant la redacció del marc teòric del treball com de la part experimental d'aquest.

- El càncer és un conjunt de malalties que provoquen la proliferació descontrolada i accelerada de les cèl·lules que han estat mutades.
- Les cèl·lules del nostre cos contenen la informació genètica necessària (DNA) pel funcionament correcte de l'organisme, per tant, si aquestes tenen un funcionament adequat, seguiran el cicle cel·lular. Ara bé, quan ens trobem en cèl·lules mutades (DNA mutat), aquestes poden desencadenar a una multiplicació descontrolada de cèl·lules malignes innecessàries que poden arribar a donar lloc a diferents tumors.
- El càncer infantil o també anomenat càncer del desenvolupament, a diferència del càncer en els adults, no té causes clares per la seva aparició. En l'edat adulta, factors com són l'estil de vida o l'envelliment o hàbits perjudicials per la salut com fumar, representen causes clares pel desenvolupament del càncer. No obstant, aquestes circumstàncies no es poden aplicar en els infants.
- El tumor sòlid extra cranial més freqüent en la primera infància (s'acostuma a donar per sota l'any d'edat), el neuroblastoma. És un tumor que deriva de les cèl·lules primitives del sistema nerviós simpàtic. Les causes per les quals es dona aquest tipus de tumor, en l'actualitat encara són poc clares.
- Tot i així, s'ha observat que el tumor deriva d'un tipus de cèl·lules nervioses immadures anomenades neuroblasts que creixen de forma anormal durant el desenvolupament del fetus a causa d'una mutació genètica.
- Habitualment, el neuroblastoma s'acostuma a originar a les glàndules suprarenals, les quals estan situades sobre els ronyons, encara que també pot presentar-se en altres zones com l'abdomen o el tòrax.
- Durant el diagnòstic del neuroblastoma, aquest pot ser confós fàcilment amb l'anomenat tumor de Wilms, és per aquest motiu que els grans hospitals com és el cas de l'Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona realitza l'estudi de la malaltia residual mínima (MRD).

- La malaltia residual mínima consisteix, doncs, en la realització d'una anàlisi molecular més específica quan a través de les proves citomorfològiques (ressonància magnètica, tomografia computada, biòpsia...) no es detecta cap anormalitat en les cèl·lules. En el cas que es produeixi l'anterior situació i per tal d'assegurar la inexistència de cèl·lules tumorals, el pacient es sotmet en aquest estudi.
- L'expressió del gen TH (quan aquest s'expressa és un clar indicador de la presència de cèl·lules neuroblàstiques) i com a conseqüència determinar la positivitat o negativitat de la presència de cèl·lules malignes en els pacients analitzats.
- Els resultats de la nostra experiència van donar positius en l'expressió del gen TH en els quatre pacients. Per tant, vam interpretar que tots quatre presentaven cèl·lules malignes al moll de l'os (lloc del qual es fa la punció) i com a conseqüència patien el neuroblastoma.
- Aquesta anàlisi, doncs, ens permet crear un tractament més personalitzat a cada pacient segons la agressivitat del seu tumor, cosa que provoca una millora molt significativa en l'evolució del tractament.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- American Society of Clinical Oncology [en línia]. *Qué es la Quimioterapia* . Data d'actualització: setembre , 2016. [Data d'accés: 18 juliol 2016]. Disponible a <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>
  
- Blanco, Ignacio. *Biología Molecular del Cáncer y Nuevas Dianas Terapéuticas. Immunoterapia*. Institut Català d'Oncologia. Hospitalet de Llobregat, 2015. [Data d'accés: 30 octubre 2016]. També disponible a <http://www.informatica.uned.es/cisiad/dvd-2013/m12-biologia/inmunoterapia1.pdf>
  
- Bonilla, Lara. *Imunoteràpia per tractar el càncer* [en línia] .Ara. 4 juny, 2013. [Data d'accés: 30 octubre 2016]. Disponible a [http://www.ara.cat/dossier/Immunoterapia-tractar-cancer\\_0\\_931706934.html](http://www.ara.cat/dossier/Immunoterapia-tractar-cancer_0_931706934.html)
  
- Brodeur, Garrett M.; Sawada, Tadashi; Tsuchida, Yoshiaki; Voute, P.A. *Neuroblastoma*. 2<sup>a</sup> ed. Amsterdam, Països Baixos: Elsevier Science B.V., 2000.
  
- Castel, Victoria; Cañete, Adela; Noguera, Rosa; Navarro, Samuel i Oltra, Silvestre. *Neuroblastoma*. Revista Elsevier España . Clinical and Translational Oncology ,vol.7, n.3, abril 2005, p. 133-45. [Data d'accés: 7 setembre 2016]. També accessible a <http://www.elsevier.es/es-revista-clinical-translational-oncology-57-articulo-neuroblastoma-13074264>
  
- Dana-Farber Cancer Institute and Boston's Children Hospital. *Neuroblastoma Treatment Program* [en línia]. Boston, USA. Data d'actualització: 2016. Data d'accés: 4 setembre 2016]. Disponible a <http://www.danafarberbostonchildrens.org/centers-and-programs/solid-tumors-center/programs/neuroblastoma-program.aspx>
  
- Dana-Farber Cancer Institute. *What is neuroblastoma?*. [en línia]. Boston, USA. Data d'actualització: 23 agost 2016. [Data d'accés: 3 setembre 2016]. Disponible a <http://blog.dana-farber.org/insight/2016/08/what-is-neuroblastoma/>
  
- Eidon: Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud [en línia]. *Epigenética*. Madrid. n.36 gener-abril 2012. [Data d'accés: 20 juliol 2016]. Disponible a <http://www.revistaeidon.es/archivo/crisis-y-salud/investigacion-y-ciencia/117910-epigenetica>

- Farreras,P: Rozman, C. *Medicina Interna*. XVII Edición. Volumen II. Barcelona: Elsevier. 2012
- Generalitat de Catalunya [en línia] Radioteràpia. Data d'actualització: març , 2010. [Data d'accés: 26 juliol 2016]. Disponible a <http://cancer.gencat.cat/ca/ciudadans/tractaments/radioterapia/>
- Genetic Science Learning Center. *Epigenetics*. [en línia]. Data d'actualització: desembre , 2016. [Data d'accés: 20 juliol 2016]. Disponible a <http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/>
- González M, García-Sanz, R, Chillón, M.C., Marín, L, CorraL, R., Alonso-Sarasquete, M.E., Alcoceba, M., Balanzategul, A., Vidriales, M.B., San Miguel.J.F. *Utilidad en la práctica clínica de la detección de la enfermedad mínima residual*. Revista Haematologica/edición española 2011; 96 (Extra 1). ISSN 1592-8721. [Data d'accés: 15 octubre 2016]. També accessible a URL [http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/comunicaciones\\_cientificas/2011/Utilidad-practica-clinica-deteccion-enfermedad-minima-residual.pdf](http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/comunicaciones_cientificas/2011/Utilidad-practica-clinica-deteccion-enfermedad-minima-residual.pdf)
- Instituto Nacional del Càncer (de los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU) [en línia] *Quimioterapia*. Data d'actualització: abril, 2015. [Data d'accés: 3 agost 2016]. Disponible a <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
- Instituto Nacional del Càncer (de los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU). [en línia] *Efectos Secundarios*. Data d'actualització: abril, 2015. [Data d'accés: 31 agost 2016]. Disponible a <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
- López Almaraz, R., Raya Sánchez, J.M., Martínez Pineda, B., Cabrera Rodríguez,R., Rodríguez Luis, R. . *Estudio de la enfermedad mínima residual en el cáncer infantil*. Servicio de Pediatría (Unidad de Oncohematología Pediátrica) y Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife). Noviembre de 2004. [Data d'accés: 16 octubre 2106]. També accessible a <http://scielo.isciii.es/pdf/onco/v27n10/01.pdf>

- National Cancer Institute. *What Is Cancer?* [en línia]. USA. Data d'actualització: 9 febrer, 2015. [Data d'accés: 3 juliol, 2016]. Disponible a <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- NIH U.S.National Library of Medicine. *How do cells divide?* [en línia] . USA. Data d'actualització: desembre , 2016. [Data d'accés: 7 juliol 2016]. Disponible a <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/howgeneswork/cellsdivide>
- Parareda Sallés, Andreu. *Estudi de la malaltia residual mínima en el neuroblastoma*. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina. 2003.
- Pontificia Universidad Catolica Madre i Maestra *La Regulacion del Ciclo Celular, la Apoptosis y el Cáncer*. [en línia] Santo Domingo, Republica Dominicana. [Data d'accés: 2 setembre 2016]. Disponible a <http://www.pucmmsti.edu.do/websise/estudiante/materias/201120122/ST-BIO-112-T-003/04.%20Regulacion%20del%20ciclo%20celular%20Apoptosis%20Cancer%20%20.pdf>
- Quinteiro, Ana K. *Tejido nervioso*. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.. 2 juny , 2008 . També accessible a <http://mural.uv.es/aquinmos/>
- Senesciencia Revista. [en línia] *Epigenètica. Entrevista a Manel Esteller Barcelona* . . n.3 [ Data d'accés: 20 juliol 2016]. Disponible a <http://www.ub.edu/senesciencia/noticia/epigenetica/>
- The Hospital for Sick Children. *Childhood cancer: A rare and mysterious disease* [ en línia]. Canadà. Data d'actualització: 7 setembre,2012. [Data d'accés: 10 maig, 2016]. Disponible a <http://www.aboutkidshealth.ca/En/News/NewsAndFeatures/Pages/childhood-cancer-awareness.aspx>
- Zarranz, J.J. *Neurología*. Quinta Edición. Barcelona: Elsevier. 2013



**10. ANNEX**

**ÍNDEX ANNEX**

<b>1.</b>	<b>FASES DE LA MITOSI</b>	<b>66</b>
<b>2.</b>	<b>ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL</b>	<b>67</b>
2.1.	MENINGES	67
2.2.	ENCÈFAL	68
2.3.	MEDULLA ESPINAL	74
<b>2.</b>	<b>SISTEMA IMMUNITARI</b>	<b>75</b>
<b>3.</b>	<b>ÀCIDS NUCLEICS</b>	<b>76</b>
3.1.	DNA (ÀCID DESOXIRIBONUCLEIC)	77
3.2.	RNA (ÀCID RIBONUCLEIC)	79
<b>4.</b>	<b>REPLICACIÓ DEL DNA</b>	<b>80</b>
<b>5.</b>	<b>TRANSCRIPCIÓ</b>	<b>82</b>
<b>6.</b>	<b>NERVIS CRANIALS</b>	<b>84</b>
<b>7.</b>	<b>TRANSMISSIÓ DE L'IMPULS NERVIÓS</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>SÍMPTOMES ESPECÍFICS DE CADA REGIÓ D'ON ES LOCALITZA EL NEUROBLASTOMA</b>	<b>86</b>
<b>9.</b>	<b>TIPUS RADIOTERÀPIA</b>	<b>87</b>
<b>10.</b>	<b>L'HUMANITZACIÓ DE L'HOSPITAL: HOSPITAL AMIC I ALTRES ACTIVITATS PRÀCTIQUES DESENVOLUPADES A L'HOPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE DÉU</b>	<b>88</b>
10.1.	EDUCACIÓ SANITÀRIA	90
10.2.	ASSISTÈNCIA A UN SEMINARI D'APRENENTATGE BASAT EN PROBLEMES (ABP) EN UNA CLASSE DE 6è CURS DEL GRAU DE MEDICINA I CIRURGIA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA	91

## **1. FASES DE LA MITOSI**

**PROFASE:** És la primera fase de la mitosi i diem que comença en el moment on es comencen a visualitzar els cromosomes. (Els cromosomes s'han creat a partir de dues fibres de cromatina de 100 Å les quals s'han enrotllat sobre si mateixes formant dues fibres de cromatina de 300 Å, quan aquestes dues queden unides per l'altura del centròmer obtenim un cromosoma finalitzat ). Com a conseqüència de la condensació, desapareix el nuclèol degut a que l'ADN regulador de la transcripció es manté enrotllat en forma de cromosoma.

El diplosoma, format per dos centríols (cada centríol consta de nou microtúbuls) perpendiculars i els seus àsters, s'ha duplicat i és durant la profase quan aquests es van separant cap als dos pols. A partir del material pericentriolar es creen microtúbuls els quals formen les fibres d'àster. Aquestes fibres s'uneixen entre si formant les anomenades fibres polars (que formaran el fus mitòtic).

Finalment, al final de la profase, el nucli s'expandeix a causa de l'entrada d'aigua, aquest fet provoca una fragmentació de l'embolcall nuclear i la separació de la làmina fibrosa que provoca la dispersió del nucleoplasma en el citoplasma.

**METAFASE:** A l'inici d'aquesta fase, els dos diplosomes ja estan situats als extrems oposats de la cèl·lula, un a cada pol. Durant la metafase, apareix el fus mitòtic ja completament format. Els cromosomes es situen al pla equatorial on es troben a la meitat del fus mitòtic.

A cada cromàtide de cada cromosoma, es comença a formar el cinetocor, a l'altura del centròmer, des d'on sortiran els microtúbuls cinetocòrics. Aquests microtúbuls s'uniran al diplosoma corresponent, així comportant una orientació determinada de les cromàtides.

**ANAFASE:** Comença amb la separació de les dues cromàtides germanes que formen cada cromosoma així donant lloc a dos jocs de cromosomes idèntics. Els dos jocs queden totalment separats i ubicats en les diferents pols. Aquesta separació es dona gràcies a l'acció dels microtúbuls cinetocòrics els quals s'escurcen i per tant, arrosseguen les cromàtides cap al diplosoma determinat. Els lots es des-condensen i

formen masses on ja no es poden distingir els cromosomes, les cromàtides individualitzades. Seguidament, els cinetocors desapareixen. Mentrestant, paral·lelament a aquest procés, els microtúbuls dels fus mitòtic s'estiren així donant lloc a l'allargament de la cèl·lula per tal que més endavant sigui possible la formació de dues noves cèl·lules filles.

TELOFASE: La telofase comença quan les dues dotacions cromosòmiques s'han agrupat en dues masses situades als pols del fus mitòtic. Durant aquesta fase, el fus mitòtic és atacat per enzims el quals en provoquen la seva degradació. A més, es comença a formar l'embolcall nuclear de cada cèl·lula filla mitjançant els fragments de l'embolcall nuclear de la cèl·lula mare. Quan les dues dotacions cromosòmiques s'han unit completament en dues masses i s'han format les dues cobertes nuclears, seguidament es formen els dos nuclis fills. Per acabar, l'ADN es des-condensa fins arribar de nou a cromatina de 300 Å.

## **2. ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL**

### **2.1. MENINGES**

El SNC (encèfal i medul·la espinal) està rodejat per diverses capes de teixit conjuntiu anomenades meninges. Les tres meninges més importants són:

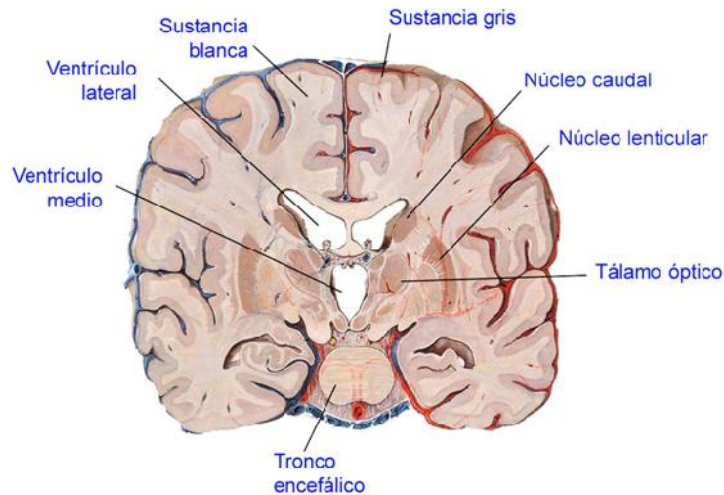
- ) **Duramadre**: És la capa més externa i la més forta. Formada per teixit conjuntiu irregular. Adherida a l'os. Presenta unes projeccions en forma de tabics que separen les zones de l'encèfal.
- ) **Aracnoides**: per sota la duramadre. Formada per teixit conjuntiu avascular ric en fibres de col·lagen i elàstiques que formen com una xarxa. Entre aquesta meninge i la duramadre es troba l'espai subdural.
- ) **Piamadre**: és una capa molt fina i transparent de teixit connectiu que està íntimament adherida al SNC al qual recobreix. Entre l'aracnoide i la piamadre hi ha l'espai subaracnoïdal, que conté LCR.

## 2.2. ENCÈFAL

L'encèfal consta de quatre parts: el cervell, el cerebel, el diencèfal, i el tronc de l'encèfal.

) **El Cervell:** forma la major part de l'encèfal . Es suporta en el diencèfal i el tronc de l'encèfal. Consta de l'escorça cerebral (capa superficial de substància gris), la substància blanca (sota l'escorça cerebral) i els nuclis estriats (situats dins la substància blanca). El cervell podem dir que és on es localitza “la intel·ligència” la qual ens permet parlar, escriure, llegir, calcular, recordar, planejar o fins i tot imaginar.

- **La superfície de l'escorça cerebral** està plena de plecs que reben el nom de circumvolucions. Les depressions més profundes entre els plecs s'anomenen cissures, mentre que les menys profundes s'anomenen solcs. La cissura més gran, anomenada fenedura Inter hemisfèrica, divideix el cervell en dos hemisferis cerebrals, dret i esquerra. Cada hemisferi cerebral es subdivideix en quatre lòbuls que s'anomenen segons els ossos que els envolten: frontal, parietal, temporal i occipital. El lòbul frontal està separat del lòbul parietal per una cissura anomenada Cissura Central o de Rolando. A la circumvolució situada immediatament per davant de la cissura de Rolando, hi ha les neurones de l'àrea motora. I la circumvolució de darrera de la cissura de Rolando hi ha les neurones somato-sensorials.
- **La substància blanca** són axons mielínics organitzats en fascicles, els quals transmeten impulsos entre circumvolucions d'un mateix hemisferi, entre els dos hemisferis (cos callós) i entre el cervell i altres parts de l'encèfal a la medul·la espinal o al revés.
- **Els nuclis estriats** són un conjunt de varis parells de nuclis, situats cada membre del parell en un hemisferi diferent. Participen en el control de la funció motora. Els nuclis estriats i el tàlem formen els ganglis basals: reben i envien impulsos a l'escorça cerebral, a l'hipotàlem i a alguns nuclis del tronc.



*Esquema de les diferents parts del cervell*

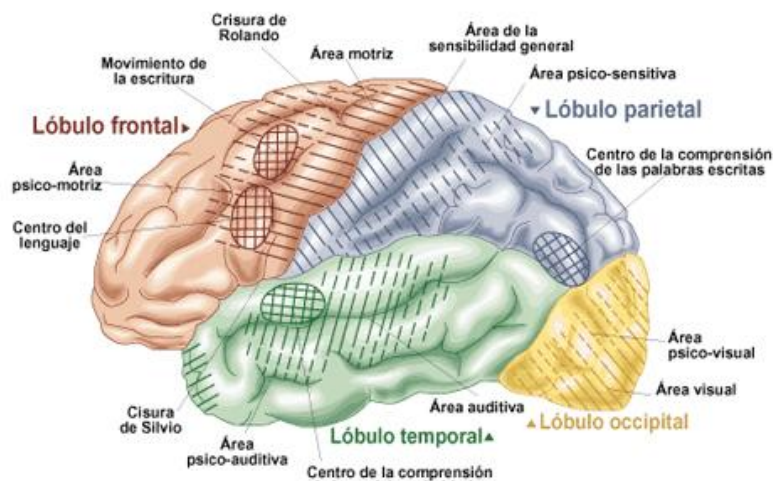
### **Àrees funcionals de l'escorça cerebral**

En general, l'escorça es divideix en tres grans tipus d'àrees funcionals: Àrees sensorials (reben i interpreten impulsos relacionats amb les sensacions); àrees motores (inicien moviments); i àrees d'associació (funcions d'integració més complexes com al memòria, emocions, etc..)

Àrees sensorials: situades a la part posterior de l'escorça cerebral, darrera la cissura central. Les àrees sensorials primàries tenen la connexió més directa amb els receptors sensorials perifèrics.

- a. Àrea somato-sensorial primària: localitzada a la circumvolució parietal, a sobre del parietal (darrera de la cissura central). Rep sensacions de receptors somàtics com el tacte, propioceptius (posició articular i muscular), dolor i temperatura. Cada punt de l'àrea capta sensacions d'una part específica del cos. Hi ha algunes parts corporals, per exemple, llavis, cara, llengua i polze, que estan representades per àrees més grans de l'escorça somato-sensorial, mentre que per exemple el tronc, té una representació molt menor. El tamany d'aquestes àrees es proporcional al nombre de receptors sensorials a la part corporal respectiva. La funció principal de l'àrea somato-sensorial és localitzar amb exactitud els punts del cos on s'originen les sensacions.
- b. Àrea visual: es localitza en el lòbul occipital i rep els impulsos que transmeten informació visual ( forma, color i moviment dels estímuls visuals).

- c. Àrea auditiva: es localitza al lòbul temporal i interpreta les característiques bàsiques dels sons, com ho són la tonalitat i el ritme.
- d. Àrea gustativa: es localitza a la base de la circumvolució parietal ascendent, per sobre la cissura de Silvio i rep els estímuls gustatius.
- e. Àrea olfactiva: es localitza a la cara medial del lòbul temporal i rep impulsos relacionats amb l'olfacte.

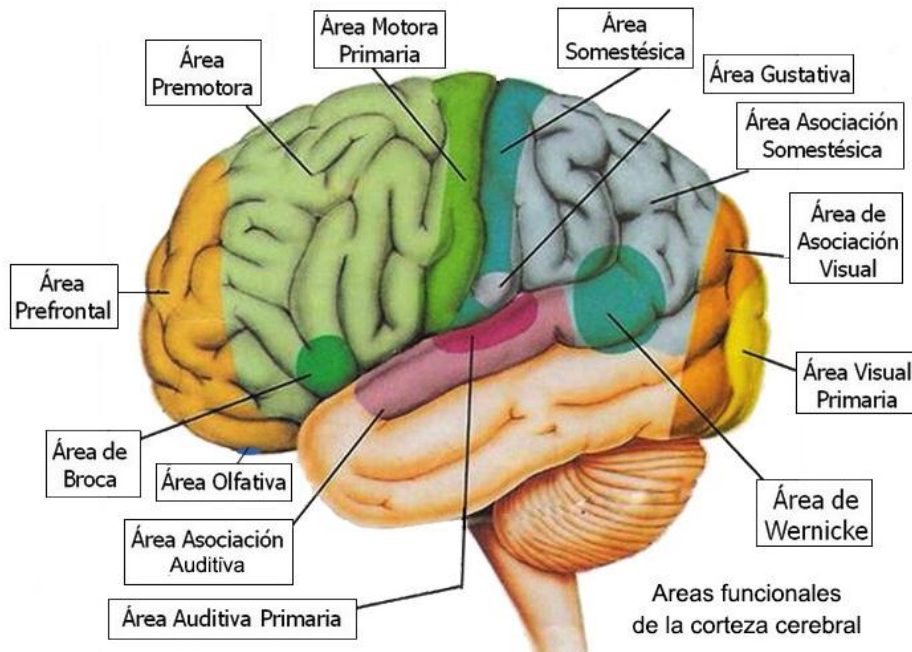


*Figura on es representen les diferents àrees funcionals de l'escorça cerebral*

Àrees motores: Situades a les regions anteriors dels hemisferis cerebrals. Les més importants són:

- a. Àrea motora primària: es localitza davant de la cissura central o de Rolando. Cada regió de l'àrea controla la contracció voluntària de músculs o grups musculars específics. Els músculs estan representats de manera desigual a l'àrea motora primària. La magnitud de la seva representació és proporcional al número d'unitats motores d'un múscul concret. Per exemple, els músculs del dit polze, de dits de la mà, llavis, llengua i cordes vocals, tenen una representació més gran que no la regió del tronc.
- b. Àrea de Broca: Es localitza en un dels lòbuls frontals (l'esquerra la majoria de les persones) per sobre la cissura de Silvio. Controla el moviment dels músculs necessaris per parlar i articular correctament els sons.

- c. Àrees d'associació: Són algunes àrees motores i sensorials a més, també ho són grans àrees de la cara lateral dels lòbuls occipital, parietal i temporal, així com al lòbul frontal, per davant de les àrees motores. Les àrees d'associació estan connectades entre elles mitjançant fascicles d'associació.



*Figura on es representen les diferent àrees motores de l'escorça cerebral*

## EL SISTEMA LÍMBIC

Es tracta d'un anell d'estructures que rodeja la part superior del tronc encefàlic i el cos callós a la vora interna del cervell i el sòl del diencèfal. La seva funció principal és el control de les emocions com el dolor, plaer, afecte o ira. Per això rep el nom "d'encèfal emocional"

## DOMINÀNCIA CEREBRAL

Encara que els hemisferis dret i esquerra són raonablement simètrics, hi ha diferències funcionals entre ells. Malgrat que comparteixen moltes funcions, també s'especialitzen en d'altres.

Així, hi ha una dominància de l'hemisferi esquerra en el llenguatge parlat i escrit, habilitats numèriques i científiques i el raonament. A la inversa, l'hemisferi dret és més

important en les habilitats musicals, la percepció de l'espai o el reconeixement del propi cos.

) **Cerebel:** es situa darrera i a sota del bulb raquidi i la protuberància, per tant, podem dir que té una posició postero-inferior. Se separa del cervell mitjançant la "tenda del cerebel o tentori" (una prolongació d'una meninge: la duramadre) que aguanta la part posterior del cervell. S'uneix al tronc de l'encèfal mitjançant tres parells de fibres. La funció principal del cerebel és coordinar els moviments. Avalua l'execució dels moviments que fan les àrees motores del cervell. Si l'execució del moviment no és suau, el cerebel ho detecta, envia impulsos de retroalimentació a les àrees motores, les quals corregeixen l'error i modifiquen els moviments. El cerebel, també regula la postura i l'equilibri de l'organisme.

) **Diencèfal:** es situa entre el tronc de l'encèfal i el cervell. Consta de dues parts principals: el tàlem i l'hipotàlem.

- **Tàlem:** format per dues masses simètriques de substància gris organitzades en diversos nuclis entre els quals s'hi troben fascicles de substància blanca. El tàlem és un espai molt important pels impulsos sensorials que arriben a l'escorça cerebral des de la medul·la, el tronc de l'encèfal, el cerebel i altres parts del cervell. El tàlem també juga un gran paper en la cognició, és a dir, en l'adquisició de coneixements així com també en la consciència i en el control de les emocions i també de la memòria. Finalment, el tàlem participa en el control de les accions motores voluntàries i també el despertar.

- **Hipotàlem:** Situat en un pla inferior respecta al tàlem. Consta de més de dotze nuclis amb diferents funcions.

Controla moltes activitats corporals i és un dels principals reguladors de l'homeòstasi. Les principals funcions de l'hipotàlem són:

- a. Regular el sistema nerviós autònom: controla i integra les activitats d'aquest SN i també regula la contracció del múscul llis, el cardíac així com les secrecions de moltes glàndules.



- b. Regula la hipòfisi: l'hipotàlem regula la secreció de les hormones de la hipòfisi anterior a través de les hormones reguladores hipotalàmiques. I, a través d'uns determinats axons arriben a la hipòfisi posterior.
- c. Regula les emocions i el comportament juntament amb el sistema límbic. És a dir, regula els comportaments relacionats amb la ira, l'agressivitat, el dolor, el plaer i l'excitació sexual.
- d. Regula la ingesta de begudes i aliments. És a dir, forma part del centre d'alimentació el qual controla la sensació de fam i de la sacietat; i també del centre de la set.
- e. Regula la temperatura corporal mitjançant mecanismes que afavoreixen la pèrdua o la retenció de calor a través d'estímuls.
- f. Regula els ritmes circadians i de l'estat de consciència, és a dir, regula el ritme del son i vigília, establint un ritme circadià diari.

) **Tronc de l'encèfal:** consta de tres parts: bulb raquidi, protuberància i mesencèfal. Del tronc de l'encèfal en surten 10 dels 12 parells cranials (nervis) que innerven estructures situades al crani.

- o **Bulb raquidi:** és la part de l'encèfal que s'uneix amb la medul·la espinal i forma la part inferior del tronc encefàlic. En el bulb hi trobem els fascicles (grups de nervis) ascendents o sensorials i els descendents o motors, els quals comuniquen la medul·la espinal amb la resta de l'encèfal. A més, també s'hi localitzen nombrosos nuclis o centres (masses de substància gris) que regulen diverses funcions vitals, com ho són la respiració, els batecs cardíacs i el diàmetre vascular. Altres centres regulen funcions no vitals com el vòmit, la tos, el singlot o la deglució.

- **Protuberància:** situada sobre el bulb raquidi, també està formada per nuclis i fascicles ascendents (sensorials) i descendents (motors). Conté fascicles que juntament amb el bulb regulen la respiració.
- **Mesencèfal:** té una extensió que va des de la protuberància fins al diencèfal. Com els dos anteriors, el bulb i la protuberància, també conté nuclis i fascicles. Entre els nuclis del mesencèfal trobem la substància negra i els nuclis vermells esquerre i dret els quals participen en la regulació de l'activitat muscular.

### 2.3. MEDUL·LA ESPINAL

Es localitza al conducte raquidi de la columna vertebral, el qual està format per la superposició de varis forats vertebrals, que junts, formen una sòlida cuirassa que protegeix i envolta la medul·la espinal.

La medul·la espinal té forma cilíndrica però aplanada per la seva cara anterior i s'estén des del bulb raquidi fins la vora superior de la segona vèrtebra lumbar. A la seva part inferior acaba en forma de con (con medul·lar), sota el qual hi ha la "cua de cavall" (arrels motores i sensibles lumbars i sacres).

Consta de 31 segments espinals de cada un dels quals en surten un parell de nervis espinals. Els nervis espinals o raquidis són la via de comunicació entre la medul·la espinal i la innervació (transmissió d'impulsos nerviosos) de regions específiques de l'organisme.

Cada nervi espinal es connecta amb un segment de la medul·la mitjançant dos feixos d'axons anomenats arrels. L'arrel dorsal (posterior), només té fibres sensorials i condueixen impulsos nerviosos de la perifèria cap al SNC. L'arrel ventral (anterior) té els axons de neurones motores, que condueixen impulsos del SNC als òrgans o cèl·lules efectores.

Com la resta del SNC la medul·la espinal està constituïda per substància gris, situada a la part central i substància blanca, situada a la part externa.

Al centre de la medul·la hi ha un canal o conducte amb líquid cefaloraquídi anomenat epèndim.

### **3. SISTEMA IMMUNITARI**

Per entendre el sistema immunitari prèviament s'ha de determinar el concepte d'immunitat. Aquesta consisteix en un conjunt complex de mecanismes pels quals l'organisme reconeix tots els seus tipus cel·lulars, rebutjant així aquells tipus cel·lulars desconeguts.

En el cas dels éssers humans les estructures encarregades de la defensa de l'organisme es troben disperses per tot el cos i s'anomenen Sistema Immunitari. És important destacar que hi ha dos tipus de immunitat: la innata i l'adaptativa.

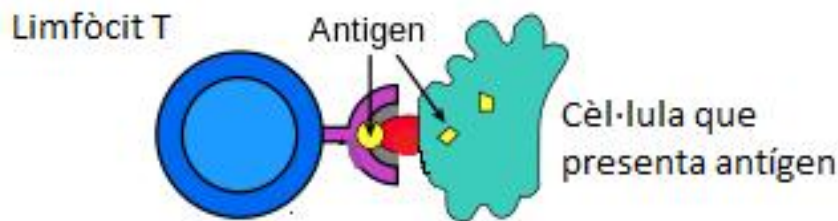
El sistema immunitari innat té com a funció principal impedir l'entrada dels agents infecciosos o bé destruir-los en les primeres fases de la invasió. És per això que per realitzar aquesta funció actuen uns determinats mecanismes com per exemple els cilis d'algunes cèl·lules epitelials i les secrecions (saliva i suc gàstric). Ara bé, si l'ésser invasor supera aquestes barreres, llavors intervenen els fagòcits (diversos tipus de glòbuls blancs com ara neutròfils o monòcits que actuen fagocitant els elements desconeguts) i un grup de proteïnes les quals destrueixen els gèrmens en el punt de penetració i provoquen una inflamació per activar l'acció defensiva i limitar la infecció en aquella zona. El que porten a terme els fagòcits i aquest grup de proteïnes és anomenat la resposta immunitària.

El sistema immunitari adquirit, en canvi, consisteix en un conjunt de mecanismes defensius que es desenvolupen per eliminar tots els agents que aconsegueixen superar la resposta innata. Les cèl·lules que formen part d'aquest sistema immunitari adquirit (glòbuls blancs) tenen memòria a llarg termini, la qual cosa significa que reconeixen l'antígen<sup>56</sup> (macromolècules que pertanyen a microorganismes patògens) i, per tant,

---

<sup>56</sup> Proteïnes que poden induir la formació d'anticossos i que per tant, ajuden a l'organisme a identificar cèl·lules anormals per tal d'estimular una resposta immunitària.

tenen la capacitat de desenvolupar limfòcits T<sup>57</sup> i anticossos específics per tal d'inhibir-lo.



*Figura on es representen el funcionament del sistema immunitari adquirit.*

#### 4. ÀCIDS NUCLEICS

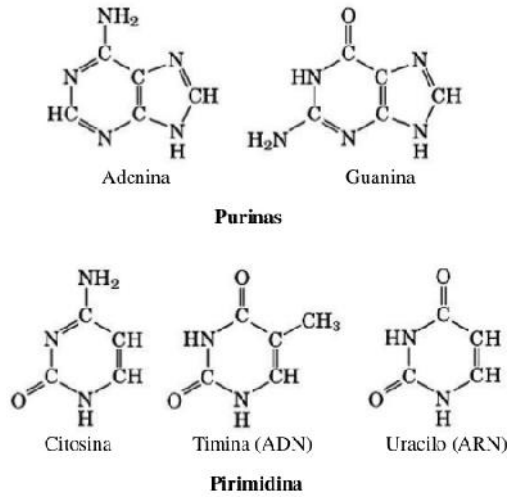
Els àcids nucleics (tant DNA com RNA) estan formats per nucleòtids, els quals cada un està format per una base nitrogenada, una pentosa i un àcid fosfòric.

Les bases nitrogenades, les quals són un dels principals components dels nucleòtids, poden distingir-se en:

- Bases Púriques: tenen dos anells (un pentàgon i un hexàgon) i es consideren púriques l'adenina (A), la qual en el carboni 6 té un grup amino, i la guanina (G), que en el carboni 6 té un oxigen i en el carboni 2 un grup amino.
- Bases Pirimídiques: aquestes només tenen un anell hexagonal i un grup NH en el carboni 1. Les bases pirimídiques són: Citosina (C), la qual en el carboni 4 conté un grup amino, Uracil (U), que en el carboni 4 té un oxigen i en el 5 un hidrogen, i la Timina (T), la qual conté un oxigen en el carboni 4 i un metil en el carboni 5.

---

<sup>57</sup> Tipus de limfòcits que s'originen en la medul·la òssia i que tenen com a principal funció destruir les cèl·lules tumorals.



Esquema on es representen les estructures de les diferents bases nitrogenades

Un altre component dels nucleòtids, tal i com hem explicat anteriorment, són les pentoses. Hi ha dos tipus de pentoses ja que per una banda hi ha la ribosa (o aldopentosa) i per l'altre, la desoxiribosa la qual a diferència de la ribosa, en el carboni 2 no té un oxigen.

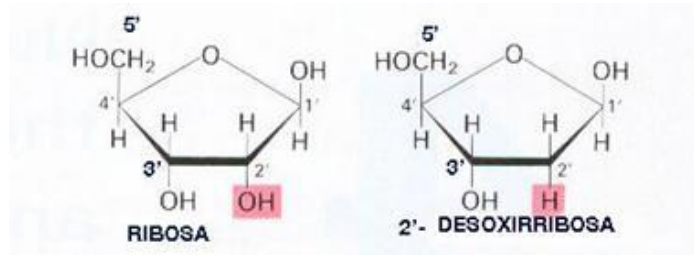


Figura on es representen les estructures de les pentoses

Es distingeixen dos tipus d'àcids nucleics: el DNA, format per totes les bases nitrogenades excepte l'Uracil, i el RNA, format per totes les bases nitrogenades menys la Timina.

#### 4.1. DNA (ÀCID DESOXIRIBONUCLEIC)

Aquesta molècula està formada per una seqüència de nucleòtids (amb les bases nitrogenades A,T,G,C) que va en direcció 5'-3' i que es realitza mitjançant l'enllaç fosfodiester. Quan el DNA es troba en forma de cadena diem que aquest es troba en una estructura primària.

Una altra estructura en què podem trobar el DNA és una doble hèlix, en la qual les bases nitrogenades, que es troben a l'interior, s'uneixen per ponts d'hidrogen. És a dir, la doble hèlix són dos cadenes antiparal·leles amb les bases nitrogenades a l'interior i, per tant, les pentoses i l'àcid fosfòric a l'exterior.

El DNA també pot formar una estructura terciària (o també anomenat condensació del DNA). En el procés per condensar el DNA, aquest s'enrotlla a unes proteïnes anomenades histones per tal de que pugui cabre-hi a l'interior d'una cèl·lula. El DNA, per tant depenent de la seva condensació, el podem trobar en (anomenarem les més importants):

- Collaret de perles (o cromatina de 100A): Aquest, està format pel nucleosomes i a l'interior d'aquests, es troba el nucli del nucleosomes (conté una histona i 160pb de DNA que s'enrotlla a aquesta) i el DNA espaiador (de 40pb).
- Solenoide o cromatina de 300A: en aquest tipus de condensació, s'obté sis nucleosomes a cada volta del DNA a l'histona i, per tant, provoca que es redueixi la longitud de DNA però que augmenti el seu gruix.
- Cromosoma: en aquest, el DNA es redueix 7000 vegades la longitud del DNA no condensat en el cromosoma.

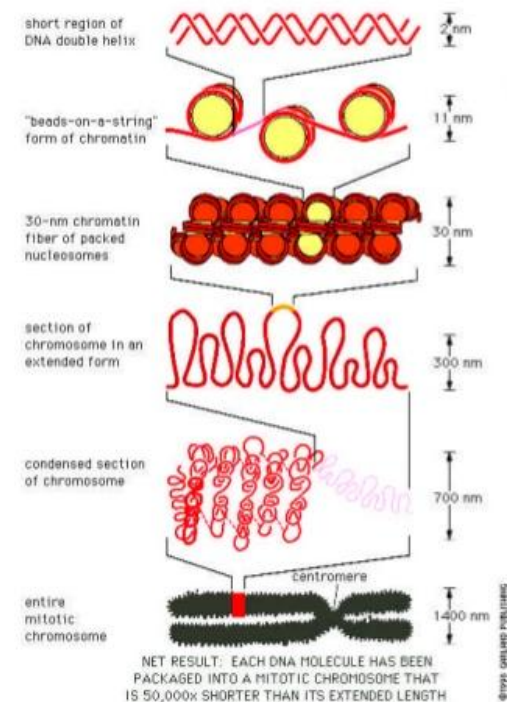


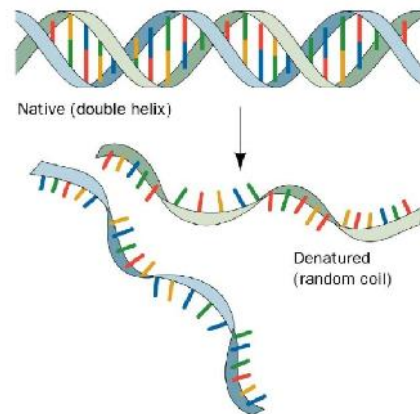
Figura on es veuen les diferents estructures que adopta el DNA segons la seva condensació.

### *Desnaturalització i Renaturalització del DNA*

La desnaturalització es produeix quan hi ha més de 100°C o bé quan hi ha variacions de pH molt elevades. En la desnaturalització, s'hidrolitzen els enllaços de ponts d'hidrogen que uneixen una cadena de DNA amb la seva complementària i per tant, aquestes dues cadenes es separen. En el moment de la separació, en tècniques com ara la PCR, hi ha

enzims que treballen a aquesta temperatura tant alta i porten a terme una còpia del DNA, la qual cosa significa que quan les cadenes es tornen a renaturalitzar, hi ha dues molècules de DNA. El DNA es renaturalitza a partir dels 65°C o en el cas que hi hagi hagut una variació de pH, quan aquest torni a ser l'inicial. Per tant, al renaturalitzar-se, les cadenes de DNA es tornen a unir.

*Figura on es representa la descondensació del DNA.*



### **4.2. RNA (ÀCID RIBONUCLEIC)**

Com hem explicat prèviament, la molècula de RNA està formada per una seqüència de nucleòtids, els quals cadascun d'ells estan formats per una ribosa, quatre bases nitrogenades (A,G,C,U) i un àcid fosfòric.

El RNA acostuma a ser monocatenari (només té una cadena) i lineal i es poden distingir diversos tipus:

- RNAm (missatger): es troba aproximadament en un percentatge del 3% a la cèl·lula i té la funció de transportar la informació genètica cap al ribosoma.
- RNAt (de transferència): correspon a un 15% de tot l'RNA cel·lular i té una estructura secundària en forma de trèvol. Aquest, té la funció d'unir-se amb l'aminoàcid per, posteriorment, sintetitzar les proteïnes necessàries per la cèl·lula.
- RNAr (ribosòmic): aquest forma part dels ribosomes juntament amb les proteïnes i representa el 80% del RNA cel·lular.

- RNAnucleolar: hi ha una regió al DNA (del nucli) anomenat organitzador nucleolar que té la informació per formar RNAnucleolar. Aquest, posteriorment entra al nucleòl i s'uneix a unes proteïnes que sintetitzen les parts del ribosoma (per separat).

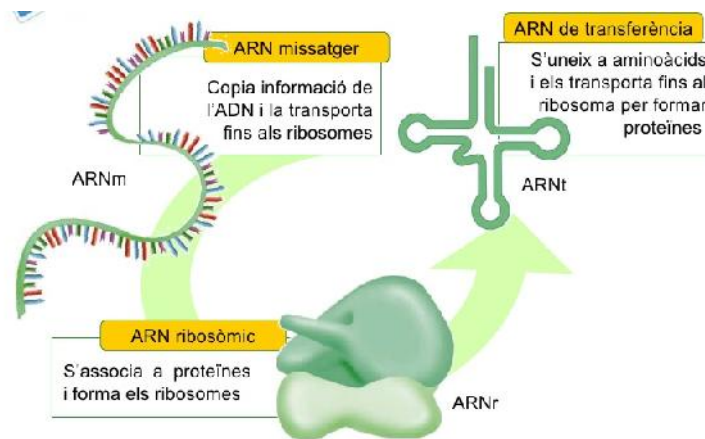


Figura en que es veuen tres estructures corresponents als diferents tipus de RNA.

## 5. REPLICACIÓ DEL DNA

La cadena patró de DNA presenta uns nucleòtids que indiquen l'inici de la replicació, els quals s'anomenen punt d'origen de la replicació (com que la molècula de DNA és tant gran, aquesta és separada per diferents llocs anomenats forquilles de replicació). En aquest punt, comencen a actuar els enzims helicases, els quals hidrolitzen els ponts d'hidrogen entre nucleòtids complementaris. A més, també actuen uns enzims anomenats Topoisomerases que tenen la funció d'evitar el superenrotllament de la molècula de DNA i, per tant, tallen la molècula. També hi ha uns altres enzims, les Girases, les quals uneixen la molècula de DNA desenrotllada i les proteïnes estabilitzadores anomenades SSB que eviten que les dues cadenes patró tornin a formar ponts d'hidrogen entre elles i per tant, que es tornin a unir.

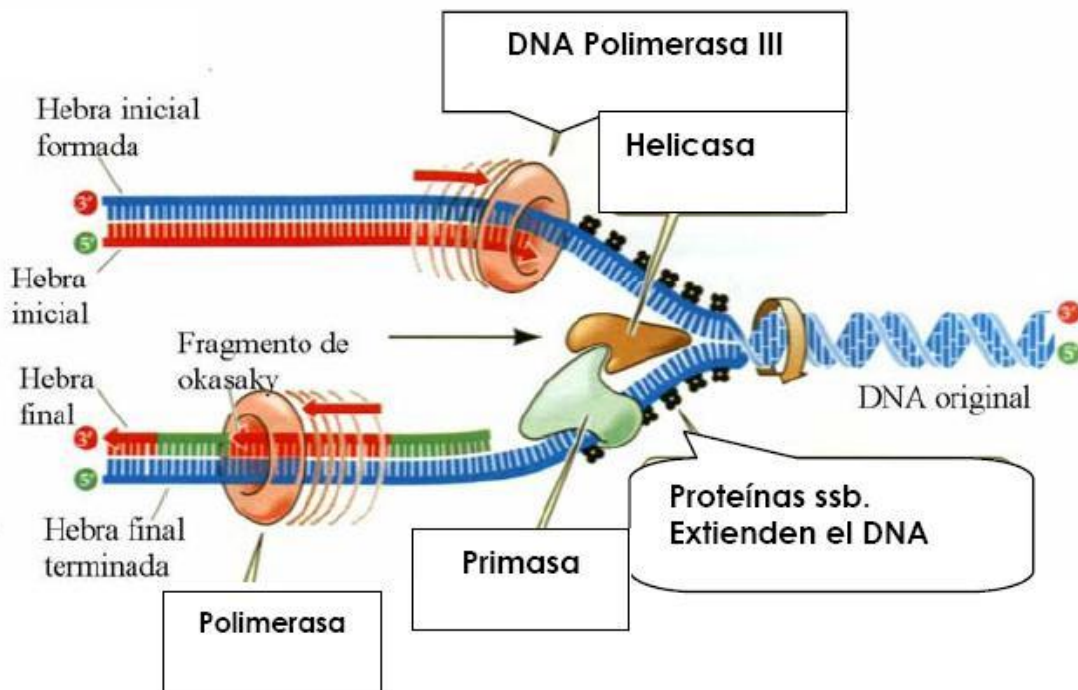
La replicació és bidireccional. El DNA polimerasa III sintetitza una nova cadena en direcció 5'-3' ja que ho pot realitzar copiant la cadena patró que va de 3'-5'. Per tant, la formació d'una nova cadena és molt ràpida i aquesta nova cadena rep el nom de braç conductor. Ara bé, el DNA polimerasa III, no pot actuar sense un suport i, per tant, el



RNA polimerasa sintetitza els deu primers nucleòtids de la cadena 5'-3', els quals reben el nom de Primer o RNA cebador.

No obstant, la cadena patró de DNA que té una direcció 5'-3' no pot ser copiada directament per la DNA polimerasa III i, per tant, aquest enzim recula (en el cas dels eucariotes 200 nucleòtids) i, llavors, comença la síntesi en direcció contrària, que és direcció 5'-3'. D'aquesta forma, es formen els fragments d'Okazaki, els quals cada un d'aquests, tindrà un Primer. Aquesta cadena que es sintetitza a partir dels fragments d'Okazaki s'anomena braç retardat, ja que es forma més lentament que el braç conductor.

Posteriorment, els primers de RNA són substituïts per nucleòtids de DNA gràcies a l'enzim DNA polimerasa I i, mitjançant l'enzim ligasa, s'uneixen aquests nucleòtids de DNA amb la resta de la cadena.



Esquema on apreciem la replicació del DNA

## 6. TRANSCRIPCIÓ

Aquest procés porta a terme el pas de la informació en forma de DNA a RNA per tal que posteriorment es pugui sintetitzar una proteïna. És a dir, consisteix en el pas d'un gen a RNAm.

Aquest procés està format per tres fases diferents:

- Iniciació:

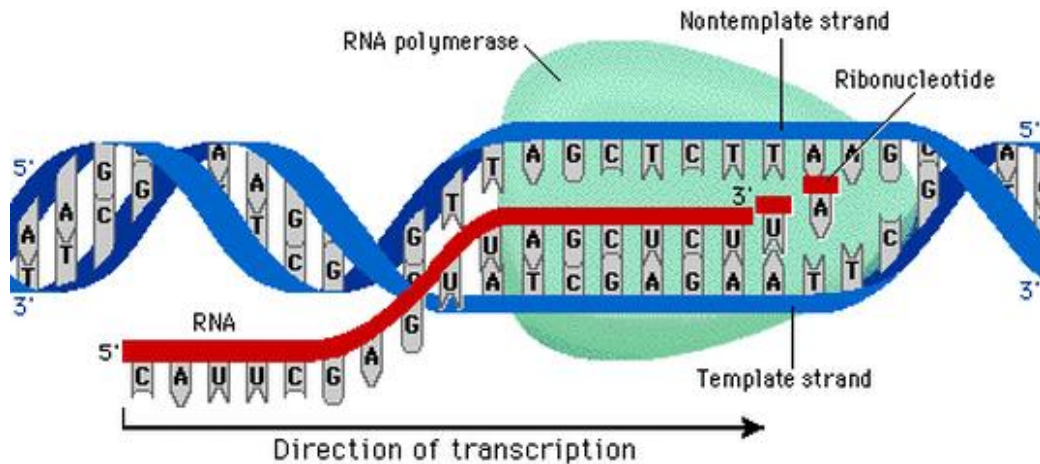
En aquesta, el RNA polimerasa II reconeix una regió de DNA que es troba anterior al gen anomenada promotor. És a dir, reconeix específicament la seqüència de nucleòtids anomenada caixa TATA (tata box). Aquesta regió, però, només serveix d'unió amb l'RNA polimerasa II i aquesta unió es realitza amb l'ajuda dels factors de transcripció com ara el factor O (és una proteïna). A partir d'aquest moment, el RNA polimerasa II comença a copiar la cadena de DNA la qual té una direcció de 3'-5' formant així una cadena de RNAm.

- Elongació:

Consisteix en el creixement de la cadena la qual sempre es forma en direcció 5'-3'. Quan ja hi ha trenta nucleòtids de RNAm, a l'extrem 5' (és l'extrem lliure) es col·loca mGppp per tal de donar estabilitat a la molècula.

- Terminació:

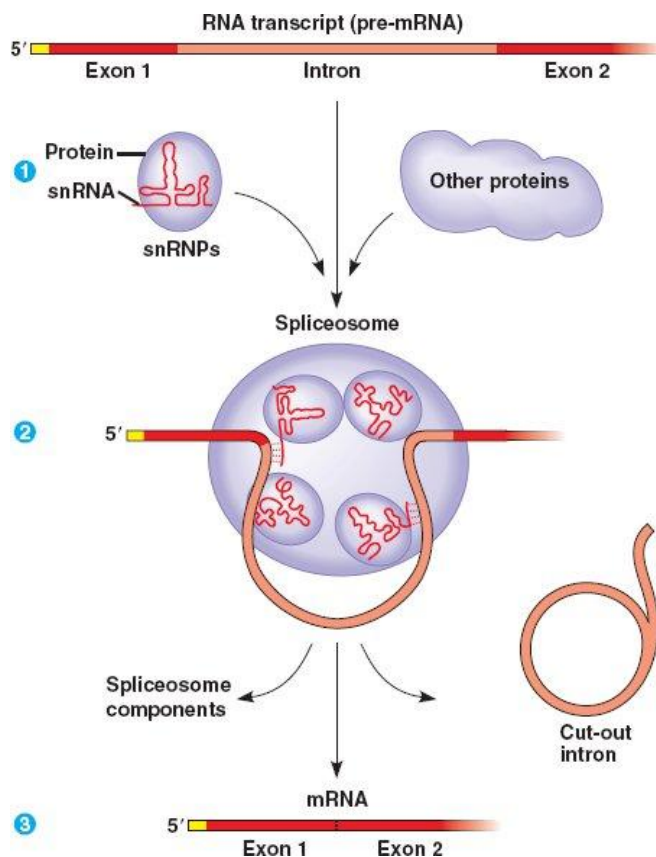
El RNA polimerasa arriba a una determinada seqüència de nucleòtids (TTATTT), els quals indiquen que el gen ja s'ha acabat, és a dir, que la RNA polimerasa ja no ha de transcriure més. En aquest moment, la RNA polimerasa, amb l'ajut dels factors d'alliberament (són proteïnes com ara el rho), abandona la cadena de DNA i, per tant, s'obté una cadena de RNAm 5'-3', en què l'extrem 5' hi ha la molècula mGppp i, a l'extrem 3', es col·loca una cua poli-A. Per aquesta raó, diem que obtenim un RNAm immadur, el qual posteriorment portarà a terme la maduració.



Esquema on apreciem el procés de la transcripció.

### MADURACIÓ DEL RNAm (Splicing)

Aquest procés es realitza gràcies als spliceosomes, els quals tenen una mida semblant a la dels ribosomes i estan formats per ribonucleoproteïnes petites nuclears (RNAn unit a proteïnes) i altres proteïnes (la majoria són enzims). Els spliceosomes, per tant, porten a terme l'hidròlisi dels introns quan aquests es troben al seu interior. Més concretament, quan la cadena de RNAm es troba al spliceosoma, el RNAn reconeix els extrems de l'intró, el qual és ràpidament destruït i convertit en nucleòtids que seran utilitzats per formar un nou RNAm. Posteriorment, actuen uns enzims anomenats exonucleases que hidrolitzen els extrems d'aquests introns i, llavors, actuen els enzims ligases que porten a terme la unió entre els dos exons.



Esquema on apreciem el procés de realització de l'splicing durant la maduració de l'RNA

Aquest procés només es produeix en cèl·lules eucariotes ja que aquest es porta a terme al nucli de la cèl·lula.

## 7. NERVIS CRANIALS

- a. Nervi olfatori o I parell cranial: s'origina a la mucosa olfàctòria, creua els forats de la làmina cribosa de l'etmoides i acaba al bulb olfatori. És un nervi purament sensorial i compleix la funció de l'olfacte.
- b. Nervi òptic o II parell cranial: s'origina a les fibres que provenen de la retina, creua el forat òptic de l'òrbita i acaba al quiasma òptic. És un nervi sensorial i la seva funció és la visió.
- c. Nervi motor ocular comú o III parell cranial: és un nervi cranial principalment motor. La funció motora somàtica permet el moviment de la parpella i determinats moviments del globus ocular. L'activitat motora parasimpàtica condiciona l'acomodació i la constricció de la pupil·la.
- d. Nervi patètic: és un nervi mixta encara que principalment motor. Té la funció de permetre el moviment del globus ocular.
- e. Nervi trigemin o V parell cranial: És un nervi mixta. La porció sensitiva transmet les sensacions de tacte, dolor, temperatura i propiorecepció de la cara. La part motora innerva els músculs de la masticació.
- f. Nervi motor ocular extern o VI parell cranial: És un nervi mixta encara que principalment motor, i la funció motora permet moviments del globus ocular.
- g. Nervi facial o VII parell cranial: És un nervi mixt. La part sensitiva transporta la sensibilitat gustativa dels 2/3 anteriors de la llengua. La porció motora somàtica innerva la musculatura de la mímica facial. La part motora parasimpàtica innerva les glàndules salivals i lacrimals.
- h. Nervi auditiu o estatoacústic o VIII parell cranial: És un nervi mixta principalment sensorial. La seva funció principal és transportar els impulsos sensorials de l'equilibri i de l'audició.
- i. Nervi glossofaríngi IX parell cranial: És un nervi mixt. La part sensorial transporta la sensibilitat gustativa del 1/3 posterior de la llengua. Mentre que

- la part motora somàtica innerva la musculatura que permet l'elevació de la faringe durant la deglució. La porció motora parasimpàtica innerva la glàndula paròtide.
- j. Nervi vague o X parell cranial: és un nervi mixt. Pel que fa a la funció sensorial transporta la sensibilitat de l'epiglòtis i de la faringe, així com estímuls que permeten el control de la pressió arterial i la funció respiratòria. La part motora somàtica innerva els músculs del coll i la gola permetent així la deglució, la tos i la fonació. La part motora parasimpàtica en canvi, innerva la musculatura llisa dels òrgans digestius, el miocardi i les glàndules del tub digestiu.
- k. Nervi espinal o XI parell cranial: És un nervi mixt principalment motor que innerva músculs deglutoris, el múscul trapeczi i el múscul esternocleidomastoïdal.
- l. Nervi hipoglòs o XII parell cranial: Innerva la musculatura lingual.

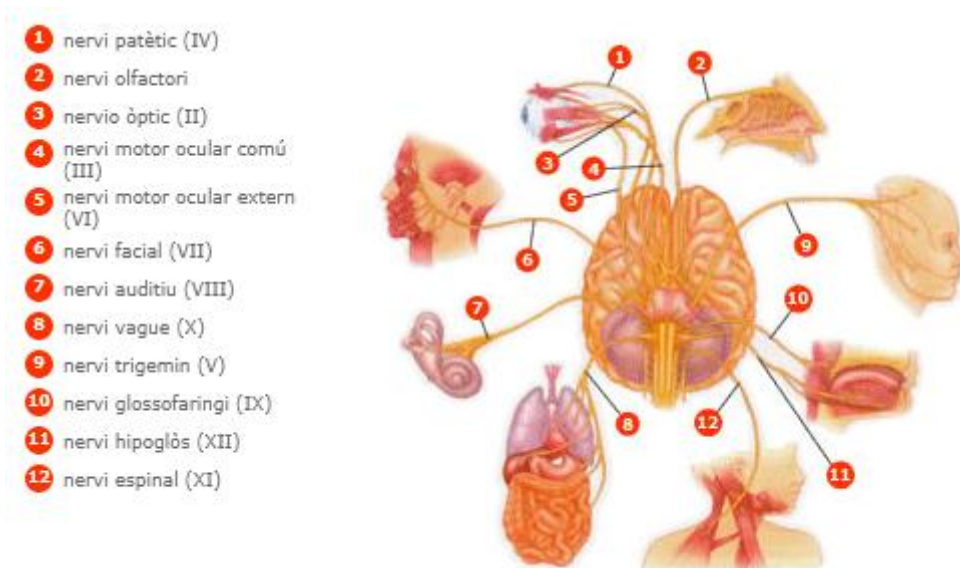


Figura que representa tots els nervis cranials.

## 8. TRANSMISSIÓ DE L'IMPULS NERVIÓS

Quan es produeix l'alliberació dels neurotransmissors es genera una obertura als porus de la membrana que permet un intercanvi d'ions sodi, potassi o calci amb l'exterior. Aquesta diferència en la concentració d'ions entre un costat i l'altra de la membrana plasmàtica genera un potencial de membrana anomenat potencial d'acció. Els

impulsos nerviosos es transmeten a base d'impuls elèctrics generats pel constant canvi de potencial de membrana a potencial d'acció.

### SÍMPTOMES ESPECÍFICS DE CADA REGIÓ D'ON ES LOCALITZA EL NEUROBLASTOMA

- Tumors abdominals: gairebé tots els neuroblastomes abdominals es desenvolupen a la glàndula suprarenal. Solen donar lloc a una massa abdominal que pot comportar dolor abdominal i en alguns casos obstruccions intestinals.



- Tumors toràcics: aquesta localització del tumor sol provocar una compressió a la medul·la espinal i com a conseqüència dóna lloc a una simptomatologia derivada del lloc de compressió.



- Tumors paravertebrals: encara que aquests tipus de tumors sorgeixen al gangli paravertebral, també conegut com a gangli simpàtic, tenen la capacitat de envair en canal espinal, amb això provoquen una compressió a la medul·la espinal cosa que comporta alt dolor, dèficits motors i sensitius o la pèrdua de control intestinal o de la bufeta urinària.

Els neuroblastomes, com molts d'altres tumors, presenten un síndrome paraneoplàstic, aquests tipus de síndromes no poden ser explicats per l'efecte local del tumor, per la metastasi ni per la síntesi d'hormones pròpies del teixit tumoral, sinó per proteïnes que sintetitzen hormones. Els dos principals síndromes paraneoplàstics del neuroblastoma són:

- El síndrome de l'opsoclonus mioclon: és un símptoma que es dóna tan sols entre un 1 i 3% dels pacients. Es tracta de moviments ràpids de l'ull, moviments involuntaris de les extremitats i del tronc i atàxia, la pèrdua del control muscular.

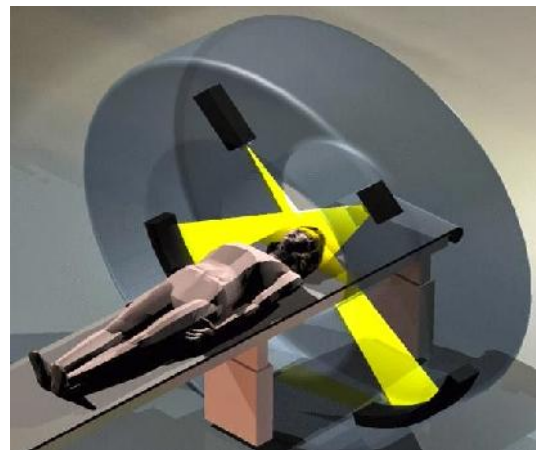
- Secreció de VIP: la secreció del VIP (pèptid intestinal vasoactiu) comporta alteracions iòniques i deshidratació severa. Aquests símptomes s'acostumen a resoldre un cop extret el tumor.

## 9. TIPUS RADIOTERÀPIA

Els rajos de la radioteràpia poden ser ionitzants o no ionitzants. La radiació ionitzant s'anomena així a causa que forma ions (àtoms amb càrrega) en les cèl·lules dels teixits per on passa, per la qual cosa, aquest tipus de radiació afecta, a part de la zona tumoral, els teixits del seu voltant. Pel contrari, la radiació no ionitzant no forma ions i pot ser: radiació amb fotons (rajos X i rajos gamma) o radiació amb electrons (només s'utilitza en tumors propers a l'epidermis) o protons.

La radiació amb fotons és la més usada pel tractament de qualsevol càncer, ja que és un raig amb molta alta intensitat. Els fotons afecten sobre les cèl·lules tumorals i les travessen. En canvi, la radiació amb protons és la més eficaç segons diferents estudis ja que aquests alliberen la seva energia al trobar la zona tumoral i, per tant, no afecten als teixits del voltant del tumor.

Per poder saber el lloc exacte on el tumor està situat per després portar a terme la radioteràpia, s'aplica la gammagrafia amb I-123 MIBG. Aquesta, és una tècnica que utilitza un radioisòtop (MIBG, el qual conté iode), el qual és subministrat en una vena i té l'objectiu de fixar-se a les cèl·lules tumorals. Posteriorment, un escàner fa un rastreig pel cos del pacient per poder saber amb total seguretat la localització del neuroblastoma restant.



*Procés de radioteràpia.*

## **10. L'HUMANITZACIÓ DE L'HOSPITAL: HOSPITAL AMIC I ALTRES ACTIVITATS PRÀCTIQUES DESENVOLUPADES A L'HOPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE DÉU.**

L'Hospital de Sant Joan de Déu, d'Esplugues de Llobregat, treballa per guarir els infants i els adolescents, però també vol que la seva experiència a l'Hospital sigui el més positiva possible. Per aquest motiu, fa onze anys que es va impulsar l'anomenat Hospital Amic, un programa que inclou tot un seguit d'iniciatives per ajudar els infants i a les seves famílies a superar l'estrès i l'ansietat que poden patir com a conseqüència de la malaltia, i oferir-los distraccions i suport durant la seva estada.

Aquest projecte inclou diverses associacions o grups que ajuden a posar en pràctica tots els objectius plantejats anteriorment. Per tal d'informar-nos sobre les activitats que es duen a terme en aquest projecte, ens vam entrevistar amb la Sra. Núria Serrallonga, coordinadora del Programa Hospital Amic.

### **) VOLUNTARIS:**

Prop de 600 persones dediquen desinteressadament el seu temps a anar a l'Hospital per acompanyar a les famílies en els moments més difícils i fer-se càrrec dels infants mentre els pares han d'absentar-se, en fan la seva suplència. Cada dia a l'hospital hi passen aproximadament uns 60 voluntaris que durant les estones que estan amb els malalts organitzen concursos, tallers o simplement els distreuen. Els voluntaris són un pilar molt important en aquest projecte ja que fan totes aquelles feines que no poden fer els professionals.

### **) MUSICOTERÀPIA I TALLER DE CANT:**

Les músiques de l'Associació Ressò, ajuden als infants ingressats a expressar les seves emocions, ja que sovint els hi és molt difícil explicar com es senten. La música és un estímul perfecte per als infants que han de fer rehabilitació i sobretot per estimular tots aquells que pateixen una malaltia neurològica.



A més, aquest programa també inclou un taller de cant amb els pacients de salut mental per ajudar-los a millorar el seu estat anímic a través del control de la respiració.

) **INTERVENCIONS ASSISTIDES AMB GOSSOS:**

Les intervencions assistides amb animals són una eina molt efectiva per motivar els infants en el seu procés de recuperació, reduir el seu estrès i millorar el seu estat d'ànim. Aquestes intervencions són portades a terme gràcies a l'empresa CTAC (Centre de Teràpies Assistides amb Cans), que educa gossos de teràpia perquè sàpiguen estar amb nens malalts, els ajuden a superar les seves pors, els motiven a fer rehabilitació o a reforçar certes conductes o actituds. Aquests gossos recorren cada dia plantes de l'hospital, les consultes externes, l'hospital de dia i les urgències per deixar-se acaronar i fer jocs amb els pacients que ho necessitin. És l'activitat estrella de l'hospital.

) **ARTTERÀPIA:**

Els infants i adolescents ingressats a l'hospital són capaços d'exterioritzar a través de l'art i els treballs manuals, les seves emocions i sentiments que no serien capaços de manifestar amb paraules. Normalment, les psicòlogues de l'hospital poden extreure molta informació de l'estat anímic del nen a través dels seus dibuixos. Vam intentar incloure com a annex en el nostre treball, el darrer registre d'artteràpia però malauradament la persona que hi treballa ens va negar aquesta possibilitat adduint que era un aspecte terapèutic i en cap cas docent.

) **PALLAPUPAS I MAGS:**

Els Pallapupas són els pallassos de l'Hospital que ajuden als infants que han de ser operats amb una particular teràpia, la del riure ho fan mitjançant l'anomenada "tècnica del clown". Aquests acompanyen els nens quan entren al quiròfan per tal que estiguin tranquils i distrets però, a més, també visiten els nens ingressats a les plantes i els de la unitat de cirurgia ambulatoria.

Els mags actuen dos cops per setmana a l'hospital i es centren bàsicament en els nens més grans que tenen una estància llarga a l'hospital. El mag els hi ensenya varis trucs que ells han de practicar al llarg del dia de manera que es mantinguin distrets.

) **CHILD LIFE:**

Les ChildLife són professionals d'infermeria i psicologia que preparen psicològicament els nens i les famílies i els hi donen suport emocional abans i després d'una intervenció quirúrgica, per reduir l'ansietat del nen i facilitar-ne la seva recuperació. Atenen de manera individualitzada a cada nen, per explicar-li, mitjançant el joc, els procediments que li faran a l'Hospital de manera adaptada a la seva edat i condicions. Abans de les intervencions també ensenyen al nen i als pares, les sales d'operacions i la unitat de cures intensives (UCI), perquè conegui totes aquelles persones que l'intervindran quan s'adormi i les infermeres que l'atendran quan es desperti.

### **10.1. EDUCACIÓ SANITÀRIA**

Durant la nostra estància a l'Hospital, vam poder assistir a un taller d'educació sanitària a una família d'origen Gambià. Aquesta sessió va ser portada a terme per una la infermera supervisora de la planta d'oncologia. Sra. Anna Negre Loscertales. En aquest taller es va explicar als familiars de la pacient amb càncer, una nena d'un any d'edat recent diagnosticada de retinoblastoma, els signes d'alerta que cal tenir en compte durant el tractament d'aquesta malaltia així com les precaucions que cal prendre per tal d'evitar possibles infeccions que podrien desencadenar a greus complicacions a conseqüència del baix rendiment del sistema immunitari causat per la quimioteràpia. A més, la família va rebre tota la informació essencial per entendre en què consistia el tumor de la pacient i se'n va alertar de les possibles seqüeles o efectes secundaris del tractament rebut. Així doncs, vam comprovar que aquestes sessions són de gran utilitat per tal de resoldre qualsevol dubte o inquietud que tenen les famílies i per informar-los de tot allò que els serà de gran utilitat durant el transcurs a l'Hospital. En aquest cas, atès que la família parlava únicament la seva llengua i no podia ser per ells intel·ligible l'explicació en català,

castellà, anglès o francès, es va aconseguir que la família fos acompanyada per una professional sanitària d'una zona pròxima que podia fer d'interpret per a la correcta transmissió de la informació. En la sessió vam coincidir amb 3 estudiants de 6è curs de Medicina i Cirurgia, un de Barcelona, una de Lleida i un tercer d'Oslo (Noruega).

) **ATENCIÓ ESPIRITUAL I RELIGIOSA:**

Atenen els pacients i les famílies que estan vivint una situació d'especial patiment. Acompanyen, donen suport i les orienten per tal de viure amb més serenitat i sentit el moment difícil que estan passant.

) **ESCOLA DELS PINS:**

Per tal que els nens ingressats no perdin el ritme escolar, l'hospital disposa d'una escola d'educació infantil, primària i secundària que està oberta per a pacients d'entre 3 i 16 anys. Tots aquells nens que no es poden traslladar fins a l'escola, reben una mestra que puja a la seva habitació. També es fan classes particulars a domicili per aquells nens que no poden assistir a la seva escola amb regularitat a causa del seu tractament. Aquest programa, anomenat "Xifres i Lletres" va dirigit a pacients de Preescolar o Batxillerat, per incidir on no arriba el Departament d'Ensenyament.

Finalment, hi ha una biblioteca mòbil que un equip de voluntaris fa passar per totes les habitacions perquè els infants puguin gaudir de la lectura i distreure's.

**10.2. ASSISTÈNCIA A UN SEMINARI D'APRENTATGE BASAT EN PROBLEMES (ABP) EN UNA CLASSE DE 6È CURS DEL GRAU DE MEDICINA I CIRURGIA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA.**

Previ permís del Professor Andreu Parareda , dels Coordinadors i de l'alumnat vam poder estar presents al desenvolupament d'una classe-seminari ABP que estava en relació amb el protocol d'actuació davant d'una febre d'origen desconegut en un lactant de 3 mesos a 2 anys. Previ al Seminari es va incloure una discussió relacionada amb aspectes ètics de la indicació d'estudis genètics presimptomàtics en pacients pediàtrics.