

NANOTECNOLOGIA DAURADA A LA LLUITA CONTRA EL CÀNCER

*DESENVOLUPAMENT DE BIOSENSORS
INNOVADORS AMB OR*

*Sofia Lara Girbes
Mireia Prats i Julia Lorenzo
2n Batxibac
Institut Baix Camp, Reus
2023-2024*

Actualment, si el doctor Frankenstein volgués crear un ésser humà, el seu enfocament seria completament diferent del retratat a les clàssiques històries. En lloc de cosir trossos de difunts, ens caldria una bata blanca i una ciència radicalment nova. Un cos humà, en essència, es compon d'aproximadament 60 kg d'aigua, 20 kg d'aminoàcids, sucres, àcids nucleics i greixos i uns 300 grams d'ions com K^+ o Na^+ . Sorprenentment, tots aquests components moleculars podrien adquirir-se per uns 800 €, incloses despeses de transport

Un cop ho tenim tot, la tasca consistiria a acoblar cada àtom i molècula de manera precisa, cosa similar a resoldre un enorme trencaclosques molecular. Tot i això, aquest objectiu ambiciós es trobaria amb almenys dues dificultats significatives. En primer lloc, la quantitat de peces per acoblar seria aclaparadora, i, en segon lloc, ens faltarien les eines necessàries per manipular-les eficientment en un temps raonable.

El nombre d'Avogadro estableix la relació entre la massa d'una substància i el nombre d'àtoms que conté. Aquest nombre és sorprenentment gran, representant $6,022 \times 10^{23}$ partícules en un mol de substància.

Per il·lustrar aquesta magnitud, es planteja la hipotètica construcció d'un ésser humà usant només àtoms de carboni. Imagina quantes peces (àtoms) hauria d'acoblar el doctor Frankenstein per construir un cos humà? Assumim ara que el doctor pot col·locar una peça per segon, quant temps necessitaríem? Doncs bé, el temps necessari per acoblar àtom per àtom un ésser humà superaria l'edat de l'Univers, estimada en 13.700 milions d'anys segons la NASA.

RESUM

El treball s'endisa en el món nano i les seves infinites possibilitats centrat-se en el diagnòstic de càncer amb biosensors basats en nanopartícules d'or. L'objectiu és investigar que és la nanomedicina i la nanotecnologia i les seves aplicacions mitjançant unes pràctiques als laboratoris de la Universitat Autònoma de Barcelona, aprendre també que és un biosensor i el seu funcionament amb nanopartícules d'or i les tècniques de diagnòstic del càncer. S'han sintetitzat nanopartícules de PLGA que simulen el nanofàrmac Doxorubicina pel tractament del càncer i nanopartícules d'or pel seu diagnòstic en biosensors. També, s'han realitzat 3 entrevistes a investigadors i investigadores d'aquest camp. Finalment, s'ha realitzat una web per tal de fer difusió de la nanotecnologia comprensible per la població general. En les conclusions es verifica que les tècniques de diagnòstic nanomètriques tenen característiques superiors als sistemes convencionals, que la nanomedicina és una disciplina amb gran projecció gràcies a les seves aplicacions i avenços aplicats en l'ús quotidià. També es mostren les característiques i efectes de les nanopartícules d'or aplicades a un nanobiosensor per a la detecció del càncer.

Paraules clau: nanomedicina, nanotecnologia, nanopartícules d'or, biosensor, càncer.

RÉSUMÉ

Le projet explore le monde nano et ses possibilités infinies, en se concentrant sur le diagnostic du cancer avec des biocapteurs basés sur des nanoparticules d'or. L'objectif est d'étudier ce que sont la nanomédecine et la nanotechnologie et leurs applications à travers d'une stage dans les laboratoires de l'Université autonome de Barcelone, ainsi que d'apprendre ce qu'est un biocapteur et comment il fonctionne avec des nanoparticules d'or et des techniques de diagnostic du cancer. Des nanoparticules PLGA ont été synthétisées pour simuler le nanomédicament Doxorubicine pour le traitement du cancer et des nanoparticules d'or pour son diagnostic dans des biocapteurs. En plus, 3 entretiens ont été menés avec des chercheurs dans ce domaine. Enfin, un site Internet a été créé afin de diffuser les nanotechnologies compréhensibles par le grand public. Les conclusions vérifient que les techniques de diagnostic nanométriques ont des caractéristiques supérieures aux systèmes conventionnels, que la nanomédecine est une discipline de grande projection grâce à ses applications et avancées appliquées dans l'usage quotidien. Les caractéristiques et les effets des nanoparticules d'or appliquées à un nanobiocapteur pour la détection du cancer sont également présentés.

Mots clés: nanomédecine, nanotechnologie, nanoparticules d'or, biocapteur, cancer.

AGRAÏMENTS

Aquest projecte de recerca ha estat possible gràcies al suport, la col·laboració i la dedicació d'un gran nombre de persones que m'han ajudat i recolzat en tots els sentits, a totes elles vull dedicar-los aquest treball i, sobretot, agrair tot el que han fet per mi.

En primer lloc, gràcies a la meva tutora, la Mireia Prats, que ha tingut molta paciència i dedicació en cada revisió amb muntanyes de documentació mentre em recordava que que ja tenia prou material i advertint-me de com de difícil seria sintetitzar-lo quan jo no podia parar d'endinsar-me en aquest apassionant món. Gràcies Mireia, tant per l'ajuda tècnica com el suport que han estat per a mi essencials.

Gràcies al Dr. Francisco Manuel Diaz, Catedràtic de la URV que sense saber-ho va posar la llavor d'aquest treball en la seva xerrada sobre Nanotecnologia a la URV en un dels dissabtes de Talent Jove.

Voldria agrair també a les tres persones expertes, la Dra. Lechuga, Julia Wenink i Prof. Max Mastrangeli. Thank You very much to all of you! Que malgrat tenir agendes i obligacions han dedicat temps a ajudar-me.

M'agradaria agrair especialment al Programa Argó, per oferir aquesta extraordinària oportunitat de viure durant varis dies l'experiència real en un laboratori de recerca i per l'assessorament i ajuda en la part pràctica. Vull remarcar la col·laboració i la guia proporcionada per la Julia Lorenzo, la meva tutora a la Universitat Autònoma de Barcelona. Quan em van seleccionar al programa, no sabia la magnitud del que hi trobaria i del que significaria per a mi. Gràcies també a tot l'equip d'investigadors i investigadores que forma part del laboratori.

Per últim i no menys important vull agrair a la meva família el constant suport i paciència de cada dia, que m'ha impulsat a continuar aprenent.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	7
1.1. Objectius	8
1.2. Hipòtesis	9
1.3. Metodologia	9
2. MARC TEÒRIC	10
2.1. Què és nano?	10
2.1.1. Escala nanomètrica	10
2.1.2. Aproximació històrica	11
2.1.3. Característiques.....	13
2.1.4. Mètodes de síntesi	14
2.1.5. Classificació de les nanopartícules	14
2.2. Què és la nanociència i la nanotecnologia?	17
2.2.1. Definició	17
2.2.2. Nanotecnologia, societat i economia.....	17
2.3. La nanomedicina	18
2.3.1 Definició	18
2.3.2. Els nanofàrmacs	18
2.4. Aplicacions de la nanociència	21
2.5. Biosensors	24
2.5.1. Què són els biosensors?.....	24
2.5.2. Característiques dels biosensors	24
2.5.3. Com funciona un biosensor?.....	25
2.5.4. Classificació dels biosensors	26
2.5.5. Nanotecnologia aplicada als biosensors	27
2.5.6. Futur dels biosensors basats en nanopartícules	31
2.6.1. Què és el càncer?.....	32
2.6.2. Tipus de càncer	34
2.6.3. Diagnòstic.....	34
2.6.4. Tractaments i teràpies.....	35
3. PART PRÀCTICA	37
3.1. Estada a la universitat autònoma de Barcelona	37
3.1.1. Síntesi de nanopartícules de PLGA	38

3.1.2. Síntesi de nanopartícules d'or.....	54
3.2. Entrevistes a investigadors i investigadores	64
3.2.1. Prof. Max Mastrangeli	64
3.2.2. Julia Wenink	64
3.2.3. Prof. Laura Lechuga	64
3.3. Creació d'una pàgina web	65
4. CONCLUSIONS	66
5. BIBLIOGRAFIA I WEBGRAFIA	70

1. INTRODUCCIÓ

Com és una nanopartícula? En el nostre dia a dia ens sabem moure en mides poc diferents de les que hi ha entre aquest document i els nostres ulls, mesurables en centímetres, un metre o fins i tot alguns quilòmetres. Quan sortim d'aquesta àrea de confort ens costa molt fer-nos la idea de la distància que hi ha per exemple fins a Katmandú o la recorreguda per la lluna en la seva òrbita i més encara si parlem de galàxies llunyanes, sempre ens sorprenen les seves distàncies mesurades en anys llum. Una sensació semblant vaig tenir quan em van parlar de les mides de les cèl·lules, els bacteris i més enllà encara les nanopartícules. És per això que m'he endinsat en aquest petit món i que encara amb més sorpresa, he descobert les seves possibilitats infinites i m'he adonat de com n'és de gran el seu camp d'aplicacions.

Quan vaig saber que havia estat seleccionada en el Programa Argó per realitzar les pràctiques als laboratoris de la Universitat Autònoma de Barcelona sobre un tema anomenat "Què és i com funciona un nanofàrmac?" em vaig emocionar molt i de seguida vaig començar a investigar i fer una recerca exhaustiva sobre el tema. En un primer moment, no coneixia gaire aquest camp, fins aleshores n'havia sentit a parlar molt poc i no m'imaginava tot el món nano que estava a punt de descobrir.

Fa anys quan la meva àvia va tenir la malaltia anomenada Alzheimer, vaig desitjar que hi hagués una cura. Per això començant el programa Argó en un laboratori de recerca vinculat a nanomedicina vaig demanar de seguida com podia canalitzar el meu treball investigant en recerques que vinculin la nanotecnologia aplicada als biosensors amb l'Alzheimer com feien amb el càncer.

Aquestes han estat dues de les meves grans motivacions en aquest treball de recerca, aprendre més sobre la nanotecnologia que sens dubte serà detonant de grans avenços i l'estudi focalitzat dels nanobiosensors en diagnòstic precoç del càncer, ja que malauradament i com ja explicaré més endavant encara no s'hi pot treballar prou a fons.

Precisament per aquest motiu, els avenços tecnològics dirigits a camps amb immenses possibilitats de desenvolupament, la necessitat en l'àmbit mèdic, econòmic, social i de sostenibilitat, que la comunitat científica ha testimoniat una extraordinària confluència entre el màxim reconeixement en l'àmbit científic i els avenços pioners en la nanomedicina i la nanotecnologia. Els tres Premis Nobel d'aquest any han destacat per les contribucions revolucionàries que han impulsat la nanociència cap a noves fronteres. Ha estat premiada, doncs, la irrupció de la nanotecnologia a les nostres vides.

La dificultat mencionada, per als que som aliens a aquestes unitats de mesura, de fer-nos a la idea de les dimensions, possibilitats i raons d'aquesta emergent tecnologia, m'ha portat també a fer una WEB on intento, dins les meves possibilitats, apropar la disciplina dels premiats amb el Nobel a la gent normal, com jo.

En la disciplina de química s'atorga a Mounji G. Bawendi (MIT), Lous E. Brus i Alexei I. Ekimov pel descobriment i la síntesi de punts quàntics, que suposen un gran avenç a l'àrea de la nanotecnologia. En la física, s'ha guardonat a Pierre Agostini, Ferenc Krausz i Anne L'Huillier per la gran contribució en l'estudi de la dinàmica dels electrons. En l'àmbit de la medicina, s'ha atorgat el premi a Katalin Karikó i Drew Weissman per la seva investigació contra la COVID-19, utilitzant les tecnologies d'ARNm per la vacuna que va salvar milers de vides durant la pandèmia.

1.1. OBJECTIUS

- Aprendre què és la nanotecnologia i la nanomedicina, les seves aplicacions i avantatges mitjançant dues pràctiques als laboratoris de l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB) de la UAB.
- Conèixer com funciona un biosensor amb nanopartícules.
- Investigar com la nanociència és avantatjosa per al càncer, sobretot en el diagnòstic.
- Conèixer persones investigadores vinculades a nanobiosensors, nanopartícules d'or i càncer.
- Divulgar científicament els coneixements i investigacions realitzades creant una web.

1.2. HIPÒTESIS

A partir d'una recerca inicial, dels meus objectius inicials i de l'assessorament del meus tutors he elaborat les següents hipòtesis que es comprovaran al llarg de tot el treball.

1. Potser la nanotecnologia pot oferir solucions a les limitacions que les tècniques convencionals de diagnòstic han mostrat.
2. Potser la nanotecnologia està aplicada a la nanomedicina i forma part del nostre dia.
3. Potser es pot encapsular nanopartícules polimèriques de PLGA per al desenvolupament de nanofàrmacs contra el càncer.
4. Potser es pot sintetitzar nanopartícules d'or per a la detecció del càncer mitjançant biosensors.
5. Potser les nanopartícules d'or tenen moltes aplicacions gràcies als seus canvis de propietats causats per la seva mida. I potser la quantitat de citrat i la seva concentració són les responsables de la variació de la seva mida.

1.3. METODOLOGIA

- Recerca en xarxes, biblioteques, Google i webs d'articles científics,...
- Assistència a la Xerrada sobre la nanotecnologia amb en Francisco Manuel Díaz González; catedràtic de la Universitat Rovira i Virgili (URV) en física aplicada. (2 d'abril de 2023)
- Realització de pràctiques en una estada d'una setmana als laboratoris de la UAB amb el programa Argó. (juliol de 2023)
- Entrevistes a Mas Mastrangeli, Julia Weninck i Laura Lechuga.
- Ús de diverses eines de disseny gràfic per a la creació d'una web de divulgació i el disseny d'il·lustracions i vídeos.

2. MARC TEÒRIC

2.1. QUÈ ÉS NANO?

2.1.1. ESCALA NANOMÈTRICA

El terme nano prové del grec *vávoç* que significa nan. El terme nano fa referència a mides molt petites, en la que 1.000.000 nanòmetres equival a 1 mil·límetre. Un nanòmetre és la mesura de longitud que equival a la milionèsima part del mil·límetre.

$$1nm = \frac{1m}{1000000000nm} = 10^{-9}m$$

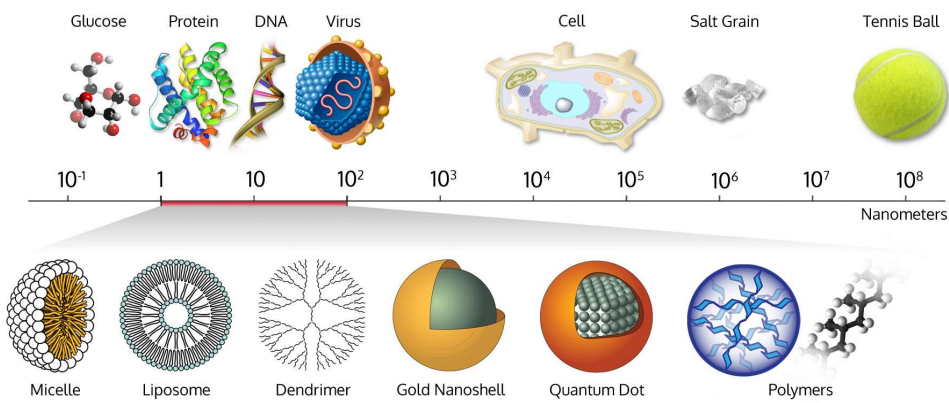


Figura 1: Comparació de mida de nanopartícules
Font: Wich Research Lab

Perquè ens puguem fer una idea de la mida d'un nanòmetre, el més petit que l'ull humà pot veure són 10.000 nm. Mentre que el diàmetre d'un cabell humà té una mida de 75.000 nm, un virus VIH té una mida de 90 nm, la membrana cel·lular de 10 nm, el diàmetre del DNA de 2 nm i una molècula de H₂O de 0,3 nm. Si dividim el mil·límetre en 1.000 obtindrem 1 micròmetre o micra. Per fer-nos una idea, l'escala, una nanopartícula és per una pilota de futbol el que la pilota és per a la Terra. Un altre exemple, el cabell té 50 micres de gruix, per tant, hauríem de dividir un cabell en 50.000 parts per poder aconseguir 1 nanòmetre.



Figura 2: Proporcions mides nano
Font: pròpia

2.1.2. APROXIMACIÓ HISTÒRICA

Des de l'antiguitat els nanomaterials han jugat un paper essencial a la societat, i és que fa quasi 2.000 anys, els romans ja la utilitzaven, tot i que no n'eren conscients, un exemple seria la Copa de Licurg, una copa de vidre romà datada del segle IV dC. que canviava de color gràcies als seus components nanomètrics, causant molta impressió en aquella època.



Figura 3: Copa de Licurg, s'observa el canvi de color gràcies a les nanopartícules d'or incorporades
Font: Infobae

Posteriorment, es va descobrir que hi havia nanopartícules esfèriques d'or i plata incloses en els seus vidres, que en ser il·luminades presenten un fenomen anomenat ressonància de plasmó de superfície.

A l'edat mitjana, els petits artesans medievals van continuar utilitzant els efectes de les nanopartícules d'or i plata al vidre per a la fabricació de vidrieres de catedrals i esglésies, com per exemple la Catedral de Notre Dame.

Richard Feynman, un físic nord-americà i guanyador del Premi Nobel de Física de 1965, va ser el primer a fer referència a les nombroses possibilitats de la nanociència i la nanotecnologia durant un discurs que va donar a l'Institut Tecnològic de Califòrnia el 29 de desembre de 1959, el qual va titular com "Al fons hi ha espai de sobres" (There's Plenty of Room at the Bottom).

“Un sistema biològic pot arribar a ser extremadament petit. La major part de les cèl·lules són diminutes. Es mouen, realitzen tota mena de coses meravelloses i tot a una escala molt petita. També són capaces d'emmagatzemar informació. Considerem la possibilitat que nosaltres també poguéssim construir un objecte extremadament petit capaç de realitzar les funcions que nosaltres desitgèssim.”

Richard Feynmann, “There’s Plenty of Room at the Bottom”

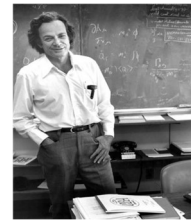


Figura 4: Richard Feynman
Font: El País

Feynman va ser el primer a parlar sobre nanociència i les possibilitats que aquesta ofereix a l'àmbit científic. Va concloure el seu discurs dient que cap llei física evitaria que es poguessin miniaturitzar les investigacions a escala nanomètrica, predient que es tractaria d'un camp que tindria una gran quantitat d'aplicacions.

Al 1974 Norito Taniguchi publica “On the Basic Concept of Nano-Technology” amb la primera definició del terme nanotecnologia: "La nanotecnologia consisteix principalment en el procés de la separació, consolidació i deformació de materials en un àtom o una molècula". Tanmateix, aquesta definició actualment no es considera correcta.

K. Eric Drexel, llicenciat en Ciències Interdisciplinàries al MIT (Institut de Tecnologia de Massachusetts). Va popularitzar la idea de la nanotecnologia molecular, proposava la creació de màquines a l'escala de molècules que podrien fabricar objectes amb precisió atòmica. Va publicar la seva tesi el 1991 convertint-se en la primera tesi doctoral sobre nanotecnologia.



**Massachusetts
Institute of
Technology**

Figura 5: Eric Drexel i el logo de l'Institut Tecnològic de Massachusetts
Font: Nanotecnologia - WordPress.com i 1000marcas

Es considera el naixement de la nanotecnologia el 1981 quan Heinrich Rohrer i Gerd Binnig inventen un microscopi d'efecte túnel (STM) capaç d'observar àtoms. Aquest microscopi va permetre escanejar la mostra en mesures de mida nanomètrica (nm) i va permetre manipular per primera vegada els àtoms de forma voluntària.

2.1.3. CARACTERÍSTIQUES

- Quan reduïm materials a mides nanomètriques aquests poden canviar les seves propietats físiques i químiques.
- Amb la disminució de la mida augmenta la relació entre l'àrea i el volum. Per exemple, en uns 6 ml, de nanoesferes de silici de 10 nm de diàmetre té més superfície que una dotzena de pistes de tennis de mida doble.
- L'efecte de confinament quàntic, quan les partícules subatòmiques estan confinades en espais extremadament petits, cosa que dona lloc a propietats i comportaments diferents dels observats en mides més grans.
- Els materials i les partícules assoleixen diferents propietats fisicoquímiques quan aquestes es troben en mides nanomètriques, aquest fet és degut a les lleis de la mecànica quàntica. Les seves lleis són tan diferents que desafien el sentit comú i on les lleis de la física clàssica ja no serveixen. Per exemple, una partícula de llum, anomenada fotó rebota contra un objecte qualsevol i porta la informació a l'ull humà, en canvi en un material amb mides nanomètriques una partícula de llum li provoca grans alteracions incontrolables. Investigadors de la mecànica quàntica diuen que quan algú observa alguna cosa la modifica, i és que quan parlem de quàntica no hi ha posicions ni velocitats, sinó probabilitats. Malgrat això, la quàntica té moltes aplicacions increïblement precises com els rellotges atòmics, el GPS, el làser, la ressonància magnètica i la fibra òptica.

El 1964 el premi Nobel Richard Feynman, pronunciava una de les frases més famoses: *“Crec que puc dir amb seguretat que ningú entén la mecànica quàntica”* i *“Si creus que entens la mecànica quàntica és que no l’has entès”*.

2.1.4. MÈTODES DE SÍNTESI

Existeixen dues tècniques per la fabricació de nanomaterials segons l'acoblament.

- **Bottom-up (enfocament de baix a dalt)**

Les nanoestructures s'acoblen a partir de materials de partida més petits com ara àtoms i molècules. Forces interatòmiques o intermoleculares fan que s'uneixin en partícules de mida nanomètrica. Aquesta tècnica s'utilitza principalment en la síntesi química de nanopartícules i el seu principal avantatge és la generació de nanopartícules homogènies.



Figura 6: Mètode de síntesi "Bottom-up"
Font: pròpia

- **Top-down (enfocament de dalt a baix)**

L'enfocament de dalt a baix implica la descomposició del material a granel en nanoestructures. Aquests enfocaments són més senzills i depenen de l'eliminació o divisió de la massa per produir l'estructura desitjada amb propietats adequades. Tot i que el seu principal problema és la imperfecció de l'estructura superficial.

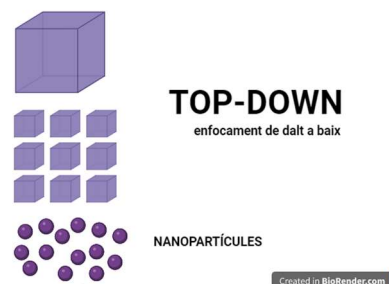


Figura 7: Mètode de síntesi "Top-down"
Font: pròpia

2.1.5. CLASSIFICACIÓ DE LES NANOPARTÍCULES

A. Nanopartícules inorgàniques

-Nanopartícules d'or

Les nanopartícules d'or (AuNPs) tenen excel·lents propietats físiques, químiques i biològiques. Aquestes poden ser produïdes en diferents mides i formes amb un ampli ventall de lligands (anticossos, polímers, sondes de diagnòstic, fàrmacs, material genètic, etc.). Les AuNPs són les nanopartícules més estables, les podem trobar en diverses formes i estructures, incloses nanoesferes, nanocubs o nanoestructures. A més, tenen propietats

òptiques ajustables i úniques utilitzades per a la detecció precoç, el diagnòstic i el tractament del càncer.

-Nanopartícules de plata

Les nanopartícules de plata tenen una alta conductivitat, una potent capacitat de senyal i una biocompatibilitat que les fa segures per a la salut humana de manera que es poden utilitzar com a component actiu antimicrobià eficaç en moltes àrees de la indústria cosmètica i mèdica.¹



Figura 8: Nanopartícules de plata
Font: EU Science Hub

-Nanopartícules magnètiques de ferro

Tenen un futur prometedor en el sector agrícola a causa de les seves propietats fisicoquímiques i magnètiques. La seva síntesi és cada cop més fàcil i més barata i, per tant, demostra una major viabilitat en el sector agrícola, especialment per a l'aplicació a gran escala.²

-Punts quàntics

Un punt quàntic és un tipus de nanocristall que emet llum en longituds d'ona determinades per la seva mida. En ser estimulats per una font de llum, reflecteixen la llum, amplificant la brillantor existent. L'empresa Samsung fa servir aquesta tecnologia en televisions que *“Produeixen diferents colors de llum, segons la mida de les partícules: com més gran més vermell; com més petita, més blau serà el color. Emeten llum de color precís perquè les mides de partícula s'ajusten a velocitats de nivell quàntic.”*



Figura 9: Punts quàntics
Font: Science News

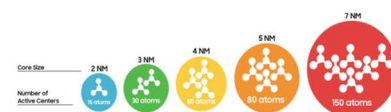


Figura 10: Relació entre la mida dels punts quàntics i el seu color reflectit
Font: Samsung QLED

¹ Alicja Kapuścińska, Izabela Nowak, in Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics, 2016

² The Potential of Fe-Based Magnetic Nanomaterials for the Agriculture Sector; 03 May 2022

B. Nanopartícules orgàniques:

Les nanopartícules orgàniques són no tòxiques, hidròfiles, biocompatibles i altament estables en comparació amb els materials no orgànics.

-Micel·les

Les micel·les són estructures esfèriques estables formades per centenars de molècules amfipàtiques³.

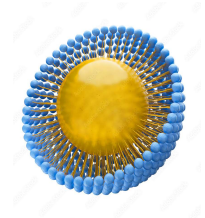


Figura 12: Micel·les
Font: Adobe Stock

-Nanotubs de carboni

Els nanotubs de carboni són tubs o cilindres molt petits i molt prims formats per àtoms de carboni. Aquests són molt forts i lleugers, tenen una alta resistència a trencar-se i són molt flexibles. Conduïxen molt bé la calor i l'electricitat. Això els fa útils en diversos camps, fins i tot, en la medicina per a transportar i alliberar fàrmacs.

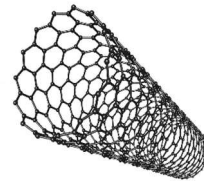
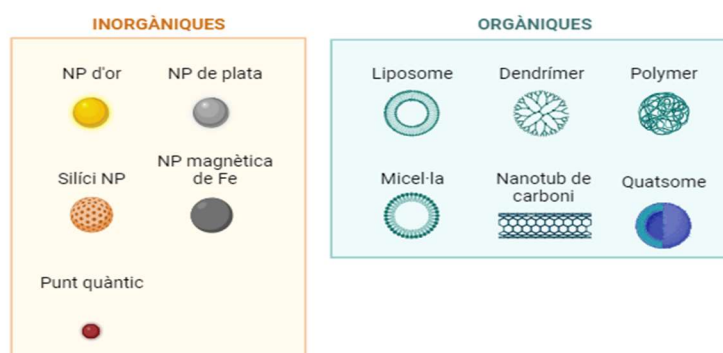


Figura 11: Nanotubs de carboni
Font: Ikerbasque

-Nanopartícules polimèriques

Les nanopartícules polimèriques contenen compostos actius atrapats o absorbits a la superfície del nucli polimèric amb propietats físiques, com ara la composició i la concentració, així com en mida, forma, cristallinitat o en estat de dispersió.

CLASSIFICACIÓ DE LES NANOPATÍCULES



Created in BioRender.com

Figura 13: Classificació de les nanopartícules
Font: Pròpia

³ Amfipàtiques: molècules que es caracteritzen per tenir una regió polar (hidrofílica) i una apolar (hidrofòbica).

2.2. QUÈ ÉS LA NANOCIÈNCIA I LA NANOTECNOLOGIA?

2.2.1. DEFINICIÓ

La nanociència i la nanotecnologia són dues disciplines que s'han anat construint paral·lelament. D'una banda, la ciència estudia els fenòmens que ens envolten. D'altra, la tecnologia estudia les seves aplicacions com a solucions a problemes actuals. Segons el National Human Genome Research, la nanotecnologia és l'ús de la matèria en una escala atòmica i molecular per a fins industrials. La manipulació de la matèria a escala nanomètrica amb potencial d'aplicació en camps com l'enginyeria i la medicina.

2.2.2. NANOTECNOLOGIA, SOCIETAT I ECONOMIA

La tecnologia es coneix com un dels factors essencials per a l'economia del segle XXI. L'economista rus Nikolái Kondratieff al 1935 va formular la teoria del cicle econòmic llarg, explica que l'economia sempre segueix un cicle amb un període, en el que hi ha un gran creixement, un estancament i una recessió. Fins a principis d'aquest segle es diu que hi havia hagut 5 onades o cicles Kondratieff.⁴ La primera onada (1771-1829) caracteritzada per la indústria tèxtil, especialment del cotó. La segona onada (1829-1857) enfocada en el carbó, el ferro i la invenció de la màquina de vapor. La tercera onada (1857-1929) amb l'acer i la introducció de l'electricitat. La quarta onada (1929-1971) caracteritzada per l'ús del petroli com a font d'energia i desenvolupament de materials sintètics i la invenció del telèfon. La cinquena onada (1971-2001) amb el silici per a la microelectrònica i les tecnologies de la informació. Es considera el 2001 com l'inici de la sisena onada especialment amb els nanomaterials i la nanotecnologia. Per tant, molts experts opinen que aquesta era revolucionarà el nostre

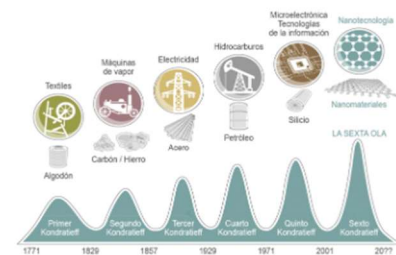


Figura 14: Cicles de Kondratieff

Font: Nanotecnología: aplicaciones y fundamentos; Mónica Lucía Álvarez-Láinez, Hader Vladimir Martínez-Tejada, Franklin Jaramillo Isaza

⁴ Nanotecnología: aplicaciones y fundamentos; Mónica Lucía Álvarez-Láinez, Hader Vladimir Martínez-Tejada, Franklin Jaramillo Isaza

futur i donarà un impuls a l'economia i a la societat a nivell mundial. Tot i així, són pocs els qui en saben sobre ella i el seu elevat nombre d'aplicacions que ja es troben al nostre abast.

2.3. LA NANOMEDICINA

L'aplicació de la nanotecnologia a les ciències de la salut ha originat una nova i espectacular disciplina amb gran projecció per les seves aplicacions, anomenada nanomedicina.

2.3.1 DEFINICIÓ

La definició de nanomedicina acceptada actualment va ser establerta pel National Institute of Health of the United States (NIH) i l'European Science Foundation (ESF), que la defineixen com la ciència que emprava nanomaterials per al desenvolupament, diagnòstic, tractament i prevenció d'aplicació mèdica específica.

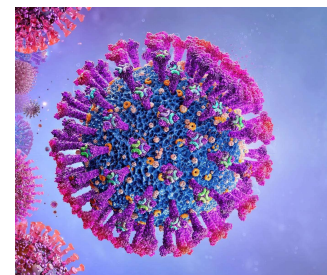


Figura 15: Nanomedicina
Font: *News-Medical.net*

Segons el Consell Superior d'Investigació Científica (CSIC), el seu estudi cobreix diferents disciplines de forma connectada com la química per preparar els nous nanomaterials, la física per caracteritzar-ne les propietats i la biomedicina per a l'aplicació final. La nanomedicina agrupa tres àrees principals: el nanodiagnòstic, l'alliberament controlat de fàrmacs, també anomenada com nanoteràpia i la medicina regenerativa.

2.3.2. ELS NANOFÀRMACS

2.3.2.1. QUÈ SÓN ELS NANOFÀRMACS?

Els nanofàrmacs estan associats a nanopartícules que funcionen amb la distribució dirigida de fàrmacs als teixits d'interès, és a dir que estan formades per un fàrmac actiu que actua com a nanotransportador. El primer nanofàrmac va ser aprovat per la Comissió Europea el 1996.

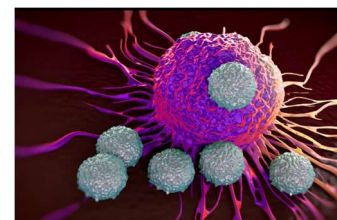


Figura 16: Aplicació d'un nanofàrmac mitjançant una vacuna contra una cèl·lula cancerosa
Font: *MIT*

2.3.2.2. NANOTRANSPORT

Algunes nanopartícules s'encarreguen de distribuir un fàrmac a una zona específica del cos millorant la direccionalitat dels nanofàrmacs, gràcies a les seves propietats semi-selectives. Aquesta específica direccionalitat es pot realitzar de tres maneres diferents.

El transport passiu dels nanofàrmacs, basat principalment en l'efecte EPR⁵, que promou la permeació⁶ i acumulació de fàrmac al teixit tumoral.

El transport actiu, consisteix en l'addició d'un lligand⁷ a la superfície del nanotransportador. El lligand s'uneix al receptor de la cèl·lula cap a la qual va dirigit i es pot escollir que només s'uneixi a les cèl·lules malaltes.

L'alliberament dependent d'estímuls es realitza mitjançant uns sistemes que actuen com a resposta a estímuls, quan aquests estímuls interfereixen amb el nanotransportador es produeix l'alliberament del fàrmac.

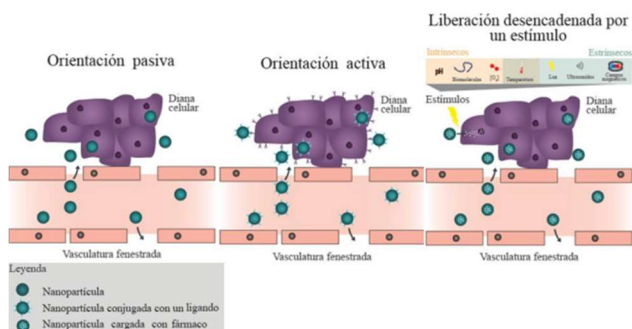


Figura 17: Nanotransport

Font: Desenvolupament de sistemes micro i nano particulars de l'alliberació sostinguda per l'administració parenteral d'Ana Lamas

⁵ L'efecte de permeabilitat i retenció millorada (EPR) és un concepte en el qual molècules de determinades mides (com liposomes o nanopartícules) tendeixen a acumular-se al teixit tumoral molt més que als teixits normals.

⁶ Permeació: procés en el qual un producte químic passa a través d'un material sòlid a nivell molecular.

⁷ Lligand: Grup d'ions o molècules no metàl·liques que envolten un ió metàl·lic central.

2.3.2.3. NANOFÀRMACS AL MERCAT A EUROPA

Des de fa molts anys hi ha nanofàrmacs al mercat de la UE, entre els quals destaquen els següents:

Medicament	Ús	Avantatges de la nanoformulació
Abraxane	Tractament del càncer de mama, adenocarcinoma del pàncrees, càncer de pulmó no microcític	Resolució dels problemes de solubilitat de la substància. Toxicitat de menys gravetat i freqüència.
Caelyx	Tractament del càncer de mama metastàtic, càncer d'ovari, sarcoma de Kaposi ⁸ , etc.	Major acumulació de cèl·lules tumorals i més temps de circulació; reducció de la cardiotoxicitat.
Rapamune	Prevenió del rebuig d'òrgans en pacients trasplantats renals	Millora de l'estabilitat i la biodisponibilitat.

Figura 18: Actuals nanofàrmacs al mercat de la UE.
Font: European Union Observatory for Nanomaterials (EUON)

2.3.2.4. LA DOXORUBICINA

La doxorubicina liposomal és un dels nanofàrmacs més utilitzat i el que simularé en la part pràctica. Aquest és un fàrmac quimioteràpic que actua destruint les cèl·lules canceroses, alhora que disminueix els efectes adversos en el teixit.

Abans de començar el tractament, cal fer una anàlisi de sang. En la seva administració, la majoria de casos el/la metge col·locarà un tub fi en una de les venes de la mà o del braç. S'administra el fàrmac antitumoral durant 60 minuts. Els dies d'administració del fàrmac i els de descans representen un cicle de tractament que fa referència a 1 dia d'administració i 28 dies de descans.

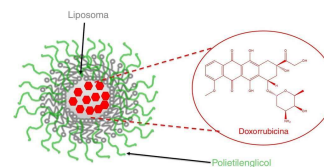


Figura 19: Nanofàrmac doxorubicina
Font: Scielo México

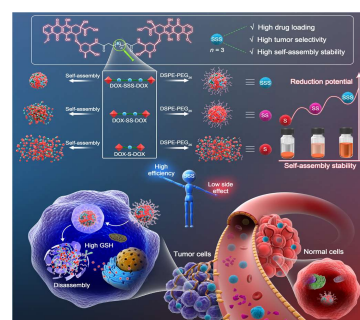


Figura 20: Eficàcia nanofàrmac
Font: Science.org

⁸ Sarcoma de Kaposi: càncer dels vasos sanguinis.

2.3.2.5. NANOFÀRMACS EN FASE CLÍNICA

La comercialització d'un nou fàrmac és un procés molt llarg i costós que dura entre deu i quinze anys. Segons la revista SEBBM només el 8% dels fàrmacs que comencen la primera fase arriben a ser aprovats. Cal fer assajos per comprovar l'eficàcia. Abans de l'assaig amb éssers humans cal realitzar una fase preclínica, mitjançant unes proves biològiques i de toxicitat en estudis *in vitro* (realitzats al laboratori) i estudis *in vivo* (amb animals). Els assajos clínics amb persones es classifiquen en quatre fases: la fase preclínica, la fase I, la fase II, la fase III i la fase IV.

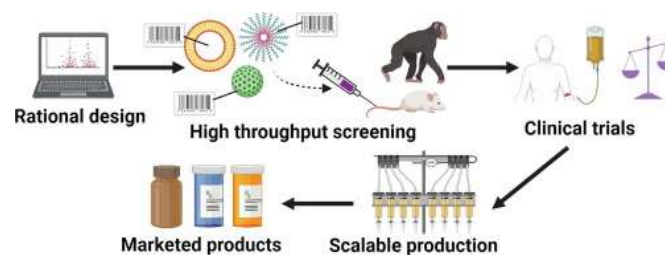


Figura 21: Fases dels nanofàrmacs fins arribar al mercat

Font: ScienceDirect, *Clinical translation of nanomedicines: Challenges, opportunities, and keys*

2.4. APLICACIONS DE LA NANOCIÈNCIA

Les aplicacions i usos del “nano” són infinits, suposen tota una revolució per a molts sectors. Aquest univers nanomètric ofereix ja possibilitats gegantines com partícules que detecten i combaten les cèl·lules canceroses o microprocessadors més ràpids.

- **Electrònica**

La nanotecnologia està aplicada des del segle XX en la comunicació i la informàtica. L'increment de la velocitat de processament en els ordinadors, la creació de semiconductors i nanocables quàntics que gràcies als nanotubs de carboni són més lleugers i permeten transmetre 10 vegades més electricitat que en cables convencionals. La televisió amb colors i la tecnologia LED presents en pantalles també d'smartphones s'ha tornat més clara, estètica i funcional.

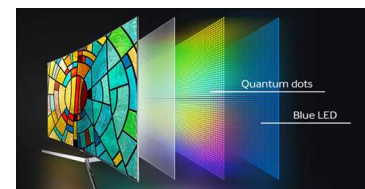


Figura 22: Televisors basats amb punts quàntics
Font: TCL

- **Energia**

Actualment, s'estan realitzant molts estudis a nivell mundial per millorar l'eficiència de les energies renovables. Per exemple, un equip de la Universitat de Surrey ha sintetitzat nanopartícules que imiten el que fa la clorofil·la per absorbir la llum i convertir-la en energia. A més, s'estan realitzant investigacions en les que gràcies a l'aïllament tèrmic d'alguns nanocomponents es millora el seu rendiment.

- **Biomedicina**

La nanotecnologia té el potencial d'abastar un gran nombre d'aplicabilitats com el lliurament de fàrmacs, els diagnòstics, la prevenció, els tractaments i les teràpies regeneratives.

Els nanofàrmacs, ja mencionats en l'apartat 3.2., estan dissenyats per dirigir els seus efectes amb màxima precisió i sense afectar les cèl·lules sanes, n'hi ha molts al mercat, però encara en són més els que estan en fases clíniques d'investigació. Les tècniques de diagnòstic basades en nanotecnologia, explicades en l'apartat 5, ens permeten un diagnòstic complet i precoç ofereix la possibilitat d'aturar una malaltia abans i, per tant, amb menys danys al pacient. La nanotecnologia també té un paper important en els teixits i desenvolupament d'òrgans artificials. L'aparició de la nanomedicina ha suposat una revolució per al tractament del càncer; ha possibilitat substituir les injeccions d'insulina per un nanofàrmac en la diabetis; i investigar el tractament i diagnòstic en les malalties cardiovasculars i neurodegeneratives, com l'Alzheimer i el Parkinson.

- **Medi ambient**

Cal destacar la influència dels processos sostenibles enfocats a la creació de piles de combustible i el desenvolupament més eficaç de bateries i panells solars. També hi trobem utilitats com la depuració d'aigües residuals a partir de nanobombolles o de sistemes de nanofiltraçió per als metalls.

- **Alimentació**

Es poden utilitzar nanobiosensors per detectar la presència de patògens als aliments o nanocompostos per millorar la resistència mecànica i tèrmica en els aliments.

- **Àmbit tèxtil**

Es desenvolupen teixits intel·ligents i materials més resistents, lleugers i antitaques i arrugues. L'empresa Nanotex, treballa amb diferents tipus de teixits i nanomaterials per aconseguir fibres i peces de roba amb diferents propietats i adaptacions.

- **Intel·ligència artificial**

Es descobreixen nous nanomaterials a través d'un procés d'escaneig de grans bases de dades de materials, que permeten modelar i simular l'exercici dels nanomaterials per estudiar les seves propietats i potencials aplicacions.

- **L'agricultura i la ramaderia**

Es produeixen pesticides i fertilitzants amb els objectius de millorar el terra i les concentracions de nutrients i es creen vacunes, medicaments i nanosensors per controlar la salut dels animals.

- **La cosmètica**

S'usen en múltiples productes quotidians com les cremes (solars, antiarrugues, hidratants...), dentífrics, esmalts d'ungles i altres. Serveixen per millorar l'estabilitat d'alguns dels ingredients, augmentar la fotosensibilitat, l'eficàcia, entre altres.

Regulacions i perills de l'ús de la nanotecnologia

El món nano està creixent cada vegada més ràpid per aquesta raó és molt important una regulació internacional i comuna que n'asseguri un ús correcte i sense perill. Un petit error en la manipulació sigui d'higiene o seguretat com d'etiquetatge i registre poden suposar greus problemes per la reduïda mida i fàcil modificació de propietats. Podem trobar informació de la regulació internacional a la UE a <https://euon.echa.europa.eu/es/regulatio>

2.5. BIOSENSORS

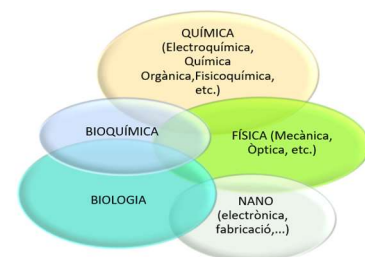
2.5.1. QUÈ SÓN ELS BIOSENSORS?

La Dra. Maria Luisa Santillan, defineix els biosensors com un sistema que permet detectar alguna propietat biològica i convertir-la el quelcom que es pugui mesurar. Així doncs, són dispositius analítics que integren un element biològic (capaç de reconèixer específicament la mostra a detectar) amb un transductor fisicoquímic que produeix un senyal que després comunica a un detector. Les tècniques d'anàlisi de laboratori solen ser laborioses, requereixen molt de temps i d'un personal especialitzat. Davant d'elles, els biosensors ofereixen la possibilitat de fer mesures contínues i amb una alta sensibilitat.

Com diu la Dra. Lechuga, les aplicacions dels nanobiosensors són gairebé infinites, des del diagnòstic clínic, medi ambiental o el control alimentari. Aplicant la nanotecnologia als biosensors podem obtenir una tecnologia molt competitiva, amb un alt nivell de sensibilitat, fiabilitat i amb un temps de resposta molt curt.

2.5.2. CARACTERÍSTIQUES DELS BIOSENSORS

- Alta **sensibilitat** per als anàlits d'interès incloent concentracions.
- Alta **selectivitat** per a que interactuï únicament amb l'anàlit d'interès, mitjançant elements de reconeixement específic.
- **Confiabilitat** dels sistemes de transducció, dissenyats per a que no siguin alterats o ho siguin mínimament.
- La **multidisciplinarietat** d'àmbits i camps de treball.
- Llarga **durabilitat**.
- **Baix cost de producció, operació i manteniment**.
- **Temps d'anàlisis**; capacitat de mesurar en temps real o períodes molt curts, permetent una actuació ràpida i un control dels paràmetres.



MULTIDISCIPLINARIETAT

Figura 23: Multidisciplinarietat
Font: pròpia

2.5.3. COM FUNCIONA UN BIOSENSOR?

Un biosensor està format per tres components principals.

1. El receptor és un element biològic amb una gran capacitat selectiva per interactuar amb la substància a detectar i produint una transformació que pot provocar un intercanvi d'electrons, emetre llum o canviar de color. Depenent de l'aplicació el receptor pot ser una proteïna, un anticòs, ADN o ARN, una cèl·lula, o un microorganisme sencer.

2. El transductor és el component que "reporta" quan passa la interacció entre el receptor i la substància a detectar.

3. El lector és la part del dispositiu que es veu amb la informació generada durant la interacció química que ha estat transmesa pel transductor. Aquesta pot ser una marca de color com les proves d'embaràs o de covid-19, un nombre com els sensors de glucosa o de pH, o fins i tot gràfiques digitals, com els espectres d'absorció/emissió.

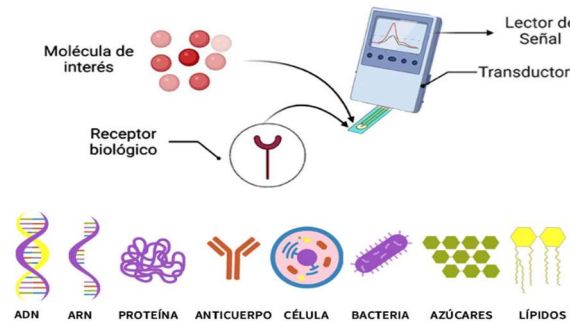


Figura 24: Funcionament d'un biosensor

Font: Francisca Morayna Gutiérrez Luna, Biorender.com

2.5.4. CLASSIFICACIÓ DELS BIOSENSORS

Classifiquem els biosensors segons el sistema de transducció utilitzat per interpretar els senyals produïts en la interacció entre l'element de reconeixement i l'anàlit.

- **Òptics**

Els biosensors òptics estan basats en les variacions de radiació electromagnètica (REM) a conseqüència de la interacció fisicoquímica entre l'anàlit i l'element biològic. Els principals tipus són la fibra òptica, la ressonància plasmònica superficial (SPR), l'absorbància i la luminescència.

- **Piezoelèctrics o acústics**

Els biosensors piezoelèctrics es basen en el principi de les vibracions sonores, l'acústica. Converteix les vibracions mecàniques de les molècules de detecció en senyals elèctrics proporcionals.

- **Termomètrics**

El seu funcionament es basa en la detecció de la calor produïda per les reaccions enzimàtiques exotèrmiques⁹, i la quantitat de concentració d'anàlit.

- **Electroquímics**

Transformen el senyal produït per la interacció de l'anàlit amb el sistema de reconeixement en un senyal elèctric. Podent ser conductimètrics, potenciomètrics, amperomètrics i impedimètrics, els quals detecten canvis en la conductivitat, el potencial, la intensitat de corrent o en la impedància¹⁰, respectivament. Són els més coneguts i utilitzats per detectar la glucosa.

⁹ Exotèrmiques: reacció química que desprongui energia en forma de llum o calor.

¹⁰ Impedància: efecte d'oposició que presenta un circuit a corrent quan s'aplica una tensió.

2.5.5. NANOTECNOLOGIA APLICADA ALS BIOSENSORS

2.5.5.1. APORTACIONS DE LA NANOTECNOLOGIA AL DESENVOLUPAMENT DE NOUS BIOSENSORS

L'aparició de nous nanomaterials ha permès crear biosensors mitjançant les seves propietats òptiques, elèctriques, mecàniques i magnètiques, els senyals i connexions han estat més ràpides i eficaces, millorant la detecció in-vitro¹¹ i in-vivo¹², amb major sensibilitat que els dispositius convencionals i plataformes multifuncionals capaces de detectar varis anàlits simultàniament.

2.5.5.2. DISPOSITIUS PER AL NANODIAGNÒSTIC

El nanodiagnòstic consisteix en el desenvolupament de sistemes d'anàlisi i imatge per detectar una malaltia o un mal funcionament a l'escala nanomètrica, tant in vivo com in vitro i mitjançant nanodispositius i sistemes de contrast. Dins del nanodiagnòstic, dues de les principals àrees de treball són els nanobiosensors i els nanosistemes d'imatge.

A. NANOBIOSENSORS

Els nanobiosensors són dispositius capaços de detectar substàncies químiques i biològiques en temps real, sense necessitat de marcadors fluorescents i amb alta sensibilitat i selectivitat. Aquests nanodispositius de mida reduïda i fàcil portabilitat, possibiliten la seva utilització en qualsevol lloc. A més, requereixen de molt poca quantitat de mostra i poden ser fàcilment introduïts a l'interior del cos humà.

- **Biosensors nanofotònics**

Els biosensors nanofotònics mostren un alt nivell de sensibilitat en la detecció de proteïnes i ADN. Els bioelements a escala nanomètrica tenen una mida comparable a les longituds d'ona de la llum visible, generant interaccions inusuals entre la llum i la matèria.

¹¹ In-vitro: tècnica per realitzar un experiment determinat en un tub d'assaig, un ambient controlat fora d'un organisme viu.

¹² In-vivo: tècnica d'experimentació feta a dins o al teixit viu d'un organisme viu.

- **Biosensors nanoplasmònics**

Els biosensors nanoplasmònics són molt utilitzats en medicina gràcies a la seva alta precisió. La detecció nanoplasmònica és una tècnica òptica d'alta resolució espacial basada en la ressonància plasmònica de superfície (SPR).

- **Biosensors nanomecànics**

Un biosensor nanomecànic és un dispositiu que detecta les interaccions biomoleculares que produeixen canvis en propietats mecàniques, com ara la flexió o la ressonància.

- **Lab-on-a-xip**

Els lab-on-a-xip ofereixen fer anàlisis bioquímiques, síntesis químiques o seqüenciació d'ADN de mostres múltiples en un mateix aparell de dimensions nanomètriques. Aquests nanosensors sorgeixen com una eina de diagnòstic prometedora gràcies a la miniaturització de les operacions bioquímiques redueix els costos, paral·lelitzava les operacions i augmenta la velocitat, la sensibilitat i la precisió.

- **Bioxips**

Els bioxips són la nanotecnologia més avançada al camp biomèdic ajudant a identificar els anàlits biològics requerits. Aquests dispositius similars als microxips dels ordinadors que realitzen milions d'operacions matemàtiques en segons, els bioxips són capaços de realitzar o analitzar milions de reaccions biològiques, en pocs segons.

B. DIAGNÒSTIC PER IMATGE MOLECULAR

Nanosistemes d'imatge

Els nanosistemes d'imatge estan basats en l'ús de nanopartícules, generalment semiconductores, metàl·liques o magnètiques, com a agents de contrast per a marcatge in vivo. Els punts quàntics són un dels primers sistemes de nanopartícules que s'han proposat per al marcatge cel·lular i la identificació de zones danyades o tumors perquè en mides nanomètriques emeten llum de diferents longituds d'ona i colors sent extremadament útils com a marcadors biològics.

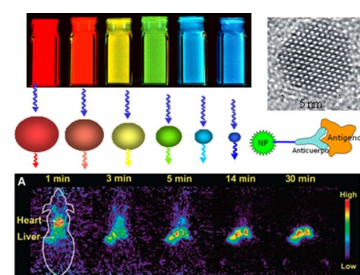


Figura 25: Diagnòstic per imatge mitjançant nanopartícules

Font: *Laura Lechuga*

Imatges moleculars amb nanopartícules

La imatge molecular (IM) és la visualització i mesura dels processos biològics a escala subcel·lular i de forma no invasiva, cobreix tota mena de modalitats biomèdiques com la fluorescència, els ultrasons, el PET, el SPECT, MRI i CT. Veure taula als annexes.

Podem trobar nanosensors aplicats en la detecció de moltes malalties com la diabetis una malaltia metabòlica que cursa amb hiperglucèmia¹³ amb dispositius que detecten la unió glucosa-receptor comporta un canvi en la conductivitat del grafè. En malalties neurodegeneratives que deteriorenen la funció cognitiva i de les emocions, la Prof. Lechuga explica a l'entrevista que no hi ha biosensors per al seu diagnòstic perquè no es coneix amb exactitud el seu causant, així i tot s'estan realitzant investigacions. En malalties cardiovasculars que afecten el cor i els vasos sanguinis i són la principal causa de mortalitat al món, es pot per exemple detectar l'activitat proteasa extracel·lular i quantificar-se en orina com a mètode "in vivo". En el càncer, per exemple hi ha els nanopilars de quars en la detecció nanoplasmònica i el magneto-nanosensors per a la detecció de biomarcadors de càncer de pròstata.

2.5.5.3. APLICACIONS DE BIOSENSORS BASATS EN NANOPARTÍCULES D'OR

El director del grup de nanomedicina i imatge molecular (NanoMedMol) de l'Institut de Química Mèdica insisteix en la gran varietat de possibilitats que la nanomedicina pot oferir en el camp de la imatge molecular i la importància de les nanopartícules d'or el nanomaterial més usat.

¹³ Hiperglucèmia: augment de la concentració de glucosa en sang

Ressonància plasmònica superficial (RPS)

L'RPS es produeix quan un fotó de llum colpeja una superfície metàl·lica, per exemple, de nanopartícules d'or, una part de l'energia lluminosa s'acobla a través del recobriment metàl·lic amb els electrons de la capa superficial del metall, que posteriorment es mouen a causa de l'excitació. Aquests moviments d'electrons (plasmó) es propaguen mitjançant un prisma de reflexió elevat. D'aquesta manera, es pot mesurar la variació, la intensitat o els canvis d'angle en la llum reflectida. Actualment, ja s'han desenvolupat biosensors SPR que gràcies a les propietats òptiques dels AuNP tenen abundants aplicacions.

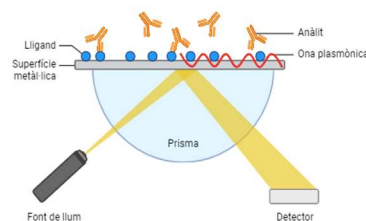


Figura 26: Fenomen de ressonància plasmònica superficial (SPR)

Font: pròpia

- **Proves ràpides per a la detecció de la Covid-19 amb nanopartícules d'or**

Prova de diagnòstic que detecta la presència del virus SARS-CoV-2 en 10 minuts, utilitzant un assaig senzill que conté nanopartícules d'or plasmòniques que en detectar el virus canvia de color.

- **Test de diagnòstic d'embaràs**

Des dels primers dies d'embaràs, el cos de la dona produeix excés d'hormona HcG¹⁴. En la prova d'embaràs First Response®, les nanopartícules d'or es dissenyen per atrapar-la i les seves propietats òptiques funcionen com a indicador òptic.

- **Biosensor per la detecció de glucosa en la diabetis**

Les propietats de les nanopartícules d'or combinades amb les del grafè fan que es mesuri amb precisió la concentració ultra baixa de glucosa.

- **Biosensors per al diagnòstic de càncer**

Les nanopartícules d'or amb diferents formes, mides i combinades amb altres elements es poden utilitzar de diverses maneres per a diagnosticar càncer. S'estan realitzant moltes investigacions i possibilitats prometedores.

¹⁴ Hormona HcG: glicoproteïna alliberada per l'embrió després de la seva implantació a l'úter matern

Investigadors de la Universitat de Duke estan utilitzant nanoestrelles d'or per detectar molècules d'ARN com indicadors primers del càncer. Altres equips estan desenvolupant una nanopartícula que un cop unida a un tumor de càncer, allibera "biomarcadors". Cada nanopartícula porta diversos pèptids¹⁵, i per tant es produirà una alta concentració d'aquests.

El biosensor basat en nanopartícules d'or per al diagnòstic de càncer més utilitzat i al mercat és l'Antigen carcinoembrionari (CEA). Un dels marcadors de tumors clínics observats habitualment per a la detecció és el CEA, s'ha aplicat per al diagnòstic de tumors en mama, còlon, pulmó, pàncrees, cervical i ovari. L'antigen carcinoembrionari (CEA) és una proteïna que es troba en alguns teixits del fetus quan s'està desenvolupant. Quan naixem, la concentració de CEA en sang és molt baixa. En els adults, però, pot augmentar amb alguns tipus de càncer. Aquesta prova mesura la quantitat de CEA en sang. L'ús de noves nanopartícules d'or biofuncionalitzades (bio-AuNPs) permeten que un biosensor de ressonància plasmònica superficial (SPR) detecti nivells baixos d'antigen carcinoembrionari (CEA) al plasma sanguini humà.

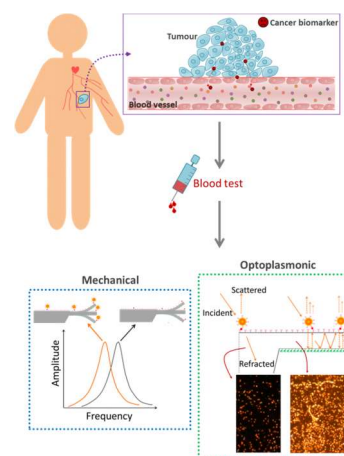


Figura 27: Biosensor CEA basat en nanopartícules d'or per la detecció del càncer.

Font: Agència SINC

2.5.6. FUTUR DELS BIOSENSORS BASATS EN NANOPARTÍCULES

El futur de la nanotecnologia

La nanotecnologia és una ciència emergent que està tenint una evolució ràpida i espectacular. Es preveu que contribueixi significativament al creixement econòmic i la creació d'ocupació a la UE durant les dècades vinents. Segons els científics de la European Union Observatory for Nanomaterials (EUON), la nanotecnologia tindrà quatre generacions de desenvolupament diferents i ens trobem a la primera, o potser a la segona.

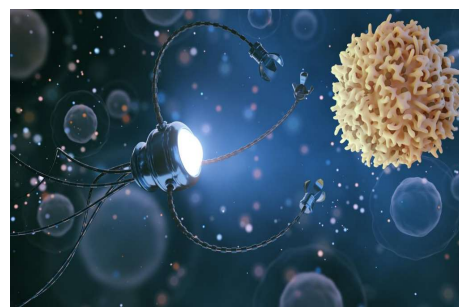


Figura 28: Futur de la nanomedicina i la nanotecnologia

Font: indaloinnovation.com

¹⁵ Pèptid: polímer format per poques unitats d'aminoàcids units mitjançant enllaços peptídics.

El futur dels biosensors per al càncer

Segons Cornelia Palivan, professora de la universitat de Basilea, el futur dels biosensors serà aconseguir una medicina més segura, amb menys efectes secundaris, més personalitzable i més assequible a tothom. Els biosensors amb nanopartícules com a agents de contrast poden ser molt útils per identificar tumors i les nanotecnologies donaran un impuls significatiu a la medicina personalitzada i precisa, fonamental en el tractament del càncer.

Altres possibilitats per al futur dels nanosensors

Els nanosensors són capaços de detectar canvis de temperatura, pressió, composició química i altres propietats físiques amb una precisió sense precedents sent ideals com a eina portàtil. Dispositius portàtils equipats amb aquests sensors podrien monitorar de manera contínua els signes vitals i els marcadors bioquímics d'un usuari, alertant-lo sobre possibles problemes de salut abans que es converteixin en seriosos. Els nanosensors també podrien aplanar el camí cap a experiències més interactives, per exemple en dispositius de realitat virtual (RV) o augmentada (RA) per identificar els moviments i les respostes fisiològiques d'un pacient. Per tot això, els nanosensors també plantegen importants qüestions sobre privadesa i seguretat de dades, que demanen un maneig responsable.

2.6. CÀNCER

2.6.1. QUÈ ÉS EL CÀNCER?

Tots tenim algun familiar, amic o conegut que ha patit càncer. En països desenvolupats afecta una de cada tres persones, sent la segona causa de mort al món.

Tots estem compostos de bilions de cèl·lules que al llarg de les nostres vides creixen i es reproduïxen segons els correspongui. El càncer és ocasionat per uns canvis anomenats mutacions dins l'ADN de les cèl·lules. Les cèl·lules que formen part d'un organisme pluricel·lular estan organitzades en teixits que constitueixen els òrgans. Per tant, hi ha uns controls que regulen la divisió cel·lular, el seu grau de diferenciació, i fins i tot, la mort programada de la cèl·lula. L'ADN que hi ha en una cèl·lula conté un gran nombre de gens amb les instruccions de les funcions a realitzar, el seu creixement i la seva divisió. Els errors a les instruccions, les mutacions, poden provocar que la cèl·lula aturi la seva funció normal i es converteixi en una cèl·lula cancerosa. De fet, n'hi ha prou amb una cèl·lula desprogramada per originar una massa de cèl·lules anomenada tumor.

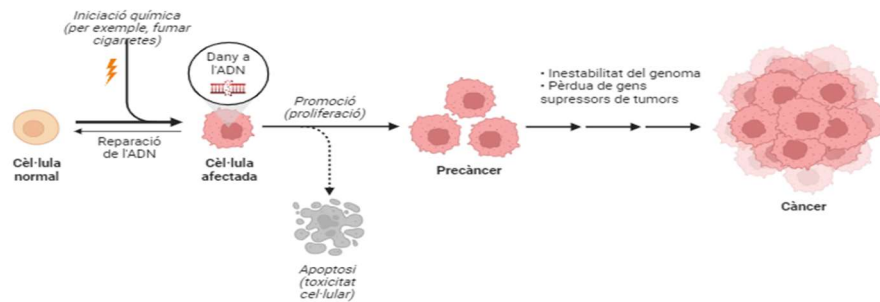
La major part de les cèl·lules del cos es reproduïxen per mitosi¹⁶. La durada d'aquest cicle és variable segons el tipus de teixit, entre unes hores en les cèl·lules de la mucosa intestinal, un o dos cops a l'any en les del fetge o tota la vida de l'organisme en neurones. Cal que la freqüència de reproducció cel·lular sigui major o igual al ritme de mort cel·lular i, per tant, és molt important mantenir un equilibri (els humans generem uns 2 milions de cèl·lules per segon per mantenir aquesta estabilitat). La mort d'una cèl·lula s'esdevé per autòlisi dels lisosomes cel·lulars, està programada en els gens i marcada en l'ADN. Però, si una cèl·lula té alguna malaltia o algun problema que li impedeix dur a terme la seva funció vital es destrueix abans de temps. Aquesta mort s'anomena apoptosi. El problema del càncer és que aquestes eviten l'apoptosi i continuen multiplicant-se de manera descontrolada.

Sovint, les cèl·lules canceroses poden separar-se de la massa original i viatjar a través de la sang i sistemes limfàtics, fins a allotjar-se en altres òrgans on es poden reproduir de manera descontrolada. Quan les cèl·lules canceroses surten d'una àrea a una altra s'anomena propagació metàstasi.

Qualsevol cosa que pugui provocar que una cèl·lula normal del cos es desenvolupi de manera anormal pot causar càncer. Algunes de les causes segueixen sent desconegudes mentre que altres tenen a veure amb el medi ambient, l'estil de vida o simplement per qüestions genètiques. En la majoria de casos de càncer deriva d'una combinació d'alguns d'aquests factors. Per a moltes persones els resultats poden ser exitosos sent molt important la seva detecció precoç.

De manera molt resumida, el càncer és el creixement incontrolat de cèl·lules anormal en qualsevol part del cos i afecta a un elevat percentatge de la població.

¹⁶ Mitosi: divisió cel·lular per donar lloc a dues cèl·lules filles exactament iguals que la cèl·lula mare i amb la mateixa quantitat de material genètic que la cèl·lula mare (23 parells de cromatines, en els humans).



Created in BioRender.com bio

Figura 29: Càncer*Font: pròpia*

2.6.2. TIPUS DE CÀNCER

Els **carcinomes**, els més comuns, sorgeixen de les cèl·lules que cobreixen el cos extern i intern superfícies, representen entre el 80% i el 90% del casos. Alguns exemples en són el càncer de pulmó, de pit i de còlon.

Els **sarcomes** sorgeixen de cèl·lules que es troben al teixit de suport del cos com ara ossos, cartílags, greix, teixit conjuntiu i múscul.

Els **limfomes** creixen als ganglis limfàtics i teixits del sistema immunitari del cos.

Les **leucèmies** són càncers de les cèl·lules sanguínies immadures que creixen a la medul·la òssia i tendeixen a acumular-s'hi gran nombre al torrent sanguini.

2.6.3. DIAGNÒSTIC

- **Proves de laboratori**

Les anàlisis de sang, d'orina o altres fluids corporals poden mesurar concentracions excessives determinades substàncies que ajuden al diagnòstic d'un pacient. Algunes proves de laboratori que són útils per al diagnòstic d'aquesta malaltia inclouen exàmens de sang o mostres de teixit per detectar la presència de marcadors tumorals¹⁷.

¹⁷ Marcadors tumorals: substàncies produïdes per les cèl·lules majoritàriament canceroses com a resposta al càncer.

- **Proves amb imatges**

Existeixen diversos tipus com per exemple la tomografia computeritzada (TC) que consisteix en l'exploració computada utilitzant una màquina de raigs x connectada a un ordinador per prendre una sèrie d'imatges dels òrgans des de diferents angles per crear imatges de 3D detallades de l'interior del cos. També existeix la gammagrafia òssia que és un tipus de tomografia nuclear que estudia la presència d'àrees danyades o anormals als ossos. L'ecografia utilitza ones de so d'alta energia que "fan ressò" als teixits dins del cos. Els raigs X utilitzen dosis baixes de radiació per generar imatges de l'interior del cos.

- **Biòpsia**

Procediment en què el doctor extreu una mostra de teixit i un patòleg l'observa al microscopi i fa altres proves per veure si el teixit és cancerós, a partir dels seus resultats s'elabora un informe, és essencial per la detecció del càncer.

2.6.4. TRACTAMENTS I TERÀPIES

Existeixen diversos tractaments contra el càncer que poden variar segons el tipus i la localització específica de la malaltia. Alguns dels principals tractaments inclouen:

- **Cirurgia:** Consisteix en l'extirpació del tumor mitjançant cirurgia, aquesta és una opció comuna quan el càncer està localitzat en una zona específica i no s'ha disseminat.
- **Radioteràpia:** Implica l'ús de radiació de raigs X o altres partícules amb alta potència per danyar i destruir les cèl·lules canceroses.
- **Quimioteràpia:** Combina medicaments per eliminar o controlar el creixement de les cèl·lules canceroses. Es pot administrar per via oral o intravenosa.
- **Immunoteràpia:** Consisteix a estimular el sistema immunitari perquè reconegui i ataqüi les cèl·lules canceroses. Inclou teràpies com els inhibidors de punts de control immunològic.

- **Teràpia hormonal:** És utilitzada per tractar càncers que són sensibles a les hormones, com per exemple el càncer de mama o de pròstata. Aquests poden implicar l'administració d'hormones o medicaments que interfereixen amb l'acció hormonal.
- **Teràpies dirigides:** Aquestes teràpies són dirigides en molècules específiques involucrades en el creixement del càncer, per exemple medicaments que bloquegen la senyalització cel·lular o el subministrament de nutrients a les cèl·lules canceroses.

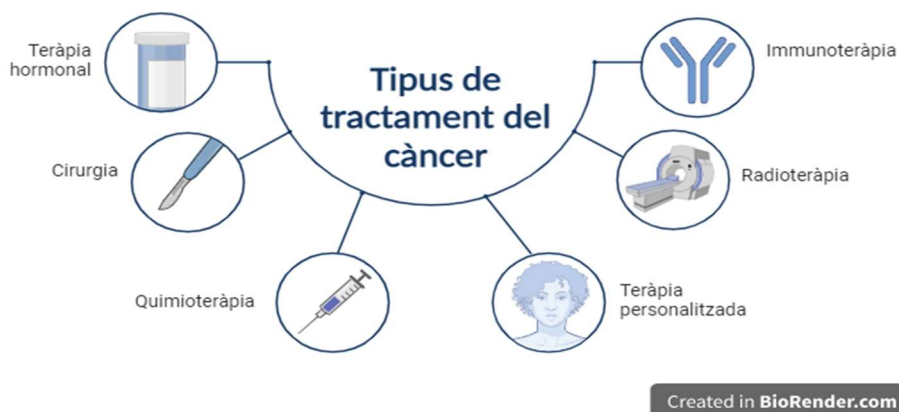


Figura 30: Tipus de tractament del càncer

Font: pròpia

3. PART PRÀCTICA

3.1. ESTADA A LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

La part pràctica d'aquest treball de recerca (TDR) ha consistit principalment en una estada d'una setmana a l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB) de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). A través del Programa Argó, vaig poder treballar i investigar als laboratoris de l'IBB amb el grup d'enginyeria de proteïnes i nanomedicina de la UAB. Durant l'estada vaig dur a terme dues tasques, per una banda, una síntesi de nanopartícules de PLGA i, per altra banda, la síntesi de nanopartícules d'or.



Figura 31: Laboratoris de l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina de la UAB.
Font: pròpia



Figura 32: Grup d'investigadors d'enginyeria de proteïnes i nanopartícules amb la Julia Lorenzo, la meua tutora de la UAB i el Pau Sarlé, el responsable de les pràctiques.
Font: Programa Argó



Figura 33: Grup de treball del programa Argó
Font: pròpia

3.1.1. SÍNTESI DE NANOPARTÍCULES DE PLGA

Aquest experiment es va dur a terme del 3 al 6 de juliol a l'Institut de recerca de Biotecnologia i Biomedicina (IBB) de la Universitat Autònoma de Barcelona amb l'ajuda de l'equip responsable del programa.

OBJECTIU:

Encapsular el fàrmac anomenat Rodamina en nanopartícules així com observar-les en cèl·lules canceroses i determinar els avantatges que aquestes suposen respecte un fàrmac convencional i les seves propietats.

METODOLOGIA:

Sintetitzar nanopartícules mitjançant la tècnica de doble emulsió "Water in oil in water (w/o/w)" i d'evaporació del solvent. Divideixo aquesta tècnica en tres fases, una fase interna aquosa (W1) que conté el producte a encapsular (Rodamina i aigua), una fase intermèdia oliosa (O1) que conté el polímer en solució conjuntament amb el surfactant intern (Span 80) i finalment una fase aquosa externa (W2) que conté el surfactant extern (PVA).

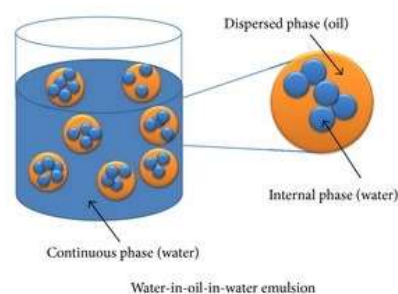


Figura 34: Mètode de Water-in Oil-in Water
 Font: *The Scientific World Journal*

Variable independent: La presència de Rodamina, un medicament pel tractament del càncer amb propietats de fluorescència.

Variable dependent: L'adherència de les nanopartícules dins les cèl·lules canceroses, observables gràcies a la fluorescència¹⁸ de la Rodamina.

Control negatiu (1): Utilitzarem com a grup control la síntesi de nanopartícules d'aigua, seguirem exactament el mateix procés que amb les nanopartícules de Rodamina però en comptes d'introduir el fàrmac, hi posarem les mateixes dosis d'aigua.

¹⁸ Fluorescència: propietat per reflexar la llum amb una major longitud d'ona que la rebuda.

Control (2): Al grup control les nanopartícules amb Rodamina no estaran en un medi amb cèl·lules canceroses. Per poder observar les nanopartícules amb cèl·lules canceroses cal tenir un altre grup control per tal de poder estar segurs que les cèl·lules amb càncer no han condicionat cap altra variable i que s'està realitzant en igualtat de condicions.

Control de variables externes: Cal tenir en compte altres variables a l'hora de realitzar la síntesi perquè aquestes siguin iguals en totes les nanopartícules. Alguns factors externs que caldria controlar són la temperatura, la pressió, la llum, la velocitat a l'hora de barrejar, les quantitats exactes ja que tractem partícules a mides nanomètriques. Un grau de diferència de temperatura podria suposar la formació de partícules amb diferents mides i la de lluminositat que significaria la pèrdua de part de la seva fluorescència.

Rèpliques: En una investigació de més rellevància científica caldria haver fet rèpliques per tal de poder assegurar els resultats obtinguts.

BASE TEÒRICA:

La doxorubicina és un fàrmac utilitzat en la quimioteràpia del càncer. Vaig simular la síntesi d'aquest medicament amb la Rodamina que comparteixen moltes propietats comunes com per exemple la biocompatibilitat¹⁹ i la fluorescència.

Vaig sintetitzar les nanopartícules mitjançant el mètode "Water-in Oil-in Water" caracteritzat per una doble emulsió²⁰ i l'evaporació del solvent. És a dir, una doble emulsió d'aigua en oli en aigua (w/o/w) per a compostos hidròfils²¹. L'emulsificació es realitza mitjançant agitació o homogeneïtzació, emulsionant i controlant la temperatura que formen les nanopartícules. A continuació, el dissolvent s'elimina mitjançant evaporació o extracció i les nanopartícules que contenen fàrmacs PLGA s'endureixen i recullen en mostres.

Observarem les nanopartícules en cèl·lules adherents, canceroses del tipus HCT 116. Aquesta és una línia cel·lular de càncer de còlon que expressa una forma mutada de β -catenina²² que regula els processos com la regeneració de teixits.


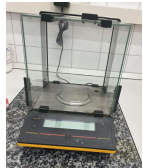

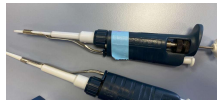
¹⁹ Biocompatibilitat: Capacitat d'un material de comportar-se amb una resposta hoste apropiada i sense tenir efectes tòxics en una aplicació específica.





²⁰ Emulsió: Dispersió estable d'un líquid que conté en suspensió partícules diminutes d'un altre líquid





²¹ Hidòfil: Propietat d'una substància que té afinitat per l'aigua.


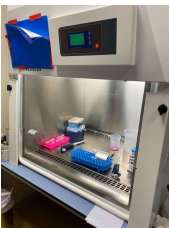


²² β -catenina: Proteïna de la família de les catines que regula els processos com la regeneració de teixits, la diferenciació de cèl·lules mare i la proliferació cel·lular.



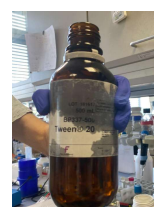

MATERIAL SÍNTESI DE NANOPARTÍCULES DE PLGA:


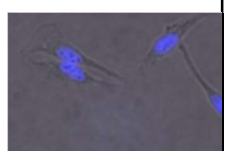

Nom del material	Descripció	Foto
Vial	Pot petit de vidre.	
Balances	Instrument per mesurar la massa d'un objecte.	
Eppendorf	Tub de plàstic petit d'uns 5/10 ml.	
Pipeta automàtica	Instrument que funciona com una micropipeta per mesurar petits volums de líquids amb molta precisió.	

Vitrina d'extracció de gasos	Dispositiu de ventilació per limitar l'exposició de substàncies químiques perilloses, gasos, fums, pols,...	
Liofilitzadora	És un instrument que serveix per eliminar la humitat del producte a través d'un assecat molt fred.	
Pipetus	Pipetejador ràpid.	
Sonicador	Instrument que aplica el so per agitar les partícules de la mostra.	

Tub falcon	Tub de plàstic d'alta claredat per observar les solucions.	
Ultracentrífuga	És una centrifuga optimitzada per girar a velocitats molt elevades.	
Filtres tangencials, Amicon	Unitats de filtre per ultrafiltració amb un mètode ràpid i eficaç per concentrar molècules i proteïnes.	
Placa de sis pous	Placa de cultiu esterilitzada.	

Flascó	Flascó amb tap de ventilació que permet l'intercanvi de gasos.	
Cabina de bioseguretat 2	Cabina utilitzada per treballar amb agents de baix o moderat risc biològic.	
Vòrtex	Agitador de petits tubs i flascons que contenen líquid.	
Substàncies	Descripció	Foto
PLGA	El poliàcid làctic-co-glicòlic (PLGA) és un dels polímers sintètics més utilitzat com a material per a aplicacions biomèdiques. És un producte molt biocompatible i biodegradable.	

Diclorometà	Actua com un component orgànic, biocompatible i estabilitzant que posteriorment extreurem.	
Mosca magnètica	Ajuda a barrejar i diluir les dissolucions.	
Aigua	H_2O	
Tween 20	És un polisorbat 20 (un tipus d'emulsionant), és un tensioactiu de tipus polisorbat estable i de relativa absència de toxicitat que actua com a solubilitzant.	
PVA	L'acetat polivinílic (PVA) és el polímer del monòmer acetat de vinil. El podem trobar per exemple en coles, cintes adhesives i recobriments.	

Rodamina	La Rodamina simula la presència del medicament Doxorubicina que és un fàrmac àmpliament utilitzat en la quimioteràpia del càncer. La Rodamina prové d'una família de compostos orgànics heterocíclics fluorescents. Considerats derivats de la fluoresceïna i basats en el xantè.	
Cèl·lules canceroses	Cèl·lules canceroses d'un home adult amb càncer de còlon.	
Nutrients cultiu	Nutrients necessaris per als medis de cultiu.	
Medi de cultiu	Medis estèrils adequats al cultiu de cèl·lules, molècules,...	
Antibiòtic i antimicòtic	Utilitzat per prevenir la contaminació de bacteris i fongs al nostre medi de cultiu.	

PREPARACIÓ I PROCÉS:**1. Preparació de les diferents fases de l'emulsió:****1.1. Fase interna aquosa W_1**

- Preparar 100 μ L d'una solució de Rodamina (1mg/mL) en aigua a partir de l'estoc concentrat (10mg/mL).

**D'aquests 100 μ L, 75 μ L es faran servir per a l'emulsió i els altres 25 μ L es guardaran per a poder quantificar el percentatge d'encapsulació via HPLC.*

- Preparar 100 μ L d'aigua (H_2O) per a les nanopartícules buides que serviran com a control negatiu.

El control negatiu segueix el mateix procés en les mateixes condicions que els altres a excepció de la Rodamina que és la variable independent.

Aquest fàrmac serà substituït per aigua (H_2O).

Càlculs

Necessitem calcular la quantitat de Rodamina i d'aigua necessària.

1mg/mL H_2O

10mg/mL estoc concentrat

$$100 \mu\text{L Rodamina} \cdot \frac{1 \text{ mL}}{1000 \mu\text{L}} \cdot \frac{1 \text{ mg}}{1 \text{ mL}} \cdot \frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mg}} = 0,01 \text{ mL estoc} = 10 \mu\text{L de Rodamina}$$

$$100 \mu\text{L} - 10 \mu\text{L} = 90 \mu\text{L } H_2O$$

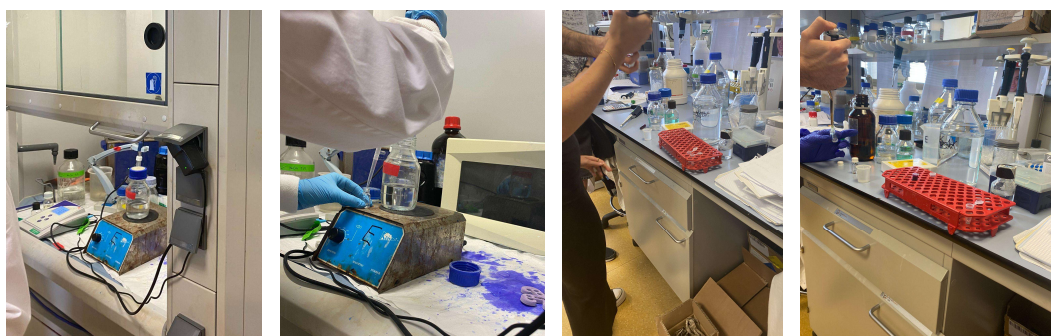


Figura 35: Preparació de la solució de Rodamina i aigua, i barrejar amb el Vòrtex

Font: pròpia

1.2. Fase intermitja oliosa O_1

Pesem en una balança d'alta precisió 25 mg de PLGA (aproximat, +/- 0.5 mg) per a cada "lot" a sintetitzar. El PLGA està format per làctic i glicòdic amb una proporció 1:1, amb el làctic 50/100 i glicòdic 50/100. El lot fa referència, d'una banda, al lot de partícules amb Rodamina, per altra banda, al lot de partícules amb només H_2O .

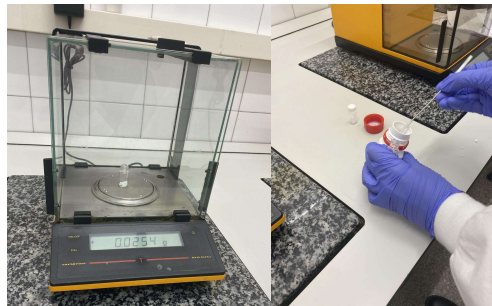


Figura 36: Pesat i incorporació de PLGA.

Font: pròpia

En aquesta fase orgànica dissoldrem amb la pipeta 750 μ L de diclorometà, afegim una mosca magnètica i mantenim en agitació fins la dissolució completa de PLGA. Afegim a la dissolució 30 μ L de Span80 que és un surfactant²³ estabilitzant i mantenim en agitació suau durant 1 minut i finalment, retirem la mosca.

Observem la seva fluorescència de les mostres aplicant la llum convenient.



Figura 37: Les mostres en una zona fosca aplicant la llum convenient.

Font: pròpia

²³ Surfactant: Compostos químics que disminueixen la tensió superficial o interfacial i poden funcionar com a emulsionants, agents humectants o detergents.

1.3. Fase externa aquosa W_2

Per cada "lot", preparem 9,4 mL d'una solució de PVA 2%, 1M NaCl a partir dels Stocks (dissolució de PVA 20%).

Càlculs:

Calculem la quantitat de PVA i d'aigua.

$$9,4 \text{ mL PVA} \cdot \frac{2g}{100 \text{ mL}} \cdot \frac{100 \text{ mL}}{20g} = 0,94 \text{ mL PVA}$$

$$9,4 \text{ mL PVA (2\%)} - 0,94 \text{ mL PVA (20\%)} - 4,7 \text{ mL NaCl} = 3,76 \text{ mL } H_2O$$

2. Doble emulsió per sonicació

2.1. Primera emulsió $W_1 - O_1$

Aquesta és una fase orgànica i hidrofòbica²⁴.

Afegim 75 μ L de solució W_1 a la preparació O_1 . Per al grup control, afegim la solució W_1 composta només d'aigua, ja que és el grup control amb la solució O_1 de 750 mL de PLGA amb diclorometà (component hidrofòbic). Per al grup amb Rodamina, afegim la solució W_1 composta per Rodamina i aigua amb la solució O_1 de 750 mL de PLGA amb diclorometà. A continuació, mesquem per sonicació amb la punta "microtip" durant 90 " a un 25% d'amplitud.

2.2. Segona emulsió $W_1 - O_1 - W_2$

Aboquem la solució ja homogènia en la solució W_2 . Per al grup control, afegim a la nostra solució de $W_1 - O_1$ composta per H_2O , PLGA i diclorometà la solució W_2 que conté PVA, H_2O i NaCl. Per al grup amb Rodamina, afegim la solució de W_2 que conté PVA, H_2O i NaCl a la solució que teniem $W_1 - O_1$ amb Rodamina, H_2O , PLGA i diclorometà. Per tant, ens quedarem amb dos solucions una que contindrà Rodamina, H_2O , PLGA i diclorometà, PVA i NaCl i l'altre que és el grup control i contindrà H_2O , PLGA i diclorometà, PVA i NaCl.

²⁴ Hidrofòbica: Propietat física d'una molècula que és aparentment repel·lida de l'aigua.

És molt important mantenir les emulsions fredes, ja que un augment de la temperatura pot distorsionar i modificar la formació de les nanopartícules. Degut a que la sonicació provoca un ràpid augment de la temperatura, és molt important que les solucions es mantinguin en gel durant la sonicació.

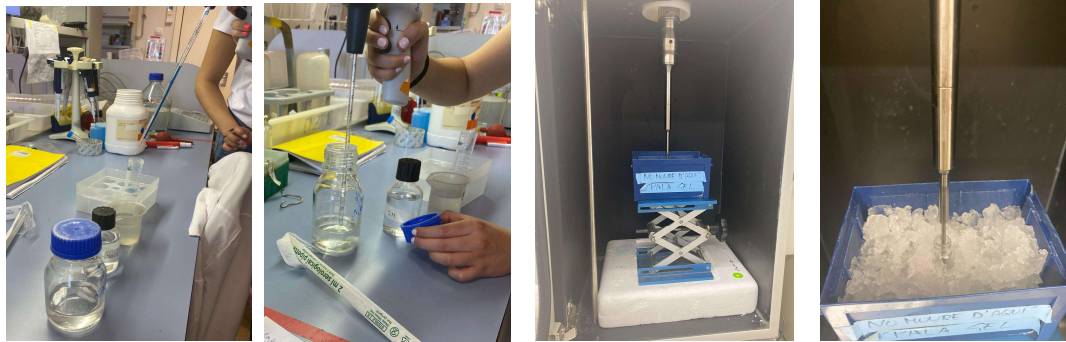


Figura 38: Introduint la solució W_2 amb la primera emulsió i fent una segona emulsió

Font: pròpia



Figura 39: La mostra de la solució amb Rodamina i el control amb aigua després d'haver fet les dos emulsions. Es pot observar clarament el rosa color propi del medicament.

Font: pròpia

3. Evaporació del solvent

El diclorometà és un solvent orgànic altament volàtil²⁵ i gràcies a aquesta volatilitat, la seva eliminació és ràpida i senzilla mitjançant la liofilitzadora. L'eliminació del diclorometà per evaporació permet la polimerització del PLGA en forma esfèrica mantenint en el seu interior la fase interna W_1 .

²⁵ Volàtil: Tendència que té una substància a vaporitzar-se.

Afegim una mosca magnètica a les solucions homogeneïtzants obtingudes, les tapem amb paper d'alumini per mantenir la seva fluorescència i les mantenim en agitació durant 16 hores.

Les nanopartícules es van polimeritzant, el diclorometà s'evapora i el NaCl es quedarà recobrint l'exterior i estabilitzant, aquest podrà crear reaccions polars amb el PVA.

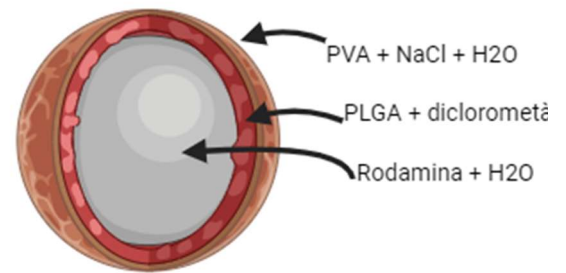


Figura 40: Síntesi de la nanopartícula de PLGA.

Font: pròpia

4. Rentat nanopartícules

Durant el rentat eliminarem l'excés de NaCl i PVA. Un cop el clorometà està evaporat, introduïm les nanopartícules en un tub de centrífuga adequat per a la centrífuga JA-25/50 (model de la centrífuga (JA), màxim de revolucions per minut (25) i mida en ml del tub (50)). Centrifuguem per primera vegada a 30.000 G durant 45 minuts a 4 °C, la G ens indica la gravetat de la Terra, també la podem trobar escrita com RCT.

Abans de centrifugar, és molt important equilibrar bé la balança perquè les dues solucions pesin igual. Si pesessin amb una diferència de només 1 g la centrífuga no funcionaria bé, perquè a 30.000G, vol dir que hi hauria 30.000 g = 30 Kg de diferència i a tanta velocitat la centrifugadora podria acabar explotant o trencant-se.



Figura 41: Pesant a la balança les solucions per tal que estgui tot equilibrat i preparant la ultracentrifugadora.

Font: pròpia

Després d'haver centrifugat, queda el pellet que és el sòlid que precipita i el sobrenedant (1 mL) que és el líquid que queda a dalt. Separem el pellete del sobrenedant, el sobrenedant els transferim a un tub per poder calcular després el seu percentatge d'encapsulació. Resuspenem el "pellet" en 10 mL H_2O milliQ i remenar amb pipeta i Vòrtex.

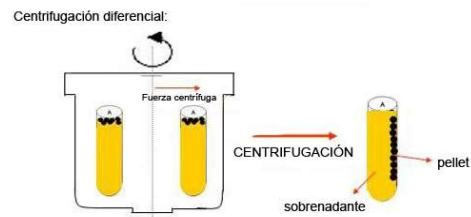


Figura 42: Centrifugació i distinció del pellet i el sobrenedant de la mostra.

Font: Universitat de Barcelona



Figura 43: S'observa el "pellet" al fons del tub i el filtre d'ultracentrífuga amb el "pellet" i aigua.

Font: pròpia

A continuació, el transferim a un filtre d'ultracentrífuga de 100 kDa de "cutoff". Centrifuguem durant 10 min a 4000 rpm a 4 °C, fins obtenir un volum inferior a 1 mL. Ho repetim 3 vegades, afegint 9 mL d' H_2O milliQ²⁶ amb una proporció 1:10.

Per tal de poder equilibrar les solucions alhora de centrifugar necessitem les mostres per fer de contrapès i les mesurem totes. No tenim 2 tubs iguals i per tant, n'agafem 4 per poder fer el contrapès correctament.

- 1) Tub que igualarà el tub amb Rodamina pesa 37.74 g i el tub de Rodamina pesa 34.77g
- 2) Tub que igualarà el tub control amb aigua pesa 6.99 g i el tub control pesa 16.12 g.

Igualem el pes dels tubs afegint aigua a la solució necessària.

²⁶ MilliQ: Sistema de purificació de l'aigua

5. Quantificació nanopartícules

Ho filtrem perquè al liofilitzar²⁷-ho s'evapori la resta (excessos i H_2O) i el que pesem siguin nanopartícules.

Posem els tubs eppendorf de 500 μ L i apuntem el pes exacte a +/- 0.01 mg.

-El tub buit (que contindrà la solució del grup control) pesa 0.49520 g

-El tub buit (que contindrà posteriorment la solució de Rodamina) pesa 0.49126 g

Prèviament, la solució ha estat congelada a -80 °C durant 2 hores en un flasc liofilitzador. Liofilitzem a -79.6 °C de temperatura i a una pressió de 0.056 bar, per tant, la solució està pràcticament al buit. Liofilitzem la mostra fins a la completa evaporació.

Tornem a pesar els tubs eppendorf, amb les nanopartícules al seu interior. És molt important treure el parafil de plàstic per poder pesar les mostres en igualtat de condicions.

-Tub amb nanopartícules control: 0.49600 g → 0.49601 g
0.49601 g

-Tub amb nanopartícules de Rodamina 0.496317 g → 0.496317 g
0.496316 g

*Cal pesar els tubs amb les mostres dues vegades i calcular la seva mitjana donat que són valors molt petits, necessitem ser precisos per evitar possibles errors de càlcul.

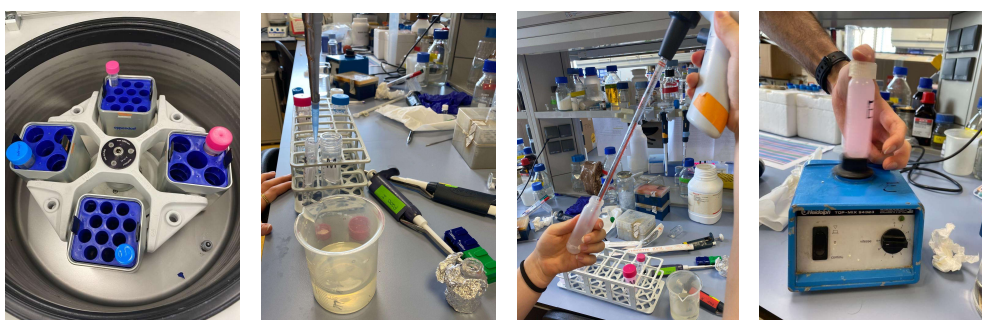


Figura 44: La mostra de la solució amb Rodamina i el control amb aigua després d'haver fet les dos emulsions. Es pot observar clarament el rosa color propi del medicament.

Font: pròpia

²⁷ Liofilitza: Tècnica també coneguda com la deshidrocongelació, és un procés de deshidratació amb la possibilitat d'una conservació indefinida o molt prolongada a temperatura ambient.

Càlculs

Calculem el pes de la nanopartícula i la seva concentració.

Pes nanopartícula = Pes mostra liofilitzada - Pes tub d'ependorf

- Nanopartícules amb Rodamina = $0.49601 \text{ g} - 0.49520 \text{ g} = 0.00191 \text{ g} = 1.91 \text{ mg}$
- Nanopartícules del grup control = $0.496317 \text{ g} - 0.49126 \text{ g} = 0.00081 \text{ g} = 0.81 \text{ mg}$

Concentració nanopartícules = $\frac{\text{Pes mostra liofilitzada} - \text{Pes tub d'ependorf}}{\text{Volum de la mostra}}$

- Concentració mostra amb nanopartícules de Rodamina = $\frac{1.91 \text{ mg}}{0.1 \text{ mL}} = 19.1 \text{ mg/mL}$
- Concentració mostra control = $\frac{0.81 \text{ mg}}{0.1 \text{ mL}} = 8.1 \text{ mg/mL}$

La diferència entre el pes i la concentració de les nanopartícules que porten Rodamina i les buides del grup control pot ser causat per altres factors externs o a la precisió amb la que s'ha realitzat la pràctica, a més de que les primeres estan plenes de Rodamina per dins i les altres estan buides.



Figura 45: Les mostres de Rodamina (de color rosa) i del grup control (de color blanc) obtingudes després de liofilitzar
 Font: pròpia

6. Introducció de les nanopartícules en medis amb cèl·lules canceroses

Utilitzarem cèl·lules adherents, canceroses del tipus HCT 116, que han estat aïllades d'un home adult amb càncer de còlon.

Sembra de les cèl·lules canceroses en el laboratori sabent que:

- Es diu que les cèl·lules canceroses en un laboratori estan immortalitzades i que si es cuiden poden durar molt temps.
- No pot haver-hi una concentració molt alta de cèl·lules si no aquestes deixaran de reproduir-se.
- Fruit dels metabolismes de les cèl·lules poden afectar el medi i al seu ph.

Aquestes cèl·lules han estat incubades a 37 °C i se'ls ha controlat l'oxigen. Per cada pou, hi ha unes 50.000 cèl·lules en 2 mL de medi. Dividim els 6 pous en 3 grups:

- 2 pous amb cèl·lules canceroses i nanopartícules amb Rodamina
- 2 pous amb cèl·lules canceroses i nanopartícules buides (grup control 1)
- 2 pous amb cèl·lules canceroses (grup control 2)

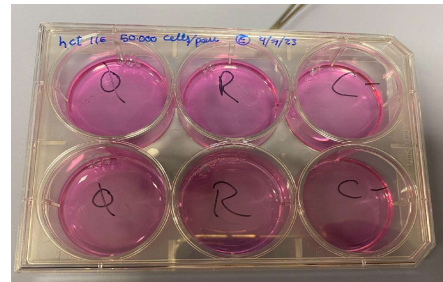


Figura 46: Els pous en els que introduïrem les nanopartícules..

Font: pròpia

Càlculs:

En cada pou hi ha 2 mL de medi, necessitem saber el volum de les nanopartícules de Rodamina i del grup control que cal afegir als pous.

- $2 \text{ mL} \cdot \frac{0.2 \text{ mg}}{1 \text{ mL}} \cdot \frac{1 \text{ mL}}{19.1 \text{ mg}} = 0.0209 \text{ mL} = 20.9 \mu\text{L de nanopartícules de Rodamina}$

$$2 \text{ mL} - 0.0209 \text{ mL} = 1.979 \text{ mL} = 1979 \mu\text{L de medi}$$

- $2 \text{ mL} \cdot \frac{0.2 \text{ mg}}{1 \text{ mL}} \cdot \frac{1 \text{ mL}}{8.1 \text{ mg}} = 0.04938 \text{ mL} = 49.38 \mu\text{L de nanopartícules de control}$

$$2 \text{ mL} - 0.04938 \text{ mL} = 1.951 \text{ mL} = 1951 \mu\text{L de medi}$$

Afegim al medi antibiòtic i antimicòtic per evitar la proliferació de bacteris i fongs. Canviem el medi anterior per l'actual i afegim les nanopartícules de Rodamina i les buides on calgui. Ressuspenem per barrejar les solucions i medis.



Figura 47: Introduint els medis amb cèl·lules canceroses i les nanopartícules al pous.

Font: pròpia

SÍNTESI DE NANOPARTÍCULES DE PLGA



Figura 48: Resum del procés de síntesi de nanopartícules de PLGA

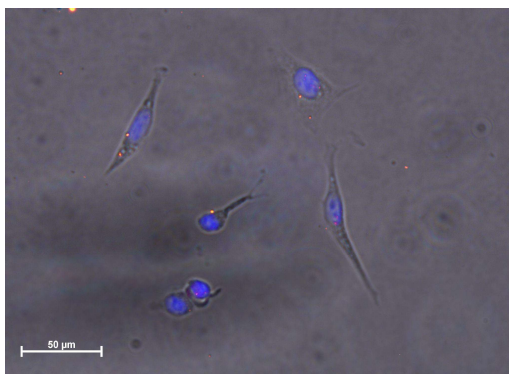
1. Preparació de les diferents fases de l'emulsió
2. Doble emulsió per sonicació
3. Evaporació del solvent
4. Rentat nanopartícules
5. Quantificació nanopartícules
6. Introducció de les nanopartícules en medis amb cèl·lules canceroses

Font: pròpia

ANÀLISIS DELS RESULTATS I CONCLUSIÓ:

Després d'un llarg procés aconseguir sintetitzar nanopartícules amb Rodamina i introduir-les finalment al medi amb les cèl·lules canceroses. Es pot comparar en les imatges la diferència entre la presència de les nanopartícules de Rodamina en cèl·lules canceroses, la de nanopartícules d'aigua en cèl·lules canceroses i sense nanopartícules.

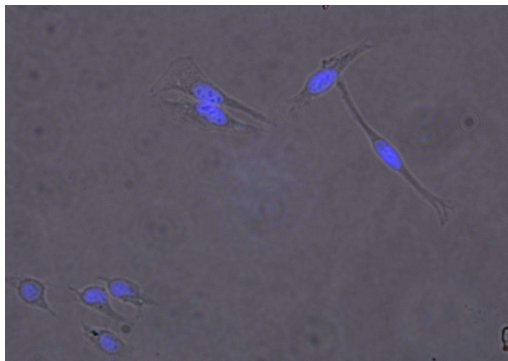
Nanopartícules de Rodamina en cèl·lules canceroses.



Observem en la imatge les cèl·lules canceroses i els petits punts vermells que són les nanopartícules amb Rodamina que gràcies a la seva propietat de fluorescència i al seu color vermell són visibles. Aquestes nanopartícules de Rodamina aconseguen entrar dins les cèl·lules canceroses per després poder realitzar el tractament.

Figura 49: Observació de cèl·lules canceroses (de color blau) i nanopartícules amb Rodamina (punts vermells).

Font: pròpia

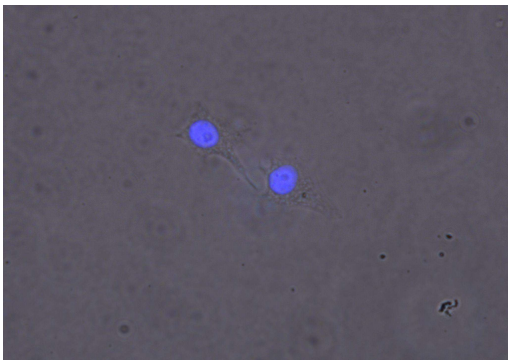


Grup control negatiu (1), ja que conté les nanopartícules d'aigua en comptes de les de Rodamina amb cèl·lules canceroses.

En la imatge podem observar les cèl·lules canceroses amb la seva membrana, citoplasma i el seu nucli. Les nanopartícules control d'aigua no s'observen perquè no tenen un component fluorescent com la Rodamina.

Figura 50: Observació de cèl·lules canceroses, però no es veu nanopartícules d'aigua del grup control 1.

Font: pròpia



Grup control 2, sense nanopartícules. En la imatge només es pot observar les cèl·lules canceroses en el medi.

Figura 51: Grup control 2.

Font: pròpia

Després d'haver sintetitzat les nanopartícules de PLGA podem determinar algunes de els seus principals avantatges, com la biocompatibilitat, la fluorescència per a facilitar el diagnòstic i l'eficàcia del tractament actuant en les zones necessàries.

3.1.2. SÍNTESI DE NANOPARTÍCULES D'OR

Aquest experiment es va dur a terme del 3 al 6 de juliol a l'Institut de recerca de Biotecnologia i Biomedicina (IBB) de la Universitat Autònoma de Barcelona amb l'ajuda de Júlia Lorenzo i Pau Sarlé.

OBJECTIU:

Encapsular or en una nanopartícula així com observar les avantatges que aquest suposa i les seves propietats.

METODOLOGIA:

Utilitzem el mètode de reducció per citrat per sintetitzar nanopartícules (NPs) d'or mitjançant reaccions d'òxid-reducció a temperatura d'ebullició, partint de solucions diluïdes d'àcid tetracloroàuric com a precursor, en presència del citrat com a agent reductor. Per poder comprovar la mida de la partícula en funció del tipus d'agent reductor, variem les dosis de l'agent reductor o del ph, mantenint-ne les concentracions constants. Podem mesurar la mida de la partícula i l'absorbància dels plasmons d'Au amb un espectrofotòmetre UV-visible.

Variable independent: La quantitat de citrat i la seva concentració.

Variable dependent: La longitud d'ona rebuda (absorvancia) i mida de la partícula d'or.

Control: Com a grup control utilitzem una nanopartícula buida, sense citrat.

Variables externes: Caldria haver controlat amb més precisió altres variables externes, ja que estem tractant amb partícules amb mides nanomètriques. És molt important controlar la temperatura de ebullició exacta, les quantitats de citrat i or, la temperatura ambient, entre altres. Un grau de diferència de temperatura podria suposar la formació de partícules amb diferents mides i, per tant, no formar una nanopartícula d'or sinó una biomolècula més gran.

Rèpliques: Tot i repetir la part experimental dos dies, si haguéssim fet una investigació científica de més importància caldria haver fet més rèpliques per poder comprovar els resultats obtinguts amb més fiabilitat.

BASE TEÒRICA:

Les nanopartícules de metalls nobles i, en concret les nanopartícules d'or (AuNPs), tenen excel·lents propietats físiques, químiques i biològiques, segons la seva mida nanomètrica. Es poden sintetitzar AuNPs diferents mides i formes i funcionalitzades amb molts lligands (anticossos, polímers, sondes de diagnòstic, fàrmacs, material genètic, etc.).

L'efecte Tyndall és el fenomen físic que fa que les partícules col·loïdals en una dissolució o un gas siguin visibles en dispersar la llum.

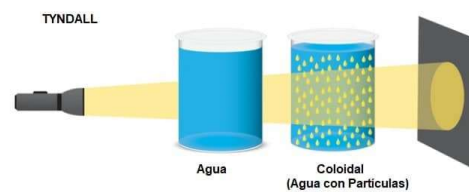


Figura 52: Efecte Tyndall, la llum a travessa l'aigua però en nanopartícules d'or (col·loïdals) les reflexen i dispersen.

Font: Areacencias

La ressonància plasmònica superficial (SPR) és un fenomen que es produeix quan els electrons d'una làmina metàl·lica s'exciten per la llum que es dirigeix cap a la làmina amb un angle d'incidència específic, i després es desplacen paral·lelament per ella. Suposant una longitud d'ona constant de la font de llum i la mida de la làmina metàl·lica. Això fa que aquesta SPR sigui utilitzada per detectar determinades substàncies i desenvolupar biosensors. Les propietats d'absorció d'ona i dispersió de nanopartícules d'or es poden ajustar controlant la mida, la forma i l'índex de refracció.

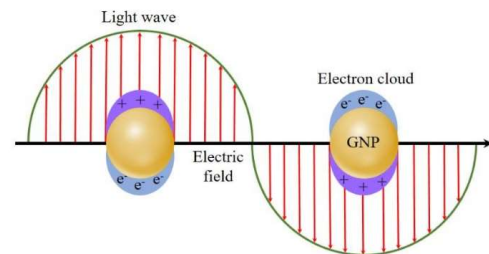


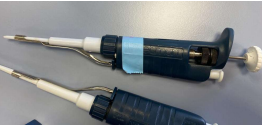


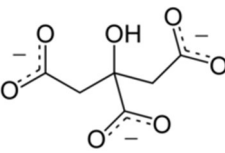


Figura 53: La ressonància plasmònica superficial (SPR) d'una nanopartícula d'or.

Font: Researchgate.net

MATERIAL:

Nom del material	Descripció	Foto
Tubs d'assaig de vidre	Tub llarg i prim de vidre per contindre solucions.	
Vas de precipitats	Recipient cilíndric de vidre per mesurar i contindre mostres.	
Pipetes automàtiques	Instrument que funciona com una micropipeta per mesurar petits volums de líquids amb molta precisió.	

Espectrofotòmetre	Instrument per mesurar la mida de partícules i l'absorbància dels plasmons d'au.	
Nom de les substàncies	Descripció	Foto
Clorur d'or	($HAuCl_4$) amb una concentració del 0.5 mM	
MilliQ H_2O	Aigua pura	
Citrat	Actua com a agent reductor i agent estabilitzant	

PREPARACIÓ I PROCÉS:

1. Afegim 2 ml d'HAUCI4 0,5 mM en els tubs de vidre de 10 ml. La primera vegada a realitzar les nanopartícules d'or vam utilitzar 6 tubs i la segona vegada en vam utilitzar 9.
2. Col·loquem els tubs en un vas de precipitat amb aigua bullent a 100 °C.
3. Bullim les solucions d'or durant 10 min a 100 °C.
4. Afegim una mosca magnètica per barrejar les gotes de citrat de sodi de cada tub amb una pipeta de plàstic.



Figura 54: Les solucions d'or bullint.

Font: pròpia

Càlculs:

Calcular la quantitat de citrat i d'aigua que em de posar si volem una solució de 10mL a partir de la solució concentrada al 2%.

Citrat concentrat al 1%:

$$10 \text{ mL} \cdot \frac{1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \cdot \frac{100 \text{ mL}}{2 \text{ mg}} = 5 \text{ mL de citrat (per 1\%)}$$

$$10 \text{ mL} - 5 \text{ mL} = 5 \text{ mL } H_2O \text{ per 1\%}$$

Citrat concentrat al 0.5%:

$$10 \text{ mL} \cdot \frac{0.5 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \cdot \frac{100 \text{ mL}}{2 \text{ mg}} = 2.5 \text{ mL de citrat (per 0.5\%)}$$

$$10 \text{ mL} - 2.5 \text{ mL} = 7.5 \text{ mL } H_2O \text{ per 0.5\%}$$

DIA 1	DIA 2
Tub 1: 10 gotes de citrat al 2%	Tub 1: 10 gotes de citrat al 0.5%
Tub 2: 15 gotes de citrat al 2%	Tub 2: 15 gotes de citrat al 0.5%
Tub 3: 20 gotes de citrat al 2%	Tub 3: 20 gotes de citrat al 0.5%
Tub 4: 25 gotes de citrat al 2%	Tub 4: 10 gotes de citrat al 1%
Tub 5: 30 gotes de citrat al 2%	Tub 5: 15 gotes de citrat al 1%
Tub 6: 35 gotes de citrat al 2%	Tub 6: 20 gotes de citrat al 1%
	Tub 7: 10 gotes de citrat al 2%
	Tub 8: 15 gotes de citrat al 2%
	Tub 9: 20 gotes de citrat al 2%

També fem un grup control amb només or en l'interior i per tant sense citrat.



Figura 55: Introduint les gotes de citrat a cada tub.

Font: pròpia

5. Mantenim la solució bullint uns 5 minuts fins que comenci a agafar un color vermell vi.

6. Refredem els tubs durant 15 minuts a temperatura ambient i fem una dilució 1/10 de les nanopartícules de l'aigua.

7. Observem les nanopartícules d'or amb un làser en una cambra fosca i les comparem amb aigua mitjançant l'efecte tyndall. Veiem que en el tub on hi ha aigua veiem el punt d'inici i final del làser, en canvi en el tub on hi ha les nanopartícules d'or veiem una línia contínua que a través del tub, això es pel fet que en el seu interior hi trobem nanopartícules metàl·liques que per les seves propietats deixa travesar la llum del flascó.

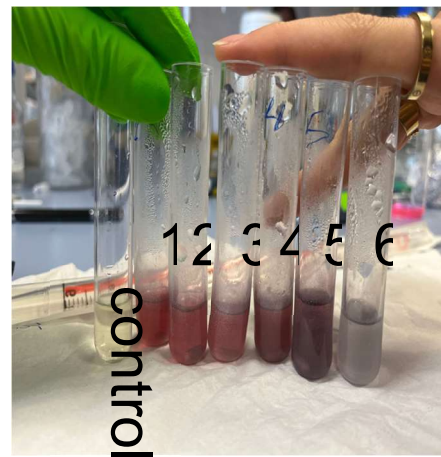


Figura 56: Els 6 tubs de nanopartícules d'or de diverses mides segons les gotes de citrat del primer dia.

Font: pròpia

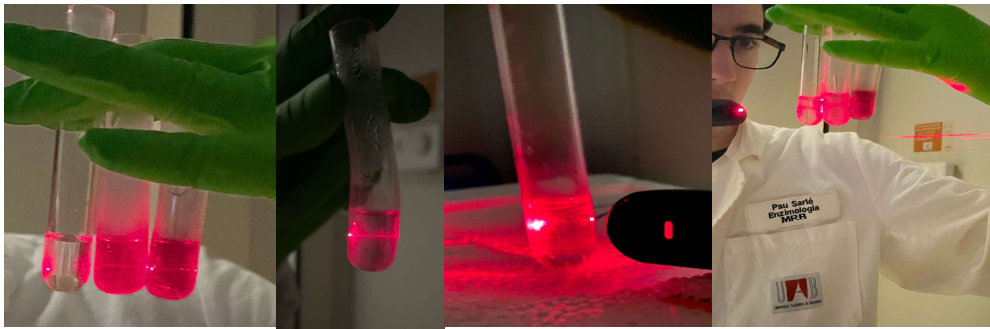


Figura 57: Observació de l'efecte tyndall de les nanopartícules d'or respecte les del grup control.
Font: pròpia

8. Analitzem les nanopartícules d'or amb una espectronanofotòmetre (nanodrop) per saber la seva absorbància i la seva mida.

Modificant la temperatura, les quantitats de citrat i or, el seu diàmetre i color podem fer que hi hagi nanopartícules d'or més grans i petites.

Les nanopartícules depenent del seu color variarà la seva absorció de llum, longitud d'ona i la seva mida. Aquestes són tan petites que estaran dins del rang de longitud d'ona de llum visible de 460nm de llarg.

Les nanopartícula d'or estan formades amb or en el seu interior i electrons per fora. Quan la llum, que és una ona electromagnètica insisteix els electrons de la nanopartícula es posen en ressonància, modificant el moviment d'ona, hi ha una pèrdua d'energia per part de la llum fent així que les nanopartícules tinguin color.

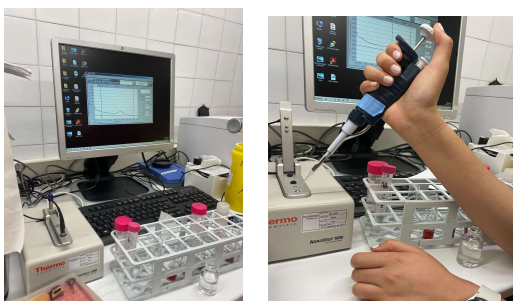


Figura 58: Preparació de l'espectronanofotòmetre i introducció de les solucions.
Font: pròpia

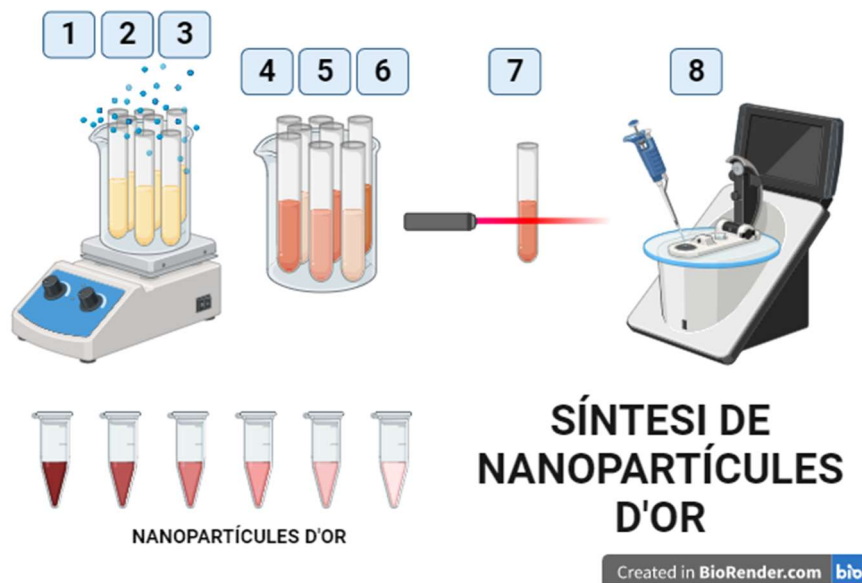


Figura 59: Resum del procés de síntesi de nanopartícules d'or

1. Afegir 2 ml d'HAUCI₄ en els tubs de vidre.
2. Col·locar els tubs en un vas de precipitat amb aigua bullint
3. Bullir les solucions d'or 10 min a 100°C.
4. Afegir una mosca magnètica i les gotes de citrat de sodi a cada tub.
5. Mantenir la solució bullint uns 5 minuts fins a ser vermell.
6. Refredar els tubs 15 minuts a temperatura ambient
7. Observar les nanopartícules amb un làser, efecte tyndall.
8. Anàlisi amb una espectronanofotòmetre

Font: pròpia

ANÀLISIS DELS RESULTATS I CONCLUSIÓ:

Resultats dia 1:

TUB	DESCRIPCIÓ	LONGITUD D'ONA	VALOR ABSORBÀNCIA	DIÀMETRE NANOPARTÍCULA (MIDA)
1	10 gotes de citrat al 2%	526 nm	0.157	30 nm
2	15 gotes de citrat al 2%	525 - 527 nm	0.091	30 nm
3	20 gotes de citrat al 2%	526 nm	0.096	30 nm
4	25 gotes de citrat al 2%	524 nm	0.087	20 nm
5*	30 gotes de citrat al 2%	527 nm	0.032	30 nm
6*	35 gotes de citrat al 2%	529 nm	0.012	40 nm

A més quantitat de citrat més petites són les nanopartícules, tot i que un excés com l'observat en els tubs 5 i 6 (marcats amb un asterisc) veiem gràficament que no hi ha un pic, i per tant no s'han format nanopartícules. En conclusió, amb una quantitat en excés de citrat les nanopartícules d'or s'agregen, formant molècules més grans no considerades nanopartícules d'or.

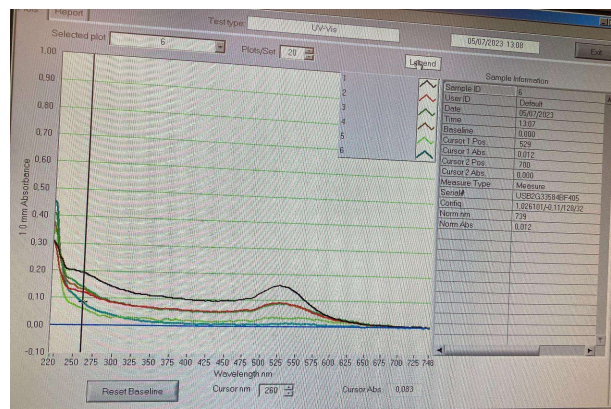


Figura 60: Gràfica amb les longituds d'ona i els valors d'absorbància dels 6 tubs amb nanopartícules d'or del primer dia.

Font: pròpia

Resultats dia 2:

TUB	DESCRIPCIÓ	LONGITUD D'ONA	VALOR ABSORBÀNCIA	DIÀMETRE NANOPARTÍCULA (MIDA)
1	10 gotes de citrat al 0.5%	519 nm	0.187	10 nm
2	15 gotes de citrat al 0.5%	523 nm	0.148	20 nm
3	20 gotes de citrat al 0.5%	523 nm	0.161	20 nm
4	10 gotes de citrat al 1%	523 nm	0.164	20 nm
5*	15 gotes de citrat al 1%	564 nm	0.076	80-90 nm
6	20 gotes de citrat al 1%	525 nm	0.156	30 nm
7	10 gotes de citrat al 2%	524 nm	0.162	20 nm
8*	15 gotes de citrat al 2%			
9*	20 gotes de citrat al 2%	542 nm		

A diferència de les observacions del primer dia, aquí a més quantitat de citrat més gran són les nanopartícules, també veiem en els tubs 5, 8 i 9 (marcades amb un asterisc) que no s'han format nanopartícules d'or. Això podria ser degut a altres variables externes no controlades amb la precisió d'una elevada investigació científica que hauria calgut, és un procés difícil de controlar i estem treballant amb proporcions molt petites, nanopartícules amb mides de $10^{-9}m$, fet que fa que totes les dècimes siguin importants per a la solució final. Fent variar unes dècimes la temperatura d'ebullició, treballar a temperatura ambient, la velocitat d'agitació, la pressió o la concentració podrien ser algunes variables externes que hagin fet variar aquest resultat a escala nanomètrica. A més hem observat que massa quantitat de citrat pot acabar condicionant la síntesi de les nanopartícules fent que aquestes s'agreguin.

Per concloure finalment, hem creat nanopartícules d'or de diferents mides segons la quantitat i la concentració de citrat. Les nanopartícules amb més quantitat de citrat són aquelles més petites, ja que la funció principal del citrat és estabilitzar i reduir la seva mida. Així i tot, un excés de citrat i la variació d'altres factors poden acabar agregant les nanopartícules d'or.

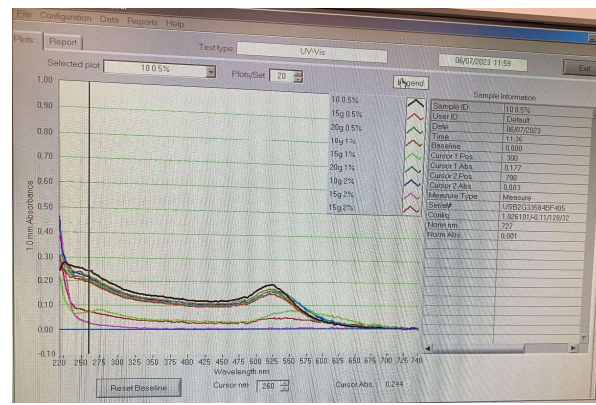


Figura 61: Gràfica amb les longituds d'ona i els valors d'absorbància dels 6 tubs amb nanopartícules d'or del primer dia.

Font: pròpia

3.2. ENTREVISTES A INVESTIGADORS I INVESTIGADORES



Figura 62: Dr. Max Mastrangeli
Font: TU Delft

3.2.1. PROF. MAX MASTRANGELI

El professor Max Mastrangeli associat a la Universitat Tècnica de Delft del departament de Microelectrònica explica que la nanotecnologia podria ajudar a produir sensors amb molt sensibles per detectar la presència de patògens o correlacions químiques de patologies molt abans del que és possible actualment. El Prof. Mastrangeli explica que hi ha moltes línies de recerca en les aplicacions de la nanotecnologia per millorar la medicina. També opina que l'audiència general no té gaire coneixement sobre la nanotecnologia tot i fer dècades que és utilitzada i practicada arreu del món.



Figura 63: Julia Wenink
Font: TU Delft

3.2.2. JULIA WENINK

La Julia Wenink, graduada i amb màster en nanobiologia, explica que la nanotecnologia pot ser utilitzada en molts camps com la medicina, per millorar la seva eficiència. La Julia posa l'exemple de la vacuna d'ARNm per explicar la infinitat de possibilitats en un món nanomètric premiat amb diversos Nobels. Explica que s'estan fent investigacions i proves de biosensors basats en el diagnòstic de càncer.



Figura 64: Prof. Laura M. Lechuga
Font: ICN2

3.2.3. PROF. LAURA LECHUGA

La professora Lechuga és cap del Grup de Nanobiosensors i Aplicacions Bioanalítiques de l'ICN2²⁸. Explica que aquest any els tres premis Nobels científics han premiat les nanociències. Comenta que els científics estan investigant nous mètodes de diagnòstic més ràpids i que la nanociència forma part del nostre present. Finalment, explica el funcionament d'alguns sensors i que el motiu pel qual no es puguin diagnosticar malalties com l'Alzheimer és que necessitem saber què mesurar. Conclou afirmant que el futur vindrà donat sobretot per les tècniques digitals i biosensors cada vegada més petit.

²⁸ ICN2: Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia

3.3. CREACIÓ D'UNA PÀGINA WEB

Amb l'objectiu de divulgar i estendre el coneixement sobre la nanotecnologia i la nanomedicina he decidit crear una web que pogués arribar a l'abast de tothom, utilitzant vocabulari estàndard i recursos digitals com imatges i vídeos.



Figura 65: Pàgina inicial de la pàgina web

Font: pròpia

Enllaç a la pàgina web: <https://www.un-nanomundo-a-tu-al.com/>



Figura 66: Còdi QR web

Font: pròpia

4. CONCLUSIONS

Aquest treball d'investigació consta de dos parts, la primera és el marc teòric en el que s'ha realitzat una recerca exhaustiva sobre la nanotecnologia, la nanomedicina, les seves aplicacions i els biosensors amb nanopartícules d'or per al diagnòstic del càncer. La segona és la part pràctica, en que principalment he realitzat dos pràctiques a la UAB, he sintetitzat nanopartícules de PLGA i d'or. També, he realitzat tres entrevistes a investigadors i investigadores de l'àrea i finalment, he realitzat una pàgina web de divulgació per a la població general. Un cop acabada la investigació realitzada durant tot el treball de recerca, tant bibliogràfic com experimental, he analitzat i reflexionat sobre les hipòtesis plantejades al començament. També m'agradaria remarcar en aquest apartat que tots els objectius principals han estat assolits al llarg de procés de recerca i reflectits en el treball.

A partir de tota la informació recopilada i els resultats extrets en les pràctiques he pogut recopilar les següents conclusions del treball:

En la primera hipòtesi *“Potser la nanotecnologia pot oferir solucions a les limitacions que les tècniques convencionals de diagnòstic han mostrat”*. S'ha demostrat que les tècniques de diagnòstic en dimensions nanomètriques són molt més selectives, sensibles, ràpides i portàtils, característiques que les permet arribar a detectar on fins ara amb biosensors o sistemes d'imatge convencionals no s'havia pogut. Per exemple, per la detecció amb proves ràpides de COVID-19. Per tant, verifico que la primera hipòtesis és correcta.

En la segona, *“Potser la nanotecnologia està aplicada a la nanomedicina i forma part del nostre dia.”* S'ha estudiat que la nanomedicina és la disciplina de la nanotecnologia amb més gran projecció gràcies al seu gran nombre d'aplicacions i espectaculars avenços. També s'ha comprovat que la nanotecnologia i la nanomedicina no només són el futur d'un gran ventall de possibilitats sinó també del present, ja que les podem trobar aplicades en el nostre dia a dia en més llocs dels que ens pensem, com en les pantalles de televisions o en cremes solars. Així doncs, afirmo que la segona hipòtesis és vàlida.

En la tercera, *“Potser es pot encapsular nanopartícules polimèriques de PLGA per al desenvolupament de nanofàrmacs contra el càncer.”* S'ha provat als laboratoris de la Universitat Autònoma de Barcelona que es poden sintetitzar nanopartícules de PLGA que simula el nanofàrmac de Doxorubicina, posteriorment introduït en un medi amb cèl·lules

canceroses. A partir de la recerca i de les diferents fonts d'informació s'ha vist que la Doxorubicina és un fàrmac efectiu i àmpliament utilitzat pel tractament del càncer. Així que, vàlido la tercera hipòtesis.

En la quarta, *“Potser es pot sintetitzar nanopartícules d'or per a la detecció del càncer mitjançant biosensors.”* S'ha vist que tot que actualment s'estan realitzant moltes investigacions hi ha un biosensor al mercat basat en la detecció de l'antigen carcinoembrionari (CEA) per la detecció del càncer. Per tant, concloc que la quarta hipòtesis és correcte.

En la cinquena hipòtesis, *“Potser les nanopartícules d'or tenen moltes aplicacions gràcies als seus canvis de propietats causats per la seva mida. I potser la quantitat de citrat i la seva concentració són les responsables de la variació de la seva mida.”* D'una banda, s'han estudiat les principals característiques de les nanopartícules d'or com per exemple l'efecte de ressonància plasmònica en biosensors i les seves aplicacions sobretot en les ciències de la salut com en el diagnòstic de glucosa en la diabetis o el test d'embaràs. D'altra banda, s'ha demostrat que les nanopartícules d'or tenen diferents mides segons la quantitat i la concentració de citrat, aquelles nanopartícules amb més quantitat de citrat són més petites, tot i que un excés pot acabar agregant les nanopartícules. Així doncs, l'última hipòtesis també és vàlida.

Per tant, concloc que totes les meves hipòtesis inicials són vàlides.

CONCLUSIONS

Ce travail de recherche se compose de deux parties, la première est le cadre théorique dans lequel une recherche approfondie a été effectuée sur la nanotechnologie, la nanomédecine, ses applications et ses biocapteurs avec des nanoparticules d'or pour le diagnostic du cancer. La deuxième est la partie pratique, dans laquelle j'ai principalement fait deux pratiques à l'UAB, j'ai synthétisé des PLGA et des nanoparticules d'or. J'ai également réalisé trois entretiens avec des chercheurs et enfin, j'ai fait un site web de dissémination scientifique pour la population générale. Une fois que les recherches menées tout au long des travaux de recherche, bibliographiques et expérimentales, j'ai analysé et réfléchi aux hypothèses proposées au début. Je voudrais également souligner dans cette section que tous les principaux objectifs ont été surmontés au cours du processus de recherche et reflétés dans les travaux.

À partir de toutes les informations collectées et les résultats pris dans les pratiques, j'ai pu élaborer les conclusions suivantes des travaux:

Dans la première hypothèse, "peut-être la nanotechnologie peut offrir des solutions aux limites que les techniques de diagnostic conventionnelles ont montrées." Les techniques de diagnostic dans les dimensions nanométriques se sont révélées être beaucoup plus sélectives, sensibles, rapides et portables, des caractéristiques qui leur permettent de détecter où jusqu'à présent avec des biocapteurs d'image conventionnels ou des systèmes d'image. Par exemple, pour la détection du Covid-19 avec des tests rapides. Par conséquent, je vérifie que la première hypothèse est correcte.

Dans la seconde, "peut-être la nanotechnologie est appliquée à la nanomédecine et fait partie de notre journée." Il a été étudié que la nanomédecine est la discipline de la nanotechnologie avec la projection la plus élevée grâce à son grand nombre d'applications et à des avancées spectaculaires. Il a également été constaté que la nanotechnologie et la nanomédecine ne sont pas seulement l'avenir d'un large éventail de possibilités mais aussi du présent, car nous pouvons les trouver appliqués dans notre vie quotidienne dans

plusieurs endroits, comme dans les écrans de télévision ou au soleil crèmes. Donc, je dis que la deuxième hypothèse est valide.

Dans le troisième, «peut-être les nanoparticules de polymère PLGA peuvent être encapsulées pour le développement de nanopharmaceutiques contre le cancer». Il a été testé dans les laboratoires de l'Université autonome de Barcelone qui peut être synthétisée par des nanoparticules PLGA qui simule la doxorubicine nanopharmaceutique, introduite plus tard dans un milieu avec des cellules cancéreuses. D'après la recherche et différentes sources d'informations, il a été constaté que la doxorubicine est un médicament efficace et largement utilisé pour le traitement du cancer. Donc, j'ai validé la troisième hypothèse.

Dans le quatrième, "peut-être que les nanoparticules d'or peuvent être synthétisées pour la détection du cancer par les biocapteurs." Il a été constaté qu'il existe actuellement beaucoup de recherches d'un biocapteur sur le marché en fonction de la détection de l'antigène carcinoembryonique (CEA) pour la détection du cancer. Par conséquent, je conclus que la quatrième hypothèse est correcte.

Dans la cinquième hypothèse, "peut-être que les nanoparticules d'or ont de nombreuses applications grâce à leurs changements de propriétés causées par leur taille. Et peut-être que la quantité de citrate et sa concentration sont responsables de la variation de leur taille." D'une part, les principales caractéristiques des nanoparticules d'or ont été étudiées, telles que l'effet de résonance plasmonique sur les biocapteurs et leurs applications, principalement dans les sciences de la santé, telles que le diagnostic du glucose dans le diabète ou le diagnostic. D'un autre côté, il a été démontré que les nanoparticules d'or ont différentes mesures en fonction de la quantité et de la concentration de citrate, les nanoparticules avec plus de citrates sont plus petites, bien qu'un excès puisse finir par ajouter des nanoparticules. La dernière hypothèse est donc également valable.

Par conséquent, je conclus que toutes mes hypothèses initiales sont valides.

5. BIBLIOGRAFIA I WEBGRAFIA

ARTICLES I PÀGINES WEB:

10 aplicaciones de la nanociencia. (2023, 16 gener). indeed. <https://es.indeed.com/orientacion-laboral/desarrollo-profesional/aplicaciones-nanociencia> [consulta: 26 maig 2023]

Admin. (2020, 31 desembre). *Nanocables y nanotubos* - *industrialevel.com*. <https://industrialevel.com/?p=402> [consulta: 9 agost 2023]

Administrator. (2021, 12 octubre). *What are biosensors? principle, working, types and applications*. ElectronicsHub. <https://www.electronicshub.org/types-of-biosensors/> [consulta: 1 setembre 2023]

Aller, Á. (2022, 26 abril). *Quantum Dots, descubre el «secreto» que usa Samsung para sus televisores QLED*. Profesional Review. <https://www.profesionalreview.com/2021/06/12/quantum-dots/> [consulta: 31 juliol 2023]

Ammari, H., Deng, Y., & Millien, P. (s. d.). *Surface Plasmon Resonance of Nanoparticles and Applications in Imaging*. https://www.researchgate.net/publication/269417795_Surface_Plasmon_Resonance_of_Nanoparticles_and_Applications_in_Imaging [consulta: 5 setembre 2023]

Antígeno carcinoembrionario (CEA). (s. d.). <https://www.labtestsonline.es/tests/cea> [consulta: 15 setembre 2023]

Author, N. (2020, 5 novembre). *Antibody-doped gold nanoparticles provide a rapid COVID-19 test*. Physics World. <https://physicsworld.com/a/antibody-doped-gold-nanoparticles-provide-a-rapid-covid-19-test/> [consulta: 12 setembre 2023]

BBC News Mundo. (2020, 25 de abril). *La física cuántica explicada en menos de 5 minutos*. *BBC Mundo [Vídeo]*. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=8urGTdEioQQ> [consulta: 22 agost 2023]

Beltrán Pitarch, V., Hernández Górriz, L., & Prada Barceló, N. P. B. (s. d.). *Nanobiosensor*. Universidad Jaume I. https://www.fisica.uji.es/priv/web_ET1039/2015%20student%20presentations/Nanobiosensors_word.pdf [consulta: 1 setembre 2023]

Betacor, Lorena. (Març, 2017). *Biosensores basados en nanopartículas de oro*. http://www.nib.fmed.edu.uy/seminario_ib/2017/03_Biosensores.pdf [consulta: 21 maig 2023]

Biosensores, el otro legado de Clark. (2014, 9 de novembre). <https://principia.io/2014/11/09/biosensores-el-otro-legado-de-clark.ljki/> [consulta: 27 agost 2023]

Camps, M. (2022, 19 de julio). *Nanocosmética: una nueva tendencia en cosmética invisible a tus ojos*. MCAMPS. <https://mcamps.com/nanocosmetica-una-nueva-tendencia-en-cosmetica-invisible-a-tus-ojos/> [consulta: 12 agost 2023]

Cancer. (2011). A Toxipedia. <https://www.healthandenvironment.org/docs/ToxipediaCancerPageArchive.pdf> [consulta: 16 setembre 2023]

Cancer. (s. d.). abc.com. <https://www.abc-cancer.com> [consulta: 2 novembre 2023]

Cancer types. SEER training. (s. d.). <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/site.html> [consulta: 16 setembre 2023]

Chemistry Europe. (2022). *Ultrasensitive Electrochemical Detection of Carcinoembryonic Antigen with a Label-Free Immunosensor Using Gold Nanoparticle-Decorated Poly(pyrrole-co-3,4-ethylenedioxythiophene)*. <https://openaccess.biruni.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12445/2329/22.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [consulta: 15 setembre 2023]

Chemistry Notes. (2023, 28 de febrer). *Synthesis of Nanomaterials: Bottom-up and top-down approach*. <https://chemistnotes.com/nanochemistry/synthesis-of-nanomaterials-bottom-up-and-top-down-approach/> [consulta: 25 agost 2023]

Comprehensive cancer information. (s. d.). National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/> [consulta: 2 novembre 2023]

Conocimiento, V. A. (2020, setembre 14). *La física cuántica y el largo camino para entenderla*. OpenMind. <https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/fisica/entender-la-fisica-cuantica/> [consulta: 22 agost 2023]

Curiosidades, M. (2023, 24 de març). *9 Curiosidades de la nanotecnología*. Mis Curiosidades. <https://miscuriosidades.blog/9-curiosidades-de-la-nanotecnologia/> [consulta: 18 agost 2023]

Desarrollo4App, S. (s. d.). *Nanoterapias en el campo de la biomedicina*. Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. SEEBM. <https://revista.sebbm.es/articulo.php?id=370&url=nanoterapias-en-el-campo-de-la-biomedicina> [consulta: 4 juliol 2023]

DiCYT, A. (s. d.). *Nanopartículas de oro para detectar cáncer*. <https://www.dicyt.com/noticias/nanoparticulas-de-oro-para-detectar-cancer> [consulta: 23 juny 2023]

Dissenyen nanopartícules basades en proteïnes que neutralitzen el virus de la covid. (2023, 28 febrer). Universitat Autònoma de Barcelona. <https://www.uab.cat/web/sala-de-prensa/detalle-noticia/disenan-nanoparticulas-basadas-en-proteinas-que-neutralizan-el-virus-de-la-covid-1345830290069.html?detid=1345882348400> [consulta: 3 agost 2023]

Dreaden, E. C., et al. (2012). *The golden age: gold nanoparticles for biomedicine*. Chemical Society reviews, 41(7), 2740–2779. <https://doi.org/10.1039/c1cs15237h> [consulta: 4 setembre 2023]

Dubaj, T., et al. (2022). *Pharmacokinetics of PEGYlated Gold nanoparticles: In Vitro—In Vivo correlation*. Nanomaterials, 12(3), 511. <https://doi.org/10.3390/nano12030511> [consulta: 26 juny 2023]

Enhancing solar efficiency with upconversion. (2022, 28 juliol). KYOTO UNIVERSITY. <https://www.kyoto-u.ac.jp/en/research-news/2022-07-28-1> [consulta: 9 agost 23]

Ermini, M. L., et. al. (2019). *Peptide Functionalization of Gold Nanoparticles for the Detection of Carcinoembryonic Antigen in Blood Plasma via SPR-Based Biosensor*. Frontiers in chemistry, 7, 40. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00040> [consulta: 15 setembre 2023]

Esquema DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA. (s. d.). Hospital Universitario de Getafe. Servicio de farmacia. https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2021/MuroRaul/DOXORUBICINA_LIP_PEG.pdf [consulta: 4 juliol 2023]

Eupharlaw. (2021, 7 de julio). *Nanomedicina y nanofármacos: la última frontera biomédica y farmacéutica*. Eupharlaw. <https://eupharlaw.com/nanomedicina-y-nanofarmacos-la-ultima-frontera-biomedica-y-farmaceutica/> [consulta: 16 agost 2023]

Fatiha. (2017, 2 maig). *Nanopartículas hechas con láser en el GROC·UJI: aplicación a sensores*. AgoraDigital. Universitat Jaume I. <https://blogs.uji.es/agoradigital/2017/05/02/sensor-nanoparticulas/#:~:text=En%20estos%20test%2C%20las%20nanopart%3%ADculas,l%3%ADnea%20roja%2C%20no%20lo%20est%3%A1s>. [consulta: 12 setembre 2023]

Fan, B., & Zeyl, T. Z. (s. d.). *Optical Biosensors & Applications Applications*. https://www.ece.mcmaster.ca/~ibruce/courses/EE3BA3_2005/EE3BA3_presentation13 [consulta: 3 setembre 2023]

Fedrizzi, A., & Malik, M. (2022, 12 de noviembre). *Las cuatro claves fundamentales que necesitas para comprender la física cuántica*. https://www.elconfidencial.com/tecnologia/novaceno/2022-11-12/cuatro-claves-comprender-la-fisica-cuantica_3521381/ [consulta: 21 agost 2023]

Frackiewicz, M. (2023, 17 de diciembre). *Computación Cuántica y nanotecnología: avances en materiales y fabricación*. TS2 SPACE. <https://ts2.space/es/computacion-cuantica-y-nanotecnologia-avances-en-materiales-y-fabricacion/> [consulta: 23 agost 2023]

Frackiewicz, M. (2023, juliol 27). *Cómo los nanosensores están moldeando el futuro de la tecnología portátil*. TS2 SPACE. <https://ts2.space/es/como-los-nanosensores-estan-moldeando-el-futuro-de-la-tecnologia-portatil/#gsc.tab=0> [consulta: 30 novembre 2023]

García-Balboa C., et. al. (2012). *Biosensores microalgales para la detección de contaminantes ambientales: una revisión*. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias, 6(1), 51-67. https://doi.org/10.5209/rev_RCCV.2012.v6.n1.39038 [consulta: 27 agost 2023]

García-López, S. (2022). *Desarrollo de Biosensores Nanomecánicos y Optoplasmónicos para la Detección Ultrasensible de Proteínas*. Universidad Autónoma de Madrid. https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/702857/garcia_lopez_serjio.pdf?sequence=1 [consulta: 23 juny 2023]

Gold nanoparticles: Properties and applications. (s. d.). <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/technical-documents/technical-article/materials-science-and-engineering/biosensors-and-imaging/gold-nanoparticles> [consulta: 26/07/23]

Gonzalo, T., & Muñoz Fernández, M. a Á. (s. d.). *Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas*. Laboratorio de InmunoBiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. [consulta: 2 agost 2023]

Haynes, D. (2021, 29 desembre). *What is Quantum Dot Display Technology?* Samsung Business Insights. <https://insights.samsung.com/2021/12/29/what-is-quantum-dot-display-technology/> [consulta: 7 agost 2023]

Infosalus, & Infosalus. (s. d.). *El potencial de la nanomedicina, desde test de embarazo al desarrollo de vacunas, o aplicaciones en imagen*. <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-potencial-nanomedicina-test-embarazo-desarrollo-vacunas-aplicaciones-imagen-medica-20230426063748.html> [consulta: 6 setembre 2023]

Instituto de Química Médica. El uso de nanopartículas para el diagnóstico temprano de la aterosclerosis. (2020, 3 de setembre). <https://www.iqm.csic.es/2020/09/03/uso-de-nanopartículas-para-diagnostico/> [consulta: 16 agost 2023]

Jiang, P., Wang, Y., Zhao, L., Ji, C., Chen, D., & Nie, L. (2018). *Applications of gold nanoparticles in Non-Optical biosensors*. <https://doi.org/10.3390/nano8120977> [consulta: 23 juny 2023]

Jarvie, H., Dobson, P., & King, S. (2010, 17 març). *Nanoparticle. Definition, size Range, & Applications*. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/nanoparticle> [consulta: 5 novembre 2023]

Jeevanandam, J., Dable-Tupas, G., & De Guzman, M. B. (2022). *Applications of nanotechnology in pharmaceutical products*. A Elsevier eBooks (pp. 119-156). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-824408-1.00013-2> [consulta: 27 juliol 2023]

Khan Academy. (s. d.). *The quantum mechanical model of the atom*. <https://es.khanacademy.org/science/physics/quantum-physics/quantum-numbers-and-orbitals/a/the-quantum-mechanical-model-of-the-atom> [consulta: 22 agost 2023]

Kruszewski, M. et al. Kumari, M. (2020). *Cancer notes*. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/publication/338685968> [consulta: 16 setembre 2023]

Wojewódzka, M., & Refsnes, M. (2011). *Toxicity of silver nanomaterials in higher eukaryotes*. A *Advances in Molecular Toxicology* (pp. 179-218). <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53864-2.00005-0> [consulta: 27 juliol 2023]

Lab, S. (2018, 4 desembre). *¿Qué son las nanopartículas? Tipos y propiedades de estas partículas*. Solmeclas SL. <https://solmeclas.com/que-son-nanoparticulas-tipos/> [consulta: 26 juliol 2023]

Leskow, E. C. (2022, 2 de febrero). *Mecánica cuántica - concepto, estudios y mecánica relativista*. Concepto. <https://concepto.de/mecanica-cuantica/> [consulta: 21 agost 2023]

Li, C.; Zhang, J.; Xie, H.; Luo, J.; Fu, C.; Tao, R.; Li, H.; Fu, Y. *Highly Sensitive Love Mode Acoustic Wave Platform with SiO₂ Wave-Guiding Layer and Gold Nanoparticles for Detection of Carcinoembryonic Antigens*. *Biosensors* 2022, 12, 536. <https://doi.org/10.3390/bios12070536> [consulta: 15 setembre 2023]

Lionix International. (2023, 21 juliol). *Photonic Biosensors*. LioniX International. <https://www.lionix-international.com/photonics/applications-of-photonic-integrated-circuits/photonic-biosensor/> [consulta: 3 setembre 2023]

Liposome Applications. Creative Biostructure. (s. d.). <https://www.creative-biostructure.com/liposome-applications-483.htm> [consulta: 1 agost 2023]

Lopes, J., et al. (2023). *Safety of gold nanoparticles: From in vitro to in vivo testing Array checklist*. *Pharmaceutics*, 15(4), 1120. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041120> [consulta: 14 setembre 2023]

Li, S., Wan, Y., Su, Y., Fan, C., & Bhethanabotla, V. R. (2017). *Gold nanoparticle-based low limit of detection Love wave biosensor for carcinoembryonic antigens*. *Biosensors & bioelectronics*, 95, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.04.012> [consulta: 16 setembre 2023]

Maragall, F. P. (2023, 10 febrer). *Quines són les fases d'un assaig clínic?* <https://blog.fpmaragall.org/ca/fases-assaig-clinic> [consulta: 4 juliol 2023]

Mateo, D. (s. d.). Nanopartículas de oro: aplicaciones y citotoxicidad in vitro. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432013000200005 [consulta: 4 juliol 2023]

Menna. (2022, 1 de octubre). *Física cuántica - concepto e historia*. ComoFunciona. <https://como-funciona.co/fisica-cuantica/> [consulta: 21 agost 2023]

Nanoparticles that mimic plant pigment to deliver better solar panels. University of Surrey. (s. d.). <https://www.surrey.ac.uk/news/nanoparticles-mimic-plant-pigment-deliver-better-solar-panels> [consulta: 9 agost 2023]

Nanopartículas en cosméticos: ¿conocemos sus riesgos? (2019, septembre). www.ocu.org. <https://www.ocu.org/salud/cuidado-piel/noticias/nanopartículas-en-cosméticos> [consulta: 12 agost 2023]

Nanopartícules farmacocinètiques. (s. f.). VHIR - Vall d'Hebron Institut de Recerca. <https://vhir.vallhebron.com/ca/recerca/nanopartícules-farmacocinètiques#4> [consulta: 20 setembre 2023]

Nanotechnology. NIOSH. CDC. (s. d.). <https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/default.html#:~:text=Nanotechnology%20is%20the%20manipulation%20of,%2C%20%20energy%2C%20materials%20%20and%20%20menu> [consulta: 17 agost 2023]

Nanotecnología. (s. d.). Genome.gov. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nanotecnologia> [consulta: 26 agost 2023]

Nanotecnología contra la diabetes para una alternativa a pincharse insulina. Madrimasd. (s. d.). <https://www.madrimasd.org/nanotecnologia-contra-diabetes-una-alternativa-pincharse-insulina> [consulta: 17 agost 2023]

Nanotecnología textil: el cambio que mejorará al sector salud. (s. d.). <https://www.anahuac.mx/mexico/noticias/Nanotecnologia-textil> [consulta: 11 agost 2023]

Nguyen, H. H., Park, J., Kang, S., & Kim, M. (2015). *Surface plasmon resonance: a versatile technique for biosensor applications*. *Sensors* (Basel, Switzerland), 15(5), 10481–10510. <https://doi.org/10.3390/s150510481> [consulta: 4 setembre 2023]

Pantapasis, K., Anton, G., Bontas, D., Sarghiuta, D., Grumezescu, A. M., & Holban, A. M. (2017). *Bioengineered nanomaterials for chemotherapy*. A Elsevier eBooks (pp. 23-49). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-46144-3.00002-7> [consulta: 2 agost 2023]

Papreja, P., & Thakur, A. (2023). *A review: Applications of Electrochemical Biosensors. Nucleation and Atmospheric Aerosols*. <https://doi.org/10.1063/5.0111329> [consulta: 2 setembre 2023]

Parashar, P., Kumar, P., Gautam, A., Singh, N., Bera, H., Sarkar, S., Saraf, S. A., & Saha, S. (2021). *Gelatin-based nanomaterials in drug delivery and biomedical applications*. A Elsevier eBooks (pp. 407-426). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820874-8.00020-8> [consulta: 3 agost 2023]

Pastrana, F., & Bernal, A. A. (2015). *Cardiología y nanotecnología: oportunidades y retos*. *Revista Colombiana de Cardiología*, 22(3), 117-118. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.06.001> [consulta: 18 agost 2023]

Paul, S. K., Hmar, E. B. L., Pathak, H., & Sharma, H. K. (2022). *An overview on nanocarriers*. A Elsevier eBooks (pp. 145-204). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-90773-6.00004-x> [consulta: 28 juliol 2023]

Piacente, P. J. (2021, 8 abril). *La inteligencia artificial y la nanotecnología revolucionan el universo biomolecular*. *Tendencias21*. <https://tendencias21.levante-emv.com/la-inteligencia-artificial-y-la-nanotecnologia-revolucionan-el-universo-biomolecular.html> [consulta: 11 agost 2023]

Plus, C., & Plus, C. (s.d.). *Chips más pequeños y potentes con manipulación a escala submicra*. europapress.es. <https://www.europapress.es/ciencia/laboratorio/noticia-chips-mas-pequenos-potentes-manipulacion-escala-submicra-20220929131408.html> [consulta: 9 agost 2023]

Polo, J. D. (2023, 27 juliol). *Eric Drexler: «La nanotecnología curará el cáncer, limpiará la polución y aliviará el hambre del mundo»*. Muy Interesante. <https://www.muyinteresante.es/tecnologia/3622.html#:~:text=Drexler%20es%20m%C3%A1s%20conocido%20por,fabricar%20objetos%20con%20precisi%C3%B3n%20at%C3%B3mica> [consulta: 4 juliol 23]

Protection Technology Solutions. NanoTex. (s. d.). <https://nanotex.com/technologies/protection/> [consulta: 11 agost 2023]

Pruebas por imágenes y cáncer infantil. (s.d.). Juntos by St. Jude. <https://together.stjude.org/es-us/diagn%C3%B3stico-tratamiento/pruebas-por-im%C3%A1genes.html> [consulta: 23 juny 2023]

QLED vs Nano Cell: qué TV es mejor y cómo elegir cuál comprar. (2023). PcComponents. <https://www.pccomponentes.com/televisores-qled-vs-nano-cell> [consulta: 7 agost 2023]

Què és un punt quàntic? Definició de tecnologia. Àudio 2023. (2023). Icy Science. <https://ca.theastrologypage.com/quantum-dot> [consulta: 31 juliol 23]

Raza Shah, M., Imran, M., & Ullah, S. (s. d.). *Metal Nanoparticles for Drug Delivery and Diagnostic Applications*. ELSEVIER. https://researchgate.net/profile/Mohammed-Abourehab/publication/330968301_Silver_Nanoparticles_A_Promising_Nanoplatform_For_Targeted_Delivery_of_Therapeutics_and_Optimised_Therapeutic_Efficacy/links/5e1e42

[c4a6fdcc904f7046d1/Silver-Nanoparticles-A-Promising-Nanoplatfrom-For-Targeted-Delivery-of-Therapeutics-and-Optimised-Therapeutic-Efficacy.pdf](https://www.sciencedaily.com/releases/2020/05/200529150643.htm) [consulta: 14 setembre 2023]

Regulation. ECHA. (s. d.). <https://euon.echa.europa.eu/es/regulation> [consulta: 23 agost 2023]

Researchers develop experimental rapid COVID-19 test using nanoparticle technique. (2020, 20 maig). ScienceDaily. <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/05/200529150643.htm> [consulta: 7 setembre 2023]

Revisión de métodos de detección del antígeno carcinoembrionario utilizando nanosensores. (2020). Pontificia Universidad Católica del Perú, Facultad de ciencias e ingeniería. https://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/20.500.12404/18222/FARFAN_BENITO_JOHAN_REVISI%C3%93N_M%C3%89TODOS_DETECCI%C3%93N.pdf?sequence=1&isAllow [consulta: 14 setembre 2023]

Rodríguez, H. (2021, 5 gener). Nanotecnología para tratar trastornos cerebrales. www.nationalgeographic.com.es. https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/farmacos-polizones-nanotecnologia-para-tratar-trastornos-cerebrales_16209 [consulta: 18 agost 2023]

Salvador, D. (s. d.). De la locura de Jorge III a los biosensores. Ciencia UNAM. <https://ciencia.unam.mx/leer/1303/de-la-locura-de-jorge-iii-a-los-biosensores> [consulta: 1 setembre 2023]

Sánchez, C. G. (2023, 7 desembre). La copa de licurgo cambia de color, y la culpa es de la nanotecnología. National Geographic https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/la-nanotecnologia-explica-el-cambio-de-color-de-esta-copa-de-vidrio-romana_19118 [consulta: 1 setembre 2023]

Síntesis de nanopartículas metálicas y estudio de sus aplicaciones. (s. d.). <https://ciqa.mx/NanoparticulasMetalicas.aspx> [consulta: 4 juliol 2023]

Smith, T. (s. d.). Nanotubs de carboni: estructura, propietats, aplicacions, toxicitat. Ciència - 2023. warbletoncouncil. <https://ca1.warbletoncouncil.org/nanotubos-de-carbono-13717> [consulta: 28 juliol 2023]

Simon, R. (s. f.). Micel·les: estructura, funció i formació. Ciència 2023. warbletoncouncil. <https://ca1.warbletoncouncil.org/micelas-7095> [consulta: 2 agost 2023]

Springer, Tomáš & Homola, Jiri. (2012). Biofunctionalized gold nanoparticles for SPR-biosensor-based detection of CEA in blood plasma. Analytical and bioanalytical chemistry. [consulta: 14 setembre 23]

Statnano. (2020, 5 maig). *More accurate, rapid COVID-19 test based on gold nanoparticles*. StatNano. <https://statnano.com/news/67618/More-Accurate-Rapid-COVID-19-Test-Based-on-Gold-Nanoparticles> [consulta: 7 setembre 2023]

Synthesis of Nanomaterials: Bottom-up and top-down approach. (2023, 28 de febrer). Chemistry Notes. <https://chemistnotes.com/nanochemistry/synthesis-of-nanomaterials-bottom-up-and-top-down-approach/> [consulta: 25 agost 2023]

Tai, J., Fan, S., Ding, S., & Ren, L. (2022). *Gold Nanoparticles based optical biosensors for cancer biomarker proteins: A review of the current practices*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.877193/full> [consulta: 23 juny 2023]

Tallardà, L. A. (2019, 25 juny). *Nanopartículas de oro para tratar el cáncer*. *La Vanguardia*. <https://www.lavanguardia.com/economia/innovacion/20190618/462953434858/nanoparticulas-oro-tratar-cancer.html> [consulta: 1 juliol 2023]

Tamayo, J., M. Kosaka, J. Ruz, J., San Paulo, Á., Calleja, M., & Bionanomechanics lab, Institute of Microelectronics of Madrid, CSIC. (s. d.). *Biosensors based on nanomechanical systems*. https://digital.csic.es/bitstream/10261/88330/1/biosensors_based_nanomech_Tamayo.pdf [consulta: 3 setembre 2023]

The quantum mechanical model of the atom. (s. d.). Khan Academy. <https://es.khanacademy.org/science/physics/quantum-physics/quantum-numbers-and-orbitals/a/the-quantum-mechanical-model-of-the-atom> [consulta: 22 agost 2023]

The Royal Swedish Academy of Science. (2014). *How the optical microscope became a nanoscope*. Kungl. Vetenskaps-Akademien. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/popular-chemistryprize2014.pdf> [consulta: 26 juny 2023]

Torres, S. H. (2022, 24 de octubre). *La nanotecnología aplicada a los productos cosméticos*. MEDAC. <https://medac.es/blogs/masteres-online/nanotecnologia-aplicada-a-productos-cosmeticos> [consulta: 12 agost 2023]

Vargas-Nadal, G., et al. (2020). *MKC-Quatsomes: a stable nanovesicle platform for bio-imaging and drug-delivery applications*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 24, 102136. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102136> [consulta: 28 juliol 2023]

Ventura. (s. d.). SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/> [consulta: 16 setembre 2023]

Webedia Brand Services. (2019, 20 juny). *Así funcionan las nanopartículas responsables de reproducir hasta el último tono de tu serie favorita*. Innovación LG - Xataka. <https://tecnologiaq.xataka.com/asi-funcionan-nanoparticulas-responsables-reproducir-ultimo-tono-tu-serie-favorita/> [consulta: 7 agost 2023]

Wee, J. L., Law, M., Chan, Y. S., Choy, S. Y., & Tiong, A. N. T. (2022). *The potential of Fe-Based magnetic nanomaterials for the agriculture sector*. *ChemistrySelect*, 7(17). <https://doi.org/10.1002/slct.202104603> [consulta: 27 juliol 2023]

What Is Cancer? (2022). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6041.00.pdf> [consulta: 16 setembre 2023]

What is the difference between nanoparticles and liposomes? – Wissensplattform Nanopartikel.info. (s. d.). <https://nanopartikel.info/en/basics/faq/what-is-the-difference-between-nanoparticles-and-liposomes> [consulta: 1 agost 2023]

Wikipedia contributors. (2023, December 4). *Surface plasmon resonance*. A Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Surface plasmon resonance&oldid=1188223311](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Surface_plasmon_resonance&oldid=1188223311) [consulta: 4 setembre 2023]

Working at the Nanoscale. National Nanotechnology Initiative. (s. d.). <https://www.nano.gov/about-nanotechnology/working-at-nanoscale> [consulta: 21 agost 2023]

World Health Organization: WHO. (2022, 3 febrer). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [consulta: 17 setembre 2023]

Yue, K., Nan, J., Zhang, X., Tang, J., & Zhang, X. (2016). *Photothermal effects of gold nanoparticles induced by light emitting diodes*. *Applied Thermal Engineering*, 99, 1093-1100. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2016.01.077> [consulta: 14 octubre 2023]

Zielińska A, Carreiró F, Oliveira AM, Neves A, Pires B, Venkatesh DN, Durazzo A, Lucarini M, Eder P, Silva AM, Santini A, Souto EB. *Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology*. *Molecules*. (2020, 15 d'agost). [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464532/#:~:text=Polymeric%20nanoparticles%20\(NPs\)%20are%20particles,adsorbed%20onto%20the%20polymeric%20core.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464532/#:~:text=Polymeric%20nanoparticles%20(NPs)%20are%20particles,adsorbed%20onto%20the%20polymeric%20core.) [consulta: 1 agost 2023]

LLIBRES I REVISTES:

Álvarez-Láinez, M. L., Martínez-Tejada, H. V., & Isaza, F. J. (2020). *Nanotecnología: Fundamentos y aplicaciones*. Universidad de Antioquia.

Coronado Miralles, E. (2011). *Miniature Universe. Challenges Facing Molecular Nanoscience*. *Mètode Science Studies Journal*, 1.

N. Y. (s. d.). *Nanomedicina*. SEBBM. <https://sebbm.es/revista/numeros/nanomedicina/>

Pradeep, T. (2007). *NANO: The Essentials: Understanding nanoscience and nanotechnology*. McGraw-Hill Education - Access Engineering. <https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9780071548298>

ANNEXES

ÍNDEX D'ANNEXES

1. Avenços curiosos en nanotecnologia	II
2. Taula de tècniques de diagnòstic per imatge	IV
3. Recursos i dades utilitzades en la part pràctica	V
4. Entrevistes a investigadors i investigadores	VII

1. AVENÇOS CURIOSOS EN NANOTECNOLOGIA

- **Nanotubs de carboni:**

Investigadors de la Universitat de Califòrnia han creat un material ultralleuger i resistent a partir de nanotubs de carboni i polímers. Aquest material és 10 vegades més resistent que l'acer, però molt més lleuger, cosa que el converteix en un material ideal per a aplicacions en l'aviació, el transport, la medicina i la construcció.

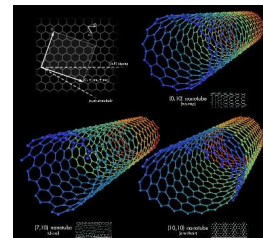


Figura 1: Nanotubs de carboni

- **Desenvolupen una pell flexible:** Investigadors de la Universitat de Colorado han desenvolupat una pell electrònica flexible feta de nanotubs de carboni i polímers. Aquesta pell electrònica es pot estirar i doblegar sense danyar-se i pot ser utilitzada en aplicacions robòtiques, i sobretot mèdiques, com ara monitorar la salut dels pacients i controlar pròtesis o recuperar la sensibilitat a parts del cos que l'ha perdut

Font: Wikipedia

- **Nanomàquines**

El 1983 el químic francès Jean-Pierre Sauvage i els seus col·laboradors van construir el primer catenà: dos anells entrelaçats per la seva estructura física, el primer pas cap a les de nanomàquines. El 2016 rebien el Nobel de Química "pel disseny i la síntesi de màquines moleculars"; "les màquines més petites del món", resumia l'organització dels premis.

- **Els primers nanomotors**

Propulsats un per energia química i l'altre per llum, Ross Kelly i Ben Feringa compartien el Nobel de Química el 2016.

- **Nanocotxes de carreres, nanosubmarins i nanocoets**

El 2017 es va celebrar la primera cursa internacional de cotxes molecular, tenien uns 100 àtoms, i corrien sobre una pista d'or al buit a $-269\text{ }^{\circ}\text{C}$, sota l'observació de diversos microscopis d'efecte túnel. També, varies universitats han creat nanosubmarins que poden recórrer el torrent sanguini per arribar a subministren fàrmacs o destruir cèl·lules canceroses, entre altres usos. A més, els nanocoets, també es mouen en líquid i utilitzen nanotubs de carboni com a fuselatge per transportar medicaments a determinades zones de l'organisme.

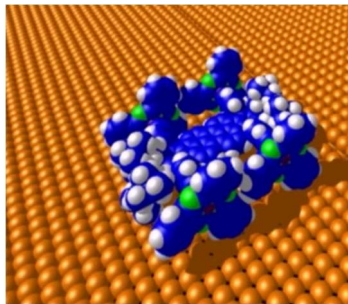


Figura 2: Cotxe nanomètric de l'equip francès.

Font: Javier Yanes

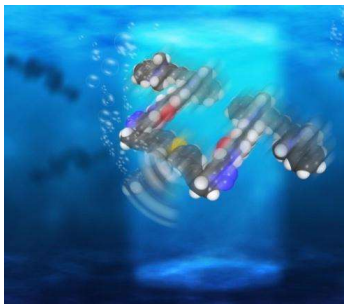


Figura 3: Nanosubmarins

Font: Samuel/Rice University

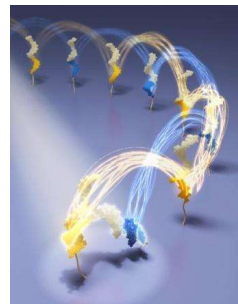


Figura 4: Nanocoets

Font: Nils Walter

2.TAULA DE TÈCNiques DE DIAGNÒSTIC PER IMATGE

Modalitat	Resolució espacial (mm)	Temps d'imatge	Nanopartícules	Avantatges
Fluorescència	<1 (FRI); 1 (FMT)	Segons a minuts	Punts quàntics	Sensibilitat, gran nombre sondes
Ultrasons	0.04-0.1 (subclínica); 0.15-1 (clínica)	De segons a minuts	Nanobombolles	Temps real, baix cost i bona resolució.
PET	1-2 (microPET) 6-10 (PET clínic)	Minuts	Fe_2O_3 , AuNP, Silica, Punts quàntics, liposomes	Sensibilitat, quantitativa, ng de sonda
SPECT	0.5-2 (microSPEC); 7-15 (clinical SPECT)	Minuts	Fe_2O_3 , AuNP, Silica, Punts quàntics, liposomes	Sensibilitat quàntica
MRI	0.01-0.1 (subclínica) 0.5-1.5 (clínica)	Minuts a hores	Òxids de Fe, Mn, Liposomes, dendrímers.	Resolució; anatòmica i funcional
CT	0.02-0.3 (subclínica); 0.5-2 (clínica)	Minuts	AuNP	Resolució

Figura 5: La imatge molecular (IM) és la visualització i mesura dels processos biològics a escala subcel·lular i de forma no invasiva, cobreix tota mena de modalitats biomèdiques com la fluorescència, els ultrasons, el PET, el SPECT, MRI i CT.

Font: Programa Argó

3. RECURSOS I DADES UTILITZADES EN LA PART PRÀCTICA

Taula de dades utilitzada per analitzar els resultats en la síntesi de nanopartícules d'or

Table 1. Product Properties of Gold Nanoparticles

Diameter	Nanoparticles /mL	Peak SPR Wavelength	Molar Ext ($M^{-1}cm^{-1}$)
5 nm	5.47×10^{13}	515-520 nm	1.10×10^7
10 nm	5.98×10^{12}	515-520 nm	1.01×10^8
15 nm	1.64×10^{12}	520	3.67×10^8
20 nm	6.54×10^{11}	524 nm	9.21×10^8
30 nm	1.79×10^{11}	526 nm	3.36×10^9
40 nm	7.15×10^{10}	530 nm	8.42×10^9
50 nm	3.51×10^{10}	535 nm	1.72×10^{10}
60 nm	1.96×10^{10}	540 nm	3.07×10^{10}
80 nm	7.82×10^9	553 nm	7.70×10^{10}
100 nm	3.84×10^9	572 nm	1.57×10^{11}
150 nm	3.60×10^9	Not Measured	-
200 nm	1.9×10^9	Not Measured	-
250 nm	7.1×10^8	Not Measured	-
300 nm	4.5×10^8	Not Measured	-
400 nm	1.9×10^8	Not Measured	-

Figura 6: Propietats nanopartícules d'or, relació diàmetre de la nanopàticula amb la longitud d'ona absorbida.

Font: Programa Argó

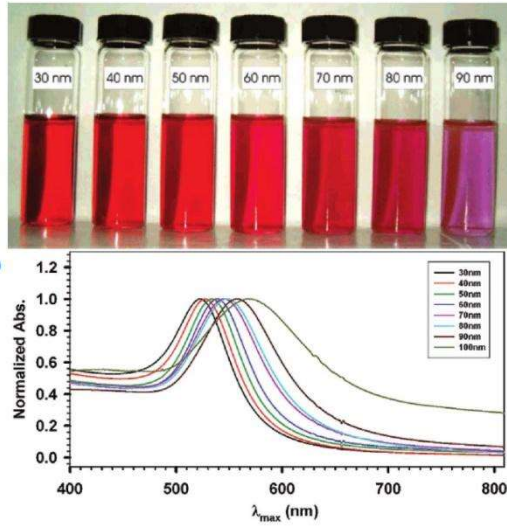


Figura 7: Mostres que exemplifiquen la relació cromatogràfica de la mida de a nanopartícula amb el seu color i la seva longitud d'ona absorbida.

Font: Research Gate

4. ENTREVISTES A INVESTIGADORS I INVESTIGADORES

He realitzat unes entrevistes a diferents importants investigadors i estudiants de l'àmbit de la nanotecnologia i la nanomedicina

2.1. Dr. Max Mastrangeli

El professor Max Mastrangeli associat a la Universitat Tècnica de Delft en components, Tecnologia i Materials Electrònics (ECTM) del departament de Microelectrònica. El professor ha investigat i experimentat sobre la tecnologia òrgan-on-xip, el muntatge de micro/nanosistemes, la manipulació capil·lar i les interfícies sòlid-líquid.



Figura x: Dr. Max Mastrangeli

Professor associat del grup ECTM de TU Delft, Massimo Mastrangeli està investigant el disseny i la fabricació de plataformes innovadores d'òrgan-on-xip microelectromecànics basades en Si/polímers i processos alternatius per al muntatge de microcomponents d'alt rendiment.

Font: TU Delft

Massimo va rebre el B.Sc. i M.Sc. llicenciats cum laude en Enginyeria Electrònica per la Universitat de Pisa l'any 2003 i 2005, respectivament, i el doctorat llicenciat en Enginyeria de Materials per la Universitat de Lovaina a Bèlgica l'any 2010. La seva tesi doctoral va ser pionera en la integració de microsistemes mitjançant l'autoassemblatge fluïdic.

Del 2011 al 2013 Massimo va ser científic postdoctoral amb el Laboratori d'Algoritmes i Sistemes Intel·ligents Distribuïts (DISAL) i el Laboratori de Microsistemes (LMIS1) de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne a Suïssa, investigant la convergència de micro/nanosistemes i robòtica distribuïda en agents mínims intel·ligents.

El 2014, Massimo es va incorporar al Departament de Bio, Sistemes Electro i Mecànics (BEAMS) de la Université Libre de Bruxelles (ULB) com a científic sènior, investigant la micromanipulació basada en la tensió superficial i el muntatge de nanopartícules amb plantilles per a aplicacions plasmòniques.

Com a investigador associat al Departament d'Intel·ligència Física del Max Planck Institute for Intelligent Systems i membre associat del Max Planck ETH Center for Learning Systems a Alemanya entre 2015 i 2017, Massimo va centrar la seva investigació en la micro-robòtica, bio-inspirada en adhesió i autoorganització programable.

Massimo es va incorporar al grup ECTM de la TU Delft el 2017 com a professor adjunt, per ser promogut el 2023 a professor associat. Actualment també és professor a l'Escola de Doctorat EDMI de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne.¹

PREGUNTES:

- Do you consider that nanotechnology offers solutions to the limitations that conventional current diagnostic techniques have shown?

Considereu que la nanotecnologia ofereix solucions a les limitacions que han mostrat les tècniques de diagnòstic convencionals actuals?

Nanotechnology could help producing sensors with unprecedented sensitivity, which could help detect the presence of pathogens or chemical correlates of pathologies far earlier than currently possible.

La nanotecnologia podria ajudar a produir sensors amb una sensibilitat sense precedents, que podrien ajudar a detectar la presència de patògens o correlacions químiques de patologies molt abans del que és possible actualment.

- Do you think that nanotechnology is already applied to nanomedicine and is unconsciously part of our day?

Creus que la nanotecnologia ja està aplicada a la nanomedicina i forma inconscientment part dels nostres dies?

There are certainly many initiatives and lines of research that are actively trying to tap on the possibilities offered by nanotechnology to improve medicine. If you also consider chemistry as part of nanotechnology, then nanotechnology is just everywhere. On the other hand, nanoparticles are produced by, for instance, combustion engines and plastics, and

¹ TU Delft

have been found in most tissues and food. We therefore need to know what is their effect on health, it is not a luxury.

Hi ha moltes iniciatives i línies de recerca que intenten aprofitar activament les possibilitats que ofereix la nanotecnologia per millorar la medicina. Si també considereu la química com a part de la nanotecnologia, la nanotecnologia està a tot arreu. D'altra banda, les nanopartícules són produïdes, per exemple, per motors de combustió i plàstics, i s'han trobat a la majoria de teixits i aliments. Per tant, hem de saber quin és el seu efecte sobre la salut, no és un luxe.

- Do you think that biosensors based on gold nanoparticles can be used to diagnose cancer and make significant progress in the fight against this disease?

Creus que els biosensors basats en nanopartícules d'or es poden utilitzar per diagnosticar el càncer i avançar significativament en la lluita contra aquesta malaltia?

Yes, in case they could detect chemical correlates to cancer hopefully earlier than done so far.

Sí, en cas que poguessin detectar correlacions químiques amb el càncer, esperem abans del que s'ha fet fins ara.

- The general population is well aware of the concept of nanotechnology and nanomedicine, its applications, advantages,...?

La població en general coneix bé el concepte de nanotecnologia i nanomedicina, les seves aplicacions, avantatges,...?

General audience may well have heard of the terms, though not really understand what they mean. When precise knowledge is missing, (irrational) fear towards the technology can be present instead.

És possible que l'audiència general hagi sentit parlar dels termes, tot i que no entén realment el que volen dir. Quan falta un coneixement precís, la por (irracional) cap a la tecnologia pot estar present.

- Despite being a developed nanotechnology, is there a sufficient bibliographic source and lines of research?

Tot i ser una nanotecnologia desenvolupada, hi ha una font bibliogràfica i línies de recerca suficients?

I believe so. Nanotechnology has been around for at least three decades now, in fact it is quite well established and still practiced by very many groups worldwide. Virtually all technological universities are working in nanotechnology to an extent.

Això crec. La nanotecnologia ha existit des de fa almenys tres dècades, de fet, està força ben establerta i encara la practiquen molts grups arreu del món. Pràcticament totes les universitats tecnològiques estan treballant en nanotecnologia fins a cert punt.

2.2. Julia Wenink

La Julia Wenink és una estudiant recent graduada d'una bachelor de ciències aplicades en nanobiologia i un master també en nanobiology. Ha realitzat dos Erasmus en centres mèdics.



Figura x: Julia Wenink a la Universitat Tècnica de Delft

Font: TU Delft

PREGUNTES:

- Do you consider that nanotechnology offers solutions to the limitations that conventional current diagnostic techniques have shown?

Considereu que la nanotecnologia ofereix solucions a les limitacions que han mostrat les tècniques de diagnòstic convencionals actuals?

Yes I think so, I believe that in many fields nanotechnology can be used to improve and increase efficiency. In healthcare for example, nanotechnology is showing different ways to do drug delivery and screening of diseases that other conventional techniques cannot do.

Sí, crec que sí, crec que en molts camps la nanotecnologia es pot utilitzar per millorar i augmentar l'eficiència. En l'àmbit sanitari, per exemple, la nanotecnologia està mostrant diferents maneres de fer el lliurament de fàrmacs i la detecció de malalties que altres tècniques convencionals no poden fer.

- Do you think that nanotechnology is already applied to nanomedicine and is unconsciously part of our day?

Creus que la nanotecnologia ja està aplicada a la nanomedicina i forma inconscientment part dels nostres dies?

Definitely, I think one great example is the mRNA vaccine, which is a great example of how understanding at the nanoscale can help us create new applications. But next to that there are many great other examples. Recently the Nobel prize has been given to the development of quantum dots (which are often only a few nanometers in size), which are used in research but also just in the big and very expensive flatscreens.

Definitivament, crec que un gran exemple és la vacuna d'ARNm, que és un gran exemple de com la comprensió a escala nanomètrica ens pot ajudar a crear noves aplicacions. Però al costat d'això hi ha molts altres exemples fantàstics. Recentment s'ha atorgat el premi

Nobel al desenvolupament de punts quàntics (que sovint només tenen una mida d'uns pocs nanòmetres), que s'utilitzen en la investigació, però també només en les pantalles planes grans i molt cares.

- Do you think that biosensors based on gold nanoparticles can be used to diagnose cancer and make significant progress in the fight against this disease?

Creus que els biosensors basats en nanopartícules d'or es poden utilitzar per diagnosticar el càncer i avançar significativament en la lluita contra aquesta malaltia?

I know that research is being done to investigate whether nanoparticles could be suitable biosensors for identifying cancer. Tests have been done on mice which show promising results, but I'm not sure whether they will actually be used in the clinic. I do not know how the body digests the particles and whether they can be toxic to the body. Besides that you will also have the ethical question: do you want to have gold particles inside your body? But I do believe that if they prove to be safe then they could be of advantage compared to isotope markers.

Sé que s'estan fent investigacions per investigar si les nanopartícules podrien ser biosensors adequats per identificar el càncer. S'han fet proves amb ratolins que mostren resultats prometedors, però no estic segur de si realment s'utilitzaran a la clínica. No sé com el cos digereix les partícules i si poden ser tòxiques per al cos. A més, també tindreu la pregunta ètica: voleu tenir partícules d'or dins del vostre cos? Però sí que crec que si demostren que són segurs, podrien ser avantatges en comparació amb els marcadors isòtops.

- The general population is well aware of the concept of nanotechnology and nanomedicine, its applications, advantages,...?

La població en general coneix bé el concepte de nanotecnologia i nanomedicina, les seves aplicacions, avantatges,...?

Unfortunately, I do not think this is true. Whenever I tell people what I do, they do not really understand what it is exactly or why it can be useful. I also think that for many people nano just sounds cool, but that they cannot really grasp the scale of it all. I do hope that with more research and more discoveries the concept of nanotechnology/nanomedicine will become more aware within society.

Malauradament, no crec que això sigui cert. Sempre que dic a la gent el que faig, realment no entenen què és exactament ni per què pot ser útil. També crec que per a moltes

persones nano només sona genial, però que realment no poden comprendre l'escala de tot. Espero que amb més investigacions i més descobriments el concepte de nanotecnologia/nanomedicina prengui més consciència dins la societat.

- Nanotechnology and nanomedicine have brought many advantages to cancer research?

La nanotecnologia i la nanomedicina han aportat molts avantatges a la investigació del càncer?

Many new treatments and markers are developed upon nanotechnology, so I do believe that the technologies have greatly increased the research field on cancer. Most of the advantages are within the research, I'm not sure how much of the nanotechnology is implemented in day to day treatments but eventually I do hope that this will be the case. An interesting concept of drug delivery to cancers can be via DNA-origami. The idea behind this tool is that the drug is stored inside a DNA-case, and upon delivery to the targeted, the DNA-box will fold open and the drug is delivered at a specific place.

Molts tractaments i marcadors nous es desenvolupen a partir de la nanotecnologia, així que crec que les tecnologies han augmentat molt el camp de la investigació sobre el càncer. La majoria dels avantatges es troben dins de la investigació, no estic segur de quina part de la nanotecnologia s'implementa en els tractaments diaris, però finalment espero que sigui així. Un concepte interessant de lliurament de fàrmacs als càncers pot ser mitjançant l'ADN-origami. La idea darrere d'aquesta eina és que el fàrmac s'emmagatzema dins d'un estoig d'ADN i, quan es lliura a l'objectiu, la caixa d'ADN s'obrirà i el fàrmac s'entrega en un lloc específic.

- Despite being a developed nanotechnology, is there a sufficient bibliographic source and lines of research?

Tot i ser una nanotecnologia desenvolupada, hi ha una font bibliogràfica i línies de recerca suficients?

Within the scientific community newspapers are published within journals all the time. Between journals there is a difference in the availability of these papers. Some of the papers are open source, meaning that everybody can read them, but others are behind a paywall, meaning that you need a paid subscription to read them. Personally, I'm very much against papers that acquire a subscription, because research should be available to all. I do hope that we will reach a system in which it not required to pay for journals anymore, but this is of course a very idealistic idea. But most papers are made available in open-source journals, or otherwise manuscripts are published of papers that are present in paywall journals, meaning that you can still read them.

Dins de la comunitat científica, els diaris es publiquen en revistes tot el temps. Entre les revistes hi ha una diferència en la disponibilitat d'aquests articles. Alguns dels articles són de codi obert, és a dir, que tothom els pot llegir, però d'altres estan darrere d'un mur de pagament, el que significa que necessiteu una subscripció de pagament per llegir-los. Personalment, estic molt en contra dels papers que adquireixen una subscripció, perquè la recerca hauria d'estar a l'abast de tothom. Espero que arribem a un sistema en el qual ja no cal pagar per les revistes, però aquesta és, per descomptat, una idea molt idealista. Però la majoria dels articles estan disponibles en revistes de codi obert o, en cas contrari, es publiquen manuscrits d'articles que estan presents a revistes de pagament, el que significa que encara els podeu llegir.

2.3. Dr. Laura Lechuga



Figura x: Prof. Laura M. Lechuga

Font: ICN2

La Prof. Laura M. Lechuga es va doctorar en Química per la Universitat Complutense de Madrid (Espanya) l'any 1992. És professora titular del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i cap del Grup de Nanobiosensors i Aplicacions Bioanalítiques de l'Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2) a Barcelona i al Networking Biomedical Research Center (CIBER-BBN).

L'objectiu principal de la seva investigació és el desenvolupament de nous dispositius nanobiosensors basats en nanoplasmonica i principis fotònics basats en silici per al diagnòstic al punt d'atenció.

Ha publicat més de 300 publicacions (articles, capítols de llibres i actes), té 8 famílies de patents i 4 secrets comercials, i ha presentat el seu treball a tot el món en més de 490 xerrades convidades. Ha cofundat dues empreses derivades. És editora associada de revistes internacionals en l'àmbit de l'enginyeria, la química i l'òptica, pertany als comitès assessors científics d'institucions nacionals i internacionals de gran prestigi i ha participat regularment en panells d'avaluació científica internacional d'alt nivell.

La qualitat de la seva recerca ha estat reconeguda amb premis i guardons de prestigi, com el Premi Nacional d'Investigació 2020, el Premi de Física, Innovació i Tecnologia de la Reial Societat Espanyola de Física (RSEF) i Fundació BBVA el 2016, el Doctorat Honoris Causa atorgat per la Universitat de Cadis, el Premi Lung Ambition Alliance d'AstraZeneca, i el Premi Nacional de Nanotecnologia (2023), entre d'altres.

Des d'abril de 2020 fins a setembre de 2021, va pertànyer al Panell Científic d'Experts que assessora el Ministeri de Ciència i Innovació i el Govern espanyol en la gestió de la pandèmia de la COVID-19.

ENTREVISTA:

- La nanotecnologia ja està aplicada a la nanomedicina i forma part del nostre dia, oferint possibilitats noves de diagnòstic. Amb els biosensors basats en nanopartícules d'or es pot arribar a diagnosticar el càncer i avançar de forma important en la lluita contra aquesta malaltia?

“Sí, sí que ho crec, es podria comentar també que precisament aquest any tots els premis Nobels científics, el de física, el de medicina i el de química han premiat la nanotecnologia. La nanotecnologia és una cosa que tots ja hem experimentat i que hem estat experimentant durant els darrers anys, com amb la vacuna de la Covid”. La vacuna contra la Covid es basa en nanopartícules. “Així que tota la població ja ha rebut una vacuna amb una petita dosi de nanopartícules que contenen ARN missatger. O sigui que ja tots estem molt familiaritzats i a més portant-ne. Bé, ja hem fet servir la nanomedicina, per dir-ho així, i jo crec que sé que el futur, precisament el que fem els científics no, i més en aquesta àrea, és aconseguir doncs millors mètodes de diagnòstic i segurament amb aquest tipus de biosensors.

“Jo crec que sí, que el futur precisament és allò que fem els científics, i més en aquesta àrea, és aconseguir doncs millors mètodes de diagnòstic; i segurament amb aquest tipus de biosensors basats no només en nanopartícules d'or sinó també en nanoestructures, que és el que nosaltres fem”. La Dr. Lechuga m'explica al començament la seva recerca concretament en els biosensors amb nanoestructures d'or, estructures modelades i formades d'or. Lechuga espera que aquest biosensors arribin al mercat en breu i puguin fer anàlisis i identificar els primers biomarcadors o canvis que tinguin lloc a les persones quan comença un procés de càncer.

La Dr. Lechuga pensa que sí que aconseguirem o de fet, que ja estem aconseguin poder diagnosticar de forma gràcies a la nanotecnologia. Ella afirma *“No és una cosa que de futur, almenys als laboratoris, ja estan demostrats”.*

“Ja es poden diagnosticar de manera molt més precoç quan una persona comença un procés de càncer” i els seus avantatges. Aquests dispositius no només que poden identificar de manera més precoç, sinó que a més fas servir només unes gotes d'algun fluid com de sang, d'orina, de saliva o de llàgrima per realitzar diversos anàlisis del pacient. “Això és el bo de la tecnologia. Et permet treballar amb volums molt, molt, molt petits de les mostres dels pacients, de manera que podries fer més anàlisis amb més freqüència. I després et permet també anar a buscar unes dianes molt específiques del càncer i, per tant, aconseguir que el diagnòstic sigui més precoç”.

La Dr. Lechuga explica que després, un cop identificat el càncer, li dones una teràpia que pot ser una nanoteràpia i tu vols veure com aquesta persona respon al tractament. Aleshores, podria fins i tot, seguir diagnosticant i veient com van evolucionant aquests biomarcadors per veure si la teràpia està sent efectiva o no. *“O sigui que sí, pensem que això té un gran futur”.*

“Sí, jo definitivament crec que la nanotecnologia i la nanomedicina marcaran un avenç important en la qüestió. Ja ho estan fent!” Lechuga argumenta, que la nanotecnologia i la nanomedicina són tan coses de futur com de present, perquè sense elles no hauríem aconseguit una vacuna contra la COVID.

- Creus que les partícules d'or en els biosensors fotoplasmònics aportaran avenços mèdics significatius?

La Dr. Lechuga respon a la pregunta utilitzant com a referent les nanoestructures d'or. Ella afirma que aquestes al igual que moltes altres nanotecnologies com la fotònica formen part del camp de diagnòstic. *“Sense dubte milloraran el diagnòstic, ho milloraran en el sentit que serà més ràpid”.* Lechuga compara les tècniques d'avui en dia als hospitals que són més lentes, porten hores o dies fins a obtenir uns resultats. Encanvi, aquestes noves tècniques que permeten fer-ho tot més de pressa, potser en 15 minuts ja en tens el resultat i utilitzant mínimes quantitats de flux del pacient, ja que aquests són ultrasensibles.

- Ja són aplicats en testos d'embaràs i Covid, però creus que poden arribar a ser útils per a altres malalties com per exemple l'Alzheimer?

“Sí, bé, a veure, en els tests que em comentes com el del COVID i tot el test d'embaràs, alguns porten nanopartícules”. Per a que funcionin cal aglutinar una molécula que s'uneix a nanopartícules i es realitza un canvi de color, que és que nosaltres observem en una línia que tu veus aquestes línies, és a dir que funcionen com un marcatge, però són biosensors molt senzills. Per poder diagnosticar el COVID, s'ha de tenir una quantitat de virus alta perquè això realment es moguin, que és el mateix que a l'embaràs. “Aquí només veus si o no, no et quantifiquen ni et diuen quant”. En moltes malalties és important saber la quantitat per poder realitzar un bon diagnòstic i tractament eficaç. “Aleshores jo crec que això sí, que això serà important en moltíssimes malalties”.

“Quan es fa un diagnòstic, has de saber què mesuraràs. Per exemple, en el cas d'un embaràs, tu saps que mesuraràs una hormona femenina que augmenta quan la dona es queda embarassada. Al test del Covid, es mesuren unes proteïnes específiques del SARS-CoV-2 del virus. A l'Alzheimer hauríem de saber què mesurar, i encara hi ha un debat realment en què passa a l'Alzheimer. Sí, bé, doncs augmenta aquest tipus de proteïna, alfa, però aquí acaba la discussió al món clínic de què és el que passa”.

“En realitat, explica el diagnòstic, el que pot fer és diagnosticar allò que ja se sap què és el que està passant”. La Dr. Lechuga explica la seva afirmació amb un exemple; en una infecció per bacteris, com que sabem que és una infecció de bacteris el biosensor podrà mesurar-ne la quantitat i nombre i realitzar un diagnòstic complet. Insistent en que cal saber què és el que cal mesurar. “En el cas tant del Parkinson com de l'Alzheimer, són totes dues neurodegeneratives, ja hi ha alguns biomarcadors descrits, alguna cosa però que encara no és molt clar, què és el que cal mesurar per donar-te un diagnòstic definitiu”. Però explica que sí que podem quan es sapiga. Argumenta que per aquest motiu és tan important el coneixement clínic, perquè quan en un hospital o clínica es sapiga els investigadors podran començar a treballar i desenvolupar un biosensor que sigui capaç de mesurar-ho.

- Quin creus que és el futur dels biosensors i la nanomedicina?

“Jo crec que el futur vindrà sobretot per totes les tècniques digitals”. És a dir, molts grups d’investigació estan treballant en biosensors implantables, anomenats wearables. La doctora Lechuga explica que les persones diabètiques que porten un petit cercle blanc al braç, aquest és un biosensor de glucosa incorporat al teu cos i mesura en tot moment els nivells de glucosa. Aleshores, explica que hi haurà moltes malalties cròniques com la diabetis, que potser aquests biosensors podran anar implantats i podran estar en contacte amb els teus fluxos i et podran prevenir. Finalment, conclueix que *“jo crec que el futur passa per aquests biosensors cada cop més petits”.*