



LA TREHALOSA, UNA POSSIBLE LLUM PER L'ATÀXIA DE MACHADO JOSEPH?



Laia Marco Àvila

Curs 2016/2017, grup B-21

Isabel Sánchez i Àngels Aragó

Institut Josep Lluís Sert

Castelldefels, 13 del 10 del 2016

“No tenemos la solución a todos los problemas del mundo en nuestras manos.
Pero frente a los problemas del mundo,
tenemos nuestras manos.”

(Madre Teresa de Calcuta)

AGRAÏMENTS

Sense l'ajuda d'una sèrie de persones aquest treball no hauria estat el mateix. Per tant, abans de començar, els haig de donar les gràcies a tots.

En primer lloc, vull agrair als meus estimats guies tots els seus consells i la seva dedicació. Tant els del primer treball: Josep Lluís Martí i Carlos Ávila; com la del definitiu: la Dra. Encarna García. I gràcies també a la Núria Civit per tota l'ajuda que m'ha proporcionat.

Agraeixo també a les meves tutores de l'institut, l'Àngels Aragó i la Isabel Sánchez, la seva col·laboració.

També vull mostrar el meu agraïment a l'equip del SDM (Servei del Desenvolupament del Medicament) de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona; a la Susana Fuentes, l'Isaac Nofreries, el Giuseppe Greco, la Dra. Anna Nardi, el Dr. Manel Roig i el Dr. Josep Maria Sunyè, per haver-me introduït en els coneixements del món farmacèutic i haver-me donat l'oportunitat de realitzar aquest medicament pilot.

Gràcies al Sr. J.C. Font i a la Sra. M.J. Almansa, per permetre'm visitar les instal·lacions de Mesoestetic Pharma Group S.L., i a tot el seu personal per l'atenció que m'han donat al explicar-me el funcionament del laboratori, especialment al Sr. Fèlix Rovira.

Donar les gràcies, sobretot, a l'Isaac, la Marta i la Maite; per la seva sinceritat, per haver-me dedicat part del seu temps i explicar-me les seves experiències amb la malaltia.

Un agraïment especial pels meus pares: per la seva paciència, el seu suport, i la seva predisposició a ajudar-me sempre.

Dono les gràcies també als meus familiars i amics per tots els ànims que m'han donat durant el treball.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Justificació	pàg. 5
1.2. Objectius	pàg. 5
1.3. Hipòtesi	pàg. 6
1.4. Àmbit de la investigació	pàg. 6
1.5. Estat de la qüestió.....	pàg. 6
1.6. Estructuració del treball de recerca	pàg. 6
1.7. Metodologia.....	pàg. 7

2. PART TEÒRICA:

2.1. Malalties rares

2.1.1. Definició	pàg. 8
2.1.2. Prevalença	pàg. 8
2.1.3. Característiques comunes	pàg. 9
2.1.4. Medicaments orfes	pàg. 9
2.1.5. Exemples de malalties poc freqüents en grans personatges de la història	pàg. 10
2.1.6. Suport	pàg. 12
2.1.7. Situació actual	pàg. 14

2.2. La malaltia de Machado Joseph

2.2.1. Definició	pàg. 16
2.2.2. Història i prevalença	pàg. 16
2.2.3. Síntomes	pàg. 17
2.2.4. Causes	pàg. 17
2.2.5. Tipus	pàg. 21
2.2.6. Diagnòstic	pàg. 22
2.2.7. Tractament	pàg. 22
2.2.8. Organitzacions	pàg. 23

2.3. El medicament	
2.3.1. Definició	pàg. 24
2.3.2. Conceptes bàsics	pàg. 24
2.3.3. Vies d'administració	pàg. 25
2.3.4. Tipus de formes farmacèutiques	pàg. 26
2.3.5. Aprovació d'un medicament	pàg. 28
2.3.6. Problemàtica dels medicaments orfes	pàg. 31

3. PART PRÀCTICA:

3.1. L'elaboració d'un medicament	
3.1.1. Introducció	pàg. 33
3.1.2. Per què la trehalosa?	pàg. 33
3.1.3. Per què en injectable?	pàg. 36
3.1.4. Treball experimental al laboratori	pàg. 37
3.1.5. Fabricació	pàg. 45
3.1.6. Producció industrial	pàg. 48
3.1.7. Conclusió de l'elaboració d'un medicament	pàg. 55
3.2. Impacte social	
3.2.1. Introducció	pàg. 56
3.2.2. Comentari sobre el material audiovisual	pàg. 56
3.2.3. Comentari sobre les entrevistes	pàg. 58
3.2.4. Comentari sobre l'article "Hubo un tiempo en el que también fui feliz"	pàg. 60
3.2.5. Conclusió de l'impacte social	pàg. 61

4. CONCLUSIONS DEL TREBALL

4.1. Anàlisi dels objectius	pàg. 64
4.2. Valoració personal	pàg. 66

5. BIBLIOGRAFIA	pàg. 67
------------------------------	---------

ANNEX I: ENTREVISTES

ANNEX II: PROVA GENÈTICA D'UN MALALT DE MJ

ANNEX III:

- Vídeo de sensibilització sobre les malalties rares.
- Vídeo de l'elaboració de la trehalosa 10%.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. JUSTIFICACIÓ DEL TEMA

L'elecció d'un tema pel treball de recerca és una tasca molt important. Les raons que em van portar a triar aquest tema són diverses. Abans d'exposar-les, he de dir que pel desenvolupament d'un bon treball de recerca penso que has de triar la investigació d'una cosa que et fascini, d'aquesta manera, li dedicaràs més temps i més ganes. Per tant, des d'un inici vaig tenir molt clar que l'argument del meu treball hauria d'estar relacionat amb el cos humà, ja que en principi m'agradaria dedicar-me a la medicina o alguna cosa relacionada amb la salut.

D'entrada vaig pensar en fer-ho sobre les corrents tel·lúriques i en descobrir si aquestes tenien algun efecte sobre els éssers vius. Però finalment vaig descartar-ho perquè, tot i que trobo que és un tema molt interessant, no disposava dels coneixements físics suficients que aquest requeria. M'havien dit, que a l'hora de l'elecció, sobretot havia de tenir en compte les meves capacitats i també els meus contactes. En el meu cas, com una bona amiga de la família és professora en la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, tenia la possibilitat d'utilitzar els recursos de la universitat així com l'ajuda de professionals. Quan em van proposar que el tema cap on dirigiria el meu treball podria ser el de les malalties rares, ho vaig tenir clar. En aquell moment, vaig saber que era l'ideal perquè a més a més de què aquest tractaria molts aspectes de matèries que m'interessaven, em permetria desenvolupar una part científica i una altra més social.

Un cop decidit el tema, calia concretar una mica més en què em centraria. Em van proporcionar una llarga llista sobre malalties rares i principis actius que podien tractar-les i vaig indagar en tots abans de decidir. Finalment, vaig triar la malaltia de Machado Joseph i el principi actiu trehalosa.

1.2. OBJECTIUS

Començo el meu treball amb el plantejament d'uns objectius que em guiaran durant tot el trajecte i evitaran que em desviï de la meta que m'he marcat.

En primer lloc, està l'objectiu principal que és, a través d'una matèria prima, arribar a un medicament estable, segur i de qualitat (aquest projecte podrà ser una referència per desenvolupar altres fórmules per altres malalties poc freqüents). I també conèixer, després de la seva obtenció, com serien les següents fases fins portar-lo al mercat.

D'aquí deriva el meu segon objectiu que és, a través d'un medicament, arribar al pacient. La meva finalitat serà conèixer la realitat social de les persones afectades.

1.3. HIPÒTESI

La hipòtesi principal del treball és fabricar un medicament de trehalosa per tractar la malaltia de Machado Joseph.

1.4. ESTAT DE LA QÜESTIÓ

Actualment, l'àmbit de les malalties minoritàries té un dèficit de coneixements. Però durant molt de temps, els científics i els responsables polítics les desconeixien totalment i fins fa poc, no existia cap investigació real o una política de salut pública. Ara hi ha molt més suport en general, sobretot per part de les associacions que divulguen informació i ajuden els afectats.

Segons el meu punt de vista, el progrés que s'ha aconseguit per a algunes malalties poc freqüents és impressionant. Aquest fet demostra que hem de seguir esforçant-nos en impulsar la seva investigació i en millorar la solidaritat social.

Avui en dia, la gent no té gaire idea del que suposen les malalties poc freqüents i els medicaments orfes, jo mateixa començo el treball amb uns coneixements mínims.

1.5. ÀMBIT DE LA INVESTIGACIÓ

Principalment, el meu treball serà científic i tècnic, perquè sobretot em centraré en matèries com biologia, química i farmacologia. Però també m'interessaria endinsar-me en els temes humanístics de la malaltia, convertint doncs, el meu treball en interdisciplinari.

1.6. ESTRUCTURACIÓ DEL TREBALL DE RECERCA

Aquest es centra sobretot en les dues parts que formen el cos del treball: la teòrica (on parlaré sobre les malalties minoritàries, la malaltia de Machado Joseph i el medicament) i la pràctica (on iniciaré el desenvolupament d'un medicament, visitaré un laboratori de la indústria farmacèutica i tractaré l'impacte social de la malaltia, sobretot, a través d'entrevistes a afectats).

Com bé s'indica a l'índex, també inclouré altres apartats: les conclusions, la bibliografia i alguns annexos.

1.7. METODOLOGIA

Tots els meus passos per fer el treball de recerca seran ben planificats abans, per tal de dur a terme la investigació d'una forma rigorosa.

Pel desenvolupament del treball utilitzaré diferents recursos. La via principal serà a través de l'elaboració del fàrmac al laboratori (a la planta pilot de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona), on aniré dues setmanes al juliol. També visitaré un laboratori farmacèutic (Mesoestetic Pharma Group) per conèixer millor la part industrial de la fabricació d'un medicament. Una tercera via important serà a partir d'entrevistes a

diferents persones relacionades amb les atàxies. A més a més, buscaré informació a través de la xarxa, diaris, pel·lícules, llibres... durant tot el temps de durada del projecte.

Dit això, començo la investigació partint de les següents expectatives: el meu serà un treball de camp, però tanmateix, la part teòrica serà la base per poder desenvolupar correctament la part pràctica.



**La Facultat de Farmàcia
de la UB.
Font d'elaboració pròpia.**



**Laboratori Mesoestetic Pharma Group S.L.
Font: Mesoestetic**

2. PART TEÒRICA

2.1 MALALTIES RARES

2.1.1. DEFINICIÓ

Les malalties rares¹ són aquelles que afecten un petit percentatge de la població (a Europa, per exemple, es considera una que una malaltia és rara quan afecta a 1 de cada 2.000 ciutadans).



Pocs afectats.

Font: Billions spent on rare diseases

Es caracteritzen per una àmplia diversitat de símptomes que varien no només segons la malaltia sinó també de cada pacient (ja que la mateixa condició pot tenir manifestacions clíniques molt diferents d'un afectat a un altre). A més a més, aquestes són potencialment mortals, crònicament debilitants i, sovint, inadequadament tractades.

De fet, hi ha prop de 7.000 malalties rares conegudes, però s'estima que al voltant de 4.000 no tenen tractament.

Hi ha malalties que per ser tan poc freqüents, només els estudis globals tenen sentit. La col·laboració internacional és imprescindible en aquest camp, ja que a nivell local és impossible reunir una mostra vàlida per a desenvolupar investigacions clíniques, els resultats de les quals puguin ser generalitzables.

2.1.2. PREVALENCIA

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) les malalties rares afecten el 7% de la població mundial.

¹ Les malalties minoritàries també són anomenades "malalties orfes", a causa de la dificultat que presenten en la seva investigació, estant així "òrfenes" de l'interès del mercat i de les polítiques de salut pública. Com a extensió d'aquest terme, se'ls anomena medicaments orfes a aquells destinats a tractar malalties rares, dels quals parlaré més endavant.

Això vol dir que al món hi ha aproximadament 420 milions de persones afectades per aquestes patologies; a Europa², uns 30 milions; a Espanya, 3 milions; i a Catalunya, 400.000.



420 milions d'afectats al món.
Font: www.rarediseaseday.org

2.1.3. CARACTERÍSTIQUES COMUNES

El 80% de les malalties minoritàries són genètiques (possiblement hereditàries) i són presents en tota la vida d'una persona, fins i tot encara que els símptomes no apareguin.



La majoria són genètiques i es troben a l'ADN.
Font: [Top 10 Rare Diseases](#)

Aquest fet no vol dir que totes les malalties rares siguin malalties genètiques, per exemple, també hi ha malalties infeccioses molt rares, així com d'altres autoimmunes o càncers poc freqüents.

La majoria d'elles comencen a presentar símptomes des de la infància (se'ls atribueix el 30% de les morts abans dels 5 anys), però es poden desenvolupar a qualsevol edat.

Les malalties rares són, en la seva major part, cròniques i degeneratives. (De fet, el 65% d'aquestes patologies són greus i invalidants, per això, els pacients no poden tenir una autonomia pròpia).

La desinformació dels professionals, la complexitat diagnòstica, la poca esperança terapèutica i el seu patiment, desencadenen una gran desesperació psicològica en els pacients i les seves famílies.

Fins ara, la causa de moltes d'aquestes malalties està desconeguda i a més a més, són incurables perquè no tenen un tractament efectiu.

2.1.4. MEDICAMENTS ORFES

Els medicaments orfes són productes medicinals destinats al tractament de les malalties rares. Es denominen "orfes" perquè, sota les condicions normals de mercat, la indústria farmacèutica té poc interès en desenvolupar i comercialitzar productes destinats a un

² La dada de prevalença a Europa equival al total de la població dels Països Baixos, Bèlgica i Luxemburg.

nombre tan petit de persones (ja que el cost no quedaria amortitzat per les vendes). Així que, en general, quan existeix un medicament per tractar una malaltia rara, aquest és molt car i de difícil obtenció. Per aquest motiu és necessari crear una sèrie d'incentius per facilitar el seu desenvolupament i comercialització.



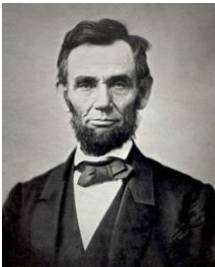
Kalydeco, medicament orfe per la Fibrosis Quística.

Font: Fibrosis Quística Murcia

2.1.5. EXEMPLES DE MALALTIES POC FREQUENTS EN GRANS PERSONATGES DE LA HISTÒRIA

- Abraham Lincoln va tenir la Síndrome de Marfan:

Trastorn que afecta el teixit connectiu (el qual uneix les cèl·lules del nostre cos). Els malalts de la síndrome de Marfan tenen problemes d'hiperextensió en els articulacions, afectant l'esquelet, els pulmons, el cor i els vasos sanguinis. Són persones sovint exageradament altes (en comparació amb els altres membres de la seva família) i primes, amb extremitats



Abraham Lincoln.
Font: Venngage

llargues i articulacions laxes (amb molta mobilitat). Els dits i les mans són llargs i fins (aracnodactilia, és a dir, comparables a les potes d'una aranya), la cara llarga i estreta, amb una depressió de l'estèrnum, desviacions de la columna vertebral, etc. La dilatació de l'aorta (per la debilitat de la seva paret) és la principal causa de mortalitat en aquestes persones.



Síndrome de Marfan.
Font: Diario Popular

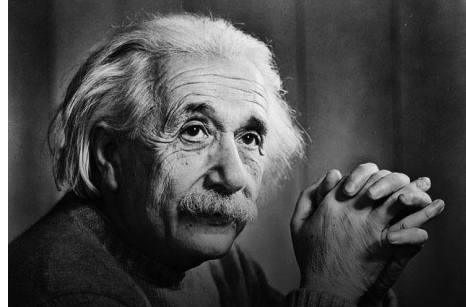
- Albert Einstein i Isaac Newton van tenir la Síndrome d'Asperger:

És un trastorn que es caracteritza perquè el pacient manifesta interessos limitats o una preocupació obsessiva amb alguna cosa en particular, arribant a excloure altres activitats i temes de conversa. Les persones que el pateixen acostumen a tenir una intel·ligència per sobre de la mitjana però concentren aquest



Isaac Newton
Font: Biografías y Vidas

potencial en rutines o rituals repetitius. A més a més tenen l'hàbit d'utilitzar un llenguatge massa formal o monòton i la tendència a interpretar la ironia de forma literal. En aquest trastorn la persona afectada pateix greus obstacles en la seva comunicació i el seu comportament social. Per tant, experimenten diverses dificultats a l'hora d'interactuar i a causa d'això és molt freqüent trobar que les persones que el pateixen no tinguin desenvolupada l'empatia. De vegades el seu llenguatge corporal és inexistent, això i la poca traça física, són altres trets característics de la malaltia, que s'acostuma a diagnosticar en edat escolar. S'estima que al voltant de 3 de cada 1.000 nens podrien patir el trastorn, que és més freqüent en homes i es classifica com un trastorn de l'espectre autista (TEA).



Albert Einstein

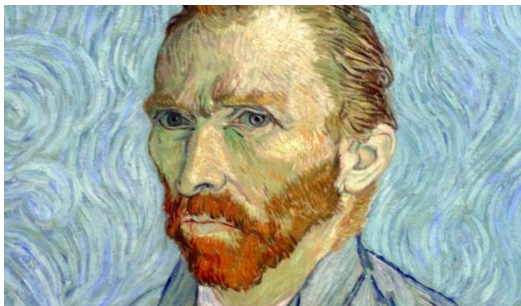
Font: <http://www.mundotkm.com/>

La Síndrome d'Asperger la pateix el carismàtic Sheldon Cooper (el personatge, no l'actor), de la sèrie televisiva The Big Bang Theory. Imatge de la dreta.
Font: El Universal



- Vincent Van Gogh va tenir la Porfíria aguda intermitent:

Trastorn genètic causat per problemes amb la forma en la qual es produeix una substància anomenada hemo que transporta oxigen (i que es troba en tot el cos, especialment a la sang i a la medulla òssia). La porfíria aguda intermitent afecta el



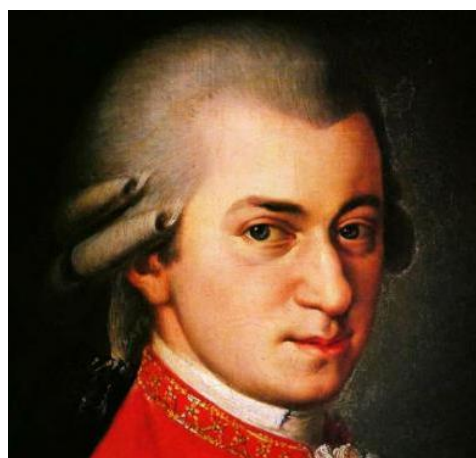
Vincent Van Gogh.
Font: Taringa!

sistema nerviós. Els símptomes inclouen dolor al pit, abdomen, braços o cames, esquena, adormiment dels músculs, formigueig, paràlisi o rampes, vòmits, restrenyiment i canvis mentals o en la personalitat. Aquests símptomes poden desaparèixer i aparèixer (però les crisis poden durar dies o setmanes).

Alguns desencadenants poden causar una crisi (diverses medicines, fumar, el consum d'alcohol, les infeccions, l'estrès i l'exposició al sol).

- Wolfgang Amadeus Mozart va tenir la Síndrome de Tourette:

La Síndrome de Tourette és un trastorn neurològic que es caracteritza per la producció de tics (moviments involuntaris, breus i repetitius) crònics per part de les persones que la pateixen. Alguns dels tics motors simples més freqüents inclouen el parpelleig i altres gestos poc comuns com ganyotes facials, encongiment d'espatlles i sacsejar el cap. Els tics motors complexos poden semblar deliberats, incloent la combinació de diversos tics motors simples, el palpament d'objectes, saltar, ajupir-se, retrocedir o doblegar el cos. Les vocalitzacions senzilles poden incloure aclarir la gola repetidament, ensumar, esbufegar, fer grunyits o bordar. Però els tics vocals encara més complexos són l'emissió de paraules o frases. Potser els tics més dramàtics i que produeixen major discapacitat inclouen els moviments motors automutilants (com copejar-se la cara) o els que inclouen la coprolàlia (el dir obscenitats) o ecolàlia (repetir frases d'altres persones).



Wolfgang Amadeus Mozart.
Font: Wikipedia

Els tics augmenten per causa de l'estrès i disminueixen durant activitats que requereixin concentració (moltes persones amb la Síndrome de Tourette tenen habilitats especials per a la música, el teatre, els esports i el dibuix).

Els tics no desapareixen en l'adormiment però generalment disminueixen notablement. La majoria de les persones que pateixen del mal presenten els símptomes més severes durant els primers anys d'adolescència però la síndrome de Tourette sol manifestar com a condició crònica amb símptomes que persisteixen durant tota la vida.

2.1.6. SUPORT

A causa de l'atenció especial que demanen les malalties rares, al llarg de tot el món han sorgit diverses iniciatives i organitzacions sense ànim de lucre destinades a combatre aquestes característiques negatives de les malalties rares.

El 2009 es va iniciar un moviment de conscienciació global sobre les malalties rares anomenat "The Global Gens Project", una de les organitzacions líders mundials en la protecció de pacients amb malalties rares (formada per més de 500 organitzacions). Es

presenta sota el símbol unificador d'esperança que és la cinta de roba de pantalons texans blaus.³

Actualment, destaquen associacions com la National Organization for Rare Disorders (NORD) als Estats Units d'Amèrica i la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) a Canadà. A més a més de la fundació Geiser, la primera ONG d'aquest tipus a Llatinoamèrica.



Blue Denim Genes Ribbon.
Font: Cashmere Miles

A Europa l'organització pionera en aquest aspect és EURODIS, una aliança no governamental que representa 561 organitzacions de pacients amb malalties rares en 51 països d'Europa, sent d'aquesta manera la veu de 30 milions de persones.

A Espanya existeix, des del 1997, la Federació Espanyola de Malalties Rares (FEDER). Està composta per més de 200 associacions, entre elles la de Catalunya, que va ser consituïda el 2004 i que s'anomena Federació Catalana de Malalties Poc Freqüents (FCMPF). Aquesta última, busca millorar la qualitat de vida de les persones amb malalties rares i reduir l'impacte d'aquestes malalties en la vida dels pacients i les seves famílies, mitjançant la investigació, el desenvolupament de medicaments, la protecció, els grups de suport i la conscienciació.

* Des de l'any 2008, el 29 de febrer, es commemora, a tot Europa, EUA, Llatinoamèrica, Canadà i Àsia, el Dia mundial de les malalties rares. Aquest dia es celebra anualment, de tal manera que si l'any no és bixest, les activitats i esdeveniments es realitzen el 28 de febrer. Enguany (2016) ha estat el novè any que s'ha celebrat. L'any 2012, el lema triat va ser "Un dia únic per a persones úniques", que descriu perfectament la situació d'aquests malalts.



Logotip del dia mundial de les malalties minoritàries.
Font: Forumclínic

³ En anglès, Blue Denim Gens Ribbon, és un joc de paraules on "gens" es pronuncia igual que jeans que és el tipus de pantaló que apareix en el logotip, en forma helicoidal de la mateixa manera que l'ADN.

2.1.7. SITUACIÓ ACTUAL

Els pacients de malalties rares fan front actualment a problemes comuns:

- Absència d'informació sobre la malaltia.
- Retard en el diagnòstic o diagnòstic equivocat.
- Absència de coneixement científic per a la malaltia, fet que dificulta la investigació.
- Desigualtats i dificultats pel desenvolupament de medicaments eficaços pel seu tractament.
- Impediments en la qualitat de vida.
- Dificultats en l'àmbit social.

Com pot canviar això?

- Per mitjà de la implantació d'un punt de vista més comprensiu de les malalties poc freqüents.
- Desenvolupant unes polítiques sanitàries públiques apropiades.
- Incrementant la cooperació internacional en la investigació científica.
- Guanyant i compartint coneixements sobre les malalties minoritàries, no només sobre les més "freqüents".
- Desenvolupant nous diagnòstics i procediments terapèutics.
- Facilitant l'accés a xarxes de grups de pacients per compartir les seves experiències.
- Donant suport als pacients i a les seves famílies amb les associacions.
- Administrant informació de qualitat a la comunitat de malalties rares.
- Però sobretot, augmentant la consciència pública.

L'àmbit de les malalties minoritàries té un dèficit de coneixements. Durant molt temps, els metges, investigadors i els responsables polítics desconeixien les malalties rares i fins fa molt poc, no existia cap investigació real o una política de salut pública. No hi ha cura per la majoria de malalties rares, però un tractament i atenció mèdica adequats poden millorar la qualitat de vida dels afectats i ampliar la seva esperança de vida. El progrés que s'ha realitzat per a algunes malalties és impressionant, fet que demostra que no hem d'abandonar la lluita, sinó continuar i esforçar-nos més en l'àmbit de la investigació i la solidaritat social.



La investigació. Font: Biological

Per totes les malalties poc freqüents, la ciència pot donar algunes respostes. Centenars de malalties rares es poden diagnosticar actualment mitjançant un test biològic. El coneixement de la història natural d'aquestes malalties ha millorat gràcies a la creació de registres per a algunes d'elles. A més a més, ls científics estan treballant cada vegada més en xarxes, fet que els permet intercanviar els resultats de les seves investigacions i avançar de forma més eficient. Actualment, sorgeixen noves esperances gràcies a les perspectives ofertes per les polítiques europees i nacionals de molts països europeus en l'àmbit de les malalties minoritàries.

2.2. LA MALALTIA DE MACHADO JOSEPH

2.2.1. DEFINICIÓ

La malaltia de Machado Joseph (MJ, com em referiré a partir d'ara), també anomenada atàxia espinocerebelosa de tipus 3 (SCA3), és una malaltia rara.

Es classifica com una atàxia (terme grec que significa “falta de control ”) perquè pertany a un grup de malalties neurodegeneratives caracteritzades per una gran descoordinació motriu.

2.2.2. HISTÒRIA I PREVALENÇA

El nom, Machado-Joseph, prové de dues famílies d'ascendència portuguesa, de les Açores (un arxipèlag de nou illes portugueses situades al mig de l'oceà Atlàntic), que van ser les primeres descrites amb els símptomes en 1970. Es creu que es va transmetre a través de les rutes baleneres dels portuguesos i ara està àmpliament estesa a través del món.

La prevalença estimada de la malaltia és de 1-2 afectats per cada 100.000, amb importants variacions geogràfiques ja que la prevalença de la malaltia encara és la més alta entre les persones d'ascendència portuguesa, d'Açores, a l'illa de Flors per exemple els afecta a 1 de cada 140 (és a dir, si allà viuen 4.300 habitants, es calcula que uns 31 tenen la malaltia). Pels immigrants d'ascendència portuguesa, a Nova Anglaterra, la prevalença és al voltant de 1 en 4.000.

Actualment, investigadors han identificat MJ en diversos grups sense ascendència portuguesa (incloent una família afro-americana, una d'italo-americana, i varies japoneses).

A nivell mundial, juntament amb l'Atàxia de Friedreich, és la forma d'atàxia més comú (responsables de fins el 72% dels malalts amb atàxia).

Segons una revisió de la literatura en anglès, s'han publicat al voltant de 600 casos en la història.



Les Açores.
Font: Wikipedia

2.2.3. SÍMPTOMES

La malaltia es caracteritza per la debilitat en els braços i les cames, l'espasticitat, una marxa sorprenentment oscil·lant que es pot confondre fàcilment amb l'ebrietat, la dificultat per parlar i empassar aliments, moviments oculars involuntaris i problemes de micció. Alguns pacients tenen distonia (contraccions musculars, moviments repetitius, postures anormals o rigidesa). O símptomes similars als de la malaltia del Parkinson. Altres tenen tics, a la cara i la llengua, o ulls sortits. Gairebé totes les persones amb MJ tenen problemes de visió (incloent visió doble o borrosa, pèrdua de la capacitat de distingir el color i el contrast, i la incapacitat per controlar els moviments de l'ull). També els individus afectats poden tenir problemes amb la memòria, la planificació i la resolució de problemes. A més a més, és una malaltia progressiva (és a dir, els símptomes empitjoren amb el temps).

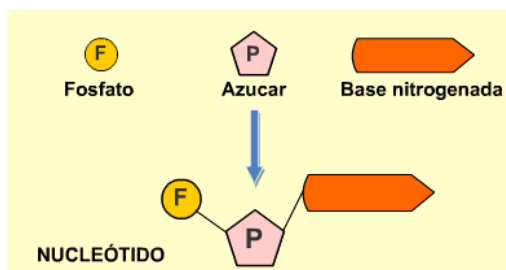
2.2.4. CAUSES

MJ és una malaltia hereditada de forma autosòmica dominant, aquest fet significa que si un fill poseeix una còpia del gen defectuós de qualsevol dels pares, la tindrà. Les persones afectades tenen un 50% de probabilitats de transmetre la seva mutació.

“Es como si tirásemos una moneda al aire...” Malalt de MJ

RECORDA:

- La molècula d'ADN està formada per dues cadenes de nucleòtids. Un nucleòtid està constituït a la seva vegada per la unió de tres molècules (un fosfat, un sucre i una base nitrogenada).

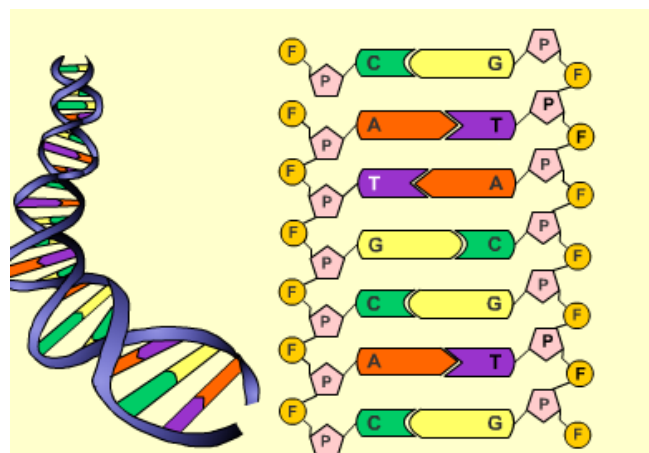


Nucleòtid.

Font: El ADN, composición y estructura

Existeixen 4 tipus de nucleòtids: adenina, timina, citosina i guanina. Els nucleòtids s'uneixen en llarguíssimes cadenes.

L'estructura de l'ADN està formada per dues cadenes complementàries de nucleòtids. És a dir, com cada nucleòtid està unit amb un altre de la cadena d'enfront, sabent l'orde d'una d'elles podem saber el de la seva complementària (ja que l'adenina només pot unir-se a la timina i la citosina només pot unir-se a la guanina). Aquestes dues cadenes paral·leles que formen l'ADN es pleguen formant una doble hèlix i s'agrupen als cromosomes en el nucli cel·lular.



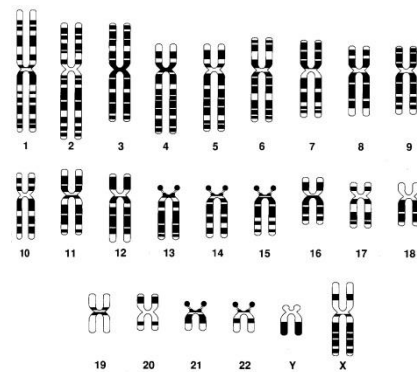
L'estructura de l'ADN.

Font: El ADN, composición y estructura

La molècula d'ADN, pot comparar-se a un “manual” que té les instruccions per dirigir el comportament de totes les nostres cèl·lules, les substàncies que han de produir i inclús quan s'han de multiplicar. L'ADN està empaquetat en els cromosomes del nucli i les instruccions han de complir-se en el citoplasma, pel que en una primera etapa, es fa una còpia d'una porció d'ADN, un gen que porta la informació per fabricar una proteïna determinada. Aquesta còpia és una molècula d'ARN. Aquest procés s'anomena transcripció. La molècula d'ARN surt del nucli al citoplasma, aquesta molècula porta el missatge per fabricar la proteïna corresponent. La informació que hi ha al ARN serà traduïda en un procés, anomenat **traducció o síntesi de proteïnes**, mitjançant el codi genètic (que estableix un sistema per traduir la seqüència d'ARN, formada per quatre tipus de nucleòtids: adenina, guanina, citosina i uracil (no porta timina), en una seqüència

proteica, formada pels diferents 20 tipus d'aminoàcids). Cada triplet de nucleòtids, o codó, codifica un aminoàcid. El resultat és que es van unint aminoàcids en un determinat orde instruït per l'ARN, i així s'anirà formant una proteïna. Les proteïnes són, en definitiva, les responsables de totes les característiques d'un ésser viu, de com és i de totes les seves funcions.

- El genoma és el conjunt de gens (fragments d'ADN) que posseeix un organisme.
 - Molts anys abans de lo esperat es va completar el PROJECTE GENOMA HUMÀ (declarat, l'any 1997, Patrimoni de la Humanitat per la UNESCO). L'objectiu d'aquest projecte era localitzar la posició exacta de cadascun dels gens humans en els cromosomes i determinar la seva seqüència de nucleòtids. Molt important per poder detectar malalties genètiques i el seu possible tractament, entre d'altres coses.
 - El genoma no s'ha de confondre amb el cariotip, que és el conjunt de cromosomes d'una cèl·lula, d'un individu o una espècie, després del procés on s'uneixen per parells homòlegs i es classifiquen amb uns criteris determinats.



Cariotip humà.
Font: El Cariotipo Humano

- Els gens⁴ es troben als cromosomes, al nucli de les cèl·lules. Tenim 23 parells de cromosomes. Per formar cada parell heretem un cromosoma del pare i l'altre de la

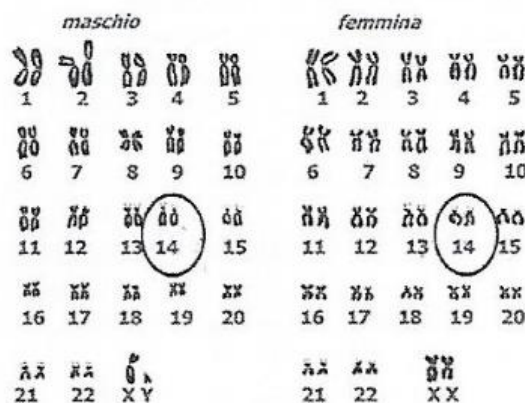
⁴ L'espècie humana té aproximadament uns 24.000 gens.

mare, d'ells, 22 parells son autosomes i 1 parell son cromosomes sexuals (XX en el cas de les dones i XY, en el dels homes).

- Tots tenim dos còpies de cadascun dels gens, (un del pare i l'altre de la mare). A la combinació d'aquests gens es denomina genotip, mentre que el fenotip és com reflexa el nostre cos ser portador d'aquests gens.
- Un al·lel és cadascuna de les alternatives que presenta un gen. Quan els dos al·lells són diferents el fenotip dependrà de la dominància (els al·lells dominants “guanyen” els recessius).
- El patró d'herència autosòmica dominant, com és en el cas del MJ, es dona quan l'al·lel mutat és dominant sobre el normal i només n'hi ha prou amb una sola còpia perquè s'expressi la malaltia. Normalment, és present en totes les generacions de la família, tot i que, altres casos es donen de forma sobtada a causa de l'aparició d'una mutació espontània (mutació de novo). Cada persona afectada acostuma a tenir un progenitor afectat i una probabilitat del 50% amb cada fill perquè hereti l'al·lel mutat i desenvolupi la malaltia.

Una vegada repassats una mica els conceptes bàsics de genètica, procediré amb l'explicació.

Els afectats de la malaltia de Machado Joseph presenten mutacions en el gen ATXN3, que afecten a una part de la seqüència d'ADN del cromosoma 14.

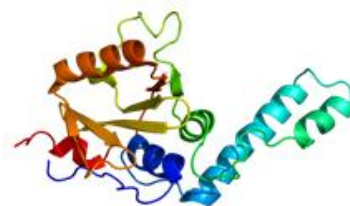


Cariotip humà, on s'indica el cromosoma 14. Font: Scienza Giovane

MJ pertany a una classe de trastorns genètics anomenats malalties de repetició de triplet. Normalment, la seqüència amb repeticions de CAG posseeix de 12 a 43 repeticions. En els afectats per MJ existeixen més de 50 repeticions.

Aquelles persones amb 44 a 52 repeticions, es troben en una situació intermèdia i poden, o no, desenvolupar la malaltia. Els qui posseeixen 75 o menys repeticions, la desenvolupen a l'edat adulta. Mentre que els qui posseeixen 80 repeticions, ho fan en l'adolescència.

El augment de longitud de la seqüència amb repeticions CAG, dóna lloc a una proteïna mutada, anomenada ataxina-3, que es plega tridimensionalment de forma errònia. Aquesta proteïna, que està present en el citoplasma de les cèl·lules de tot organisme, està implicada en un sistema que controla l'existència de proteïnes danyades. Però això, la molècula ubiquitina marca les proteïnes innecessàries per la seva degradació i en condicions normals, l'ataxina-3 s'encarrega de retirar la molècula ubiquitina just abans de l'eliminació de la proteïna innecessària marcada,



Ataxina-3.
Font: Wikipedia

permetent d'aquesta manera la reutilització de la ubiquitina. Quan l'ataxina-3 és anòmala i no fa la seva funció, aquesta s'acumula, juntament amb les proteïnes innecessàries i la ubiquitina adherida, formant esferes insolubles que interfereixen en les operacions normals del nucli, causant la mort cel·lular.



Cerebel, en blau, d'un cervell humà.
Font: Wikipedia

MJ es classifica com una malaltia espinocerebelosa on la degeneració de les cèl·lules del cervell posterior (que inclou el cerebel, el tall cerebral i la part superior de la medul·la espinal) provoca un trastorn del moviment.

2.2.5. TIPUS

Els tipus de MJ es distingeixen per l'edat a l'inici:

- El tipus I (entre els 10 i els 30 anys) és d'evolució ràpida, amb distonia (trastorns en el moviment muscular) i rigidesa.
- El tipus II (entre els 20 i els 50 anys) té una evolució intermèdia i causa símptomes que inclouen espasticitat i respostes reflexes exagerades.
- El tipus III (entre els 40 i els 70 anys) té una evolució relativament lenta, alguns tics, atrofia muscular i sensacions desagradables com entumiment, pessigolleig, rampes, i dolor en mans i peus.

Gaire bé tots els pacients experimenten problemes de visió i símptomes del tipus Parkinson (lentitud en els moviments, rigidesa als membres i al tronc, tremolor a les mans o empitjorament en l'equilibri i la coordinació).

2.2.6. DIAGNÒSTIC

La malaltia de MJ té fenomen d'anticipació ja que, com he dit abans, segueix un patró d'herència autosòmica dominant.

Els metges diagnostiquen MJ reconeixent els símptomes de la malaltia i prenent els antecedents familiars (fan preguntes detallades sobre familiars que mostren símptomes de la malaltia, i quins tipus de símptomes van tenir, les seves edats d'inici de la malaltia, l'evolució, la gravetat dels símptomes, etc.).

Però el diagnòstic definitiu de MJ, només pot fer-se amb una prova genètica⁵. Malauradament, moltes consideracions legals i ètiques, com la pèrdua de l'assegurança mèdica i la discriminació laboral, poden descoratjar alguns individus amb símptomes a fer-se proves. (Parlaré més endavant sobre aquest tema).

2.2.7. TRACTAMENT

El MJ, és incurable, però alguns símptomes de la malaltia poden tractar-se. Per als pacients que presenten característiques parkinsonianes, la teràpia amb levodopa pot ajudar durant molts anys. El tractament amb antiespasmòdics, com baclofén, pot ajudar a reduir l'espasticitat. La toxina botulínica també pot tractar l'espasticitat greu igual que certs símptomes de distonia. No obstant això, la toxina botulínica s'ha d'utilitzar com a últim recurs, a causa de la possibilitat d'efectes secundaris, com problemes per empassar (disfàgia). Els problemes de la parla (disàrtria) i la disfàgia poden tractar-se amb **medicaments** i **logopèdia**.



Baclofén.
Font: Addition Search

Levodopa-carbidopa, medicament pel Parkinson.
Font: The Michel J. Fox Foundation



L'ús d'**ulleres** pot reduir la visió borrosa o doble, però la cirurgia ocular té només beneficis a curt termini a causa de la degeneració progressiva dels músculs oculars. La **fisioteràpia** també pot ajudar els pacients a enfrontar la incapacitat associada amb problemes del desplaçament, i l'**assistència física**, com caminadors i cadires de rodes, pot ajudar al pacient amb les activitats quotidianes. Altres problemes, com les perturbacions del son, rampes i disfunció urinària, poden tractar-se amb medicaments i atenció mèdica.

⁵ Consultar la prova genètica adjuntada a l'annex II.

Pel que fa a l'expectativa de vida, el pronòstic és dolent. En general, els individus afectats sobreviuen de 10 a 20 anys després de l'aparició dels símptomes.

Sovint la causa de mort és las pneumònia per aspiració.

2.2.8. INVESTIGACIÓ

L'Institut Nacional de Trastorns Neurològics i Accidents Vasculars Cerebrals (NINDS) dóna suport a la investigació de MJ i d'altres malalties neurodegeneratives. La investigació en curs inclou esforços per entendre millor els mecanismes genètics, moleculars i cel·lulars existents darrere de les malalties de repetició de triplet. Altres àrees de recerca inclouen el desenvolupament de teràpies noves per tractar els símptomes de la MJ, esforços per identificar els marcadors de diagnòstics per millorar els procediments actuals de diagnòstic de la malaltia, i estudis de població per identificar les famílies afectades.



NINDS. Font: www.ninds.nih.gov

2.2.9. ORGANITZACIONS

- Euroataxia
Mail: info@muskelgesellschaft.ch
- Federación de Ataxias de España (FEDAES)
Mail: info@fedaes.org
Tel: 695 760 368
- Associació Catalana d'Atàxies Hereditàries (ACAH)
Mail: info@acah.cat



ACÀH. Font: associaciocatalanaataxies.blogspot.com.es/

2.3. COM FER UN MEDICAMENT

2.3.1. DEFINICIÓ

Segons el Real Decret, un medicament és:

“Tota substància o combinació de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats pel tractament o prevenció de malalties en éssers humans o que pugui utilitzar-se en éssers humans o administrar-se a éssers humans amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic.”

2.3.2. CONCEPTES BÀSICS

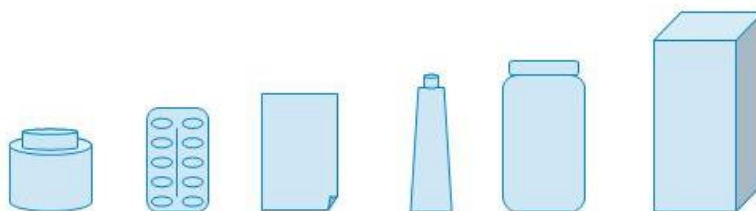
La **forma galènica o farmacèutica** és la disposició individualitzada a la qual s'adapten els principis actius i excipients per constituir un medicament. És a dir, la **disposició externa** que es dóna a les substàncies medicamentoses per facilitar la seva administració.

Parts del medicament:

Principi actiu: Substància química que demostra tenir un **efecte útil** per la nostra salut.

Excipient: Substància amb cap tipus d'efecte terapèutic, és a dir, **inactiva**. És mescla amb el principi actiu per agilitzar la seva acció i absorció en l'organisme. I juga un paper important, sobretot, en la seva conservació del principi actiu (ja que ha d'estabilitzar-lo per evitar que es degradi). A més a més, s'utilitza per facilitar la fabricació o administració del medicament. Si l'excipient és líquid, s'anomena vehicle. Hi ha diferents tipus d'excipients, per exemple: antioxidants, lubricants, saboritzants, colorants, disgregants, diluents, etc.

Material de condicionament: primari (entra en contacte amb el producte; ex: vial, tap...) i secundari (no entra en contacte amb el producte; ex: etiqueta, prospecte, estoig...).



Material de condicionament. Font: Packaging Pharma

2.3.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ

Un medicament es pot administrar a l'organisme per diferents vies segons l'edat del pacient, les característiques del medicament o l'efecte esperat, les més importants són:

- **La via oral** (la més utilitzada ja que és econòmica i pràctica). Consisteix en la introducció del medicament directament per la boca i aquest s'absorbeix en un algun tram del tracte digestiu. Es pot subdividir en dos tipus principalment de formes: líquides (solucions, suspensions, xarops...), que tenen una acció més ràpida però no es troben protegides dels sucs digestius, i sòlides (comprimits, càpsules...), que triguen més en actuar però són més estables.



Via oral.
Font: La Razón

- **La via respiratòria**. Consisteix en la introducció del medicament, que s'introdueix directament als pulmons, mitjançant la inhalació (d'aerosols i nebulitzadors). L'efecte és molt ràpid i per aquest motiu no cal prendre dosis molt altes.

- **La via tòpica**. Consisteix en l'aplicació del medicament sobre la pell (en forma de pomades, cremes, locions...) per aconseguir un efecte local.

- **La via transdèrmica**. Consisteix en la introducció del medicament a l'organisme mitjançant una absorció transdèrmica, on la pell permet el pas d'algunes substàncies fins arribar als capil·lars dèrmics. (S'aconsegueix mitjançant l'aplicació de emplastres, unes tiretes que s'enganxen a la pell).

- **La via nasal**. Consisteix en la introducció pels forats del nas de preparats líquids (en forma de gotes o esprais).

- **La via oftàlmica**. Consisteix en l'aplicació directa sobre l'ull preparats oftàlmics (com col·liris o pomades).

- **La via òtica**. Consisteix en l'aplicació sobre el conducte auditiu de preparats líquids (anomenats gotes òtiques).



Via òtica
Font: El Blog de la Enfermera

- **La via rectal**. Consisteix en la introducció en el conducte anal de preparats sòlids (els supositoris).

- **La via vaginal**. Consisteix en la introducció del medicament en el canal vaginal (a través d'òvuls, cremes o pomades).

- **La via parenteral**. Consisteix en l'administració de substàncies destinades a ser injectades al cos humà (els injectables).

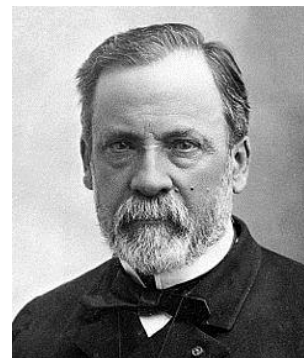
Requereix l'ús de la xeringa i l'agulla. Les tres vies principals d'administració parenteral són les següents i es classifiquen segons on arribi l'agulla: la subcutània (sota la pell), l'intramuscular (fins al múscul) i la **intravenosa** (a la vena). Tot i que també existeixen altres menys utilitzades com la intradèrmica (entre les capes de la pell), la intraarterial (a l'artèria), la



Via parenteral
Font: Como dejar

intracardíaca (al cor), la intraòssia (a l'os), la intraarticular (a l'articulació), la intratecal (als teixits cerebrals i de la medul·la espinal), l'epidural...

L'administració per via parenteral no es va desenvolupar fins el segle XIX, tres fets van determinar la seva evolució: introducció de l'agulla i la xeringa per Pravaz, el desenvolupament d'ampolles per Limousin, i sobretot, els descobriments de Pasteur que el van portar a l'esterilització de les preparacions injectables.



Louis Pasteur.
Font: Wikipedia

Juntament amb els inconvenients, que són evidents (requereix un utillatge apropiat, un personal qualificat per la seva administració, té efectes dolorosos, implica risc d'infecció, el contagi entre pacients si no es tenen les precaucions adequades...) també representa una diversos avantatges:

- Acció ràpida: efecte immediat (la resposta és gairebé instantània en el cas de la via intravenosa).
- Absència d'efectes secundaris sobre l'aparell digestiu.
- Evita la destrucció de substàncies actives pels sucus gàstrics.
- Evita possible sensació de fàstic, nàusees... produïdes a causa d'olors o sabors desagradables.
- Possibilitat d'acció terapèutica localitzada.
- Garanteix la total absorció del medicament.

2.3.4. TIPUS DE FORMES FARMACÈTIQUES

Com ja he dit abans, una forma farmacèutica és la forma física mitjançant la qual s'administra un medicament a un ésser viu. És com "el medi de transport" dels principis actius i els excipients i depèn de factors com ara les seves propietats, les formes d'ús...

Les formes farmacèutiques es classifiquen segons el seu estat físic en:

- **Sòlides** (pols, granulats, càpsules, comprimits, segells, tablettes, supositoris, òvuls, implants...)
- **Semi-sòlides** (pomades, pastes, cremes, gels...)
- **Líquides** (solucions, suspensions, emulsions, xarops, elixirs, locions, liniments, injectables...)
- **Gasoses** (aerosols, oxigen, òxid nítrós...)

A més a més, aquestes també es classifiquen depenent de les diferents vies d'administració, com s'ha pogut demostrar a l'apartat anterior.

Sobretot destaquen les següents:

- **Solució:** substàncies químiques dissoltes en aigua o altres vehicles líquids. Els excipients que porten aquests medicaments normalment són conservants, sucres (com per exemple, els xarops), alcohols (com ara als elixirs), saboritzants...
- **Suspensió:** dispersió líquida (composta per una substància líquida i per una altra de sòlida, que és insoluble en la primera però que gràcies als excipients poden donar un producte viscos amb un aspecte semblant a la llet i que és homogeni just quan s'acaba d'agitar).

- **Pastilles, píndoles, comprimits, etc.:** el principi actiu es troba envoltat d'altres substàncies que li donen forma i unes altres característiques, com ara el color, disgregació (capacitat de desfer-se)...



Exemples de diferents tipus de pastilles, càpsules...
Font: Eldiariodelanena

- **Càpsules:** substàncies medicamentoses que s'administren per via oral i es troben recobertes per un embolcall de gelatina, per tal d'emascarar el seu possible mal sabor.
- **Pols granulats, sobres, etc.:** el principi actiu en pols està barrejat amb les substàncies excipients i és l'usuari qui dissol el producte abans de prendre'l.
- **Pomades, cremes, pastes, gels, unguents, etc.:** substàncies de consistència tova, que s'acostumen a aplicar sobre la superfície del cos. Normalment són emulsions: medicaments en els quals trobem que un excipient (emulgent) ajuda que dos productes insolubles (normalment un oliós i un altre aquós) s'incorporin un en l'altre, per així aconseguir una substància homogènia d'una única fase d'aspecte cremós.

- **Emplastres:** pegats sòlids (normalment amb porus) que s'adhereix a la pell.



Emplastres anticonceptius.
Font: Web Consultas

- **Supositoris:** preparats sòlids en forma de bala que es dissolen o s'estoven amb el calor corporal del pacient i això permet que alliberin localment el principi actiu.

- **Aerosols:** dispositius que contenen solucions del principi actiu a pressió, de manera que en pressionar una vàlvula el principi actiu s'allibera al exterior.



Aerosol.
Font: Mi médico

- **Injectables:** S'administren directament a l'interior del cos, travessant les barreres protectores que

constitueixen la pell o les mucoses, motiu pel qual han de complir uns requisits específics (que comentaré després a la part pràctica).



Injectable.
Font: The Urban Silhouette

2.3.5. APROVACIÓ D'UN MEDICAMENT

Els medicaments estan regulats al llarg de tot el seu cicle de vida. Tots els medicaments utilitzats, per exemple a Espanya, han de tenir l'autorització de comercialització que concedeix la AEMPS (Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris) una vegada ha avaluat favorablement la seva qualitat, seguretat i eficàcia. Aquests controls permeten assegurar que es manté una relació positiva entre el benefici i els risc del



medicament al llarg de tota la seva vida al mercat.

Las fases d'investigació d'un medicament comprenen (com bé indica la imatge superior):

- **La investigació bàsica.** El descobriment d'un nou medicament implica processos com la **identificació de candidats**, la seva síntesi, caracterització, rastreig i proves d'eficàcia terapèutica. Malgrat els avenços en tecnologia i en coneixement dels sistemes biològics es tracta d'un procés llarg i amb una taxa d'èxit molt baixa.

(De forma aproximada, s'estima que per cada 10.000 molècules en l'etapa d'investigació bàsica només 250 entraran a la següent etapa d'investigació preclínica.)



Investigació bàsica. Font: Agenda PUCP

- **Els assajos preclínic.** Després de la investigació bàsica, les molècules que resulten més prometedores són estudiades en animals d'experimentació i en models de laboratori per avaluar la seva seguretat i activitat biològica. Aquests estudis pretenen conèixer els efectes del medicament a diferents dosis en diferents òrgans i sistemes, o com es distribuirà o eliminarà el medicament en l'organisme. Es fan estudis químics i farmacèutics sobre el compost per conèixer la seva estabilitat o puresa, proves de fabricació per determinar si serà possible fabricar-lo a gran escala, i estudis per preparar la formulació adequada per a la seva administració. És a dir, el principal objectiu d'aquests estudis és avaluar de forma rigorosa la **seguretat** del compost i les expectatives d'eficàcia abans de començar els assajos clínics en humans.



Assajos preclínic en animals. Font: PharmaTech

(Aquesta fase pot arribar a durar 3 anys o més i hi ha milers de compostos que mai passen a la següent fase. S'estima que per cada 250 compostos en preclínica, només 5 entraran a la següent etapa d'investigació clínica.)

- **Els assajos clínics.** Els assaigs clínics són necessaris per conèixer si el comportament del medicament en les persones a les que va destinat, és adequat i si aconseguix realment **eficàcia** en el tractament de la malaltia per a la qual s'adreça. Per començar amb els diferents estudis clínics les companyies han de presentar davant les agències reguladores, com l'AEMPS a Espanya, les seves sol·licituds d'autorització. En elles inclouen els resultats de les etapes anteriors de recerca i un pla detallat de com es van a realitzar els estudis clínics.

En l'etapa d'investigació clínica es distingeixen tres fases següents:

-FASE I. Clàssicament es realitzen en un nombre petit de voluntaris sans (entre 20 i 100), amb l'objectiu de conèixer el rang de **dosi** (dosi més baixa a la qual actua i la més alta que pot ser

administrada sense causar danys) i com es comporta el medicament en l'organisme: **absorció, distribució, metabolisme i eliminació.**

-**FASE II.** Es realitzen en diversos centenars de pacients i el seu objectiu és establir una prova de si el tractament és eficaç, alhora que s'avaluen els **efectes secundaris**, recerca de **dosís adequades** i **durada** necessària de tractament.

-**FASE III.** Són assajos **confirmatoris d'eficàcia** que es realitzen en un nombre important de pacients, milers, distribuïts en grups segons estiguin exposats al nou medicament, a un medicament ja conegut per tractar aquesta malaltia i de placebo; per obtenir evidència o proves definitives sobre la seva eficàcia i seguretat.

- **L'autorització.** El laboratori presenta un **Registre de Medicament**, on inclou tota la documentació del procés de desenvolupament realitzat, per demostrar a les autoritats sanitàries que el medicament compleix els tres criteris científics bàsics: **qualitat, seguretat i eficàcia** (que permeten avaluar la relació entre els beneficis i els riscos del medicament).

“Que el remedio no sea peor que la enfermedad” Dita popular.

A partir de l'avaluació de tota la informació que existeix sobre el medicament, a més a més, es desenvolupen dos documents destinats a informar sobre el seu ús: la fitxa tècnica (dirigida als professionals) i el prospecte (adreçar als usuaris).

Un cop avaluat, finalment és aprovat o rebutjat. Per exemple, si és aprovat per la Agència Espanyola del Medicament, el medicament només podrà ser comercialitzat a territori espanyol; en canvi, si és aprovada per l'Agència Europea del Medicament, aleshores ho podrà ser per tota Europa.



Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris
Font: www.aemps.gob.es

- **La vigilància continua.** El medicament està sotmès a estrictes **garanties de qualitat** durant tot el seu cicle. Inclús, després de la seva autorització, el medicament queda sotmès a una **supervisió constant** (ja que qualsevol producte aprovat per una autoritat sanitària



Farmacovigilància.
Font: Farmaco Vigilancia

ha de gaudir de total garantia pels consumidors).

La **farmacovigilància** s'ocupa d'aquest seguiment, amb l'objectiu de detectar qualsevol problema que posi en risc la salut. Gràcies a la farmacovigilància, es poden dur a terme accions informatives, actualitzacions en les fitxes tècniques i els prospectes, o fins i tot, es pot arribar a ordenar la retirada d'un medicament del mercat.

2.3.6. PROBLEMÀTICA DELS MEDICAMENTS ORFES

Com bé s'ha vist a l'apartat anterior, per poder llançar un medicament al mercat, s'han de realitzar tota una sèrie de passos (no només des de la seva investigació, sinó també, perquè aquest sigui acceptat per les autoritats sanitàries del país on es vulgui comercialitzar). És un procés complex, molt llarg i que requereix a més a més un pressupost considerable.

Normalment, es calcula que la inversió per desenvolupar un medicament acostuma a superar els 1.000 milions d'euros i els 12 anys de treball, des de la seva síntesi d'un fàrmac potencial fins la seva comercialització. Però només 1 de cada 10.000 molècules investigades arriben a estar a disposició dels pacients que la necessiten.

$$\begin{array}{c} \text{MEDICAMENT} \\ = \\ \text{1/10.000 MOLÈCULES} \\ + \\ \text{1.000.000.000 €} \\ + \\ \text{12 ANYS} \end{array}$$

És a dir, trobar un fàrmac nou que sigui eficaç per qualsevol malaltia és difícil. Però el que passa amb les malalties rares no és només falta de finançament, ja que seria un problema més global, sinó que hi ha menys grups d'investigadors treballant en aquestes dolences. “Lógicamente, conseguir resultados cuesta más tiempo”, explica el director de Ciberer (Centro de Investigación Biomédica en Red para las Enfermedades Raras), “habría que incentivar a los investigadores a entrar en este campo”, afegeix.

Encara que seria cert que ara per ara, els retards existents en la decisió de finançament per malalties minoritàries impossibiliten el ràpid accés als seus tractaments. Però és que l'accés als medicaments és només l'última fase d'un procés complicat d'investigar (descobrint un que ajudi aquells qui tenen una malaltia poc freqüent). Per això, en

condicions normals de mercat, no és financerament viable desenvolupar productes destinats a un número de pacients tan reduït. Per tant, són molt pocs els laboratoris que es dediquen a la investigació i al desenvolupament d'aquest fàrmacs tan



RARE DISEASES

Malalties minoritàries. Font: Idiegoho

necessaris per una minoria d'afectats⁶.

Per aquesta raó, els governs i les organitzacions de pacients amb malalties rares aposten per incentius econòmics per animar les companyies farmacèutiques, i les quals aconseguixen la designació de “medicaments orfes” pels seus productes, disposen d'una sèrie d'ajudes.

A més a més, l'AEMPS pot autoritzar l'ús de medicaments en investigació abans de la seva comercialització a Espanya (per a pacients concrets sense una alternativa terapèutica disponible satisfactòria) que no formen part d'un assaig clínic i que estan en una situació que no permet esperar que finalitzi la investigació i els nous tractaments s'autoritzin.

Actualment, l'Agència Europea del Medicament (EMA) té aprovats 79 medicaments orfes, dels quals a Espanya es comercialitzen 47. La Federació Espanyola de Malalties Rares (Feder) denuncia les dificultats dels afectats per accedir a tractaments efectius. Perquè les malalties rares també precisen ser tractades des d'un enfoc general: amb la coordinació de les accions del sistema sanitari amb els nivells nacionals, en la cooperació per la seva investigació, diagnòstic i tractament, a més a més, de la seva difusió de coneixements i recursos.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Agència Europea del Medicament
Font: www.ema.europa.eu

⁶ Es tracta de companyies conscients de les necessitats d'aquest pacients i amb un clar compromís per millorar la salut de la població, també al millor coneixement de la pròpia malaltia.

3. PART PRÀCTICA

3.1. L'ELABORACIÓ D'UN MEDICAMENT: TREHALOSA 10%

3.1.1. INTRODUCCIÓ

El principal objectiu d'aquest projecte és aconseguir dissenyar un medicament que pogués ser destinat a tractar els símptomes d'una malaltia rara

El principi actiu que he triat ha estat la trehalosa. Encara que hi ha molt productes químics (sobretot biotecnològics) per investigar, havia de triar un factible de tenir proveïdor i que tingués un preu assequible (ja que a la Facultat de Farmàcia hi ha un grup de recerca que fa un seguiment de medicaments i accessibilitat de malalties poc freqüents). Per això, la Dra. Encarna García em va facilitar una llista, de malalties i principis actius, i vaig haver de pensar quin seria el més indicat per realitzar aquesta pràctica. Després d'assessorar-me i descartar alguns que em cridaven l'atenció com ara el R-Salbutamol (un inhibidor de l'expressió de gens pel Lupus Eritematos Sistèmic), o el Piruvat sòdic (per la Fibrosis Quística), o l'Àcid 2,2 dimetilbutíric (un inductor del gen de la globina fetal per la Talasèmia), o Menadiona (un antiinflamatori per la Poliquistosis Renal)... vaig decidir triar l'estabilitzador de proteïnes, la trehalosa, que tractava una malaltia amb un nom molt curiós, la Malaltia de Machado Joseph.

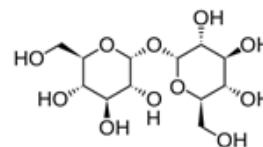
Així doncs, intentaré elaborar un medicament per pacients amb MJ. Tenint en compte que per l'elaboració d'un medicament és necessari disposar d'una sèrie d'elements com són: personal qualificat, matèries primes, materials, locals, equips i instal·lacions adequats... afortunadament, per això dispo de la col·laboració i dels recursos de la UB, que reconec, és una gran oportunitat.

3.1.2. PER QUÈ LA TREHALOSA?

Un cop decidida la malaltia i veient que era factible aconseguir l'actiu a un preu raonable, cal veure les característiques del producte per la seva formulació.

La trehalosa és un sucre doble (disacàrid) format per dues molècules de glucosa.

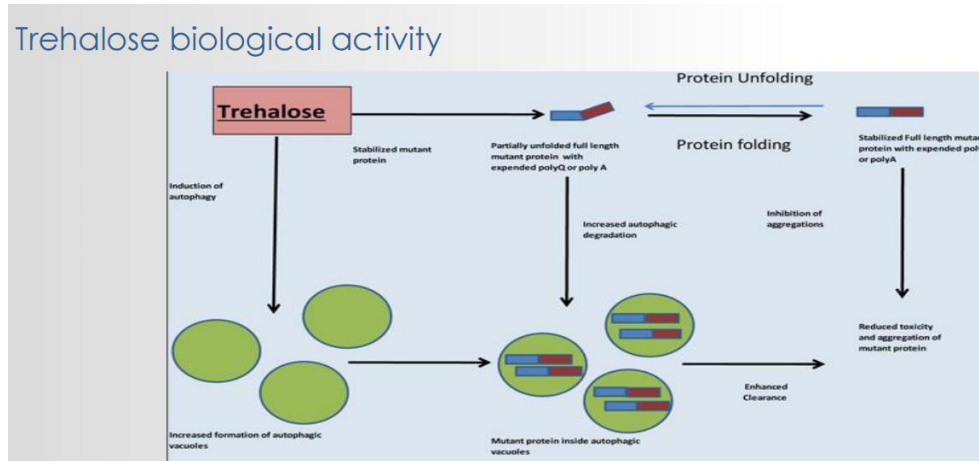
Partint de dues glucoses reductores dolces s'aconsegueix un disacàrid no reductor, amb un baix poder edulcorant (la trehalosa és només el 50% més dolça que el sucre "de taula" i no augmenta els nivells d'insulina a la sang com amb la mateixa dosi de sacarosa, per aquesta raó s'utilitza habitualment com a substitut d'aquest sucre i està reconegut com un producte segur que pot ser comercialitzat com aliment).



Molècula trehalosa.
Font: Wikipèdia

A més a més, s'ha demostrat que és capaç de preservar l'estructura i la funció dels enzims i de les membranes sota condicions com la deshidratació, les altes temperatures, la congelació, l'alta salinitat, l'oxidació i la radiació. És a dir, la trehalosa posseeix una

estabilitat alta en condicions extremes, aquest fet fa que les proteïnes preservin millor la seva activitat sota estrès abiòtic (condicions que alteren el metabolisme cel·lular i comporten la desnaturalització o inactivació de les proteïnes). Això és degut a que reemplaça l'aigua per formar una espècie de càpsula protectora al voltant de la proteïna deshidratada ajudant-la a preservar la seva activitat.



Activitat biològica de la trehalosa.
Font: International Ataxia Research Conference

Pot ser sintetitzada per bacteris, fongs, plantes i animals invertebrats. En aquests últims es presenta als crustacis i als insectes (on és la principal font d'energia per volar).



Bolets (font de trehalosa).
Font: Qué Puedo Comer

Encara que l'absorció en humans no ha estat bé estudiada, una petita fracció (0,5%) és molt probable que sigui absorbida. Però si els estudis en marxa ho demostren, la trehalosa es convertirà en una potencial teràpia per la prevenció i el tractament de múltiples malalties neurodegeneratives. Alguns estudis, ja realitzats, aporten evidències del seu benefici protector en models de la malaltia de Huntington, la distròfia muscular oculofaríngea i l'Alzheimer. Encara que no han estat estudiades en relació a la trehalosa la malaltia de Parkinson i l'Esquelerosi Amiotròfica Lateral (ELA), presenten patologies que podrien respondre de la mateixa manera.

En resum, els seus usos més comuns són:

- Com a estabilitzadora de la membrana cel·lular i de l'estructura de les proteïnes.
- Al ser un sucre, s'utilitza també com additiu i agent de càrrega (per donar cert volum o textura a un producte).

- Usos nutricional (substitut o complement de la sacarosa).
- Usos comercials per a plantes (com per exemple: osmoprotector, ciopreservador...)
- Usos en la indústria dels cosmètics (per la pell, el cabell, la supressió d'olors...).
- Usos mèdics (ÚS POTENCIAL EN EL TRACTAMENT DE MALALTIES).



Contorn d'ulls osmòtic anti-
edat (ectoïna i trehalosa).
LP10

Les seves propietats l'han convertit en un apreciat producte biotecnològic i la seva utilització massiva s'ha incrementat gràcies a l'empresa japonesa Hayashibara (que va desenvolupar un procediment de producció basat en l'ús del midó produït per l'Arthobacter ramosus, un bacteri comunament trobat al terra).



Logotip de l'empresa.
Hayashibara Global Website

D'altra banda es van trobar dos estudis que han motivat a portar endavant el meu projecte:

- En un estudi de BioBlast Pharma, s'avalua si la trehalosa pot tractar MJ.

La trehalosa no s'absorbeix de manera oral en rates ni humans (ja que menys del 0,5% que s'ingereix es absorbid) però sí correctament en ratolins (quan se'l dona en l'aigua que beuen, al 2% en trehalosa).

Per tant, es tracten cèl·lules amb ataxina-3 mutada humana amb trehalosa (1mM i 10mM) per 24, 48 i 72 hores. Després de 48 i 72 hores del tractament amb trehalosa (10mM) s'observa una neteja de la proteïna ataxina-3 mutada. A més a més, els ratolins transgènics amb JM són tractats oralment amb 2% de trehalosa per un període de 30 setmanes. El seu comportament motor és mesurat durant els diferents períodes de vida i els signes neurològics són avaluats després del seu sacrifici.

S'observa que el tractament amb trehalosa millora significativament el moviment i la coordinació dels ratolins. Com a conclusió es suggereix que la trehalosa és un fàrmac prometedor per la teràpia de la malaltia.

- Un assaig clínic en pacients amb MJ s'està realitzant actualment amb un nou fàrmac d'investigació: trehalosa 90 mg solució intravenosa. L'objectiu principal és avaluar la seva seguretat i la tolerabilitat.

Aquest estudi inclou a 14 pacients en Israel que tenen MJ. Cadascun està rebent 15g o 30g de dosis durant un període de 6 a 12 mesos.

No s'observen efectes adversos relacionats amb el fàrmac i l'eficàcia encara s'està explorant.

3.1.3. PER QUÈ EN INJECTABLE?

La forma farmacèutica hauria de ser un injectable ja que el sucre trehalosa no presenta una bona absorció per via oral.

Per entendre el concepte d'absorció es pot consultar la gràfica de la dreta.

Es pot veure que el fàrmac a la via injectable passa directament a la sang, i per tant, la seva acció serà més ràpida i no estaria sotmesa a la degradació de la via oral (enzims intestinal, etc.) la qual cosa fa que sigui una via més ràpida i efectiva, normalment és una via d'administració d'urgència.

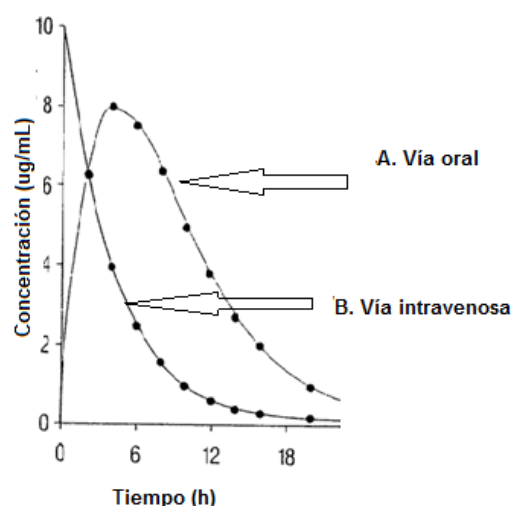
El fet que no s'absorbeixi bé per via oral i la possible degradació del principi actiu fa que la via d'administració hagi de ser la injectable.

Què implica un injectable? Evidentment, les característiques de qualitat d'aquesta forma farmacèutica, que s'administren directament a l'interior del cos (travessant les barreres protectores), han de complir uns requisits específics.

Els principals controls exigibles als preparats injectables es refereixen a:

- La neteja de les solucions (control òptic per comprovar que **no hi ha presència de partícules**).
- Ajust del **pH** (que en els líquids del organisme és pròxim a 7,40 i per tant, s'ha d'aconseguir que els preparats injectables no s'allunyin excessivament de la **neutralitat**).
- **Isotonia** (la pressió osmòtica i la concentració molar han de ser semblants a la del plasma sanguini).
- Detecció de possibles substàncies **pirogèniques** (capaces de provocar elevacions brusques de la temperatura corporal).
- I sobretot, l'assaig d'**esterilitat**, que òbviament és de compliment obligatori per tot preparat d'administració parenteral.

Taula de l'absorció.
Font: Farmacoterapia racional



Injectable. Font:
JDP Therapeutics



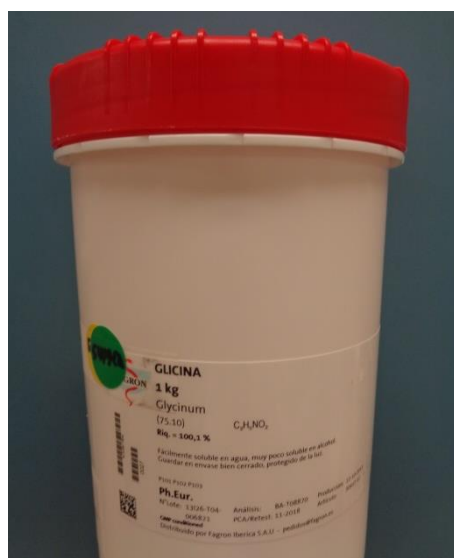
A més a més, el principi actiu, els excipients i l'aigua per injecció (WFI) han de complir amb les especificacions requerides, segons farmacopea. Igualment, els materials* que utilitzaré han de complir unes condicions prèvies de neteja i mitjançant un posterior tractament tèrmic, compliran els requisits microbiològics establerts.

Això fa que l'elaboració tècnica sigui més complexa. Però per contra, la trehalosa és soluble i per aquest motiu no tindrem problemes de solubilitat per administrar el principi actiu.

*Considerem materials tant el material d'envasat (vials i taps) com els útils que es fan servir durant el procés (espàtules, vasos de precipitats, imants...). S'ha optat per vials en comptes d'ampolles per avantatges tècnics en la prova pilot.



Trehalosa.
Font d'elaboració pròpia



Glicina.
Font d'elaboració pròpia

3.1.4. TEBALL EXPERIMENTAL AL LABORATORI

Ara faré un resum dels dies que he passat al laboratori.

(DIA 1)

INTRODUCCIÓ

Trobem informació bibliogràfica sobre la dosi a administrar:

Assajos clínics s'han fet amb dissolucions de trehalosa al 2%

- 15 g o 30 g, un cop a la setmana.
- 1 mM o 10 mM, al dia.

Si la proporció de trehalosa és al 2% per administrar una dosi setmanal de 30 g necessitaríem 1.500 g d'aigua per vehicular-la. Per tant, descartem l'opció ja que el pacient no pot ingerir aquesta quantitat en una dosi.

$$\frac{2g \text{ de trehalosa}}{100 g \text{ totals}} \times \frac{30 \text{ grams de trehalosa}}{?grams \text{ totals}} \rightarrow ? \text{ grams totals} = 1.500 g \text{ totals}$$

També arribem a la conclusió que si la administració és setmanal, és massa quantitat de medicament (1,5 l) per un sola dosi i per tant (com la trehalosa dura 48 hores a l'organisme) millor que siguin dosis diàries com diu l'altre treball trobat (de 10 mM, ja que de 1 mM no faria efecte perquè com veiem 0,342 g és una quantitat és molt petita per un adult).

- $1 \text{ mM} = 0,001 \text{ mol} \times \frac{343,296 \text{ grams}}{1 \text{ mol}} = 0,342 \text{ g trehalosa}$
- $10 \text{ mM de trehalosa} = 0,010 \text{ mol de trehalosa} \times \frac{343,296 \text{ grams}}{1 \text{ mol}} = 3,422 \text{ g trehalosa}$

Calculem doncs, que serien necessaris 3,422 g de trehalosa cada dia i com sabem que no s'absorbeix bé via oral i que a més a més, només s'absorbeix el 0,5% de la dosi administrada segons la bibliografia, decidim fer un injectable (forma farmacèutica líquida d'administració parenteral).

Necessitarem, doncs, descobrir quina és la concentració òptima, la solubilitat, la isotonia, etc. per vehicular aquesta dosi mínima.

(DIA 2)

Abans d'entrar al laboratori, he de llegir una sèrie de PNTs (procediments normalitzats de treball) que expliquen el funcionament, les normes i les meves obligacions com a analista del SDM (per a més informació deixo aquí l'enllaç de la pàgina web: www.ub.edu/sdm/). Els hauré d'aplicar sempre que utilitzi un equip o treballi al laboratori del Servei de Desenvolupament del Medicament, de la Facultat de Farmàcia de Barcelona.

**Equip del SDM.
Font d'elaboració pròpia.**

(DIA 3)

Començo la formació estudiantil en el SDM, el Servei de Desenvolupament del Medicament, de la UB, la Universitat de Barcelona, i faig pràctiques al laboratori per familiaritzar-me amb el material i les instal·lacions.



(DIA 4)

PRÀCTICA 1 (preparació de la solució al 2% trehalosa)

Objectiu:

Fem la solució de partida per veure les característiques físico-químiques de la trehalosa.

Procediments:

- Pesem 2 g de trehalosa en un vas de precipitats amb la balança prèviament tarada.
- Aboquem c.s.p.⁷ 100 mL de H₂O desionitzada al vas de precipitats on hi havia el principi actiu i ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia.
- Fem controls de pH (6,94) i densitat (1,0054 g/cm³).
- Finalment, envasem la substància en un flascó de vidre transparents i l'etiquetem.



Balança. Font d'elaboració pròpia.

	%	Volum
Trehalosa	2	-
H ₂ O desionitzada	98	C.s.p. 100 mL

Conclusions:

Veiem que va bé i la fórmula té qualitat, per això intentarem fer una solució més concentrada.

PRÀCTICA 2 (preparació de la solució al 5% trehalosa)

Objectiu:

Fem una solució més concentrada per facilitar donar un volum més petit al pacient o inclús que fos una cada dos dies (més còmode pel pacient).

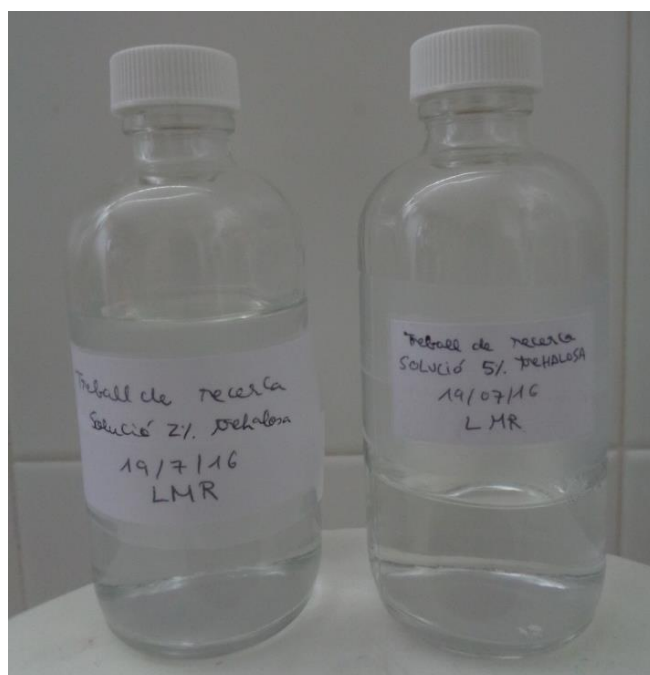
Procediments:

- Pesem 2,5 g de trehalosa en un vas de precipitats amb la balança prèviament tarada.

⁷ C.s.p. (quantitat suficient per).

- b) Aboquem c.s.p. 50 mL de H₂O desionitzada al vas de precipitats on hi havia el principi actiu i ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia.
- c) Fem controls de pH (7,21) i densitat (1,0166 g/cm³).
- d) Finalment, envasem la substància en un flascó de vidre transparents i l'etiquetem.

	%	Volum	Pes teòric	Pes real
Trehalosa	5	-	2,5 g	2,5009 g
H ₂ O desionitzada	95	C.s.p. 50 mL	-	-



**Solucions de trehalosa al 2% i al 5%. .
Font d'elaboració pròpia.**

Conclusions:

També ha anat bé (veure fotos prèvies), per tant, provarem a pujar la concentració.

PRÀCTICA 3 (preparació de la solució al 10% trehalosa)

Objectiu:

Fem una altra solució més concentrada que l'anterior.

Procediments:

- a) Pesem 5 g de trehalosa en un vas de precipitats amb la balança prèviament tarada.
- b) Aboquem c.s.p. 50 mL de H₂O al vas de precipitats on hi havia el principi actiu i ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia.
- c) Fem controls de pH (7,10) i densitat (1,0360 g/cm³).
- d) Finalment, envasem la substància en un flascó de vidre transparents i l'etiquetem.



PHmetre. Font d'elaboració pròpia.

	%	Volum	Pes teòric	Pes real	Lot
Trehalosa	10	-	5 g	5,0034	5H014958 / SIGMA ALDRICH
H ₂ O desionitzada	90	C.s.p. 50 mL	-	-	-

Conclusions:

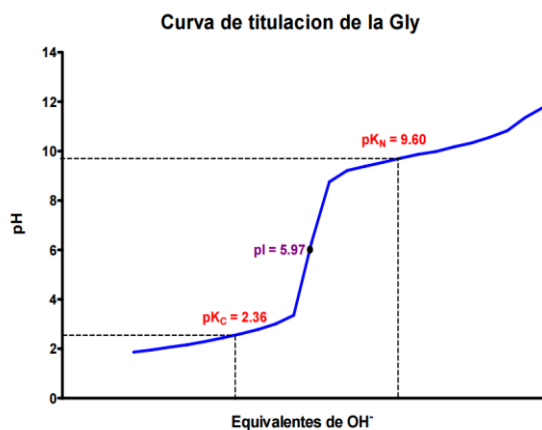
La fórmula està correcta s'ha aconseguit una concentració del 10% amb la qual cosa el volum a injectar seria de 50 mL. Encara que es podria continuar les proves per reduir-lo més, serà una possible línia de recerca posterior, però en aquest moment es dona com a correcta 50 mL al 10%.

Ara cal ajustar els paràmetres de qualitat (citats prèviament) de cara a tenir una fórmula segura pels pacients.

(DIA 5)

Afegim glicina en diferents dosis en solucions de trehalosa al 10%, per fer ajustos de pH i molalitat.

La glicina l'afegim ja que té unes propietats d'amortiment interessants. A més a més, és un producte natural habitual en la formulació dels medicaments. Actua també com estabilitzant en els processos d'esterilització. (Veure la següent gràfica).



Corba de titulació de la glicina.
Font: Curvas de titulació de aminoácidos

Per tant provarem dos concentracions per veure com influeix en les característiques de la solució de l 10% de trehalosa:

A una part (15 mL) de la solució del 10% se li afegeix un % de glicina en un vas de precipitat adient, i aquesta mostra es porta a determinar el seu pH i l'osmolalitat. Cal tenir en compte que el **pH** de la sang està entre **7,36 i 7,42**, hauríem de tenir un pH tamponat que no fos massa allunyat, encara que pH més alts de 6,5 no provoquen problemes a l'organisme.

Respecte a l'**osmolaritat**, hauria de ser isotònic, que significa que hauria d'estar entre **285 i 310 mOsm/L**, ja que l'osmolaritat del plasma humà és de 290 mOsm/L.

Aquesta última dada no es determina experimentalment, es fa el càlcul teòric amb la fórmula següent:

Injectable endovenós de trehalosa:

$$\frac{C\% \times 1.000}{pes\ molecular\ (pm)}$$

a) Trehalosa: 10% i pm = 342,3

$$\frac{100 \times 1.000}{342,3} = 292,15\ mOsm/L$$

b) Glicina= 0,1 i pm = 75,07

$$\frac{1 \times 1.000}{75,07} = 13,32\ mOsm/L$$

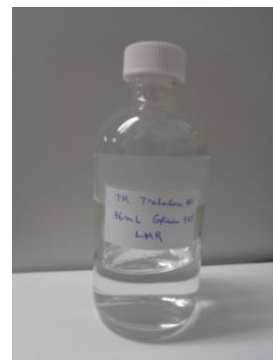
$$292,14 + 13,32 = 305,46\ mOsm/L$$

Amb aquesta fórmula es calcularan l'osmolaritat de tots el percentatges assajats, intentant triar el que més s'apropi als establerts anteriorment. Conjuntament, intentarem ajustar el pH, que serà el més pròxim possible al fisiològic.

PRÀCTICA 4 (preparació de la solució al 10% trehalosa i 1,5% glicina)

El procediment que es segueix per preparar la dissolució de trehalosa al 10% és el mateix que el de la pràctica 3. Seguidament, pesem i afegim 0,225 g de glicina. Ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia. Finalment, fem controls de pH (6,51) i calculem teòricament l'osmolaritat (491,96 mOsm/L).

El pH podria ser acceptable però com la solució no és isotònica, sinó hipertònica, la descartem i seguim provant amb diferents percentatges glicina, més baixos.

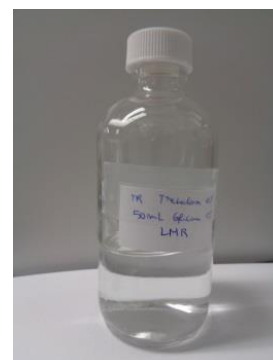


Solució de la pràctica 4.
Font d'elaboració pròpia.

PRÀCTICA 5 (solució al 10% trehalosa i 1% glicina)

El procediment que es segueix per preparar la dissolució de trehalosa al 10% és el mateix que el de la pràctica 3. Seguidament, pesem i afegim 0,15 g de glicina. Ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia. Finalment, fem controls de pH (6,34) i calculem teòricament l'osmolaritat (425,36 mOsm/L).

El pH podria ser acceptable però com la solució no segueix sent hipertònica, la descartem i seguim provant amb diferents percentatges més baixos de glicina.

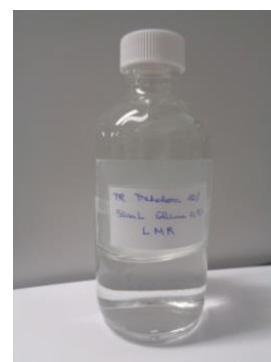


Solució de la pràctica 5.
Font d'elaboració pròpia.

PRÀCTICA 6 (solució al 10% trehalosa i 0,5% glicina)

El procediment que es segueix per preparar la dissolució de trehalosa al 10% és el mateix que el de la pràctica 3. Seguidament, pesem i afegim 0,075 g de glicina. Ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia. Finalment, fem controls de pH (6,49) i calculem teòricament l'osmolaritat (358,75 mOsm/L).

Com en les anteriors pràctiques, el pH podria ser acceptable però com la solució no és isotònica, sinó hipertònica, la descartem i



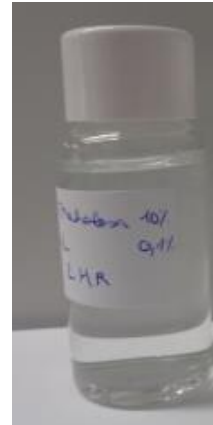
Solució de la pràctica 6.
Font d'elaboració pròpia.

seguim provant amb un percentatge més baix de glicina.

PRÀCTICA 7 (solució al 10% trehalosa i 0,1% glicina)

El procediment que es segueix per preparar la dissolució de trehalosa al 10% és el mateix que el de la pràctica 3. Seguidament, pesem i afegim 0,025 g de glicina. Ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia. Finalment, fem controls de pH (6,74) i calculem teòricament l'osmolaritat (305,46 mOsm/L).

Hem anat ajustant el percentatge de glicina fins aquesta última fórmula, que és amb la que ens quedarem (ja que el seu pH està bé, és el més alts de tots, i la seva osmolaritat es l'única que es comprèn entre 285 i 310 mOsm/L).



**Solució de la pràctica 7.
Font d'elaboració pròpia.**

- A partir d'aquestes proves es va determinar que la fórmula final escollida fos la següent, aquesta fórmula es va fabricar de nou. Posteriorment, es van esterilitzar els vials i els taps en autoclau i es van assecar amb una estufa de laboratori. Cal remarcar que quedarà pendent fer els controls de qualitat, com la riquesa del principi actiu i el control d'esterilitat, però aquests controls els fan altres departaments i surten de l'abast del treball, no obstant el SDM, els farà més endavant per presentar la proposta desenvolupada en algun congrés de malalties rares.

FÒRMULA FINAL

**TREHALOSA 10%
GLICINA 0,1%
AIGUA c.s.p. 10 mL**

- Posologia: 3 vials/ dia.

3.1.5. FABRICACIÓ

ESTERILITZACIÓ

Segons el Glossari de les NCF de l'AEMPS, “esterilitat” és l'absència d'organismes vius. Es considera que un producte és estèril quan la probabilitat de que hi hagi un organisme viu és 10^{-6} .

A més a més, d'unes estrictes mesures d'asèpsia durant el treball, els mecanismes emprats en aquestes pràctiques per treballar amb el major grau d'esterilitat possible han sigut diferents segons:

- La matèria prima (trehalosa): qualitat concertada amb el proveïdor (PANREAC).
- Taps i vials: rentats, assecats, embossats en paper porós i esterilitzats amb l'autoclau (calor humit) a 121° durant 30 min, s'afegeixen a més a més, cintes de control del procés (que canvien de color per assegurar que s'ha arribat a la temperatura).
- Altres material o útils: després de la seva neteja, s'utilitzaran l'autoclau o l'estufa, en funció de les seves característiques de resistència a la calor.
- Solució injectable: esterilització per filtració a través de filtres de $0,22 \mu\text{m}$.
 - Per les característiques de la matèria prima es descarta el mètode recomanat d'esterilització terminal en autoclau, a causa de que aquest és un sucre i podria degradar-se.

(DIA 6)

Una vegada trobada la fórmula adient, procedim a preparar el material d'envasat per esterilitzar-lo i després envasar el producte. L'emmagatzemem després en un lloc designat.



Autoclau.
Font d'elaboració pròpia.



Vials i taps esterilitzats.
Font d'elaboració pròpia.

ELABORACIÓ DE LA FÒRMULA

(DIA 7)

PRÀCTICA 9 (solució al 10% trehalosa i 0,1% glicina)⁸

Objectiu:

Fem la solució definitiva, segons els galènics de la UB, aquesta és la fórmula més adient.

Procediments:

- Recollim el material de condicionament que utilitzarem, preparat del dia anterior.
- Pesem 10 g de trehalosa en un vas de precipitats amb la balança prèviament tarada.
- Aboquem c.s.p. 100 mL de H₂O desionitzada al vas de precipitats on hi havia el principi actiu i ho barregem tot, amb l'ajuda d'un agitador metàl·lic, fins que quedi una mescla homogènia.



Materials. Font d'elaboració pròpia.

- Fem controls de pH (7,15).
- Pesem 0,1 g de glicina en un vas de precipitats amb la balança prèviament tarada.

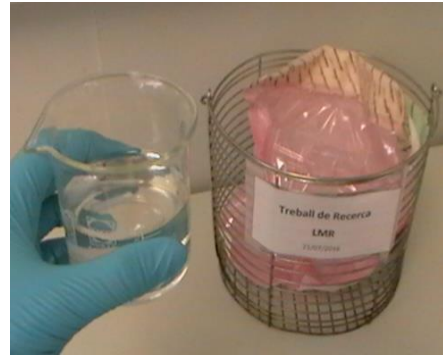


**Pesada de la glicina.
Font d'elaboració pròpia.**

- Aboquem la glicina al vas de precipitats on hi havia la solució de trehalosa al 10% i anem fent mesures contínues del pH fins arribar a 6,61.

⁸ Veure els annexos III, vídeo de l'elaboració de la trehalosa 10%.

g) Continuem l'elaboració del fàrmac amb la seva filtració: el primer cop, amb l'ajuda d'un embut, paper de filtre i una proveta de 100 mL (una vegada filtrat tot el contingut, si és necessari enrasem amb H₂O fins als 100 mL, per compensar així la part del dissolvent que es perd durant la filtració); a continuació, filtrem amb discos de 0,22 µm (ajudant-nos amb una xeringa i depositant la substància filtrada en els envasos definitius, els vials i els taps esterilitzats amb l'autoclau).



**Solució preparada per la filtració i material esterilitzat.
Font d'elaboració pròpia.**

- h) Seguidament, fem un control òptic per comprovar la transparència i absència de partícules.
- i) Per últim, capsulem i etiquetem el medicament una vegada envasat.

PRODUCTE ACABAT

Com a resultat del procés d'elaboració, partint d'un volum aproximat de 100 mL, hem obtingut 9 vials de 10 mL (indicats amb "Treball de Recerca. Solució Trehalosa 10%. N° de vial. LMR.") que administrarem als pacients tres vegades al dia.

Compleixen el pH establert, que és proper al fisiològic. A més a més, hem aconseguit una solució transparent i sense partícules. Però no s'ha realitzat cap test d'esterilitat. Tot i així, els objectius de la prova pilot s'ha aconseguit amb èxit: hem elaborat un injectable de trehalosa que pot utilitzar-se com a prova pilot de procés factible per aquest medicament. Els següents passos serien redactar la documentació d'autorització de comercialització (registre) que per medicaments orfes té uns registres especials més simplificats.



Producció acabada. Font d'elaboració pròpia.

3.1.6. PRODUCCIÓ INDUSTRIAL (MESOESTÈTIC PHARMA GROUP, S.L)

He obtingut només una prova pilot. Per aconseguir la qualitat requerida i en major quantitat, hauria de portar-la al procés industrial. Fabricar-la a l'engròs requeriria altres medis (com personal especialitzat, equips, instal·lacions, sistema documental...) que només són possibles trobar-los en un laboratori autoritzat per aquest tipus de medicaments, és a dir, de solucions líquides injectables de petit volum.

I per completar el que ja he fet a la universitat, he contactat amb un laboratori farmacèutic per entendre el que suposaria portar-ho a nivell industrial.

He tingut l'oportunitat de visitar Mesoestetic Pharma Group, a Viladecans, que és una empresa especialitzada en el desenvolupament i la fabricació de medicaments, productes sanitaris, cosmètics i complement alimentaris.

Actualment, l'empresa té una ampla xarxa de distribuïdors nacionals i internacionals, està present en més de 60 països i segueix creixent gràcies a la seva quota d'exportació del 85%. El seu constant esforç en investigació i desenvolupament, així com l'eficàcia i la seguretat dels seus tractaments avalats per nombrosos estudis científics, consoliden l'empresa com un referent internacional en el camp de la cosmètica mèdica, productes farmacèutics i sanitaris.

mesoestetic[®]
mesoestetic Pharma Group

Logotip de Mesoestetic Pharma Group. Font: www.mesoestetic.com



Laboratori de control de qualitat.
Font d'elaboració pròpia.



**Director i subdirector
de Mesoestetic Pharma Group.**
Font d'elaboració pròpia.

FABRICACIÓ DE PRODUCTES INJECTABLES EN VIALS

- Normatives aplicables:
 - NCF (Normes de Correcta Fabricació): és una normativa europea amb l'objectiu d'assegurar que els productes es fabriquen de forma uniforme i controlada, d'acord amb les normes de qualitat adequades conforme el seu ús i les condicions exigides per la seva comercialització.
 - La planta de Mesoestetic Pharma Group disposa de l'autorització per la fabricació de medicaments injectables de petit volum, emesa per l'AEMPS.
- Les sales blanques són sales especialment dissenyades per obtenir baixos nivells de contaminació. És fonamental que mantinguin uns paràmetres ambientals estrictament controlats. El seu aire està filtrat per filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air). Per aconseguir una alta qualitat de l'aire, serà necessari un flux laminar, és a dir, un flux de l'aire el moviment del qual està ordenat en làmines paral·leles.

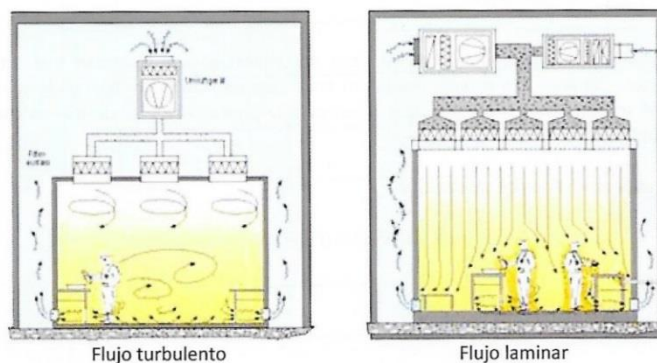
Sala blanca.

Font d'elaboració pròpia.



Flux laminar (a la dreta).

Font: Fabricación de productos viales en inyectables.



- Tipus d'aigua (la farmacopea europea defineix Pure Water (PW) i Water For Injection (WFI).
Obtenció de l'aigua purificada: descalcificador, sistemes Elix, per el filtratge (Mòdul Progard, reté partícules, clor, compostos orgànics i precipitats calcaris; membranes d'osmosi inversa i mòdul d'electrodesionització). Despòsit de 3.000 L i sistema de canonades unidireccional, on l'aigua es manté a 20°C.

L'aigua WFI l'obtenen per destil·lació de l'aigua purificada. El generador de vapor vaporitza el aigua purificada i s'obté vapor pur que posteriorment es refreda per obtenir aigua WFI. L'aigua WFI produïda es transporta al depòsit del sistema de distribució i emmagatzematge d'aigua WFI, un llaç tancat on circula l'aigua de forma contínua i a una temperatura de 80°C (per mantenir l'absència de microorganismes). El llaç consta d'un dipòsit d'uns 2.000 L i d'un sistema de canonades unidireccional que transporta l'aigua fins tots els punts d'ús de la planta, gràcies a la impulsió de la bomba.



Generador i instal·lació WFI.
Font d'elaboració pròpia.

- Es realitzen periòdicament una monitorització de determinats paràmetres del aigua com el TOC (Carboni Orgànic Total), la conductivitat, la temperatura del llaç o el recompte de bacteris, d'acord amb el corresponent PNT.
- Disposen d'un sistema de control i supervisió de les condicions ambientals de les sales: sistema HVAC (Heating, Ventilation, and Air Conditioning). El tractament i la recirculació de l'aire de les diferents zones es realitzen per diferents sistemes independents. La temperatura de les sales es manté sempre per sota del 25°C. A més a més, la majoria de les sales estan sobrepressionades respecte el seu accés, per evitar l'entrada d'aire de l'exterior, que podria contaminar el producte.



Monitorització SCADA.
Font d'elaboració pròpia.

- Etapes per la fabricació de vials (injectables):
- Pesada: realitzades per un tècnic de producció i verificades per un altre, el material que s'utilitza està net i despirogenat (forn), les matèries

primers pesades s'identifiquen i es depositen en una cubeta que es trasllada a la sala de fabricació.



Magatzem de matèries per injectables.
Font d'elaboració pròpia.



Sala de pesada.
Font d'elaboració pròpia.

- Fabricació del bulk: disposen de dos reactors per realitzar la barreja de matèries primes per obtenir un bluk: un de 200L i l'altre de 50L; els dos reactors estan tenen un sistema de regulació de temperatura, un agitador, cèl·lules de càrrega, SIP (Sterilization In Place) i CIP (Clean In Place); la càrrega d'aigua WFI es fa connectant una mànega des de la presa WFI directament al reactor i la seva pesada es realitza mitjançant les cèl·lules de càrrega del propi reactor.



Reactors.
Font d'elaboració pròpia.

- Controls de fabricació: control de qualitat específica que el bulk compleix amb les especificacions.
- Filtració: la filtració es realitza mitjançant un filtre de 0,45µm, que garanteix l'eliminació de partícules i de la major part dels microorganismes; el producte, es traspasa a un depòsit auxiliar.
- Rentat de vials: disposem d'una rentadora de vials que neteja els vials amb aigua WFI de forma automàtica.



Rentadora de vials. Font d'elaboració pròpia.

- Despirogenització: el material de condicionament primari (vials) es despirogenat al forn de calor sec a 250°C durant 65 minuts; es despirogena també el material de pesada (vasos de vidre, espàtules d'acer, etc.)

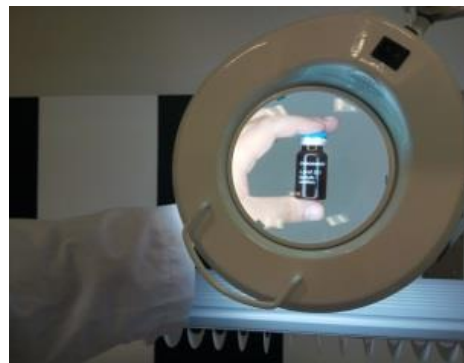
- Envasat: disposen d'un equip automàtic per omplir i tancar els vials (amb tap i càpsula, que han estat prèviament esterilitzats); el depòsit auxiliar es connecta a l'equip d'envasat; durant l'operació d'envasat es va controlant periòdicament que es manté una correcta dosificació.



Màquina automàtica d'envasat de vials.
Font d'elaboració pròpia.

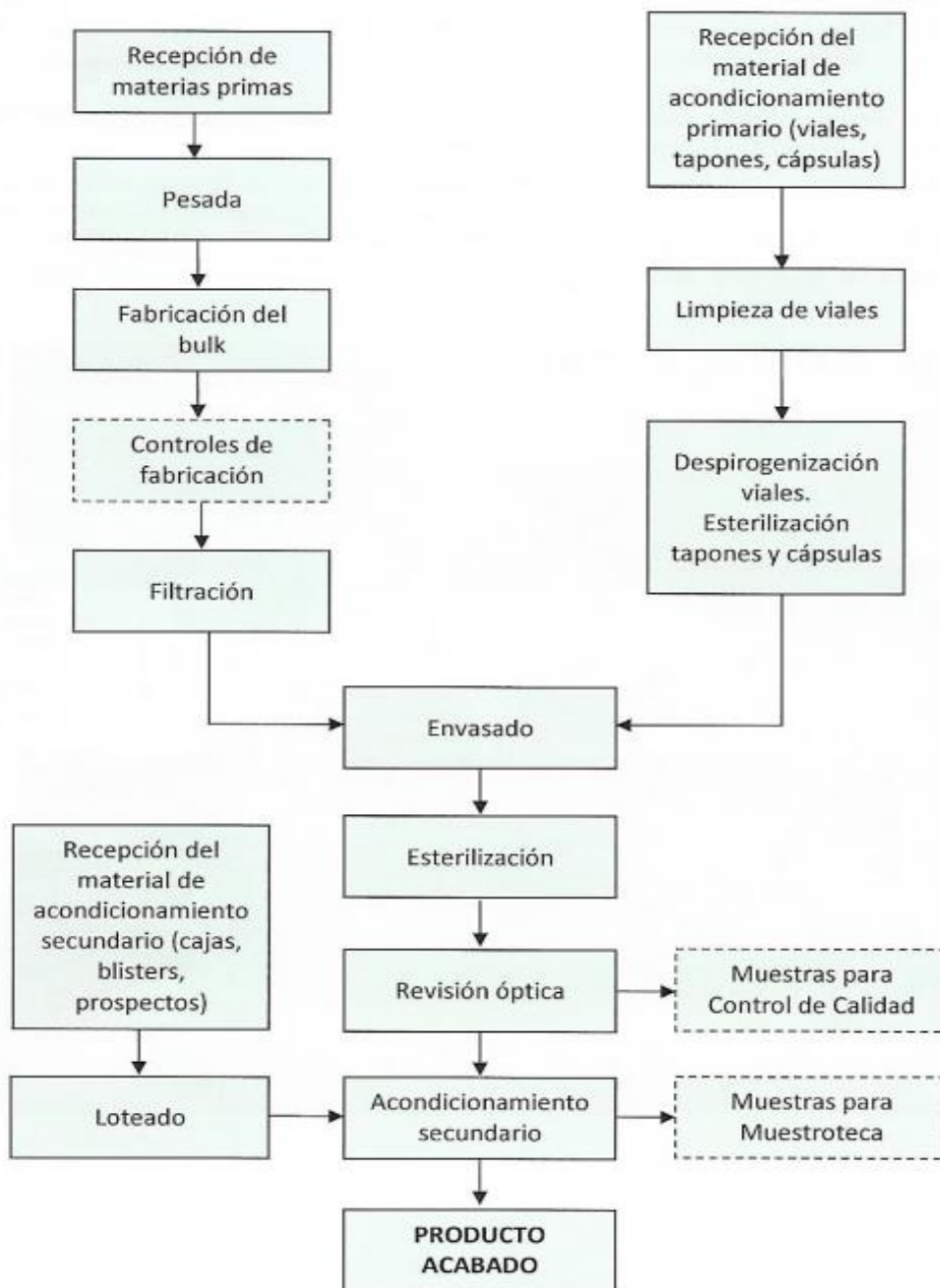
- Esterilització: no poden transcórrer més de 24 hores entre l'inici de l'envasat i de l'esterilització; el producte s'esterilitza en l'autoclau realitza un test d'integritat dels vials; s'utilitza també per esterilitzar els taps, càpsules, material i l'utilatge de fabricació.

- Revisió òptica: tots els vials son revisats, amb el fi de detectar desperfectes, defectes de tancament en la serigrafia, partícules, dosificació incorrecta...



Control òptic. Font d'elaboració pròpia.

- Loteat (distribució en partides): es codifiquen les capses amb número de lot i la data de caducitat; el material de condicionament primari no el codifiquem perquè ja ve serigrafiat amb el número de lot i la data de caducitat.



Esquema sobre el procés de fabricació a nivel industrial.
 Font: Fabricación de productos viales en inyectables.

Per tant, Mesoestetic Pharma Group és un laboratori que disposa de l'experiència i els medis necessaris per dur a terme el meu projecte. No obstant, en la visita m'he adonat que això implicaria algunes modificacions de la prova pilot.

Abans de res, s'ha de tenir en compte que passar d'una prova pilot al lot industrial suposa efectuar el número de proves suficients d'escalat (en el departament de desenvolupament), per establir quin és el lot òptim en funció dels requeriments i les instal·lacions del laboratori.

En aquest cas, el lot òptim es considera com el de mida màxima, condicionat per la capacitat tant del forn com de l'autoclau, i que per vials de 10 mL correspon a una càrrega de 10.000 envasos.

A continuació, faig un resum en la següent taula de les diferències més significatives que trobo si enfronto l'elaboració de la meva prova pilot i la del lot industrial:

	Lot pilot	Lot industrial
Mida de lot	100 mL de solució per a 9 vials de 10 mL.	100 L de solució per a 10.000 vials de 10 mL.
Fórmula	- 10 g de trehalosa. - 0,1 g de glicina. - c.s.p. 100 mL d'aigua desionitzada.	- 10 kg de trehalosa. - 0,1 kg de glicina. - c.s.p. 100 L d'aigua WFI.
Matèries i materials	- Matèries primes del proveïdor. - Aigua desionitzada.	- Certificats proveïdor i controlats. - WFI.
Rentat de vials	Rentats per immersió en aigua desionitzada.	Rentadora automàtica de vials.
Esterilització i despirogenització	Autoclau.	Autoclau i forn.
Pesada	Balança de laboratori.	Àrea pròpia, sota flux laminar i balances.
Fluids i energies pels equips de producció	-	Aigua WFI, vapor net, aire comprimit i gasos inerts (N ₂) lliures de partícules i de qualitat farmacèutica.
Mescla	Vas de precipitats i agitador magnètic.	Reactor de 200 L amb agitació incorporada.
Filtració	Filtre de paper per gravetat i discos (veure envasat).	Bombes peristàltiques i filtres de 0,22 µm.
Recollida	Vas de precipitats.	Depòsit pulmó de 200 L.
Envasat	Amb xeringa i disc de filtratge de 0,22 µm.	Dosificadora de vials, equip aïllat sota flux laminar.
Controls	Densitat i pH.	De matèries primes, materials, ambientals, de procés i de totes les fases del producte.

Així doncs, dedueixo que rere les proves inicials de la investigació, es necessiten una suma d'esforços pel desenvolupament d'un fàrmac. També m'adono que el concepte de laboratori, al passar de l'institut a la universitat, augmenta, i ho fa encara més quan passa a nivell industrial. És a dir, a mesura que avanço en les fases del medicament observo com les capacitats requerides són més complexes i, en conseqüència, més cares.

3.1.7. CONCLUSIÓ DE L'ELABORACIÓ D'UN MEDICAMENT

No he fet res més que apropar-me a l'inici del cicle d'un medicament. Només he desenvolupat la part inicial de la investigació bàsica, que gràcies a dades prèvies d'estudis, he passat a un laboratori pilot. La següent fase seria la de processos de desenvolupament previs a l'elaboració industrial, amb els quals passar a les fases preclíniques i clíniques (si el producte tingués possibilitats).

Evidentment tot això necessita una finançament i al tractar-se d'un medicament per una malaltia minoritària, trobarem dificultats inclús per canalitzar-lo per la via dels medicaments orfes.

Dins de les meves possibilitats, estic satisfeta d'haver aconseguit el meu objectiu: aconseguir un prototip de medicament, és una primera fase amb el que pot ser un producte destinat al tractament d'una malaltia poc freqüent.



**La trehalosa, una possible llum per l'atàxia de Machado Joseph.
Font d'elaboració pròpia.**

3.2. IMPACTE SOCIAL

3.2.1. INTRODUCCIÓ

El fet d'investigar sobre el món de les malalties minoritàries, em va portar a introduir-me també en la part més social. Volia implicar-me i entendre millor la situació en la qual viuen aquests afectats, les seves dificultats, la qualitat de vida, el suport del seu entorn...

Per fer l'estudi més acurat, vaig triar diverses vies per obtenir coneixements: des d'entrevistes amb persones relacionades amb les atàxies, fins a documentals sobre les malalties hereditàries o una impactant pel·lícula sobre la recerca d'un fàrmac per una malaltia rara, passant també per una article molt maco que defineix perfectament els sentiments davant la societat d'un malalt de MJ.

3.2.2. COMENTARI SOBRE EL MATERIAL AUDIOVISUAL

Durant la recerca sobre la malaltia, vaig trobar diversos vídeos i vaig pensar que serien interessants per la meua part pràctica.

Per una banda, l'emissió de dos documentals de ciència i tecnologia a la nit temàtica de TV2, em van ser molt útils ja que aprofundien en els avenços en la investigació genètica.

El primer, "Descifrar nuestro código genético", és un documental nord-americà de 2012 i de 52 minuts de durada, dirigit per Sara Holt i produït per Nove Productions i Holt Productions. (<https://www.youtube.com/watch?v=xhBkrHD0AUg>).

La ciència ha avançat tant que ja és possible desxifrar el codi genètic d'una persona (amb un anàlisi de sang que s'envia a una empresa que llegeix genomes) i descobrir les malalties que es poden tenir en un futur, a un preu ja no tant "desorbitat". ¿Què passaria si la majoria de nosaltres poguéssim tenir la informació del seu ADN? Els dilemes morals que crea aquest coneixement fa que el món de la ciència es debati entre l'alegria i la por. Conèixer les malalties que patirem en un futur pot ajudar-nos a combatre-les, però també pot perjudicar-nos si cau en males mans. Si les companyies asseguradores ho sabessin, potser deixarien de cobrir les malalties descobertes en l'ADN o una empresa podria no contractar-nos si descobreix que patirem una malaltia que influirà en la nostra capacitat de treball.



Desxifrant el codi genètic.
Font: Crisol Life

A més a més, es plantegen altres dilemes, que es desenvolupen millor en “¿Realmente quieres saberlo?”, un documental canadenc de 2012 i de 52 minuts de durada, dirigit per John Zaritsky i produït per Optic Nerve Films. (https://www.youtube.com/watch?v=Ik_x-H_0xCA).

Cada vegada van sorgint més proves que permeten determinar els diferents trastorns genètics, però el de Huntington va ser un dels primers que es va poder diagnosticar amb total seguretat. Per això els seus afectats són ara referents a l'hora de fer front al desafiament moral que impliquen aquestes proves. ¿Serveix d'alguna cosa conèixer les nostres futures malalties si no podem fer res per remeiar-ho? La corea de Huntington és una de les més terribles malalties genètiques que es coneixen: destrossa la ment i el cos, a més a més, no existeix cura ni tractament. Descobrir si es té la mutació que la provoca “és rebre una sentència de mort” diuen alguns pacients. Davant d'això, és millor saber o no saber? Els protagonistes d'aquest documental fan front a aquesta pregunta i responen de formes molt diferents. Uns d'ells decideixen fer-se la prova i els altres trien viure amb la incertesa davant del temor a un resultat negatiu. El documental es centra sobretot en la seva experiència i com va influir aquesta decisió en les seves vides.



Malalt de Huntington. Font: rtv.es

Per últim, em van recomanar una pel·lícula que vaig trobar molt encertada pels temes que tractava. (<http://www.tuspeliculashd.com/7498/pelicula/el-aceite-de-la-vida.html>).

Es diu “El aceite de la vida”, es una producció nord-americana del 1992 i la seva història està basada en fets reals.

Lorenzo Odone és un nen petit de 5 anys que viu feliçment amb els seus pares, Augusto i Michaela Odone. Però ell comença a ser víctima d'una estranya malaltia, l'ADL (adrenoleucodistròfia), que causa greus danys cerebrals al desencadenar la producció d'una quantitat excessiva de grasses al seu cos. És una malaltia neurodegenerativa que causa problemes sensorials, motors, en la parla; sense cura; i amb una mort ràpida i dolorosa.

Els pares lluitaran per salvar la vida del seu fill, anant en contra de la comunitat mèdica i negant-se a acceptar el diagnòstic que Lorenzo morirà irremeiablement en dos anys. El matrimoni qüestionarà els tractaments oficials i, entrant directament en la comunitat científica, buscarà pel seu compte desesperadament alguna solució. Fins presentar un principi alternatiu (basat en la inhibició



El aceite de la vida.
Font: cinemanet.info

competitiva dels enzims), aconseguint l'esperat "Lorenzo's oil" i un doctor, a punt de jubilar-se, que dedica amb entusiasme a sintetitzar-lo gota a gota. Encara que aquest és experimental, impedeix que la malaltia avanci i presenta uns resultats espectaculars.

El verdader Lorenzo viuria fins els trenta anys i la seva mare, Michaela Odone, moria irònicament vuit anys abans degut a un càncer de pulmó. George Miller, metge a més a més de director de cine, es va fer càrrec de dirigir aquesta història.

És impressionant la lluita que empren cadascun dels protagonistes. Resulta de lo més esquinçadora, com si la vida se'ls anés als tres i no només al petit. Perquè davant d'aquesta situació límit, cap d'ells tira la tovallola, fent front a tot i renunciant inclús a les seves pròpies vides, com si ja res importés excepte Lorenzo. La pel·lícula demostra com l'amor d'uns pares pel seu fill, no té fronteres. Ensenyant-nos la crua realitat d'aquesta malaltia i l'experiència familiar. Amb escenes que treuen l'alè, com quan els seus pares l'entenen malgrat el seu silenci, com quan s'endinsen en l'ànima del seu fill. El aceite de la vida és una pel·lícula esperançadora que ens fa recordar del que som capaços els éssers humans.



El verdader Lorenzo.
Font: Mail Online

A més a més, m'ha cridat molt l'atenció com planteja el conflicte entre el que és científicament correcte i la necessitat que introdueix la urgència de la situació. És curiós com molts dels especialistes que donen suport als pares, ho fan a "títol personal", fora del seu àmbit de reconeixement acadèmic. Es mostra també una petita associació, que reuneix a pares amb fills afectats. Aquesta fa el possible perquè mantinguin la dignitat, es resisteixin a les temptacions miraculoses, al autoengany i donin suport incondicional a la investigació mèdica. Actuant com una barrera més, resulta una mica manipuladora i els pares acaben pronunciant-se: "crèiem que la ciència mèdica estava al servei del nostre fill, no que el nostre fill estava al servei de la ciència mèdica".

Simplement, m'ha encantat. És una història commovedora, d'aquelles que et fan plorar. És intensa i emotiva, va directa al cor. Val la pena veure-la, la recomano moltíssim.

3.2.3. COMENTARI SOBRE LES ENTREVISTES

Existeixen aproximadament un centenar d'atàxies diferents. Les atàxies són un grup de malalties minoritàries, que es caracteritzen per una degeneració progressiva espinal i/o cerebel·lar. Els seus símptomes varien des de problemes de coordinació, d'equilibri, pertorbacions en la marxa, problemes de parla i fins a la malaltia cardíaca. La seva diagnosi requereix estudis neuro-fisiològics i genètics. La majoria d'atàxies encara no tenen un tractament definitiu, encara que poden existir teràpies que millorin la qualitat de vida del pacient.

Hi ha de molts tipus però les que són hereditàries representen gairebé un 50% de les atàxies. Poden tenir una base genètica d'herència autosòmica dominant (com la malaltia de MJ) o recessiva. Entre les més estudiades cal destacar l'Atàxia de Friedreich

(d'herència autosòmica recessiva) i en les atàxies dominants, els diferents tipus de SCA's (spinecerebellar atàxies, en anglès, o atàxies espinocerebeloses, en català).

S'estima que actualment a Catalunya deu haver uns 600 afectats per atàxies.

Vaig investigar per internet i vaig intentar posar-me en contacte amb alguna associació. Encara que no totes hem van contestar, finalment, ho vaig aconseguir amb l'ACAH (l'Associació Catalana d'Atàxies Hereditàries). Que actualment gaudeix d'un sistema administratiu molt entregat. Vaig tenir la sort de conèixer personalment el president i també a alguns socis.



**El 25 de setembre
és el dia internacional de les atàxies.
Font: Ataxia y atáxicos.**

El dia 14 de setembre de 2016, vaig entrevistar l'Isaac i la Marta. L'Isaac és el president de l'ACAH i és afectat per l'Atàxia de Friedreich; és una persona increïble, capaç d'haver aconseguit dues carreres i un doctorat; un clar exemple de superació; sempre actiu i constant. La Marta, afectada per MJ, és una dona "canyera" que no li fa por res, amb un somriure encomanador i una vitalitat molt juvenil. Tots dos superpositius, fins al punt que en només unes hores, van ser capaços de transmetre'm la seva energia.

El dia 24 de setembre de 2016, vaig entrevistar la Maite. Ella és la mare de dos joves afectats per Àtaxia de Friedreich. És una persona molt sincera i lluitadora que s'esforça per vèncer tots els obstacles de la vida, mantenint sempre l'esperança d'aconseguir trobar un remei per la malaltia dels seus fills.

Tots tres coincideixen que el moment del diagnòstic és molt dur i que la forma d'afrontar la malaltia depèn de com és la persona i el seu entorn, encara que el suport de les famílies és un factor clau. M'han explicat que reben algunes ajudes econòmiques, però que aquestes són insuficients, perquè tot el que comporta tenir una discapacitat és molt car. També les associacions representen un paper molt important en la vida dels malalts i familiars; són el principal motor per divulgar informació, donar suport psicològic i també per impulsar la recerca científica. En concret, van explicar-me el funcionament de l'ACAH: com s'organitzen, els professionals que els ajuden i les activitats que fan per recaptar fons, entre d'altres coses. La majoria d'atàxies no tenen cap medicament, la investigació per elles encara està en una fase molt bàsica. A nivell educatiu i laboral tenen nombroses dificultats, però això no els impedeix adaptar-se, tots

ells són persones molt actives. Els agradaria que hi hagués més divulgació de la seva malaltia perquè la gent els pugui tractar amb normalitat i respecte; ja que les coses que no es coneixen, no haurien de jutjar-se.

Transcripció les seves entrevistes a la part dels Annexos I. Considero que no les puc resumir més perquè per mi són tan importants com la part científica. Ha estat un veritable plaer poder parlar amb aquestes persones. Admiro tota la seva força i la seva manera de fer front al seus problemes. Ells m'han obert els ulls, ha estat una gran experiència que em porto. Estic molt agraïda, això m'ha canviat. A més a més, m'adono que ells viuen plenament el present i potser, amb més intensitat que la resta de persones.



L'Isaac i la Marta. Font d'elaboració pròpia.

3.2.4. COMENTARI DE L'ARTICLE “HUBO UN TIEMPO EN EL QUE TAMBIÉN FUI FELIZ”

“Hubo un tiempo en el que fui feliz” és un preciós article que vaig trobar al blog “Ataxia y atáxicos” (<http://ataxia-y-ataxicos.blogspot.com.es/2015/03/hubo-un-tiempo-en-el-que-tambien-fui.html>) gràcies a la Marta, que el va mencionar a l'entrevista.

L'autor explica com va haver un època en la que ho tenia tot. La música era la seva gran passió i això li feia ser sempre l'últim en abandonar les pistes de ball. Un dissabte per la nit, mentre esperava en la cua d'una discoteca, el porter li va dir que no podia entrar perquè l'havia estat observant i per la seva manera de caminar estava clarament borratxo. Els seus amics li van explicar a l'home que no havia pres alcohol i que la seva forma de caminar, encara que era rara, era aquella. Van acabar en un altre local perquè finalment no el van deixar entrar. Amb el pas del temps, el noi de vint-i-dos anys explica com va empitjorant i acaba anant a l'hospital, juntament amb el seu pare que es queixa dels mateixos símptomes. Quatre mesos més tard, el neuròleg els informa que tenen una atàxia molt rara, la SCA3 (o Malaltia de Machado Joseph); un trastorn

degeneratiu del cerebel, un procés lent i irreversible, on arribat el moment, haurien de desplaçar-se amb cadira de rodes i dependre totalment d'una altra persona. El jove intueix el mal moment que el doctor passa al dictaminar aquell cruel diagnòstic. Quan surten de la consulta, el seu pare i ell es fonen en una forta abraçada, envoltats en un mar de llàgrimes. El seu pare es refà i li diu “la vida nos ha hecho una jugarreta, ¿verdad?”, el mira fixament i prossegueix “pero me tienes que prometer que jamás perderás la sonrisa ni la esperanza, tarde o temprano ganaremos esta batalla, ya verás, tendremos suerte y algún bendito investigador encontrará algo”.

A l'últim paràgraf de l'escrit, l'autor porta ja sis anys en una cadira de rodes, diu que ha perdut la parla, la vista, els amics, la novia... però la seva família segueix al seu costat. Per això sempre somriu i manté l'esperança, hi ha molta gent bona, algú els ajudarà.

Personalment, crec que el text descriu perfectament la situació per la que sovint passen els malalts d'atàxia. El rebuig social que pateixen molts d'ells em sembla una cosa vergonyosa. La gent acostuma a ser ignorant en aquest tipus de coses, de vegades inclús sense ser conscients. Però no costa tant, només cal ser una mica més empàtics i posar-nos en el lloc dels afectats per atàxia.



Persona discapacitada.
Font: Mundo Solar

3.2.5. CONCLUSIÓ DE L'IMPACTE SOCIAL

En primer lloc, he de dir que tot i que pensava que el meu treball de recerca seria sobretot científic, el fet de fer una ullada en la part social, m'ha portat a implicar-me i profunditzar molt més del que esperava.

El meu és un treball tan humà que em sento obligada a plasmar amb més detall el que suposa viure amb una malaltia minoritària, com és l'Atàxia de Machado Joseph.

L'objectiu de la realització de les entrevistes ha estat poder veure les atàxies des d'una perspectiva més propera i realista. Encara que hi ha coses que no diré perquè penso que són molt personals, he conegut millor el seu dia a dia i les conseqüències que ha causat la malaltia a les seves vides. Abans de poder parlar amb els afectats d'atàxia, no pensava trobar-me persones amb tanta força. Sí és cert que tenen diverses dificultats per culpa d'aquest problema, però malgrat això, poden incorporar-se com un més en la societat i viure amb il·lusió una vida plena.

El desig i la necessitat d'aquestes persones és impulsar la investigació científica. I en part, em sento satisfeta de poder col·laborar en aquesta divulgació de coneixements

sobre aquest tipus de malalties, que encara que siguin menys freqüents, tenen el mateix dret a ser tractades com qualsevol altre.

Una dada que em va impressionar molt és que actualment només un 5% de les 7.000 malalties minoritàries que existeixen té tractament. Sobretot, s'ha de conscienciar els polítics i la societat de la importància que té la investigació en aquest àmbit, ja que és la clau per aquests malalts; segons el meu punt de vista, les retallades en I+D no fan més que agreujar la situació.

Haver-me informat sobre l'efecte que suposen les malalties minoritàries m'ha fet reflexionar molt. Els diferents continguts de l'impacte social m'han ajudat entendre el que això significa per la majoria de famílies. Vaig trobar un reflex molt encertat de totes aquestes sensacions en la pel·lícula "El aceite de la vida": des de la confusió quan comencen els símptomes, fins la incertesa del diagnòstic mèdic; seguidament per l'horror de "la sentència" quan l'afectat té la mutació a l'ADN; passant després per la culpabilitat dels pares al haver-la transmès; i finalment, l'enteresa dels afectats d'acceptar que no es deixaran vèncer perquè volen viure i lluitaran contra la malaltia amb totes les teves forces.

4. CONCLUSIONS DEL TREBALL

4.1. ANÀLISI DELS OBJECTIUS MARCATS

Aquest treball ha suposat l'inici en un camí, el de la investigació, que fins ara era desconegut per mi. Fa un any, concebia la investigació com una cosa inaccessible, només a l'abast dels grans científics. Però una sola idea basada en una matèria prima, m'ha portat a una malaltia rara i al seu impacte. No només he hagut d'aplicar coneixements teòrics (conceptes de química, biologia, tecnologia farmacèutica, socials...) sobre una part pràctica; sinó informar-me, moure'm i parlar amb molta gent. Ara ho he entès, això és investigació. I em sembla fascinant la quantitat de camps que se m'han obert a partir d'una sola idea inicial.

No he pogut resoldre la hipòtesi del meu treball però sí m'agradaria poder fer-ho en un futur. D'altra banda, he aconseguit tots els meus objectius i he arribat a conclusions més concretes durant la realització del treball:

- Quan començo, la meua hipòtesi inicial és una (la de fer un medicament de trehalosa que pugui tractar el MJ), però a mesura que el treball avança m'adono que el que pretenia era una cosa molt ambiciosa. Només he arribat als primers nivells:
 - A la investigació bàsica; on a partir de fonts d'informació, es decideix treballar amb la trehalosa que es relaciona amb un possible tractament pel MJ.
 - Als estudis preclínics; on s'especifica la forma farmacèutica, la via d'administració, la dosi, l'elaboració...

Aquesta última part és la que treballa la qualitat, i per tant, em faltaria demostrar el compliment de l'eficàcia i la seguretat. És a dir, suposant que haguéssim encertat amb el principi actiu i el producte tingués possibilitats, ja hauríem avançat uns tres anys. Però necessitaríem com a mínim uns set anys més de dedicació i evidentment tot això necessitaria un finançament considerable.

No hem d'oblidar que els medicaments orfes tenen una gran problemàtica i és que no disposen de l'interès de la indústria, no són rentables ja que només estan destinats a un petit nombre de persones. Segons el meu punt de vista, seria just que alguna empresa farmacèutica agafés el repte i elaborés algun, encara que això seria únicament possible si quedessin recompensades d'alguna manera. Clars exemples de compensació que incentivarien aquesta inversió podrien ser el prestigi i la publicitat positiva que obtindria la empresa, les subvencions de l'Estat, les desgravacions, donatius, etc.. De fet, des de febrer del 2011 ja existeix una associació de laboratoris fabricants de medicaments orfes, l'AELMU (Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Húerfanos y

Ultra-húerfanos), que demanen aquestes ajudes per facilitar l'accés dels malalts als seus tractaments i sembla que també algunes multinacionals farmacèutiques, com Pfizer, comencen a interessar-se per les malalties rares.

Per tant, el que he fet fins ara converteix la Trehalosa 10% en un medicament pilot. Tot i així, estic molt contenta de la meua petita contribució a la ciència per un possible tractament d'una malaltia minoritària, que com menciono als meus objectius podria servir de model per uns altres projectes semblants.

A més a més, el meu treball en la U.B. serà presentat per la Dra. García en el XIII congrés de la SEFIG (Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica) que es celebrarà a Alcalá de Henares del 23 al 25 del gener del 2017.

- El meu segon objectiu m'ha permès entendre d'una manera més realista com és la vida dels afectat per una malaltia poc freqüent.

Al començament del treball pensava que contactar amb gent afectada per el MJ seria una tasca molt difícil, per això em va sorprendre trobar-los a Catalunya. Gràcies a ells, he pogut conèixer des d'una perspectiva més propera les conseqüències que aquesta provoca en el seu dia a dia. Crec que és encertat dir que la forma en què el pacient decideix fer front a la malaltia depèn del seu caràcter i del seu entorn. Evidentment, no és el mateix que la tingui un adult que un nen i per això l'edat dels afectats és un factor important. La duresa que sovint envolta les malalties minoritàries és un fet real. Per aquest motiu el suport, especialment de les seves famílies, és imprescindible. Però també ajuda moltíssim la feina que realitzen les associacions; no només a nivell psicològic sinó en la divulgació de coneixements o en les inversions per la investigació. El desig i la necessitat dels afectats és trobar una solució en la ciència, que a hores d'ara, hauria d'aconseguir una cura o com a mínim uns pal·liatius per aquestes malalties tan cruels.

He de dir que estic molt agraïda d'haver parlat amb tots ells en persona. Especialment estic contenta d'haver conegut l'Isaac, ja que trobo que és un gran exemple de superació i personalment, crec que tots els que tenen atàxia haurien de poder parlar amb ell almenys un cop a la seva vida.

D'altra banda, les malalties minoritàries encara que es considerin poc freqüents, tenen una prevalença considerable i no només afecten les persones diagnosticades, sinó també a les famílies, cuidadors... i a tota la societat en general. Tot i que és molt curiós com la majoria de gent no s'adona que existeixen fins que algú proper és diagnosticat. Però potser alguns de nosaltres podríem ser portadors o afectats i encara no ho sabem.

En conclusió, fa un any no sabia el que implicava una malaltia minoritària, tampoc, havia sentit parlar mai dels medicaments orfes, ni de la malaltia de Machado Joseph. En canvi ara, després d'un temps d'intensa investigació, entenc tot el que suposen.

4.2. VALORACIÓ PERSONAL

L'experiència m'ha encantat. L'elecció del tema ha estat molt encertada perquè m'ha permès conèixer nous conceptes, escenaris i persones.

La veritat és que el món del laboratori m'ha sorprès ja que m'ha semblat molt més interessant del que esperava. He après a moure'm amb certa facilitat i a adquirir independència a l'hora de realitzar projectes. A més a més, m'he apropat a una sèrie de coneixements importants, i potser pràctics pel meu futur. He conegut també a gent molt amable i simpàtica amb qui espero seguir en contacte.

La part social ha estat una experiència única que m'ha fet canviar en molts aspectes. Haver-me informat sobre l'impacte que suposen les malalties poc freqüents, m'ha mostrat la vessant més humana d'aquest treball. Especialment, parlar amb els afectats per atàxia ha estat una vivència enriquidora. Ells m'han donat una gran lliçó, entre d'altres coses, m'han fet entendre que la nostra vida és aquí i ara. Estic molt agraïda d'haver-los conegut i que hagin compartit experiències tan personals amb mi. Estar afectat per una malaltia d'aquestes dimensions i no deixar-te vèncer, requereix un gran esforç. Ja només per això puc afirmar que valen moltíssim i que els desitjo el millor.

En resum, el meu treball de recerca m'ha omplert no només de manera intel·lectual sinó també emocional.

Per tant, estic satisfeta de la feina realitzada. D'haver col·laborat dins de les meves capacitats en un projecte destinat a aquestes malalties, d'haver ajudat l'ACAH amb un petit donatiu per la investigació d'atàxies, però sobretot, d'haver contribuït en la seva divulgació. Aquest treball m'ha fet reflexionar molt i, personalment, penso que cap malaltia és tan rara com per no merèixer la nostra atenció. Per això espero que el meu missatge arribi a les persones que llegeixen aquest escrit i que totes elles entenguin que **TOTHOM POT AJUDAR.**

5. BIBLIOGRAFIA

LLIBRES:

FAULÍ I TRILLO, C. *Tratado de Farmacia y Galénica*. (1993).

FERNANDEZ, M.A.; MINGO, B., RODRÍGUEZ, R.; TORRES, M.D.; CELIS, J. *Biología y Geología*. Editorial Vicens Vives(2012).

HARRISON. *Principios de Medicina Interna*. 12ª Edición. Vol.I-II.(1991).

LE HIR, A. *Farmacia Galénica*. (1995).

European Pharmacopoeia. 9.0 Volumen III .(2016).

DIARIS:

CÁCERES, C. “Medicamentos huérfanos: no hay que confundir designación con autorización” Correo Farmacéutico, semana del 19 al 25 de Septiembre, 2016. Pàgina 13.

CORDELLAT, Adrián. “Enfermedades raras: hay que fomentar la colaboración entre sanitarios y pacientes”. Correo Farmacéutico, semana del 3 al 9 de Octubre, 2016. pàgina15.

REAL, Cristina. “Nueva apuesta de Pfizer por las enfermedades raras”. Correo Farmacéutico, semana del 3 al 9 de Octubre, 2016. Pàgina 19.

WEBGRAFIA:

ACAH (Associació Catalana d'Atàxies Hereditàries).

<http://associaciocatalanaataxies.blogspot.com.es/>

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

<https://www.aemps.gob.es/>

Ataxia y atáxicos.

<http://www.ataxia-y-ataxicos.es/>

Blog Ataxia y atáxicos. *Hubo un tiempo, en el que también fui feliz.*

<http://ataxia-y-ataxicos.blogspot.com.es/2015/03/hubo-un-tiempo-en-el-que-tambien-fui.html>

CedimCat. Centre d'informació de medicaments de Catalunya. Les vies d'administració dels medicaments.

<http://cedimcat.info/index.php?lang=ca&Itemid=396>

Enfermedad de Machado-Joseph : National Institute of Neurological.

https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/Enfermedad_de_Machado-Joseph.html

FECAMM (Federació Catalana de Malalties Minoritàries).

<http://fecamm.org/>

FEDAES (Federación de Ataxias de España).

<http://fedaes.org/>

FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras).

<http://www.enfermedades-raras.org/>

GENEFA (Plataforma para la cura de la Ataxia de Friedreich – Investigación en terapia génica).

<http://www.genefa.org/>

Medicamentos huérfanos para enfermedades raras.

<http://docplayer.es/2348131-Medicamentos-huerfanos-para-enfermedades-neurologicas.html>

MILLER, G. Película. “El aceite de la vida”. (1992).

<http://www.tuspeliculashd.com/7498/pelicula/el-aceite-de-la-vida.html>

ORPHANET (Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos).

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Plataforma de Malalties Minoritaries.

<http://www.malaltiesminoritaries.org/portal1/default.asp>

Pruebas genéticas- Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (Enfermedad de Machado-Joseph).

<http://www.ivami.com/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1147-pruebas-geneticas-ataxia-espinocerebelosa-tipo-3-enfermedad-de-machado-joseph>

Registro de Enfermedades Raras.

<https://registoraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>

R+SCAs (Plataforma de Apoyo a la Investigación de Ataxias Espinocerebelosas).

<http://www.r-scas.org/es/>

STOP- FA (Atàxia de Friedreich).

<http://www.stop-fa.org/>

Youtube. Holt, S. “Descifrar nuestro código genético”. (2012).

<https://www.youtube.com/watch?v=xhBkrHD0AUg>

Youtube. ZARITSKY, J. “¿Realmente quieres saberlo?”. (2012).

<https://www.youtube.com/watch?v=lk>

Wikipedia. Degeneración espinocerebelosa.

https://es.wikipedia.org/wiki/Degeneraci%C3%B3n_espinocerebelosa.

Wikipedia. Trehalosa.

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

ANNEX I:
ENTREVISTES

Sant Feliu de Llobregat, 14-9-16.

Entrevista a l'Isaac (I), president de l'Associació Catalana d'Atàxies Hereditàries (ACAH) i malalt d'atàxia de Friedreich; i a la Marta (M), malalta de MJ.

L'ASSOCIACIÓ:

L: Quan es va crear l'associació? I a on?

I: L'associació va ser creada el 1993. La nostra seu física, legal, està a ECOM. Ens vam crear amb ells, però la seu del dia a dia i del recolzament és casa meva.

L. Què et va portar a ser president?

I: Em vaig fer soci de l'associació fa uns vint anys. Jo sempre m'he mogut bastant i m'havien proposat algunes vegades d'unir-me a la junta, però en aquells moments estava estudiant i tampoc podia, no tenia temps suficient. Fa uns deu anys, més o menys, érem pocs socis, uns vint; es demanava alguna subvenció però la majoria de pressupost es gastava, per exemple, en colònies d'estiu... era més un lloc per "passar l'estona". Llavors, a unes trobades de la Federació Espanyola (on vaig ser també vocal de la junta molts anys), vaig conèixer els pares d'uns nens amb la mateixa atàxia que jo i els vaig explicar la situació de l'associació. Vam estar parlant, donant-li voltes i al final, vam acabar posant com una mena de reclamació. Vam fer una nova junta, la web, els mails, nous tríptics...

Ara l'associació funciona com ha de funcionar. Tenim molts contactes amb el Departament de Salut, moltes relacions amb federacions més grans, varis convenis, centres...

M: Ens conviden a tantes coses, que no donem l'abast!

I: No, però està "guay", perquè a la junta els pocs que som, ens movem.

M: La veritat és que tots els de l'equip son molt macos, els agrada i treballen molt.

L: Quins projectes teniu en marxa actualment?

I: Col·laborem amb donacions a investigacions del Regne Unit o d'Estats Units. També, hi ha un investigador de Lleida que treballa amb estrès oxidatiu (això seria bo per totes les atàxies) i li volem donar 5.000 euros.

Nosaltres, cada any, fem una jornada. Cada dos anys, la fem purament científica, i l'altre és multidisciplinària.

M: Dintre de lo petits que som, jo crec que no es deixa res a fer, tampoc podem fer molta cosa més.

I: Sí i cadascú fica el seu petit gra de sorra. Inclús per recaptar fons hem fet un torneig de futbol, carreres, natació en aigües obertes, concerts...

Bé, però això és constant. Ara hem de signar un conveni amb una entitat que es diu "Valida sin Barreras" que treballa per tema d'escales, rampes...

M: Clar, fins que no tens algú proper no hi caus...

I: Però aquí a Sant Feliu, no ens podem queixar ni en broma! Perquè, a part, jo sóc president també de l'associació de discapacitats de Sant Feliu, i donem molta canya amb el tema d'obres noves, llocs adaptats...

L: Com contacten els pacients amb l'associació?

I: Contacten bàsicament per web.

M: En el meu cas, jo no m'oblidaré mai de com us vaig trobar. El 9 de novembre del 2014, quan vam anar a votar, l'Isaac estava amb la cadira amb un rètol de l'associació. Vaig deixar allà tirat al meu marit i me'n vaig anar a parlar amb ell.

L: Quin és l'hospital de referència per atàxies a Catalunya?

I: Per nanos petits és Sant Joan de Déu i per adults, el Clínic. Però nosaltres tenim una xarxa de centres amb els que tenim contacte, amb un comitè científic assessor amb neuròlegs de l'Hospital de Girona, Bellvitge, del Clínic, de Sant Joan de Déu, Vall d'Hebron...

L: Doneu diners per la recerca de medicaments?

I: No, hi ha algunes associacions que sí perquè hi ha "algo" però per l'atàxia justament, no hi ha res. Nosaltres fem donacions per la recerca bàsica, perquè hem de començar molt més des de la part de baix.

Però tot i això, hi ha molts projectes interessants amb els que col·laborem activament. En els convenis donem suport a Catalunya, a Espanya i a Europa. I això que nosaltres som molt petits. Avui mateix han vingut nous socis, érem 99 i ara som 101. Encara que per estadístiques a Catalunya, hauríem de ser uns 600 afectats.

L'IMPACTE DE LA MALALTIA:

L: Com us adoneu que teniu la vostra malaltia?

M: En la meua família, el transmissor de la Malaltia de Machado Joseph que nosaltres coneixem va ser el meu avi, el pare de la meua mare. En la família de la meua mare són cinc germans i tres són afectats, d'entre ells, la meua mare. La meua mare té dos fills: el meu germà, que està afectat, i jo també estic afectada. Jo tinc dos fills: la meua filla, també ho està, i el meu fill encara no s'ha fet el test genètic.

El que passa és que en el nostre cas es desenvolupa més tard. Per exemple, la meua mare va començar als 60 anys i encara, amb 80 anys, pot anar sense la cadira de rodes. En el meu cas concret, tinc 62 anys i encara no tinc molta simptomatologia. El meu germà té més símptomes que jo; a ell li costa controlar sobretot l'equilibri al caminar, necessita ajuda per pujar i baixar escales o per caminar per superfícies irregulars; també té problemes per pronunciar algunes paraules; però de moment, es defensa sol.

I: Jo tinc l'Atàxia de Friedrich, que és recessiva, i no tinc cap antecedent familiar. I és més complicada tenir-la perquè hi ha un 25% de possibilitats de tenir els dos al·lels mutats, un del meu pare i un de la meua mare. A més a més, la meua germana és portadora, però no ho haguéssim sabut mai si no hagués sortit jo amb la malaltia. Igual tu ets portadora i no ho saps... els meus pares també ho eren i no ho sabien. Vull dir, ara ho saben i tota la família s'ha fet el test, clar, perquè si has de tenir un fill, això has de tenir-ho en compte.

L: Com us la van diagnosticar?

M: M'ho vaig mirar perquè va sortir una innovació pels qui volien tenir fills, que permetia l'actuació de cara als bebès futurs. Per això, al veure que jo sí estava afectada, després la meua filla s'ho va fer, per saber-ho i per si algun dia vol ser mare, posar-se en mans dels especialistes.

I: Sí, això és diu diagnòstic preimplantacional, es fa una fecundació in vitro i s'agafa un embrió sense el defecte.

M: Clar, del que es tracta ara és de tallar que les noves generacions puguin tenir-ho. Perquè per nosaltres, a no ser que en un futur s'investigui i es doni amb alguna medicació, avui per avui no tenim res.

I: Des del meu punt de vista, millor saber-ho de cara al futur. Clar, sinó estàs a cegues. Si tu estàs preparat d'abans, t'ho pots plantejar en condicions.

L: Com us va afectar el diagnòstic?

M: Encara que tenia antecedents a la família no m'ho vaig mirar. Jo pensava "si em trobo bé, per què ho vull saber?". Perquè el saber-ho et pot crear un problema psicològic, com realment me'l va crear... però jo ara tinc moltes ganes de fer coses perquè penso "i demà com estaré?".

Si poso la situació de la meva mare, ella ara és dependent total i no va encara amb cadira de rodes perquè es molt "xula", va amb el caminador, però sense el caminador no pot caminar. Llavors clar, dic "i quan jo arribi a aquest punt?".

Que algun símptoma tinc... jo noto que tinc un problema a la vista perquè em costa molt enfocar, i sobretot quan estic cansada.

I: Això dels ulls es diu nistagmus, és la descoordinació dels dos ulls, no es mouen alhora, i costa enfocar.

M: A més, l'erra, ara quan la dic sola sí em surt, però quan he de dir "febrero" em costa...

L: Quan triga la prova genètica?

M: L'analítica triga uns sis mesos, més o menys. En el cas de la meva mare, des de que va començar a anar al neuròleg fins que li van confirmar, va passar un any.

I: Bueno, en el teu cas, perquè en el meu, van estar uns quatre anys...en el moment en el que a mi em van fer la prova, encara no estava descobert el gen que causava la meva malaltia. Em van treure sang quan tenia 15 i em van diagnosticar als 19.

Jo vaig començar a trobar-me malament amb el tema del cor, perquè sempre feia esport, i hi havia vegades que notava una pressió al pit. Vaig anar al cardiòleg i es pensava que era un buf. Es va tornar boig durant tres anys. Fins que després vaig anar a mirar-me l'esquena, perquè un altre símptoma és l'escoliosi. A més a més, tenia els peus "cavos" i als dotze anys ja vaig començar a tenir petites coses d'equilibri, coordinació... em van portar a un especialista, era un doctor molt bo i ell va ser el que ho va relacionar tot.

En el meu cas, els símptomes apareixen a la preadolescència, però en el cas de les dominants acostumen a aparèixer molt més tard.

L: Quin número de medicaments preneu? Us senten bé? Hi ha algun específic per la vostra malaltia?

I: La majoria d'atàxies no tenen cap tipus de tractament. Hi ha algunes molt concretes que sí en tenen, si s'aporta vitamina E, però és una cosa molt específica. Encara que alguns símptomes sí que es poden tractar.

Alguns medicaments orfes poden ajudar els símptomes d'alguns tipus d'atàxies. Però es prenen per ús compassiu, perquè encara que no son nostres, també son eficaços. Per exemple jo en prenc un que està indicat per Alzèhimer, demències..., la Idebenona, que després dels anys es va descobrir que servia també per la miocardiopatia, un dels símptomes principals de la meva atàxia. Sí em sento bé, no tinc efectes secundaris perquè és un anàleg sintètic antioxidant.

A part, pots complementar-ho sempre amb antioxidants i vitamines.

M: Sí, la meva mare l'única cosa que pren és vitamina E, des de ja fa anys.

I: I l'únic que és bàsic i està provat que va bé en qualsevol de les atàxies és estar actiu i fer rehabilitació, logopèdia, fisioteràpia, piscina...

M: Tot el que el temps et permeti fer.

I: Clar i intentar no obsessionar-te.

L: Com creus que la malaltia afecta el teu entorn?

I: "Aviam", la família sempre està pendent. A mi els meus pares i la meva dona, evidentment, sempre m'han ajudat.

M: Els seus pares van a tot arreu i sempre estan pendents; la seva dona és estupenda, és una persona que no li fa por res; i després el gos, que és com la mascota de l'associació. Sí, suport molt.

I: El grup familiar sempre m'ha ficat molta canya perquè jo m'espavili. Vaig estudiar biologia a Girona, encara podia caminar: Després vaig mirar un màster d'enginyeria bioquímica però no m'acabava de fer el pes, i em vaig ficar a la carrera de biotecnologia perquè em convalidava. Perquè clar, com jo no puc entrar al laboratori, així aplico la informàtica a la biologia. Em vaig doctorar el 2013 i vaig treballar a l'Autònoma fins al març del 2014.

L: Has trobat moltes dificultats en el món laboral?

I: Un problema social és que la majoria de gent no pot treballar. Per tant, no pot cotitzar el mínim per demanar una incapacitat laboral.

M: Quan ho va tramitar ell, el mínim eren cinc anys.

I: I així et queda un sou una mica més digne.

L: Econòmicament, la teva malaltia és cara?

I: Home jo sóc molt depenent. Jo no em puc baixar de la cadira sol. Jo tinc la meua dona però he hagut de contractar una assistent personal que és la que m'acompanya a la piscina, amb la que vaig a comprar... i això és car.

M: Sí en la meua mare també. Nosaltres la cuidem els caps de setmana però entre setmana té una cuidadora, perquè sola no la podem deixar perquè cau constantment.

I: Tot lo relacionat amb la discapacitat és car.

M: No et dic el que val una cadira d'aquestes! Si no tens una bona pensió... això és una creu important. No tens a l'abast les coses necessàries per pal·liar una miqueta aquesta mancança.

I: Perquè tinc aquesta, tinc la cadira manual, la moto, tinc una cosa per posar al cotxe la cadira, tinc l'adaptació del cotxe per conduir, la dutxa, la casa adaptada, tinc un gos d'assistència (que aprendrà a obrir portes)...

El meu es diu Xerpa i és un labrador negre. Normalment, te'l donen amb un any i mig, i triguen uns tres anys en ensinistrar-lo. A més de gossos per invidents, també hi ha gossos per diabètics, sords...



Isaac i Xerpa. Font: Isaac

M: En aquest “mundillo”, fins que no t’hi fiques, no t’adones de tot el que hi ha.

L: Quin consell donaríeu a les persones que comencen amb la malaltia?

M: Que no es tanquin, que poden fer quantitat de coses amb les que tenir una vida plena. Sobretot això, no quedar-te a casa.

I: I ajuntar-te amb gent amb la mateixa problemàtica que tu, per compartir inquietuds, diferents maneres d’afrontar-ho...

L: Quina és la vostra afició preferida? Us limita la vostra malaltia en aquesta?

I: A mi el que sempre m’han agradat molt són els esports en general, i concretament, el tennis. I anar a buscar bolets!

Avui en dia, no puc fer-ho. Però m’encanta anar a la piscina, poder dedicar temps al tema de les atàxies, col·laborar amb l’ajuntament de Sant Feliu i parlar amb gent que té discapacitat, seguir col·laborant amb l’autònoma... fa dues setmanes vaig tenir una reunió amb el meu ex “jefe”.

M: A mi m’agrada molt el ball. Sóc professora de ball de saló. El que passa és que ara estic en baixa forma perquè només anem un dia a la setmana, però ja fa 22 anys que vaig començar. L’Isaac s’acaba d’assabentar ara, no ho havia dit abans per si em feien ballar a l’associació.

I: Què fort!

M: Vaig convèncer el meu marit i al cap d’un any i mig, vam començar a entrenar molt i a competir a nivell nacional. També vam anar a Bèlgica i a Irlanda.

I: I vau guanyar?

M: Sí molt, i ens donaven copes, però de “quartos” res. Estàvem força ficats, però de totes formes, nosaltres no podíem deixar el nostre treball perquè era lo principal. Però jo relaciono que tinc aquesta bona mobilitat i se m’està retardant la malaltia, potser gràcies a això.

I: Jo no ho sabia, però ara que ho dius, claríssimament.

L: Com explicaríeu la malaltia? (No d’una manera científica, una percepció personal).

I: Jo la definiria com una “putada”.

Però dins d'aquesta mala sort, sí he pogut viure la vida i realment puc fer mes o menys coses que m'omplen. A més, és una malaltia neurodegenerativa i jo cada any vaig a pitjor. Jo tinc unes paral·leles a casa i fa tres anys jo caminava, fa dos, doncs feia alguns passos i ara ja... llavors cada cop és més "xungo".

M: És el que diu ell, perquè tu et preguntes "i a mi per què m'ha tocat?", però després penses "bueno, hay que seguir respirando".

I: A més, quan tens un problema, et dones compte de que tot lo altre...

M: I lo important no és compadir-se i pensar "pobre de mi", no. Jo quan vaig baixant les escales i veig que les cames em fallen penso "ya estoy perdiendo..." però dic "pues no, ara les baixo", i em poso "xula". Quan vaig caminant, de nit sobretot, necessito ja l'ajuda del meu marit, però a vegades dic "no cal, no, vaig jo sola".

I: Però està bé intentar. És dintre de les teves possibilitats, forçar-te al màxim.

M: Sí, adaptar-te al que pots fer.

L: Us manteniu informats sobre els avenços de les vostres malalties?

I: Sí, nosaltres tenim un membre de la junta que és farmacèutic i a més, forma part de l'associació d'atàxies europea, també té molta relació amb Estats Units. Ell entén molt i jo també.

M: Ells tenen molta capacitat científica i ens ajuden a entendre.

La meva mare quan li va diagnosticar, el primer neuròleg, ja li va donar la vitamina e perquè es mantingués una mica. "No la va a curar" li va dir i ella li va preguntar "¿y yo iré en una silla de ruedas?". Ell li va contestar "a ver mira, tú ahora tienes sesenta, pues dentro de sesenta años es cuando tu irás en una silla de ruedas". I ja la meva mare es va anar tan contenta.

És que no hi ha res. Cada any que anem a la revisió és també la mateixa història. "¿Ha salido algo?", "No tranquila, pero vas muy bien". I no vas molt bé, perquè ja es va notant més... potser d'un any a l'altre no, tu no t'ho notes però la resta sí ho veu.

L: Pots explicar alguna experiència personal, record, anècdota...

I: Sí, a mi i a molta altra gent amb atàxia, no ens deixen entrar en moltes discoteques perquè pensen que anem borratxos.

M: De fet, hi ha un article molt maco que parla sobre això.

A la meva mare, un dia li va dir una veïna seva que es va enfadar molt amb una altra dona perquè li va dir que la meva mare anava borratxa pel carrer, i no era això...

Després a la meua mare li deien també “la del carrito rojo”, perquè sempre portava un quan sortia de casa, abans de comprar el passejador.

I: Sí, hi ha molts avis que ho fan això.

M: Ja va començar farà uns 10 anys, o sigui que ho va posar ella de moda al barri!

L: Hi ha algun lema a la vostra vida?

M: Jo m'aplico molt la frase que té com a nom un bloc: “YO NO SOY TORPE, TENGO ATAXIA”. És que m'identifico molt. És curtet però molt gràfic.

I: El meu és “ARA O MAI”. Perquè ho has de fer en el moment que sigui. I això venia per un article que vaig llegir, ho posava a la capçalera i és el que em va portar a fer caiguda lliure.

A més, el tema dels viatges, o els fem ara o... jo no se com estaré d'aquí a uns anys. Vull dir, si vaig al Japó, he d'anar ara.

M: Sí, sí i va anar l'any passat! Potser fem més que altres persones. De vegades, saber una cosa d'aquesta mena, et fa esforçar-te més per viure el present, viure-ho tot amb més intensitat.

L: Abans us he preguntat quin consell donaríeu a les persones que comencen amb la malaltia. I als que no?

M: Primer, que ens respectin. Perquè per exemple, un dia vaig anar al mercat, tenia dificultats per parlar i em van dir “què tal el cole?”. El fet de parlar malament no vol dir que sigui “tontu”. Que ens respectin, perquè no per tenir la malaltia i parlar malament, som “tontus”.

I que visquin el dia a dia. Que facin tot el que puguin i si els surt una oportunitat, que l'agafin.

L: Isaac, Marta, gràcies per tot!

Sant Feliu de Llobregat, 14-9-16.

**Entrevista a la Maite (M), mare de dos fills afectats
per atàxia de Friedreich**

L'IMPACTE DE LA MALALTIA:

L: Quants fills tens? Són tots afectats per l'atàxia?

M: A la família tinc tres nanos i dels tres, dos (l'Anna de 18 i el Jordi de 19), tenen Atàxia de Friedrich. I el Joan, com no presenta símptomes i és el més gran, és evident que no la té. Però no sabem si pot ser portador o no perquè encara no hem fet la prova. Encara que abans de tenir descendència, sí se l'hauria de fer, per saber-ho.

L: Com t'adones de la seva malaltia?

M: A les classe d'educació física de primària el profe ens va dir que tenien manca de coordinació i que els portéssim al metge, que podia ser una falta de maduresa. Com és una malaltia molt rara quan vam anar, ningú li donava importància. Vam passar dos anys així i de tant en tant, el profe ens deia "torneu-lo a portar al metge perquè això no millora". I una de les vegades, el metge que ens va agafar treballava també a Sant Joan de Déu, i com que allà sí treballen els casos, pràcticament ja ho va diagnosticar. Llavors vam anar a Sant Joan de Déu a fer l'anàlisi genètic i ens ho van dir, l'Anna devia tenir uns deu i el Jordi onze.

L: Com et va afectar el diagnòstic?

M: Home, em va afectar... jo no m'ho esperava, m'esperava que seria un problema de maduresa. I clar, quan ens van diagnosticar ja directament ens van dir "és una malaltia genètica, no té cura i als vint anys estaran en una cadira de rodes". Dit així, clar, et mors.

L: I als nens també els van dir això?

M: No, ells eren petits i estaven fora de la consulta. Els ho hem anat explicant, vivint... des de que ho vam saber i ens vam recuperar una mica, hem estat engegant moltes coses a nivell de “a veure què hi ha pel món d’investigació?”, hem inclús finançat una

investigació amb teràpia gènica. I sempre tenim l’esperança, que a hores d’ara, la ciència ha de trobar algun remei o com a mínim algun pal·liatiu.

L: Com creus que ho porten?

M: Com a tot, depèn del caràcter de cadascú. L’Anna és molt lluitadora però es veu molt limitada. Perquè clar, a part de la coordinació i l’equilibri al caminar, afecta també a la coordinació de les mans; i a ella li encanta escriure, ho pot fer a través de l’ordinador però no va tan ràpid com li agradaria. El Jordi està més resignat. Ell juga molt a l’ordinador i això, d’alguna manera és la seva vida i quan li dic “Jordi, per favor, que tant ordinador no pot ser, que hauries de fer coses”, em diu “Mare, que sóc paralític, què vols?” ell té humor, ho porta millor. De totes maneres son unes edats molt difícils i si a sobre tens aquest condicionants físics, es fa encara més complicat.

L: Han trobat moltes dificultats en el món educatiu?

M: A nivell educatiu, ells poden seguir les classes, són capaços, l’únic problema és la rapidesa. Però la veritat és que tot el professorat ajuda molt i si s’ha de fer l’examen mitja hora més llarg, doncs es fa. Però és igual, encara que et facilitin les coses, es fa complicat perquè ells es veuen diferents. A més a més, jo estic encantada amb l’institut, però a tot arreu sempre hi ha el típic que no entén les coses.

L: I de cara al món laboral?

M: No ho domino, però no ha de ser gens fàcil. Jo sóc arquitecta i si no troben feina suposo que muntaré una empresa i els pagaré la seguretat social com si treballessin per mi o jo que sé que faré...de moment, encara no m’ho he plantejat.

L: Econòmicament és cara la malaltia? Reps alguna ajuda?

M: Sí econòmicament, és un “sablazo”. Sí que reps ajudes, per exemple, des de que han fet divuit anys els paguen tres-cents euros al mes.

Però clar, l'Anna va a hipoteràpia tots els divendres, això ja val els tres-cents euros que li paguen.



L'Anna a hipoteràpia. Font: Maite

A més a més, la seva cadira val dos mil i la seguretat social me n'ha finançat tres-cents. Jo he hagut de reduir les meves hores de feina perquè els haig d'ajudar i això ha suposat també menys diners. No hi ha cap ajuda que ho cobreixi.

L: Castelldefels és una ciutat ben adaptada?

M: Va millorant, però costa. Jo crec que tothom hauria de fer la prova de “ves en silla de ruedas”. Perquè qualsevol persona, quan veu una rampa, es pensa que això ja està adaptat. Doncs no, no és només posar la rampa, si no posar-la bé. I els autobusos estan adaptats, però no totes les parades. A més a més, els conductors han saber quan poden treure la rampa i quan no.

L'altre dia l'Anna, aquest any que ha començar la universitat, surt a les tres i el Jordi surt també a la mateixa hora, a un institut de Gavà a un grau superior. Com que no podia recollir-los als dos, el Jordi em va dir “és igual, ja agafó l'autobús”. I no està gens preparat, a la primera parada, sense vorera i amb la rampa de l'autobús massa alta, la cadira va bolcar cap endavant i es va fer mal.

Ell havia preguntat si aquí a l'ajuntament tenien algun servei per acompanyar. Mentre són petits i per aquí a les escoles de Castelldefels sí, però si intentes saltar d'un poble a l'altre, que ja veus nosaltres vivim tocant Gavà i ell va a l'institut més proper, no hi ha manera...

L: Prenen algun medicament?

M: Sí, una substància que es diu Idebenona que és un antioxidant i evita la miocardiopatia.

L: Us manteniu informats sobre els avenços científics?

Sí, sobretot els pares. A nivell d'associacions hi ha una nord-americana d'aquesta malaltia i estem molt assabentats. Semblava que el futur era la teràpia gènica, d'arreglar el gen i ficar el gen arreglat. Però no ens acabem de sortir perquè per això s'ha de travessar la barrera hematoencefàlica, a més a més, es van adonar que si el cos començava a produir l'ataxina i no hi havia regulador, era molt perillós també. El tema és complex però estic segura que si ho agafés una multinacional... clar, nosaltres estem a nivell d'investigació bàsica a universitats i la capacitat que tenen no te res a veure.

A més a més, les farmacèutiques si treuen alguna cosa és de molt baixa eficiència i a uns preus desorbitats. La relació qualitat-preu és dolenta però d'alguna manera el sistema sanitari es veu com obligat a pagar-ho, per la gravetat d'aquestes malalties.

L: Què li diries a una mare que estigués ara a la fase del diagnòstic?

M: Que és molt greu però que s'ha de portar. Que s'ho agafi amb positivisme i que intenti fer lo màxim possible perquè que hi hagi investigacions científiques.

L: Abans m'has dit que l'activitat preferida de l'Anna és escriure i la del Jordi, jugar a jocs d'ordinador. I quan encara no tenien la malaltia?

M: Jo suposo que quan sortíem a la muntanya o viatjaven, però com ara es tot més complicat no els agrada. L'Anna sí és una mica més viatgera, aquest any s'ha anat a Londres amb un grup, però els altres anys sempre havia anat de colònies de la Generalitat. Però el Jordi no, va dir que no volia sortir més.

L: Com explicaries la malaltia? (No d'una manera científica, la teva percepció personal.)

M: És una malaltia molt cruel per l'edat amb que comença, o sigui, jo crec que hi ha coses que a partir dels 40 t'ho pots agafar d'una altra manera, als 10 o als 13, no. Ara, jo trobo que qualsevol persona que pot pensar i vocalitzar què li passa, pot tenir una vida digna. És millor que totes aquestes malalties amb les que ni tan sols pots comunicar-te amb l'exterior.

L: Quin consell li donaries a totes aquelles persones que no estan afectades?

M: Que s'ho agafin amb coneixement i normalitat.

Jo crec que les coses que no s'entenen no es poden portar a la vida. Llavors, tot s'ha de conèixer. S'ha de conèixer la malaltia, s'ha de conèixer la persona, i a partir d'aquí, pots tenir una visió de la realitat molt més amplia.

La gent quan veu algú amb cadira de rodes pensa o que és clarament per un accident de cotxe o que és "tonto". I no, no són un grup d'idèntiques característiques. Igual que els que van drets, per ells, la variabilitat és la mateixa. En canvi, hi ha per part de la societat una lectura molt discriminatòria.

L: Moltíssimes gràcies Maite!

ANNEX II:
PROVA
GENÈTICA D'UN
MALALT DE MJ

Dr. Víctor Volpini
Dra. Berta Campos
CDGM - IDIBELL
Hospital Duran i Reynals
L'Hospitalet de Llobregat

Dr. Carlos Casasnovas
Neurologia
Hospital Universitario de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

L'Hospitalet de Llobregat, 15 de marzo de 2013.

Apreciado Dr. Carlos Casasnovas,

Adjunto le enviamos el informe de resultados del estudio del locus SCA3 de ~~XXXXXXXXXX~~ ~~XXXXXXXXXX~~

El análisis de la muestra A13-20 ha detectado la presencia de un alelo expandido de 63 repeticiones CAG en el locus SCA3.

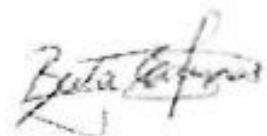
De no manifestar actualmente síntomas de la enfermedad, se trata de un diagnóstico molecular presintomático de ataxia hereditaria. Se recomienda efectuar consejo genético, al tratarse de una enfermedad de aparición en la edad adulta, de curso progresivo y para las que no existe un tratamiento efectivo.

No duden en contactar con nosotros para cualquier duda o aclaración.

Atentamente,



Dr. Víctor Volpini
Director CDGM



Dra. Berta Campos
Facultativa CDGM

INFORME DEL ESTUDIO MOLECULAR DE ATAXIAS CEREBELOSAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Dr. Carlos Casasnovas
Neurología
Hospital Universitario de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

PACIENTE:

Nombre y Apellidos: ██████████
Código (NºADN/ Nº FAMILIA): A13-20 / SCA-446

MUESTRA:

Material recibido: sangre en EDTA
Fecha de recepción: 26/02/2013

OBJETIVO:

Análisis genético molecular de mutaciones expansivas dinámicas de procesos atáxicos (Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes).

METODOLOGÍA:

Extracción de ADN de sangre total. Amplificación por PCR de las regiones repetitivas (CAG)_n, correspondiendo n al número de repeticiones, del locus: SCA3/MD (14q24.3-q31). Análisis de fragmentos mediante electroforesis capilar.

RESULTADOS:

██████████ presenta un alelo expandido de 63 repeticiones
CAG para el locus SCA3

COMENTARIOS:

El estudio del caso índice A00-104 había detectado una expansión en el locus SCA3 de 63 repeticiones CAG (véase informe emitido el 02/11/2000). El análisis de la muestra A13-20 ha confirmado la presencia de dicha expansión, lo que corresponde a una mutación descrita y responsable de la enfermedad atáxica de aparición en edad adulta y con herencia autosómica dominante.

L'Hospitalet de Llobregat, a 15 de marzo de 2013

**DIAGNÒSTICO DE
ATAXIAS CEREBELOAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES**

NOMBRE [REDACTED]
 APELLIDOS [REDACTED]
 Nº ADN A13-20
 Nº DE FAMILIA SCA-446
 FECHA DE LLEGADA 26/02/2013
 TIPO MUESTRA sangre en EDTA
 MEDICO SOLICITANTE DR. CARLOS CASASNOVAS
 HOSPITAL DE PROCEDENCIA HOSP. UNIVERSITARIO DE BELLVITGE

RESULTADOS

RESULTADOS	RANGO NORMAL	RANGO DE PENETRANCIA INCERTA*	RANGO DE PENETRANCIA INCOMPLETA**	RANGO DE PENETRANCIA COMPLETA***
SCA3 15/63 (EXP)	11-44	48-60	-	61-87

- * No hay datos de validación clínica en la literatura internacional
- ** Estado premutacional
- *** Tasa mutacional 100%
- **** Secuencias duras no interrumpidas