

Educación en Química

QUÍMICA, BIOMIMÉTICA Y BIOSENSORES
BIOSENSOR EMPLEADO EN LA DETECCIÓN DE MELANOMAS

Profesor responsable: Gomez Zacca, Daniel José

Alumnos: Almonacid Gouric, Mariana, Icazatti, Fernando, Riccobelli, Fiorella Yanina, Sbrolla, Marco Gabriel

Cátedra “Química II” – Carrera “Bioingeniería” – Facultad de Ingeniería – UNSJ –Lib. San Martín (Oeste) 1109 – San Juan – Argentina
dgomez@unsi.edu.ar

En la búsqueda de un mejor aprendizaje en materia de química orgánica y biológica, los alumnos de segundo año de la carrera Bioingeniería de la FI de la UNSJ confeccionaron el siguiente trabajo, el cual surgió como una alternativa de evaluación integradora de la asignatura “Química II” del respectivo plan de estudio y frente a la posibilidad brindada por el profesor titular de la cátedra, los alumnos decidieron presentarlo en el 31° Congreso Argentino de Química.

Palabras clave: Melanoma, lactato, biosensores, pH

Introducción

Para poder llevar a cabo este proyecto, los estudiantes eligieron el capítulo “Química, Biomimética y Sensores” del libro “Química y Civilización” sobre el cual desarrollaron el trabajo. Dentro de la amplia gama de posibilidades que les ofrecía el capítulo, eligieron biosensores y biomarcadores naturales como métodos de detección de enfermedades tales como el cáncer.

En base a esto, los estudiantes, enfocaron el trabajo en el desarrollo de un detector o biosensor de anomalías en nevos.

Objetivo

Detectar la presencia de células con metabolismo alterado (lunar o nevo) mediante la cualificación de la variación de pH, debido al metabolismo de glucosa alterado.

Hipótesis

En el melanoma; la glucólisis alterada, puede aportar un biomarcador de gran utilidad. El aumento de la producción de lactato y la variación de pH podría ser detectada con un indicador ácido-base.

Química, Biomimética y sensores⁽⁰⁾

- **Biosensores**

La IUPAC define biosensores como: ***dispositivos analíticos que utilizan reacciones bioquímicas específicas producidas por “bioentidades” que generan una señal en respuesta a la detección de una sustancia química definida.***

Estas “bioentidades”, pueden describirse mejor como *elementos biológicos de reconocimiento (EBR)*.

Melanoma. Comparación con tumores benignos⁽¹⁾

Un lunar (nevo) es un tumor benigno de la piel que se origina a partir de los melanocitos al igual que el melanoma, el cual es un cáncer y también se origina en los *melanocitos*.

Parámetros determinantes⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

En las células tumorales desaparece la inhibición por contacto para producir un incremento en el número de divisiones celulares. Posiblemente está dado por la presencia de un mayor número de receptores en la superficie celular para factores de crecimiento o por otras alteraciones (moléculas que bloquean el ciclo celular, activación permanente de aquellas que favorecen el inicio y la continuidad del ciclo celular). Cualquiera de las moléculas alteradas puede ser susceptible de ser usada como biomarcador; sin embargo, las mejores candidatas serán aquellas que puedan ser estudiadas más fácilmente.

El lactato como parámetro⁽⁵⁾⁽⁶⁾

El doctor Warburg descubrió que *las células cancerosas son anaerobias* y no pueden sobrevivir en presencia de altos niveles de O₂, sino que viven de Glucosa, la cual consumen para obtener la misma cantidad de energía que le proveería el oxígeno, de esta forma libera ácido láctico, provocando un aumento en la acidez del medio en el que se encuentre el tumor.

Un trabajo presentado por un equipo de investigadores del Centro Médico de la Universidad de Duke (EE UU) y de la Universidad Católica de Louvain (Bélgica) respalda este descubrimiento confirmando que *las células tumorales más alejadas de los vasos son hipóxicas y queman grandes cantidades de glucosa produciendo lactato como producto de desecho*. Tal es el caso de los melanocitos.

Conclusión

El sudor se compone de una mezcla del 98% de agua con cloruro de sodio, urea, amoníaco, ácidos grasos y ácido láctico.

El ácido-L-láctico, en la piel de los humanos, es el producto final de la glicólisis durante el metabolismo anaeróbico de las células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas ecrinas (presentes en todo el cuerpo de los humanos)

El contenido de ácido-L-láctico en la piel de humanos es mayor que en otros mamíferos y existen diferencias en los niveles del mismo. Estos niveles están relacionados con la densidad de glándulas sudoríparas ecrinas presentes, su actividad y diferencias de pH.⁽⁹⁾

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196

Teniendo en cuenta que según el efecto Warburg, el 85 % de glucosa se convierte en lactato, esto puede llegar a incrementar hasta cuatro veces la concentración de láctico.

En función de ello, se plantea utilizar un indicador ácido-base capaz de medir la variación de pH producida por el aumento de láctico.

Siendo el pH normal de la piel aproximadamente 5,5⁽⁸⁾ y de acuerdo a la tabla 1, se eligió como indicador *Azul de Bromofenol* (3 – 4,6) cuyo pK_a está próximo al del ácido láctico (3,86).

Indicadores ácido-base

www.vaxasoftware.com

Indicador	color ácido	pH viraje	color básico
amarillo de alizarina GG	Amarillo claro	10,0 - 12,1	Rojo castaño
azul de bromofenol	Amarillo	3,0 - 4,6	Violeta
azul de bromotimol	Amarillo	6,0 - 7,6	Azul
fenolftaleína	Incoloro	8,2 - 9,8	Violeta / rosa
m-cresolpúrpura	Amarillo	7,4 - 9,0	Púrpura
naranja de metilo	Rojo	3,1 - 4,4	Amarillo naranja
púrpura de bromocresol	Amarillo	5,2 - 6,8	Púrpura
rojo congo	Azul violeta	3,0 - 5,2	Rojo naranja
rojo de bromofenol	Naranja amarillo	5,2 - 6,8	Púrpura
rojo de cresol	Amarillo	7,0 - 8,8	Púrpura
rojo de fenol	Amarillo	6,4 - 8,2	Rojo
rojo de metilo	Rojo	4,4 - 6,2	Amarillo naranja
rojo neutro	Azul rojizo	6,4 - 8,0	Naranja amarillo
timolftaleína	Incoloro	8,6 - 10,0	Azul
tornasol	Rojo	5,0 - 8,0	Azul
violeta de metilo	Amarillo	0,1 - 1,6	Azul / violeta
4-dimetilaminobenzol	Rojo	2,9 - 4,0	Amarillo naranja
(F) esculina	Índigo débil	1,0 - 1,5	Azul intenso
(F) beta-naftilamina	Incoloro	2,8 - 4,4	Violeta
(F) alfa-naftilamina	Incoloro	3,4 - 4,8	Azul
(F) fluoresceína	Azulado	3,8 - 4,3	Azul intenso
(F) eosina	Incoloro	3,9 - 4,5	Amarillo naranja
(F) eritrosina	Incoloro	3,7 - 4,6	Amarillo verdoso
(F) acridina	Verde	5,3 - 6,4	Violeta
(F) umbeliferona	Incoloro	6,2 - 8,3	Azul intenso
(F) cumarina	Incoloro	9,2 - 10,5	Verde amarillo
(F) beta-metil umbeliferona	Índigo débil	6,9 - 7,1	Azul intenso

(F): Indicador fluorescente.

El color mostrado es sólo ilustrativo y puede no coincidir con el real.

www.vaxasoftware.com

Tabla 1

Se propone incorporar el indicador a un gel que actúe como soporte y a su vez aumente la sensibilidad del ojo humano para poder percibir el cambio de color.

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196

De esta manera el gel en contacto con piel normal adoptaría un color violeta y si el pH se torna más ácido se coloreará de amarillo.

El gel propuesto es “Carbopol 934P o 940”⁽⁷⁾:

Carbopol 940P 1 %
Agua purificada c.s.p. 100 ml
Trietanolamina ó NaOH 10 % c.s. pH = 7
Conservante c.s.

Los alumnos desearon desde un principio desarrollar un sensor capaz de medir esta anomalía, pero debido a que están cursando el segundo año de Bioingeniería, la formación académica con la que cuentan es escasa. Por ello se basaron en un estudio similar (desarrollado por el titular de la cátedra), donde se trataron heridas abiertas de pacientes con un gel que contenía antibióticos e indicadores ácido-base. El principio consistía en que cada vez que se consumía el antibiótico, variaba el pH y el gel cambiaba de color.

Cabe aclarar que cuando leyeron el capítulo “Química, Biomimética y Sensores” proyectaron su futuro. El entusiasmo generado fue tal que comenzaron a proyectar un sensor pero tuvieron que abortar la idea porque requería conocimientos aún no adquiridos. Pero lo importante de esto es que su entusiasmo es tal que pretenden, a medida que avancen en su formación desarrollar un dispositivo para este fin.

Referencias Bibliográficas

(0) **Negri M.; Bernik D. L.** – “Química y Civilización” – Capítulo 21 y 22: “Química, Biomimética y sensores. Parte I y II”

(1) <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002312-pdf.pdf>

(2) <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/CONSENSO-MELANOMA.pdf>

(3) <http://g-se.com/es/salud-y-fitness/blog/acido-lactico-el-enemigo-incomprendido-y-o-inexistente>

(4) <http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/download/485/426>

(5) <http://www.agenciasinc.es/Noticias/El-acido-lactico-sirve-como-combustible-para-los-tumores>

(6) **Reque J. S.** – “Incongruencias” en “Frecuencias de energía, la única medicina”; Editorial Cultiva Libros – 1^{ra} edición – 2013

(7) [http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4080-](http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4080-21dba52a929da8d93618ba5c8b06ea22ae9c2bab/main/files/Carbopol_y_Excipiente_Acofar_gel_carb_mero.pdf)

[21dba52a929da8d93618ba5c8b06ea22ae9c2bab/main/files/Carbopol_y_Excipiente_Acofar_gel_carb_mero.pdf](http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/4080-21dba52a929da8d93618ba5c8b06ea22ae9c2bab/main/files/Carbopol_y_Excipiente_Acofar_gel_carb_mero.pdf)

(8) http://www.csi.es/archivos_migracion_estructura/andalucia/modules/mod_sevilla/archivos/revistaense/n18/glandula.pdf

(9) http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342003000600010

Lehninger A. L. – “Principios De Bioquímica” – David L. Nelson; Michael M. Cox , Omega– 6^{ta} Edición – 2014

Horton H; – “Principios de Bioquímica” – Editorial Prentice Hall – 4^{ta} Edición – 2008

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196