



# **Dispositiu mèdic per combatre la falta de sacietat en pacients amb Síndrome de Prader-Willi**

---

Treball de Fi de Grau

Biologia Humana

Facultat de Ciències de Salut i de la Vida

**Autores:** Marta Figueras i Gal·la Garcia

**Tutora:** Elisabet Rosell

21 de Juny del 2019



**Universitat  
Pompeu Fabra**  
*Barcelona*

# ÍNDEX

ABSTRACT.....	1
INTRODUCCIÓ .....	3
1. La Síndrome de Prader-Willi.....	3
1.1. Manifestacions clíniques.....	4
1.2. Etiologia .....	9
1.3. Diagnòstic.....	9
1.4. Tractament.....	10
2. Enfoc tecnològic.....	11
DESENVOLUPAMENT DEL PRODUCTE .....	13
3. Definició de la necessitat .....	13
4. Hipòtesis .....	13
5. Objectiu.....	14
6. Solució: SatiaTech .....	14
6.1. Formes d'ús .....	18
7. Visió dels Stakeholders.....	19
8. Etapes del desenvolupament del producte.....	20
8.1. Resum executiu .....	20
DISCUSSIÓ.....	24
CONCLUSIONS .....	26
AGRAÏMENTS .....	26
Annex 1: Enquesta als membres de l'ACSPW (realitzada <i>on-line</i> amb <i>google forms</i> i físicament).....	31
Annex 2: Perfils professionals.....	33
Annex 3: Diagrama de Gantt.....	34
Annex 4: Estimació dels costos .....	35
Annex 5: Target Product Profile (TPP).....	36
Annex 6: Model de negoci Canvas .....	38
Annex 7: Pla de Riscs .....	39

## ABSTRACT


La Síndrome de Prader-Willi (SPW) és un trastorn poc freqüent causat per una falta d'expressió del cromosoma 15. Els afectats pateixen afectacions mentals, físiques i conductuals. Els resultats d'una enquesta realitzada als *stakeholders* indiquen que les afectacions que més afecten a la qualitat de vida després de les alteracions conductuals, són la falta de sacietat i la hiperfàgia. Actualment no existeix cap tractament farmacològic eficaç a llarg termini per a tractar aquest aspecte de la malaltia. Per aquesta raó neix SatiaTech, un dispositiu mèdic que té com a objectiu indicar quan els pacients estan saciats, de tal manera que sàpiguen quan han de parar de menjar evitant així, complicacions futures. La mesura de la sacietat es fa mitjançant la detecció de leptina, insulina, i glucosa en el líquid intersticial. SatiaTech utilitza la tecnologia de *Microneedles* (MN) com a mètode d'absorció, i un sistema d'elèctrodes per mesurar canvis en la impedància, proporcionals a la concentració de les molècules.

**Paraules clau:** Síndrome de Prader-Willi (SPW), *Microneedles* (MN), leptina, insulina, glucosa, impedància.

Jo, Elisabet Rosell i Vives, autoritzo la presentació d'aquest manuscrit com a "Treball fi de Grau" de les estudiants Marta Figueras i Gal·la Garcia per optar al Grau en Biologia Humana de la Universitat Pompeu Fabra.

Barcelona, 19 de juny de 2019

Signat:

A handwritten signature in black ink that reads "Elisabet Rosell". The signature is written in a cursive style and is underlined with a single horizontal line.

Elisabet Rosell i Vives

Departament de Ciències Experimentals i de la Salut

Universitat Pompeu Fabra

## INTRODUCCIÓ

### 1. La Síndrome de Prader-Willi

La síndrome de Prader-Willi (SPW) és un trastorn genètic poc freqüent i complex que afecta al desenvolupament neuronal. Aquestes alteracions donen lloc a una discapacitat intel·lectual, així com a una hiperfàgia i obesitat mòrbida entre d'altres, provocant aquestes dues últimes afectacions una disminució en l'expectativa de vida, sent aquesta d'entre 20 i 30 anys (1, 2, 3). La prevalença d'aquest trastorn és aproximadament d'un cas entre 10.000 – 30.000 nounats (3). Els afectats mostren múltiples anomalies neuropsicològiques, endocrinològiques, físiques i conductuals, el que porta a dificultats de la vida quotidiana tant del pacient com de la gent que l'envolta (4). La SPW està causada per una falta d'expressió dels gens de la regió 15q11.2-13 del cromosoma patern número 15, la qual inclou tant la regió de SPW com la de síndrome d'Angelman (SA) (5, 6). Les manifestacions clíniques d'aquesta síndrome es poden confondre amb les de l'X Fràgil i la SA entre d'altres, i són difícils de detectar en recent nascuts (6).

La taxa de mortalitat anual dels pacients amb SPW és aproximadament del 1 – 4% (3, 7). Aquesta mortalitat més elevada, comparada amb la de la població normal, sol ser deguda a complicacions de la hiperfàgia, l'obesitat i les seves comorbiditats (alteracions respiratòries i processos cardiovasculars) (3), les quals representen més del 50% de les causes de mort en la SPW [Figura 1]. D'aquest percentatge, el 10% són degudes al comportament relacionat amb la ingesta, ja que es poden donar perforacions gastrointestinals, asfíxia provocada pel consum ràpid d'aliments i dificultats al empassar degudes a la hipotonia (3, 6). És per aquesta raó que el diagnòstic precoç i la prevenció del sobrepès és un factor molt important per prevenir les causes de mortalitat més prevalents en els individus amb SPW (4, 8, 9).

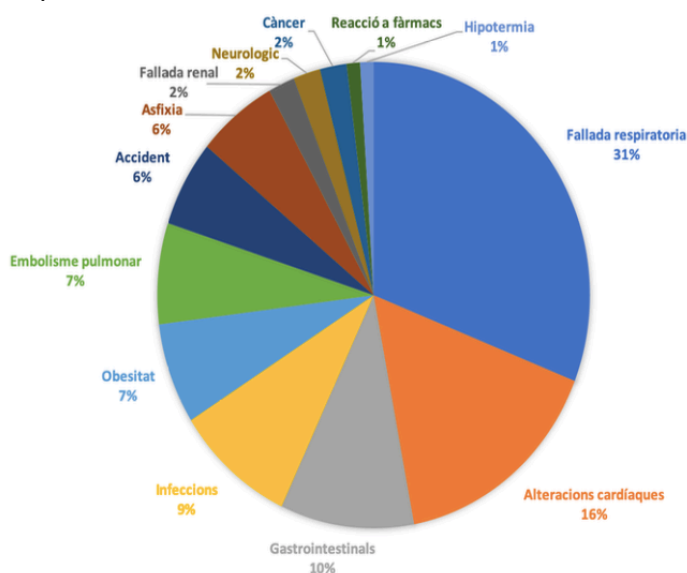


Figura 1: Causes de mort en la SPW.

## **1.1. Manifestacions clíniques**

La SPW es pot dividir en dos etapes clíniques durant el desenvolupament del pacient: La primera etapa es dona en la fase neonatal i la infantesa precoç, i es caracteritza per un retard en les fases del desenvolupament, una menor massa muscular i una hipotonia severa que va associada a dificultats de succió i d'ingerir correctament (9).

Posteriorment, en la infància tardana (a partir dels 8 anys), es dona la hiperfàgia, que consisteix en una ingesta excessiva i una obsessió pel menjar que sol anar lligada al desenvolupament d'obesitat mòrbida, a no ser que es segueixi un control estricte de la dieta (9, 10). Les habilitats motores i el desenvolupament del llenguatge són retardats i acostumen a tenir un cert grau d'incapacitat cognitiva. El comportament també és distintiu, ja que són molt tossuts, compulsius, obsessius i acostumen a ser manipuladors (6). L'hipogonadisme es presenta tant en homes com en dones i es manifesta com a hipoplàsia, maduració gonadal incompleta i en molts casos, infertilitat (11). És comú que tinguin una baixa estatura, donat que hi ha una insuficiència de l'hormona del creixement (GH), amb mans i peus petits. A més, sovint presenten trets facials característics com ara front petit, ulls en forma d'ametlla, llavi superior prim, angles de la boca baixats amb saliva abundant, micrognàtia (mandíbula petita) i estrabisme (4, 6). Presenten escoliosi i tenen una major incidència de trastorns del son i de diabetis mellitus (DM) tipus II, especialment en els que pateixen obesitat (6).

### **1.1.1. Hiperfàgia, falta de sacietat i obesitat**

La hiperfàgia i la falta de sacietat son un dels símptomes que més afecten a la qualitat de vida dels pacients, segons l'enquesta realitzada [Annex 1] [Figura 12 i 13], raó per la qual és important fer èmfasis en aquest aspecte.

Actualment s'han descrit 7 fases nutricionals diferents en els pacients amb SPW [Taula 1], contrastant la classificació clàssica d'únicament dos fases: una en la primera infància en la que es donen problemes d'alimentació i falta de creixement, i una posterior on apareix la hiperfàgia, portant al desenvolupament d'obesitat (12).

Es creu que la hiperfàgia present en la fase 3 és causada per una anormalitat de l'hipotàlem que genera falta de sacietat. A més, en la majoria de casos, el buidatge gàstric es retarda i el llinard de vòmit és molt alt i per tant, poc freqüent. Tot aquest conjunt de factors, donen lloc a l'obesitat. Per altra banda, hi ha una disminució de l'exigència calòrica total, deguda a una disminució del gast d'energia en estat de repòs, fet que resulta de la disminució tant de l'activitat corporal com de la massa magre (principalment múscul) (6).

L'obesitat en la SPW és un model diferent al de l'obesitat exògena, ja que en ambdós sexes és principalment central, és a dir, la grassa es deposita sobretot a l'abdomen, al glutis i a les cuixes (13, 14).

<b>Fases nutricionals</b>	<b>Edat</b>	<b>Característiques clíniques</b>
FASE 0	Prenatal	Disminució dels moviments fetals i del creixement.
FASE 1a	0 – 9 mesos	Hipotonia amb dificultat per alimentar-se, reducció de la gana.
FASE 1b	9 – 25 mesos	Augment de la gana i l'alimentació. Creixement apropiat.
FASE 2a	2,1 – 4,5 anys	Augment del pes sense haver un augment de la gana.
FASE 2b	4,5 – 8 anys	Augment de l'interès pel menjar i de la gana. No es sent ple mai.
FASE 3	8 anys – edat adulta	Hiperfàgia i falta de sacietat.
FASE 4	Edat adulta (no a tots)	Pèrdua de l'interès pel menjar. Sacietat.

**Taula 1: Les 7 fases nutricionals en pacients amb SPW.** Aquestes fases són iguals en tots els subtipus genètics (6).

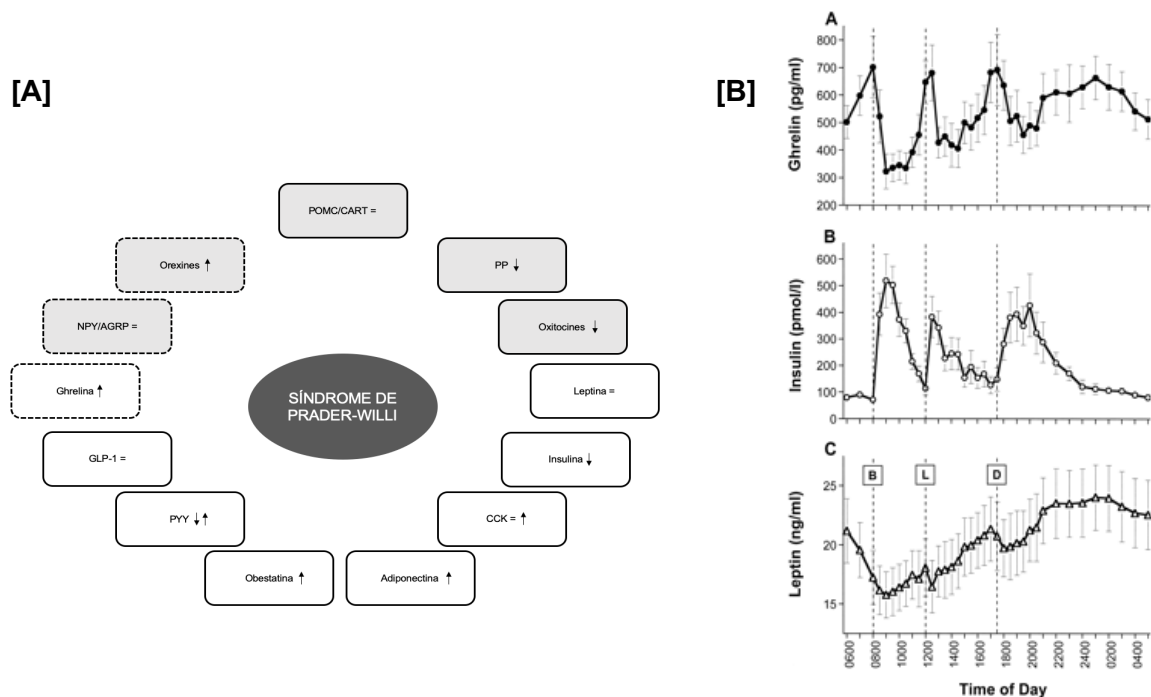
L'obesitat i les seves complicacions són les principals causes de morbiditat i mortalitat. Aquesta pot portar a complicacions com ara problemes cardiopulmonars, DMII, hipertensió, tromboflebitis i apnea del son entre d'altres, afectant així l'esperança de vida dels afectats amb SPW, com s'ha mencionat anteriorment (3).

Per altre banda, els individus amb SPW, en comparació amb els controls obesos i sans, tenen una ingesta més constant i quan acaben, tornen a tenir gana. És per això que es creu que el problema de l'obesitat no és tant la hiperfàgia sinó la falta de sacietat (15).

### **La sacietat**

La sacietat està regulada tant a nivell central com perifèric per diverses hormones i neuropèptids. Aquestes molècules es classifiquen segons el seu efecte, ja que poden tant inhibir com estimular la gana, sent anorexigèniques o orexigeniques respectivament. En el grup de les orexigeniques trobem la ghrelina, el neuropèptid Y (NPY), les orexines i el *agouti related peptide* (AGRP), mentre que les anorexigèniques inclouen la insulina, leptina, colecitocinina (CCK), pèptid YY (PYY), obestatina, pèptid similar al glucagó tipus 1 (GLP-1), adiponectina, polipèptid pancreàtic (PP), proopiomelanocortina (POMC), el *cocaine-and amphetamine-regulated transcript* (CART) i l'alfa-melanotropina ( $\alpha$ MSH). S'ha demostrat que tant la secreció, com la funció d'algunes d'aquestes molècules està alterada en els individus amb SPW [Figura 2A]. Les hormones que tenen un paper més rellevant en la regulació de la ingesta i en la sacietat són la insulina, la leptina i la ghrelina, les quals varien en concentració

segons les variacions en les reserves energètiques que es donen al llarg del dia [Figura 2B] (13).



**Figura 2: Concentració de les diferents hormones i neuropèptids implicats en la regulació de la ingesta i en la inducció de la sacieta. A:** Nivells circulants d'hormones i neuropèptids orexigènics i anorexigènics en la SPW en comparació amb la població sana. **B:** Concentració mitjana en el plasma de ghrelina (a), insulina (b) i leptina (c) en un període de 24 hores on hi ha una ingesta a l'esmorzar (B), dinar (L) i sopar (D). Figura extreta de Cummings DE et al, 2001 (16).

## Ghrelina

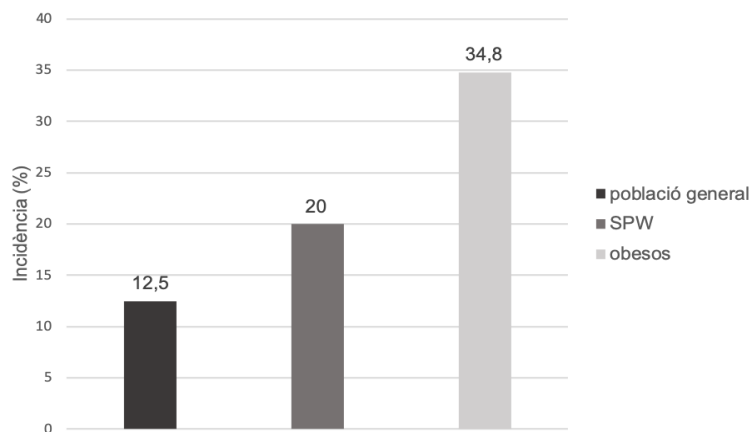
La ghrelina és un pèptid secretat a nivell gàstric, que té com a funció augmentar la sensació de gana a través del SNC. La seva alliberació està implicada en la regulació del metabolisme de la glucosa, en l'estimulació de la lipogènesis al teixit adipós i en la inhibició de l'oxidació de lípids (17).

En condicions normals, la concentració de ghrelina circulant augmenta en dejuni i es redueix després d'una ingesta, ja que és una hormona dependent de l'índex de massa corporal i de la ingesta d'aliments (13). En diversos estudis s'ha vist que els nivells de ghrelina són més elevats en persones amb SPW, tant abans com després de menjar (18, 19). Per contra, es coneix que en obesos sense la síndrome tenen nivells de ghrelina disminuïts (20). Segons un altre estudi, la hiperghrelinemia observada en els individus amb SPW té lloc molt abans del desenvolupament d'obesitat i l'augment de la gana (21, 14). Tot i així, s'ha vist que el tractament farmacològic de reducció d'aquesta hiperghrelinemia, no té cap efecte en el pes, la gana, ni en el comportament davant el menjar en individus amb hiperfàgia. Aquest fet suggereix que l'augment de la ghrelina no explica la hiperfàgia present en la SPW (17, 22).

## Insulina

La insulina és secretada pel pàncrees quan augmenta la glucèmia (13) i actua en el SNC disminuint la sensació de gana (17). En la SPW s'ha vist que hi ha un cert grau de hipoinsulinèmia en relació amb el grau d'adipositat (13, 14). Degut a que l'obesitat és un estat diabetogènic, no està clar si els canvis en els nivells d'insulina son una conseqüència de l'obesitat o si la capacitat secretora de la insulina dels pacients amb SPW és anormal (17). Tot i així, es coneix com un dels mecanismes que pot estar involucrat en la falta de sacietat en la SPW (13, 14, 17).

Cal destacar que els obesos amb SPW tenen una major disposició de grassa en el teixit subcutani que en el visceral, a diferència dels obesos que no pateixen la síndrome, fet que pot explicar la relativa sensibilitat a la insulina que presenten els pacients. Per aquest motiu, els individus amb SPW tenen menor probabilitat de desenvolupar DMII que els obesos sense la síndrome, però per contra, tenen una incidència major que la població general (no obesa) [Figura 3] (13, 14).



**Figura 3: Incidència de la DM tipus II a la població general, en els obesos i en el SPW. 4,8%-18,7% població general, 20% SPW (17), 34,8% obesos no SPW.**

## Leptina

La leptina és una hormona secretada pel teixit adipós, principalment pel subcutani, que té com a funció inhibir la ingesta a llarg termini. Aquesta és alliberada al torrent sanguini i actua a nivell central, a l'hipotàlem (13, 14, 17). La leptina augmenta la taxa metabòlica, l'activitat física i la temperatura corporal, i estimula l'eix hipotàlem-gonadal. El funcionament d'aquesta hormona es basa en un mecanisme de feedback per tal de mantenir els dipòsits de grassa corporal i es correlaciona positivament amb l'IMC i la massa grassa (18). Per últim, cal destacar que els valors de leptina en persones amb SPW són normals quan s'ajusten per l'adipositat total i subcutània (13, 14).



## Regulació a nivell del Sistema Nerviós Central (SNC)

El nucli arquejat de l'hipotàlem és la regió del SNC que està implicada en la regulació de la ingesta. Aquest nucli integra senyals tant de la perifèria com del tronc encefàlic i està format per neurones productores de NPY i AGRP, les qual estimulen la ingesta, i neurones productores de POMC i CART, involucrades en la sacietat. Les hormones orexigèniques com la ghrelina, CCK i PYY estimulen les neurones NPY/AGRP. Per altre banda, la insulina i la leptina, hormones anorexigèniques, inhibeixen les neurones NPY/AGRP i estimulen les POMC/CART (14).

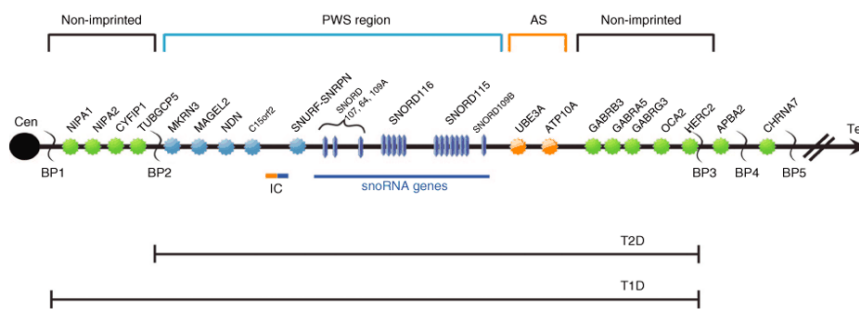
Sabent això, es proposa un model que podria explicar el comportament alimentari, tenint en compte el genotip dels individus amb SPW i les seves vies d'alimentació perifèrica i hipotalàmica (23). Com ja s'ha mencionat, no hi ha dèficit de leptina en els individus amb SPW i la isoforma llarga i totalment funcional del receptor de leptina (OBRb) està present en els limfòcits dels individus amb SPW. No obstant això, no s'ha vist expressió de l'OBRb a l'hipotàlem d'aquests subjectes. Pel que fa a la ghrelina, es creu que el fet que els seus nivells siguin molt més elevats en individus amb SPW es deu a una anormal innervació vagal parasimpàtica de l'estómac, el que resulta de les anomalies presents en l'hipotàlem i el tronc encefàlic. A més, s'ha suggerit que la crònica sobreestimulació del receptor *GH-secretagogue* (GHS-R, també receptor de la ghrelina) que causa l'augment de ghrelina, porta a una disminució de la secreció de GH. D'altre banda, l'anomalia de l'hipotàlem també afecta a la secreció post-prandial de PP, ja que està altament reduït en subjectes amb SPW (24, 25). En varis estudis s'ha vist que en individus amb SPW hi ha una disminució de les neurones alliberadores d'oxitocina, així com un descens del volum del nucli paraventricular (NPV) de l'hipotàlem, on es troben aquestes neurones (23). La deficiència central de l'oxitocina pot ser rellevant en l'explicació del comportament de la gana (hiperfàgia), així com dels comportaments d'ansietat i de subjecció. Donat que el gen de l'oxitocina es localitza al cromosoma 20, actualment encara no s'ha establert cap vincle directe o indirecte entre un gen situat a la regió de SPW i les vies d'alimentació de l'hipotàlem (23). Per últim, en la SPW s'han descrit valors plasmàtics elevats d'àcid gammaaminobutíric A (GABA-A), en comparació amb individus control, i s'ha observat una gran concentració del seu receptor a l'hipotàlem anterior i mig. Els gens que codifiquen per les subunitats beta-3, alfa-5 i gamma-3 del receptor GABA-A es localitzen al braç llarg del cromosoma 15, el qual normalment està deletat o no s'expressa en la SPW. Per tant, és lògic pensar que aquests individus poden tenir una alteració en els receptors GABA-A hipotalàmics, donant un augment dels nivells de GABA i una falta de sacietat (13, 14, 25). Per tant, es considera que totes aquestes petites alteracions són les responsables de la hiperfàgia i la falta de sacietat,

juntament amb les alteracions a nivell perifèric (13, 14, 17). Tot i així, cal destacar que els nivells de neurones NPY/AGRP i POMC/CART es troben en concentracions normals (23).

## 1.2. Etiologia

La SPW s'associa a una falta d'expressió de diversos gens del cromosoma 15 heretat per part paterna. Aquesta regió conté gens que normalment estan improntats, el que significa que s'expressen de manera diferent depenent de si s'hereta el cromosoma matern o patern. En condicions normals, els gens del cromosoma 15 heretat per part materna estan silenciats degut a la hipermetilació de les regions promotores. Per tant, només el cromosoma patern podrà expressar els productes d'aquests gens (6).

El fragment involucrat està localitzat en una regió genòmica de 5-6 Mb al braç proximal del cromosoma 15 (15q11.2-q13) [Figura 4]. Aquest conté la regió de SPW, la qual es troba improntada. Una absència d'aquesta regió del cromosoma patern 15 és el que causa la síndrome. Existeixen quatre mecanismes pels quals l'individu pot acabar amb còpies no funcionals dels gens de la regió 15q11.2-q13: microdeleció (subtipus més comú), disomia uniparental (DUP), defectes de l'impronta i translocació robertsoniana (6).

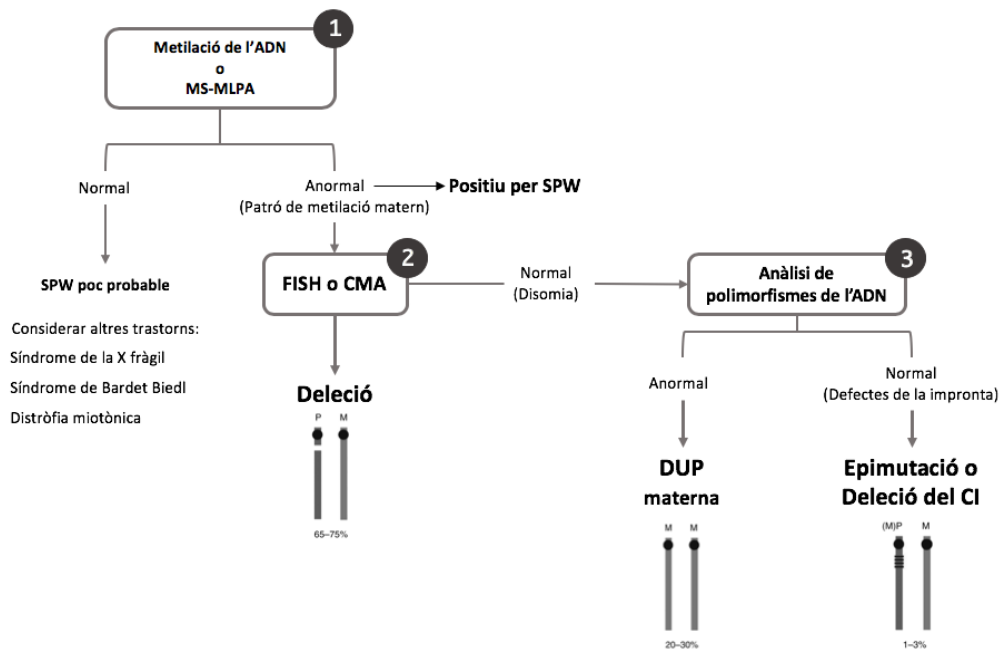


**Figura 4: Resum del mapa genètic i d'expressió de la regió cromosòmica 15q11.2-q13.**

BP: *Breakpoint*; T1/2D: Deleció tipus 1 i 2; IC: Centre d'impronta. Figura extreta de Cassidy SB et al, 2011 (6).

## 1.3. Diagnòstic

Per diagnosticar la SPW es segueixen uns criteris clínics (*consensus diagnostic criteria* (6)) que suggereixen una possible afectació. Quan es té aquesta sospita clínica, es procedeix a realitzar un diagnòstic genètic, el qual segueix un diagrama de flux amb les proves genètiques recomanades [Figura 5] (6, 26).



**Figura 5: Diagrama de flux per diagnosticar la SPW i el subtipus genètic corresponent.** MS-MLPA: Methylation-specific multiplex-ligation probe amplification; CMA: chromosomal microarray; FISH: fluorescence in situ hybridization; DUP: disomia uniparental; CI: centre de impronta.

#### 1.4. Tractament

Les manifestacions de la SPW varien segons l'edat de l'individu i el seu tractament ha d'incloure tant el tractament de les conseqüències de la síndrome com la *anticipatory guidance*<sup>1</sup> (6). És essencial un diagnòstic precoç per tal d'intervenir el més aviat possible ja que com abans es comença el tractament més grans són els beneficis. A més, el tractament de la SPW es fonamenta amb la gestió per part d'un equip multidisciplinari format per nutricionistes, fisioterapeutes, metges endocrins i genetistes, entre d'altres (23). Per tant, aquests dos fets redueixen el temps hospitalari i impedeixen l'obesitat precoç (27).

Es segueixen diferents tractaments, teràpies i mesures per tal de millorar la simptomatologia [Taula 2], malgrat algunes, tot i aportar grans beneficis, poden empitjorar altres símptomes. Un exemple és la teràpia de substitució de la GH, ja que al administrar-se precoçment altera de forma beneficiosa i significativa la història natural de la síndrome (28), però a la vegada, pot elevar els nivells d'insulina durant el dejú i disminuir l'eliminació de glucosa. Tot i així, sembla que no afecta a la intolerància de la glucosa ni al desenvolupament de la DM si es manté un control de la dieta (24).

<sup>1</sup> L'*anticipatory guidance* proporciona una orientació anticipada per ajudar els pares o tutors a entendre el creixement i el desenvolupament previst dels seus fills. És a dir, es defineix com un assessorament proactiu que aborda els canvis físics, emocionals, psicològics i de desenvolupament significatius que es produiran en els pacients i inclou informació sobre els beneficis d'estils de vida i de pràctiques saludables que promouen la prevenció de símptomes.

Simptomatologia	Tractament
Discapacitats del desenvolupament	Educació especial
Hipotonia	Teràpies físiques
Obesitat	Dieta equilibrada i baixa en calories + exercici
Hipogonadisme	Administració de testosterona o gonadotropina
Dèficit de GH	Teràpia de substitució de GH

Taula 2: Taula resum dels tractaments per a la simptomatologia de la SPW.

## 2. Enfoc tecnològic

Des de fa anys s'ha estat estudiant la detecció d'hormones i biomarcadors com la glucosa en sang i en líquid intersticial, utilitzant tècniques novedoses que permeten la mesura *in vivo*. Tanmateix, s'ha desenvolupat la tecnologia de *Lab-on-a-Chip* (LOC) que consisteix en un dispositiu de mil·límetres o centímetres quadrats que comprèn diferents passos analítics. Fa servir la tecnologia dels microfluids, la qual permet manejar volums molt petits, juntament amb processos analítics en miniatura que permeten una gran mobilitat i eficiència. Per tant, redueixen el consum de reactius, de mostra i el temps d'anàlisi, de manera que poden ser utilitzats en el diagnòstic clínic o com a *point of care* (POC) (29).

Els LOC utilitzen diferents mètodes de detecció i tipus de plataforma de microfluids, les quals poden ser: *Lateral flow test*, *Linear-acutated devices*, *Pressure-driven laminar flow*, *Microfluidic large-scale integration*, *Segmented flow microfluidics*, *Centrifugal microfluidics*, *Electrokinetics*, *Electrowetting* i *Surface acoustic waves*. En funció de les característiques del mètode de detecció i el que es vol aconseguir s'utilitzarà una plataforma o una altre. Per altre banda, els diferents mètodes de detecció es basen en 4 principis (29):

1. **Detecció òptica:** inclou absorbància, fluorescència i quimioluminescència. El *Hardware* que utilitza té un cost elevat i una sensibilitat baixa.
2. **Detecció electroquímica:** es divideix en amperomètrica, potenciometrica i impedimètrica. El més utilitzat és l'amperometria, el qual consisteix en generar corrent proporcional a la concentració de l'analit detectat. La detecció potenciomètrica consisteix en detectar la diferència de potencial entre dos elèctrodes de referencia separats per una membrana permeable selectiva. Per últim, el mètode impedimetric

es basa en biosensors que mesuren canvis en la impedància causats per canvis en la resistència del sensor.

3. **Detecció magnètica:** es pot fer servir per concentrar i localitzar els analits, podent així marcar-los sense necessitat de fluorescència.
4. **Detecció de masses sensible:** es basa en el reconeixement de les molècules en funció de la seva massa. És a dir, el detector emet una resposta proporcional a la massa de la molècula o del material.

La forma més comuna d'utilitzar el dispositiu LOC és injectant la mostra, prèviament extreta del pacient, a la plataforma de microfluids, on tindrà lloc la detecció. Tot i així, actualment s'estan estudiant nous mètodes de detecció que permeten analitzar la mostra sobre el mateix pacient, amb un dispositiu adherit a la pell (29). Un exemple és la Monitorització Continua de Glucosa (MCG), la qual consisteix en la quantificació de glucosa en sang o en líquid intersticial. La MCG es basa en la tecnologia de biosensors enzimàtics que arriben fins la sang o el líquid intersticial i generen una reacció redox amb la glucosa mitjançant l'enzim *Glucosa Oxidasa*, donant lloc a l'alliberació d'electrons. A partir de la corrent elèctrica generada, s'obté la concentració de glucosa ja que és proporcional a aquesta (30).

Per altre banda, hi ha molta recerca sobre la tecnologia de les *Microneedles* (MN) com a utensili per a recollir líquid intersticial, creant una via d'escala micromètrica que permet el seu pas a través de la pell. Consisteix en la distribució de fins a centenars de MN en pegats que recol·lecten el líquid intersticial per fer la detecció en el mateix dispositiu, a diferència del sistema de la glucosa que fa la mesura directament a la matriu. Tot i així, el transport del líquid intersticial és un pas limitant en la seva obtenció, pel que s'han estudiat diferents maneres de captar-lo: difusió, acció capil·lar, osmosis i succió; ordenades segons la quantitat de líquid que poden obtenir. Pel que fa a la recollida de líquid intersticial mitjançant difusió, s'ha vist que amb un pegat de 100 MN d'alcohol polivinílic (PVA), s'obtenen 0,003  $\mu\text{L}$  per MN en 12 hores. En canvi, la difusió per micro-porus creats per una punció i posterior retirada de MN de metall és capaç de recollir fins a 0,0039  $\mu\text{L}$  per micro-porus en tan sols 20 minuts. En segon lloc, el mecanisme de recollida de líquid intersticial per acció de capil·lars consisteix en fer passar el flux d'una xarxa de capil·lars per un micro-porus o bé fer passar un sol capil·lar per una MN buida. La col·lecta de líquid intersticial és major en el segon cas, sent de 0,03  $\mu\text{L}$  per MN en 20 minuts. El tercer mecanisme es basa en la utilització de la força motriu osmòtica que fa fluir el líquid intersticial de la pell fins als micro-porus creats per les MN. Per generar el gradient de pressió osmòtica, s'omplen els micro-porus amb una solució de força iònica elevada, com ara de maltosa o de  $\text{MgCl}_2$ , el qual té una major velocitat de difusió. S'ha vist que un pegat de 10 MN amb una solució de  $\text{MgCl}_2$ , és capaç de captar 0,03  $\mu\text{L}$  per micro-

porus en 20 minuts. Per últim, la tècnica de succió consisteix en generar una diferència de pressió entre la dermis i la superfície de la pell. En un primer experiment s'ha vist que es recullen 0,0064 µL de líquid intersticial per micro-porus en 20 minuts, aplicant una pressió negativa de -85kPa. Posteriorment, es realitza un segon experiment on es corba i s'estira la superfície de la pell, obtenint així una quantitat major de líquid (0,30-0,47 µL i 0,84-0,60 µL per micro-porus en 20 minuts, respectivament). Aparentment aquesta tècnica seria la òptima ja que és la que més líquid intersticial obté, però això només passa quan la superfície de la pell està corbada o estirada, o bé quan s'aplica el buit amb una bomba de pressió (31). Per tant, el millor sistema per utilitzar en un pegat és el de diferència de pressió osmòtica, ja que no es necessita cap font d'energia.

Recentment s'estan estudiant dispositius que combinen la tecnologia de les MN amb LOC amb l'objectiu de poder extreure la matriu i fer la detecció *in vivo*. Alguns ja s'han provat per a la detecció de biomarcadors cardíacs (32), entre d'altres.

## **DESENVOLUPAMENT DEL PRODUCTE**

### **3. Definició de la necessitat**

Tal i com s'ha comentat a la introducció, l'obesitat, la hiperfàgia, la falta de sacietat i les seves complicacions són el problema de salut més significatiu en la SPW i la principal causa de mort [Figura 1] (3). Així ho corroboren els resultats obtinguts de l'enquesta realitzada a pares, mares i tutors de persones amb SPW, ja que consideren que els símptomes que més afecten tant a la qualitat de vida del propi pacient com a la del cuidador, són la hiperfàgia i la falta de sacietat, juntament amb les alteracions conductuals i la hipotonia [Figura 12].

### **4. Hipòtesis**

- Els pacients amb SPW presenten una falta de sacietat deguda a anomalies de l'hipotàlem que porten a la mala secreció o rebuda d'algunes hormones relacionades amb la ingesta. Tot i així, els nivells de leptina són normals i els d'insulina es veuen disminuïts en pacients obesos respecte a obesos sense SPW.
- Els nivells d'insulina, leptina i glucosa es troben presents en el líquid intersticial subcutani i de la pell (33, 34, 35). Totes tres es poden detectar mitjançant reaccions antígen-anticòs (Ag-Ac).
- El coneixement dels nivells fisiològics òptims que determinen la sacietat, poden ajudar a la regulació de la ingesta, evitant així el desenvolupament d'obesitat en els pacients amb SPW.

## 5. Objectiu

**L'objectiu principal és millorar la qualitat de vida dels pacients amb SPW.**

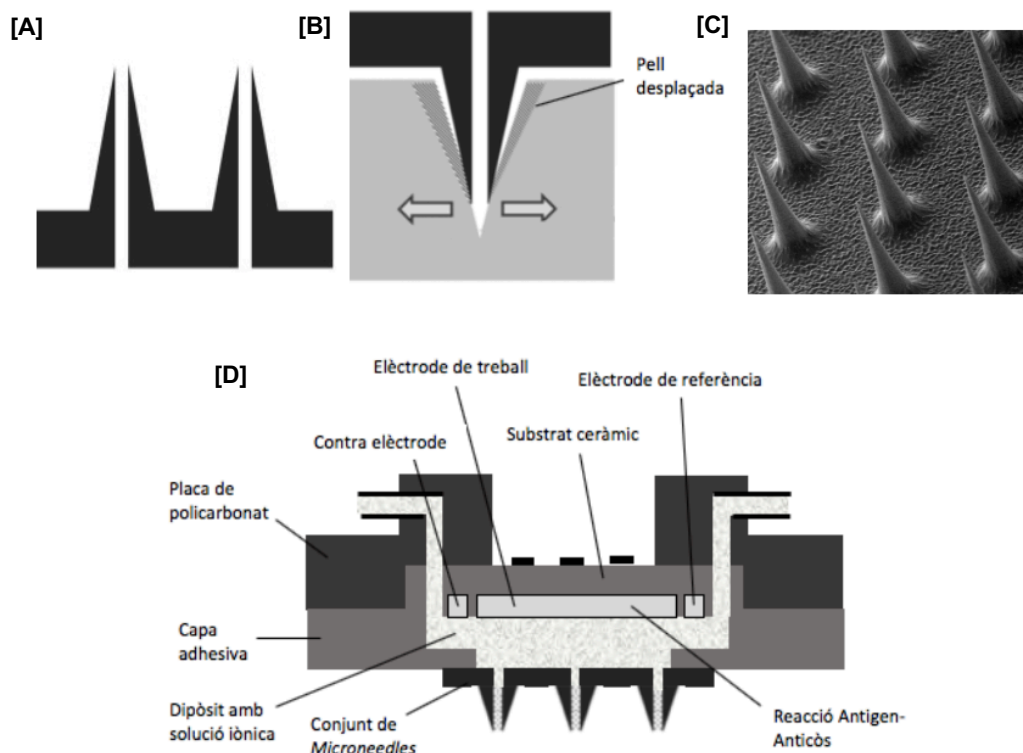
Per fer-ho, es planteja el desenvolupament d'un dispositiu capaç de mesurar les concentracions en líquid intersticial de leptina, insulina i glucosa, ja que són les principals molècules involucrades en la sacietat. A més, aquest dispositiu emetrà un senyal sonor quan els nivells hormonals indiquin que s'ha de parar de menjar i quan el pacient es trobi hipoglicèmic.

## 6. Solució: SatiaTech

SatiaTech és un dispositiu mèdic, que es crea amb la intenció de solventar el problema de falta de sacietat combinada amb hiperfàgia que es presenta en pacients amb SPW. L'objectiu és que els pacients puguin saber quan estan saciats, és a dir, quan han ingerit els nutrients necessaris per cobrir la seva despesa energètica. La finalitat d'aquesta mesura és frenar el consum excessiu d'aliments per tal d'evitar l'obesitat i altres problemes associats a la ingesta com les perforacions gastrointestinals.

El dispositiu mesura els nivells de leptina (hormona de sacietat a llarg termini), d'insulina, (hormona de la sacietat a curt termini) i de glucosa. Aquestes tres molècules estan presents tant a la sang com al líquid intersticial (33, 34, 35). Tot i així, la mesura es fa a partir d'una mostra de líquid intersticial ja que a diferència de la sang, no té factors de coagulació i l'obtenció és menys invasiva (31, 36). Cal destacar que la detecció és possible ja que encara que el senyal d'aquestes hormones no sigui processat a nivell central i per tant no generi cap resposta, els nivells d'alliberació de les mateixes són normals (13, 14, 17).

SatiaTech consisteix en un pegat transdèrmic de policarbonat que conté una matriu de 300 MN de silici cònic, buits per dins i d'una longitud de 600  $\mu\text{m}$  [Figura 8A i 8C] [Taula 3], penetrant així les capes superiors de la pell, desplaçant-la cap als costats [Figura 8B] i creant uns micro-porus per on s'absorbirà el líquid intersticial mitjançant la difusió osmòtica. Per a que succeeixi l'absorció és necessari un petit dipòsit situat a sobre de les MN, que conté una solució de  $\text{MgCl}_2$ , la qual genera un gradient de pressions i permet elevar la velocitat de difusió, capaç de captar 0,015  $\mu\text{L}$  per MN en 10 minuts (31, 36). El líquid intersticial que es recol·lecta s'emmagatzema en un dipòsit d'una plataforma de microfluids, situada a sobre del dipòsit de  $\text{MgCl}_2$ . La sortida del líquid està regulada per una barrera hidrofòbica, que permet el pas quan el dipòsit està ple [Figura 8D].



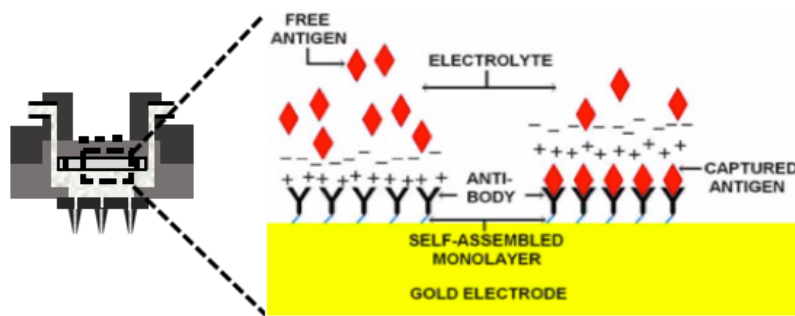
**Figura 8: Representació esquemàtica de les MN que utilitza SatiaTech. A:** MN de silici còniques. **B:** Aquesta forma cònica permetrà que el material de la pell es desplaci cap als costats quan la MN penetra en aquesta i farà possible que la seva llum romanguí oberta. **C:** MN de silici cònic. Figures extretes de Chua B et al, 2013 (37). **D:** Esquema del prototip del pegat. Figura d'elaboració pròpia.

<b>Característiques</b>	<b>Microneedles de silici cònic</b>
Llargada <i>microneedle</i>	600 $\mu\text{m}$
Separació entre <i>microneedles</i>	450 $\mu\text{m}$
Mida lumen	50 $\mu\text{m}$ x 50 $\mu\text{m}$
Amplada de la base del <i>microneedle</i>	150 $\mu\text{m}$ x 150 $\mu\text{m}$
Angle amb la vertical	10 graus
Número de <i>microneedles</i>	300
Mida de l' <i>array</i> chip de <i>microneedles</i>	10 mm x 10 mm

**Taula 3: Taula resum de les característiques geomètriques de les MN de silici en forma cònica.**



El líquid s'allibera i arriba a la zona de detecció que consisteix en tres elèctrodes seregrafiats sobre un substrat ceràmic: l'elèctrode de treball de platí, l'elèctrode de referència de clorur de plata/plata (AgCl/Ag) i el contra elèctrode de plata/clorur de plata (Ag/AgCl). La superfície de l'elèctrode de treball està coberta per una capa de polímer conductor, on els anticossos policlonals específics per a la leptina, insulina i glucosa es troben immobilitzats. Quan l'antigen s'uneix a l'anticòs produeix un canvi en la resistència o la capacitat de l'elèctrode. Més concretament, el que succeeix és que al produir-se la unió es crea una capa aïllant que provoca un augment de la impedància proporcional a la concentració d'antigen unit, permetent així la quantificació de la concentració d'antigen [Figura 9]. Aquest canvi produeix l'alliberació de corrent, la qual mitjançant un transductor arriba a un dispositiu electrònic que ha de tenir instal·lada l'aplicació de SatiaTech [Figura 10], on es durà a terme la calibració i quantificació gràcies a algorimes. Per tant, es fa una detecció electroquímica impedimètrica, la qual necessita de la presència d'un micro-potenciostat amb la finalitat de que sigui possible generar corrent.



**Figura 9: Esquema de la captació de l'antigen pels anticossos prèviament immobilitzats en l'elèctrode de treball.** Aquesta unió crea una capa aïllant. Figura modificada i extreta de Tweedie M et al, 2006 (32).

Les mesures es duen a terme cada 10 minuts o sota demanda, podent així definir la tendència que segueixen els nivells hormonals i la glucosa. Les mesures seran additives ja que la unió Ag-Ac és molt forta i no és possible desfer-la un cop s'han unit específicament. Quan els anticossos estiguin saturats, el transductor emetrà un senyal al dispositiu electrònic i aquest enviarà una notificació que indica que s'ha de canviar el pegat.

La insulina, s'allibera quan hi ha un augment de la glucosa en sang i també després de cada ingesta. Els seus nivells augmenten entre 3 i 7 vegades respecte els basals, després d'entre 30 i 60 minuts. Per altre banda, la leptina està implicada en la sacietat a llarg termini, pel que els seus nivells disminueixen fins a un 8-9% just al començar la ingesta i després augmenten progressivament (16). Per últim, la glucosa augmenta després de la ingesta en funció del tipus d'aliment. Es considera que hi ha hiperglucèmia quan els nivells són superiors a 180mg/dL, i hipoglucèmia quan baixen dels 70mg/dL (35). Diferents estudis s'han basat en els canvis de nivell de glucosa que es donen durant el dia per tal de desenvolupar dispositius útils per a tractar la DM. Els nivells basals de la insulina, leptina i glucosa en sang [Taula 4] s'han de calibrar en funció de l'edat, el sexe, el IMC i el fet de si pateixen DM (38,39). A més, cal tenir

en compte que les mesures dels nivells es fan al líquid intersticial, on la correlació no és del 100% amb els nivells sanguinis. En varis estudis es demostra com no hi ha diferència significatives entre les concentracions de glucosa intersticial de la dermis i plasmàtica (35, 36, 40). Així com també s'ha demostrat la presència de leptina en estructures cutànies com l'epidermis, els fol·licles pilosos i el líquid intersticial, amb una correspondència amb els nivells plasmàtics del 90% (33). Per últim, tot i que també s'han determinat les concentracions de insulina en el líquid intersticial subcutani (34) i de la pell (41), la correspondència amb els nivells plasmàtics és força baixa ja que només és d'un 21% (34).

Concentració basal	Nenes	Nens
<b>Leptina (µg/L)</b>	5,47 (pre-pubertat) 7,1-8,11 (pubertat)	4,38 (pre-pubertat) 4,06-2,71 (pubertat)
<b>Insulina (µU/mL)</b>	7,6	6,3
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	77,4	79,2

**Taula 4: Concentracions basals d'insulina, leptina i glucosa.** Valors d'insulina i glucosa extrets de Shea S et al, 2003 (42) 100U/mL = 3,64mg/mL. Valors de leptina extrets de Garcia-Mayor RV et al, 1997 (43).

Per tant, el senyal que indica sacietat s'emetrà quan la leptina comença a disminuir i la insulina a augmentar respecte les concentracions basals. El senyal de hipoglucèmia es donarà quan hi hagi una disminució de 2,25 mg/dl/min respecte els nivells basals (44). Tot i això, els nivells concrets es definiran a l'etapa 3 del projecte, durant l'assaig clínic.

Amb aquestes mesures, l'aplicació [Figura 10] serà capaç de donar tres tipus d'informació:

1. Moment en el que s'ha de parar de menjar, determinat a partir de la mesura de l'alliberació d'insulina i de leptina. S'emetrà un senyal sonor i una notificació al dispositiu electrònic al que vagi associat el pegat, mitjançant l'aplicació. A més, es podran veure gràfiques on s'indicarà la seva tendència.
2. La tendència de la glucosa circulant, molt útil en aquells pacients que ja hagin desenvolupat DMII per tal de poder regular la seva ingesta de sucres sense necessitar tractaments farmacèutics.
3. El risc que tenen de desenvolupar DMII, determinat amb la mesura de l'índex de HOMA-IR<sup>2</sup> (38, 39). Aquesta mesura pot ser útil per aquells pacients que encara no hagin

<sup>2</sup>  $HOMA - IR = \frac{\text{insulina en dejú} \left(\frac{\mu U}{mL}\right) \times \text{glucosa en dejú} \left(\frac{mg}{dL}\right)}{22.5}$

desenvolupat DMII, ja que es coneix que aquest risc és més elevat tant en persones amb SPW com en persones obeses.



Figura 10: Aplicació mòbil SatiaTech.

### 6.1. Formes d'ús

Cada pegat és d'ús setmanal. S'uneix a la pell mitjançant una capa adhesiva de poliuretà. És necessari un aplicador reutilitzable molt senzill per col·locar el pegat correctament i de manera indolora [Figura 11].

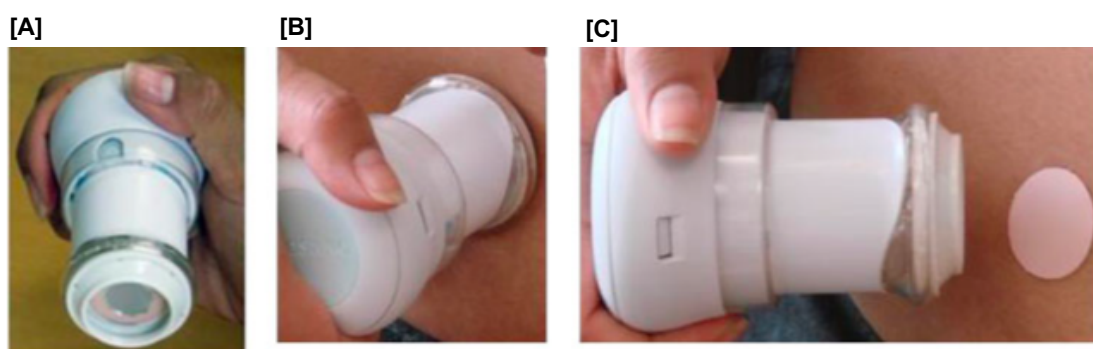


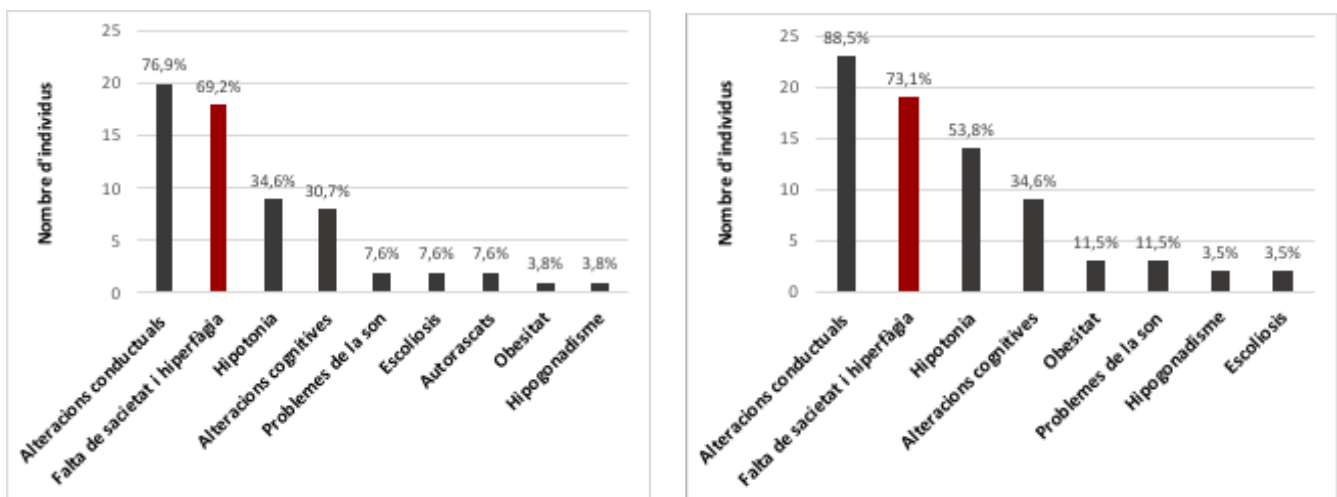
Figura 11: L'auto-aplicació del pegat és simple. **A.** El pegat es troba a l'anell de l'aplicador. **B.** Pressionar l'auto-aplicador contra la pell per tal d'alliberar el pegat. **C.** El pegat aplicat. Figura extreta de Daddona PE et al, 2011 (45).

## 7. Visió dels Stakeholders

Per tal d'obtenir la visió que tindria el consumidor envers aquest producte, s'ha realitzat una enquesta a pares i mares de nens i nenes amb SPW [Annex 1], els quals formen part del col·lectiu de l'Associació Catalana de Síndrome de Prader-Willi (ACSPW). Gràcies a aquest qüestionari hem pogut determinar quins són els símptomes que afecten més a la qualitat de vida tant dels pacients com dels seus cuidadors, i la utilitat del dispositiu [Figura 12 i 13], per tal de demostrar que la solució proposada tindria un impacte real a la vida d'aquestes persones.

La mostra és de 30 pacients (50% noies i 50% nois), els quals es situen en un rang d'edat d'entre 2 i 28 anys, sent la mitjana d'edat de 15 anys. No obstant això, d'aquestes 30 persones, 4 encara no presenten símptomes d'hiperfàgia ni falta de sacietat, pel que se'ls ha exclòs a l'hora d'analitzar quins símptomes consideren que afecten més a la qualitat de vida del cuidador i del pacient (preguntes 3 i 4). Per tant, l'anàlisi de les preguntes 3 i 4 s'ha realitzat amb una mostra de 26 persones.

Pel que fa a la qualitat de vida, el símptoma que més afecta als pares/mares i als afectats per SPW son les alteracions conductuals, seguit de la falta de sacietat i hiperfàgia [Figura 12], el que suggereix que les alteracions de la ingesta són un factor que afecta de manera clara la vida quotidiana. Com a conseqüència, algunes de les mesures que prenen els pares i mares respecte la constant necessitat de menjar son: marcar uns horaris estrictes dels àpats, no deixar menjar entre hores, seguir una dieta equilibrada i hipocalòrica, quantitat d'aliment limitada, tancament de la cuina i llocs on hi hagi menjar, i educació alimentària a l'afectat i a la família.



**Figura 12: Resultats de l'enquesta realitzada a pares/tutors de nens i nenes amb SPW de l'ACSPW. A.** Afectació dels símptomes a la qualitat de vida dels pares i mares; **B.** Afectació dels símptomes a la qualitat de vida de l'afectat amb SPW (segons els seus pares/ mares).

En la pregunta sobre la utilitat del dispositiu s'ha tingut en compte tota la mostra. Després de fer una breu explicació clara i entenedora del dispositiu, el 97% de subjectes creuen que seria un dispositiu útil, és a dir, només una persona en tota la mostra opina que no seria útil [Figura 13]. D'aquestes 30 persones, el 80% opina o bé que els seus fills/es no farien cas del senyal del dispositiu, o bé no saben com respondrien. Tot i així, el 100% de participants opinen que el senyal seria molt útil per als cuidadors (familiars, monitors, tutors).

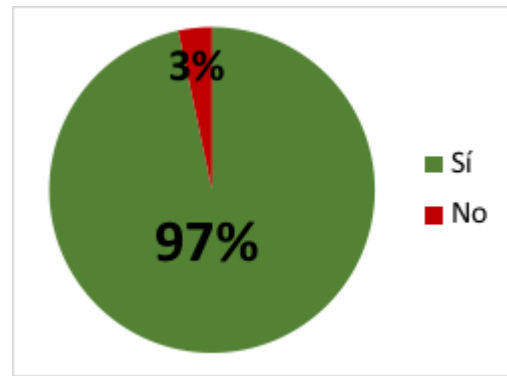


Figura 13: Percentatge de persones que opinen que SatiaTech seria útil o no.

Per altre banda, hem consultat l'opinió de 5 pediatres i/o endocrinòlegs del Parc Taulí, l'Hospital de Granollers i del Cap de la Garriga, donat que també tenen un paper molt important en la venda del producte. El 80% han coincidit en que la falta de societat i l'obesitat són dos dels símptomes que més afecten a la qualitat de vida del pacient, encara que la xifra es redueix al 40% quan se'ls hi pregunta per la qualitat de vida del cuidador, ja que tots coincideixen en que el que més els afecta són les alteracions conductuals. Després d'explicar-los-hi el funcionament del dispositiu, tots han afirmat que aquest seria molt útil i que per tant, recomanarien la seva utilització als pacients.

Els resultats obtinguts de l'enquesta i de la consulta amb els metges/esses suggereixen que SatiaTech podria suposar una millora i un impacte positiu en la vida dels afectats i de la gent que els envolta. El fet de tenir una alarma associada a qualsevol dispositiu electrònic, podria reduir preocupacions per part dels cuidadors i alhora, donar més autonomia a les persones amb SPW. Tot i així, no es podrien deixar de banda les mesures preventives de l'alimentació i s'haurien de seguir uns bons hàbits alimentaris com ara: proporcionar un ampli ventall d'aliments saludables i variats acompanyats de molta aigua, preparar porcions petites de menjar, evitar donar llaminadures i coses per picar, estimular l'exercici físic, marcar un horari amb les activitats diàries (incloent menjar i exercici), i promoure les activitats entretingudes per distreure al pacient de la necessitat de menjar, entre d'altres (30).

## 8. Etapes del desenvolupament del producte

### 8.1. Resum executiu

La companyia té un gran potencial donat que el seu punt fort principal és l'equip [Annex 2], un grup de professionals de caràcter multidisciplinari compromesos amb la tasca de trobar nous tractaments i solucions per a malalties rares. El nostre principal objectiu és facilitar i millorar la vida de les persones que pateixen malalties rares, així com la de la seva família. El

nostre esforç va enfocar a resoldre problemes que afecten a la forma de viure de malalties que presenten necessitats mèdiques no cobertes.

SatiaTech tindrà un període de desenvolupament d'entre 4-5 anys, el qual es dividirà en 4 etapes regides per uns objectius [Annex 3]. En l'etapa final s'arribarà a una estabilitat econòmica. Aquest procés requerirà de diferents perfils professionals especialitzats en el tema, d'una relació amb els *Stakeholders*, un mètode d'actuació definit, fonts d'inversió, estimació dels costos [Annex 4], una definició del *Target Product Profile* [Annex 5], un pla de negoci en model *Canvas* [Annex 6] i un pla de riscos [Annex 7].

Primerament es començarà pel disseny i desenvolupament d'un prototip per validar el mètode de detecció. Seguidament es realitzarà un assaig clínic per testar el funcionament i la fiabilitat del producte que s'haurà fabricat anteriorment. Per últim, l'etapa final tindrà l'objectiu de llençar el producte al mercat.

### **Etapa 1: Desenvolupament del prototip i testing**

**Objectius:** Desenvolupament i validació del prototip i del mètode de detecció.

**Relació amb els *stakeholders*:** en aquesta primera etapa es consolidarà les relacions amb L'Associació Catalana Síndrome Prader-Willi i metges i pediatres endocrins.

#### **Mètode:**

Disseny del diagrama de blocs que constituirà el producte. Anàlisi dels materials més òptims per a desenvolupar el pegat. Producció dels anticossos policlonals, específics per a cada molècula que es faran servir pel prototip. Construir el prototip (software i hardware) al que s'injectarà diferents mostres i es validarà que sigui suficient sensible per detectar i quantificar el nivell d'insulina, leptina i de glucosa. Aquestes mostres seran: PBS + analit, matriu sintètica + analit i sèrum control i sèrum + analit.

Per últim, millorar el prototip fins a obtenir un percentatge de fiabilitat elevat.

#### **Financiació:**

S'atorgarà un percentatge de la companyia als *stakeholders* proporcional a la inversió realitzada. Es plantejarà un pla de *stock options* als primers treballadors de la companyia.

L'ajuda Neotec proporcionarà una inversió de de 1.000.000€ aproximadament, donant una estabilitat econòmica durant 3 anys.

### **Etapa 2: Producció i regulació**

**Objectius:** Regular legalment el producte i iniciar el procés de sol·licitud de la patent. Per altre banda, desenvolupar el dispositiu a partir del prototip augmentant el rendiment i la

fiabilitat fins assolir els objectius de producció de cara a l'assaig clínic. Disseny i desenvolupament de l'aplicació pels dispositius mòbils i la pàgina web.

**Relació amb els *stakeholders*:** durant aquesta segona fase s'aniran consolidant relacions amb altres associacions de la SPW d'Espanya. Es mantindrà informats a tots els *stakeholders* dels resultats que es van obtenir a la primera fase i de les novetats i avenços que es van tenint mitjançant reunions periòdiques.

**Mètodes:**

Ajustar el dispositiu a tots els certificats necessaris i a tota la normativa que l'Agència Espanyola del Medicament i Productes defineix, tenint en compte que es considera un dispositiu mèdic de classe IIb segons la FDA.

S'obtindran una gran quantitat de dades clíniques de menors d'edat, per tant, es definirà el reglament de protecció de dades pertinent. Abans de sol·licitar la patent es farà un estudi de patentabilitat. Si aquest és favorable es procedirà a demanar-la. La producció, duta a terme per una empresa productora de hardware mèdic, haurà d'assolir la fabricació d'un mínim de 100 dispositius per la primera part de l'assaig clínic i posteriorment 50 més per tal de finalitzar la darrera part amb pacients amb SPW.

**Financiació:**

Es seguirà mantenint l'estabilitat econòmica gràcies a l'ajut Neotec. S'intentarà aconseguir finançament europeu.

**Etapa 3: Fase clínica**

**Objectius:** Corroborar la correlació que hi ha entre els nivells de leptina, insulina i glucosa en sang i en líquid intersticial. També es vol corroborar els nivells basals d'aquestes hormones. Validar el producte des d'un punt de vista clínic. Comprovar el correcte funcionament de l'aplicació en aspectes com la transmissió i representació de dades.

**Relació amb els *stakeholders*:** Se'ls seguirà informant dels progressos.

**Mètode:**

Primer de tot, fer un assaig clínic amb un grup de 50 voluntaris sans per tal de corroborar la correlació que hi ha entre els nivells d'insulina, leptina i glucosa en sang i en líquid intersticial i també els valors basals. A més, es podrà veure si hi ha reaccions al·lèrgiques al pegat. Posteriorment, validar el dispositiu mitjançant un assaig clínic amb un grup de 50 pacients pediàtrics amb SPW. Durant l'assaig s'anirà calibrant el dispositiu en funció d'una sèrie de variables com l'edat, el sexe, l'IMC i la DM entre d'altres, ja que s'ha vist que els nivells hormonals d'insulina i leptina poden variar depenent de les mateixes (38, 43). Incorporar

intel·ligència artificial amb la finalitat que el dispositiu millori els resultats a partir de les mesures prèvies, i pugui determinar quins serien els nivells basals i en quin moment aquests canvien. Per últim, començar a definir l'estratègia de comercialització quan s'obtinguin els primers resultats fiables dels assaigs.

#### **Financiació:**

En el cas que l'ajut Neotec, i altres fonts de finançament públiques, no sigui suficient s'optarà per fer una segona ronda d'inversió per tal d'aconseguir els diners necessaris per poder finalitzar l'assaig clínic i iniciar la comercialització.

#### **Etapa 4: Comercialització**

**Objectius:** Producció del dispositiu per la seva venda i distribuir-lo als diferents punts de venda, així com obrir el procés de venda *on-line*. Començar a obtenir beneficis. Aquest pegat va dirigit principalment a pacients amb SPW, a partir dels 6 - 8 anys, ja que és l'edat en que se'ls hi comença a manifestar la falta de sacietat i el desig pel menjar, augmentant així la susceptibilitat a desenvolupar obesitat. Tot i això, a l'edat adulta (entorn els 30 anys) pot ser que deixin de necessitar-lo, ja que en alguns casos perden la necessitat de menjar constantment. A més, SatiaTech pot anar dirigit també a persones obeses perquè, tot i no presentar problemes en la sacietat, els hi pot servir per veure quan ja no necessiten menjar més. Per tant, pot ser un bon mecanisme per aprimar-se, sempre combinat amb un estil de vida saludable. Per altre banda, tant els pacients amb SPW com els obesos tenen elevat risc de patir DMII, raó per la qual aquest dispositiu també els hi seria molt útil, donat que mesura els nivells de glucosa. D'aquesta manera, tindran la possibilitat de saber quan han de parar de menjar i com han de regular la seva ingesta de sucres de forma independent al tractament farmacològic.

**Mètode:** Participació en sessions informatives i congressos farmacèutics d'endocrinologia i pediatria. Campanyes de publicitat. S'introduirà el SatiaTech al mercat de manera esglaonada, començant pel mercat regional mitjançant la mútua privada, utilitzant comercials farmacèutics. Posteriorment, s'anirà obrint al mercat nacional i per últim, l'objectiu és aconseguir que arribi a la seguretat social. S'espera que a partir d'aquesta fase es comencin a obtenir beneficis, podent així augmentar el valor nominal de l'empresa. Paral·lelament s'iniciarà la venda *on-line*, per les persones que ja siguin usuàries.

La forma de venda del producte consistirà en caixes mensuals que inclouran 4 pegats (cada pegat és d'ús setmanal), un aplicador (amb opció sense aplicador en el cas que ja es tingui), un manual d'utilització i un codi per obtenir l'aplicació mòbil de manera gratuïta.



## DISCUSSIÓ

L'obesitat i les seves complicacions son un dels problemes més greus, tret de les alteracions cognitives i conductuals, que es poden presentar en la SPW, ja que poden ser potencialment mortals. L'obesitat pot ser controlada amb una dieta equilibrada i baixa en calories (1000-1200 kcal/dia), exercici de forma regular (uns 30 minuts per dia), tancament dels armaris de la cuina i vigilància per tal d'evitar l'accés al menjar o una excessiva ingesta (11). Avui en dia també existeixen diversos tractament farmacològics: 1) la teràpia de substitució de GH: a una edat primerenca pot tenir efectes beneficiosos, generant una expansió de massa magra que porta a un augment de la taxa metabòlica, de l'activitat física i de la despesa energètica. Tot això porta a una disminució de la massa de greix i a una pèrdua de pes; 2) el tractament farmacològic amb topiramate (un agent antiepilèptic) i metformina (un agent antidiabètic oral): l'administració d'aquests fàrmacs no presenta efectes significants en la reducció de la gana ni de l'IMC (30, 46); 3) per últim, els antagonistes de la ghrelina i els agonistes de PYY són possibles nous fàrmacs per tractar l'obesitat, tot i que en diversos estudis s'ha vist que la reducció aguda de ghrelina mitjançant infusió de somatostatina, no redueix la ingesta d'aliments (30, 47). Per tant, les opcions de farmacoteràpia en pacients amb SPW són molt limitades i presenten forces efectes secundaris. Fins ara, cap medicament ha demostrat una eficàcia a llarg termini en el control de la gana en pacients amb SPW (11, 30). Recentment s'ha demostrat que un extracte del cactus Indi *Caralluma fimbriata* és capaç de reduir significativament la hiperfàgia. També existeixen altres teràpies no farmacològiques com l'estimulació cerebral profunda i la cirurgia bariàtrica<sup>3</sup> però ambdues poden presentar riscos i no garanteixen una eficàcia del 100% (48). Per tant, actualment el tractament de l'obesitat en la SPW és molt complicat, pel que la seva prevenció és d'absoluta importància.

Per altre banda, el diagnòstic precoç de la malaltia també és essencial per prevenir l'obesitat i altres problemes associats amb la hipotonia i la baixa estatura. Per aquest motiu ens vam plantejar la possible incorporació d'aquesta síndrome a la prova del taló, però gràcies a les enquestes realitzades a pares i tutors, vam veure que al 76,6% d'individus se'ls diagnosticava entre els 0 i 1 any, quan encara la majoria dels símptomes no s'han manifestat. Aquesta afirmació també la van corroborar els metges. A més, aquesta prova consisteix en analitzar la mostra de sang amb la tècnica de cromatografia líquida acoblada a l'espectroscòpia de masses (LC-MS/MS) per tal d'identificar un llistat de malalties endocrino-metabòliques (49). La nostra proposta hagués sigut la detecció de l'hormona GH disminuïda mitjançant aquesta

---

<sup>3</sup> La cirurgia bariàtrica es du a terme en persones que presenten obesitat severa mitjançant la reducció de la mida de l'estómac amb un implant o l'eliminació d'una porció de l'estómac.

tècnica (50) però és possible que els nivells en nounats no estiguessin suficientment alterats com per detectar-ho, donant com a resultat falsos negatius.

El dispositiu que s'ha presentat en aquest informe pretén abordar el problema de falta de sacietat que presenten les persones amb SPW. Ens hem fixat en dispositius ja existents que realitzen una MCG, molt útil per a les persones diabètiques (51). La tècnica de detecció que fan servir la majoria de sensors de MCG consisteix en una reacció enzimàtica, però en el cas de SatiaTech no s'ha plantejat una reacció d'aquest tipus com a mètode de detecció ja que ni la leptina, ni la insulina tenen cap enzim específic que la pugui oxidar, pel que es fan servir reaccions d'Ag-Ac. Actualment existeixen tres sistemes diferents per realitzar una MCG: 1) el dispositiu implantable, 2) el no invasiu i 3) el mínimament invasiu. Els sistemes de MCG implantables, com ara *Dexcom Inc* i *Abott Diabetes*, consisteixen en un sensor de glucosa que s'implanta a nivell subcutani, a uns 5 mm de profunditat. Un dels problemes d'aquest sistema és que s'ha de substituir per un altre al cap d'uns dies d'utilitzar-lo, injectant-lo en un altre part del cos. És per això que es creu que aquest tipus de dispositiu pot provocar infeccions microbianes dins del teixit, portant a complicacions significatives. En segon lloc, el sistema de MCG no invasiu consisteix en la detecció de glucosa mitjançant diversos graus d'interferència òptica que passen per la pell i altres teixits. Tot i així, aquest mètode es veu limitat per la presència de suor. Per tant, les diferents limitacions d'aquests dos sistemes suggereixen que la millor manera de monitoritzar de manera contínua una molècula que està present en el líquid intersticial de la pell és utilitzant el sistema mínimament invasiu de MN en un pegat, tecnologia que utilitza SatiaTech (37). Avui en dia aquesta tecnologia s'utilitza per l'administració de fàrmacs i vacunes (45, 52), i s'està investigant el seu ús per fer deteccions de biomarcadors a curt i a llarg termini amb la finalitat de diagnosticar situacions d'estrès metabòlic i fatiga (52). Per contra, no hi ha cap estudi que provi l'ús de la tecnologia de MN amb la finalitat de detectar hormones. És per aquesta raó que SatiaTech és una gran oportunitat per crear noves formes de diagnòstic i prevenció, mitjançant la detecció de molècules del líquid intersticial de la pell.

Hi ha diverses raons per les que el líquid intersticial és el millor candidat per fer la detecció de les tres molècules d'interès. La sang ha estat sempre la font més comuna de biomarcadors però alhora, està limitada per la incapacitat dels pacients per extreure's sang venosa, per la aprehensió que els hi pot generar i per la manca de qualitat de la mostra de sang capil·lar extreta del dit. Per altre banda, l'orina i la saliva també són una matriu vàlida per realitzar diagnòstics però estan restringides pel nombre tant limitat de biomarcadors. El líquid intersticial és l'altre matriu que pot servir pel diagnòstic o per la monitorització de variables presents en aquest, ja que conté molts biomarcadors d'interès mèdic i amb significança fisiològica, concretament la leptina, la insulina i la glucosa. Conseqüentment, ens hem

decantat per la utilització d'aquest tipus de mostra, així com també per la seva absència en factors de coagulació. A més, gràcies a la senzilla tecnologia de les MN, no és necessari diluir el líquid intersticial absorbit, el que fa augmentar la sensibilitat de la mesura (36).

Per tant, SatiaTech es basa en un enfocament mínimament invasiu que intenta captar els avantatges ràpids, còmodes, econòmics i fiables dels mètodes convencionals, però a més, també proporciona la utilització lliure de dolor i la capacitat d'automatitzar, associat a alternatives no invasives.

## **CONCLUSIONS**

En conclusió, SatiaTech és un dispositiu mèdic format per un pegat de MN, una plataforma de microfluids i un sistema d'elèctrodes que conjuntament, detecten la leptina, la insulina i la glucosa mitjançant la detecció de canvis en la impedància quan es dona una reacció Ag-Ac. Aquest dispositiu permetrà als pacients amb SPW, així com també a les persones obesas, conèixer quan estan saciats, i per tant, quan han de parar de menjar. Per tant, l'utilització de SatiaTech juntament amb exercici físic i una dieta equilibrada, podria ser una bona mesura per reduir el pes i conseqüentment, millorar la seva salut. A més, amb SatiaTech poden tenir controlats els nivells de glucèmia en el cas que pateixin DMII o bé calcular el risc que tenen a desenvolupar-la, donat que aquesta població té un major risc de patir-la.

Els *stakeholders* troben que aquest dispositiu mèdic pot ser molt útil i que permetria evitar que els nens desenvolupessin obesitat i conseqüentment, DMII i altres complicacions associades. Per tant, pot ser una gran oportunitat per millorar la qualitat de vida dels pacients i familiars. Aquest bon *feedback* juntament amb un bon pla de negoci permetrà que SatiaTech triomfi. Tot i així, un assaig clínic és necessari per corroborar les mesures i veure la seva funcionalitat.

## **AGRAÏMENTS**

Ens agradaria agrair primer de tot l'ajuda i dedicació que ens ha proporcionat la nostra tutora Elisabet Rosell i l'empenta i motivació que ens va donar el Fèlix Bosch per endinsar-nos en aquest treball. També volem donar les gràcies al Marc Masa, a l'Antonio García de Herreros i al Marcel·lí Carbó per l'ajuda i l'aclariment de conceptes. Per últim, però no menys rellevant, voldríem donar un especial agraïment a la Maria José Lluch Francès i a tots els membres de l'Associació Catalana de Prader-Willi per la seva col·laboració i les seves ganes per participar. Tanmateix, als doctors i doctores amb els qui hem pogut contactar, per donar-nos la seva opinió front la utilitat del possible dispositiu.

## BIBLIOGRAFIA

1. Del Campo JA, Castro S, Muñoz M. Síndrome de Prader-Willi. Madrid, España: Asociación Española para el Síndrome de Prader-Willi; 2000.
2. Solá J, Giménez G. Abordaje integral del síndrome de prader-willi en la edad adulta. Barcelona, España: Asociación Española para el síndrome Prader-Willi; 2006.
3. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of death in Prader-Willi syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-year mortality survey. *Genet Med*. 2017;19(6):635-642.
4. Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whitman B. Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011;2011(1):12-24.
5. Reed DD, DiGennaro FD, Luiselli JK. Handbook of Crisis Intervention and Developmental Disabilities. New York: Springer; 2013.
6. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2011;14:10-26.
7. Whittington JE, Holland AJ, Webb T. Ageing in people with Prader-Willi syndrome: mortality in the UK population cohort and morbidity in an older sample of adults. *Psychol Med*. 2015;45(3):615-21.
8. Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(4):333-338.
9. Butler MG, Sturich J, Lee J, Myers SE, Whitman BY, Gold JA, Kimonis V, Scheimann A, Terrazas N, Driscoll DJ. Growth Standards of Infants With Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr*. 2011;127(4):687–695.
10. Butler MG, Sturich J, Myers SE, Gold JA, Kimonis V, Driscoll DJ. Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype? *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:461-466.
11. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003;162: 327-333.
12. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):1040-1049.
13. Caixàs A. Puesta al día: síndrome de Prader-Willi. Mecanismos de regulación del apetito y síndrome. *Endocrinol Nutr*. 2006;53(3):174–180.
14. Caixàs A, Giménez O. Síndrome de Prader-Willi: aspectos endocrino-metabólicos y de regulación del apetito. *Rev Esp de Obes*. 2009;7(7):302-312.

15. Bueno M, Caixàs A. Prader-Willi syndrome and hyperphagia: A challenge to investigate. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61(3):121-122.
16. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, DS Weigle. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes.* 2001;50(8):1714-1719.
17. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes.* 2018;13(1):3-13.
18. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med.* 2002;8:643-644.
19. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:174-178.
20. Scerif M, Goldstone AP, Korbonits M. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;340:15-25.
21. Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F, et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2800-2805.
22. De Waele K, Ishkanian SL, Bogarin R, et al. Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:381-388.
23. McAllister CJ, Whittington JE, Holland AJ. Development of the eating behaviour in Prader-Willi Syndrome: advances in our understanding. *Int J Obes.* 2011;35(2):188-97.
24. Glodstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(1):12-20.
25. Couto Y, Gabau E, Guitart M, Larramona H, Pérez J, Carripio R, Caixàs A, Garcia M, Giménez O, Gullarte MP. Síndrome Prader Willi (SPW). Disponible a: <http://www.aespw.org/export/sites/aespw/.content/Documentos/25-PREGUNTAS-SPW.pdf>
26. McCandless SE. Clinical Report - Health Supervision for Children With Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr.* 201;127(1):195-204.
27. Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res.* 2008;69:45-52.

28. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1131–1136.
29. Hermsen SAB, Roszek B, van Drongelen AW, Geertsma RE. Lab-on-a-ch devices for clinical. *Natl Inst Public Heal Environ. Rep.* 2013.
30. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader–Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11: 579-593.
31. Samant PP, Prausnitz MR. Mechanisms of sampling interstitial fluid from skin using a microneedle patch. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(18):4583-4588.
32. Tweedie M, Subramanian R, Lemoine P, Craig I, McAdams ET, McLaughlin JA. Fabrication of impedimetric sensors for label-free Point-of-Care immunoassay cardiac marker systems, with passive microfluidic delivery. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:4610-4614.
33. Mercati F, Dall'Aglio C, Timperi L, Scocco P, De Felice E, Maranesi M. Epithelial expression of the hormone leptin by bovine skin. *Eur J Histochem.* 2019;63(1).
34. Bodenlenz M, Schaupp LA, Druml T, Sommer R, Wutte A, Schaller HC, Sinner F, Wach P, Pieber TR. Measurement of interstitial insulin in human adipose and muscle tissue under moderate hyperinsulinemia by means of direct interstitial access. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(2):296-300.
35. Groenendaal W, Von Basum G, Schmidt KA, Hilbers PA, Van Riel NA. Quantifying the composition of human skin for glucose sensor development. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(5):1032–1040.
36. Wang PM, Cornwell M, Prausnitz MR. Minimally Invasive Extraction of Dermal Interstitial Fluid for Glucose Monitoring Using Microneedles. *Diabetes Technol Ther.* 2005; 7(1):131-141.
37. Chua B, Desai SP, Tierney MJ, Tamada JA, Jina AN. Effect of Microneedle Shape on Skin Penetration and Continuous Glucose Monitoring in vivo. *Sens Actuators A Phys.* 2013;203(1):373-381.
38. Graciani A, Guallar-castillo P, Gijo T, Banegas R, Rodri F. Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española. *Rev Esp Cardiol.* 2016;68(8):672–679.
39. Bogava E, Volevodz N, Peterkova V, Alexander I. Metabolic Parameters and Orexigenic/Anorexigenic Factors of Obesity in Prader- Willi Syndrome. *Child Obes.* 2017;2(3):13-17.
40. Thennadil SN, Rennert JL, Wenzel BJ, Hazen KH, Ruchti TL, Block MB. Comparison of Glucose Concentration in Interstitial Fluid, and Capillary and Venous Blood During Rapid Changes in Blood Glucose Levels. *Diabetes Technol Ther.* 2001;3(3): 357-365.

41. Nedrebø T, Karlsen TV, Salvesen GS, Reed RK. A novel function of insulin in rat dermis. *J Physiol*. 2004;559(2):583–591.
42. Shea S, Aymong E, Zybert P, Shamoon H, Tracy RP, Deckelbaum RJ, et al. Obesity, Fasting Plasma Insulin, and C-Reactive Protein Levels in Healthy Children. *Obes*. 2003;11(1):95–103.
43. Garcia-mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum Leptin Levels in Normal Children: Relationship to Age, Gender, Body Mass Index, Pituitary-Gonadal Hormones, and Pubertal Stage. *Endocrinol Metab*. 1997;82(9):2849–2855.
44. Zimmermann S, Fienbork D, Stoeber B, Flounders AW, Liepmann D. A microneedle-based glucose monitor: Fabricated on a wafer-level using in-device enzyme immobilization. Vol. 12, Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, 12th International Conference. 2003. 99–102 vol.1 p.
45. Daddona PE, Matriano JA, Mandema J, Maa YF. Parathyroid Hormone (1-34)-Coated Microneedle Patch System: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Treatment of Osteoporosis. *Pharm Res*. 2011;28:159–165.
46. Shapira NA et al. Effects of topiramate in adults with Prader–Willi syndrome. *Am J Ment Retard*. 2004;109: 301–309.
47. Butler MG. Management of obesity in Prader–Willi syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2:592-593.
48. Griggs JL, Su XQ, Mathai ML. Caralluma fimbriata supplementation improves the appetite behavior of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Sci*. 2015;7(11):509–516.
49. Dekkers EHBM, Klein AW, Lock AJJ, Vermeulen HM. Feasibility study into expanding the neonatal heel prick screening test. *Natl Inst Public Heal Environ*. Rep. 2017.
50. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):1072-87.
51. Luijff YM, Mader JK, Doll W, Pieber T, Farret A, Place J, Renard E, Bruttomesso D, Filippi A, Avogaro A, Arnolds S, Bensch C, Heinemann L, DeVries JH. Accuracy and Reliability of Continuous Glucose Monitoring Systems: A Head-to-Head Comparison. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(8):721-726.
52. Polsky R, Miller PR, Baca JT, inventores; Sandia Corporation, titular. In vivo extraction of interstitial fluid using hollow microneedles. Patente Estados Unidos. US 2016/0296149. 2016.

## ANNEXOS

### Annex 1: Enquesta als membres de l'ACSPW (realitzada *on-line* amb *google forms* i físicament)

Som dues noies, estudiants de 4rt de Biologia Humana, que estem realitzant el Treball de Fi de Grau (TFG) sobre la Síndrome de Prader-Willi. La nostra idea és presentar de forma teòrica, un dispositiu que avisi als pacients i a la gent que els envolta (família, monitors, etc) quan hagin de parar de menjar (explicat més endavant). A més, també presentem la prova genètica que caldria fer per incloure el diagnòstic de la SPW a la prova del taló.

Agraïm molt la seva participació i que ens dediquin uns minuts del seu temps.

1. **Edat del fill/a:** \_\_\_\_\_ anys
2. **Sexe del fill/a:**        M        F
3. **Quin/s d'aquests símptomes creus que afecta més a la qualitat de vida del teu fill/filla?**  
(Pots triar-ne més d'un, amb un MÀXIM de 3)
  - Hipotonia
  - Falta de sacietat i hiperfàgia
  - Obesitat
  - Hipogonadisme
  - Alteracions cognitives
  - Alteracions conductuals
  - Baixa estatura (deficiència de GH)
  - Problemes de la son
  - Pots especificar altres: \_\_\_\_\_
4. **Quin/s dels símptomes anteriors creus que és el que més afecta a la teva qualitat de vida, com a cuidador?** (Pots triar-ne més d'un, amb un MÀXIM de 3)
  - Hipotonia
  - Falta de sacietat i hiperfàgia
  - Obesitat
  - Hipogonadisme
  - Alteracions cognitives
  - Alteracions conductuals
  - Baixa estatura (deficiència de GH)
  - Problemes de la son
  - Pots especificar altres: \_\_\_\_\_
5. **A quina edat li van diagnosticar?** (Marca "Naixement" o especifica l'edat)
  - Naixement
  - Edat: \_\_\_\_\_
6. **En cas que no se li diagnosticués durant el primer any de vida: Creus que es podrien haver alleujat algun/s símptomes? Especifica quin.**  
Resposta: \_\_\_\_\_



7. **Pateix el teu fill/a obesi**at? Sí No
8. **Pateix el teu fill/a Diabetis Mellitus tipus 2?** Sí No
9. **Heu pres alguna mesura respecte a la constant necessitat de menjar i la falta de sacietat? Especifica quina.**

Resposta: \_\_\_\_\_

**Descripció del dispositiu:** Es tracta d'un senzill i discret dispositiu, fàcil d'aplicar, que es col·loca al braç o a l'abdomen i emet una senyal (lluminosa o sonora) quan s'arriba als nivells de sacietat òptims, fisiològicament parlant. Aquest té un sensor que es troba a nivell subcutani de manera que detecta la concentració de leptina i insulina, dos hormones implicades en l'emissió de la senyal de sacietat. Per altre banda, la informació que obté el dispositiu va associada (mitjançant *Bluetooth*) a una aplicació, la qual es pot instal·lar a tot tipus de dispositius electrònics com ara *Smartphones*, *Smartwatches* (rellotges intel·ligents) i *Tablets*. Amb aquesta aplicació, a part de rebre una notificació al mòbil o rellotge quan es doni la senyal, també pot calcular l'índex de massa corporal (IMC) i l'HOMA-IR (índex que indica el risc de desenvolupar Diabetis), i mostrar gràfics de tendència dels nivells d'insulina i la glucosa.

Exemple de prototip:



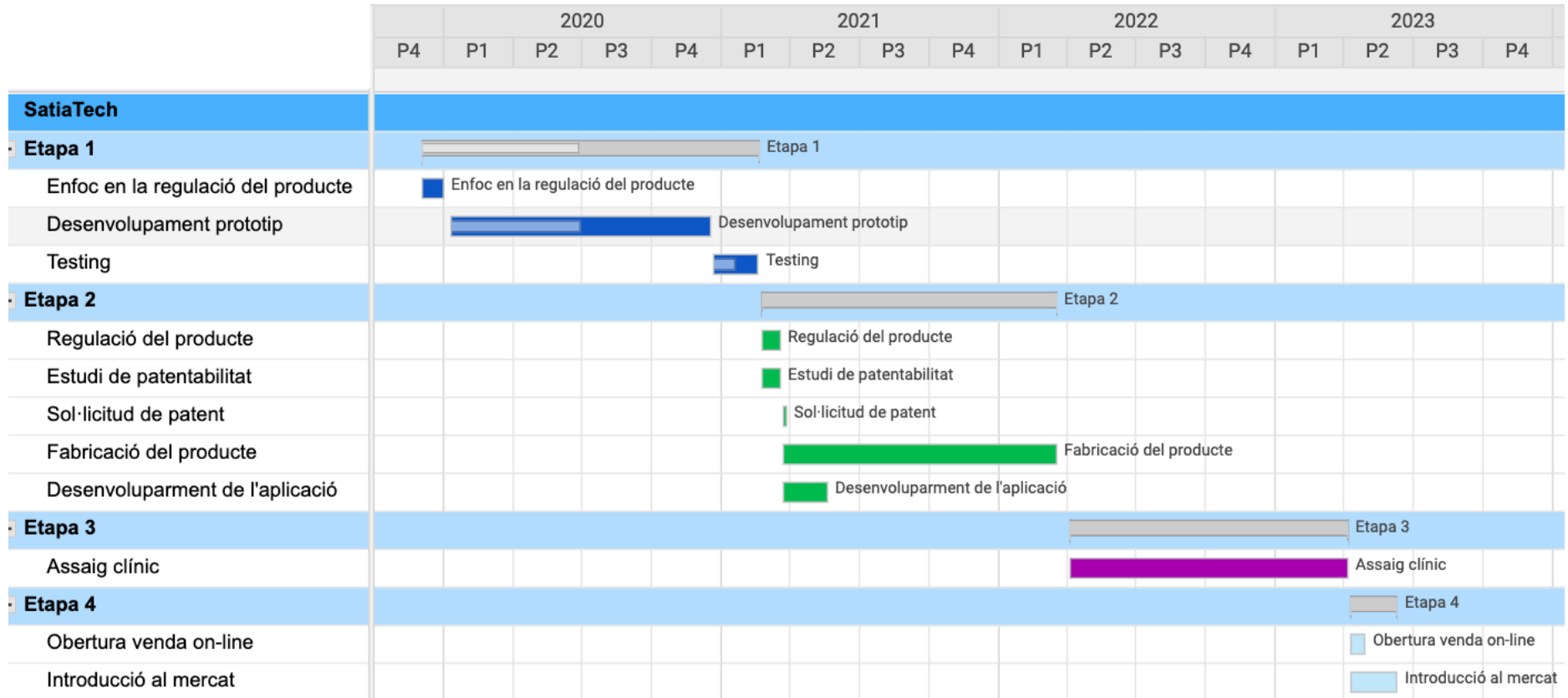
10. **Creus que seria útil?** Sí No
11. **Creus que el teu fill/a faria cas de la senyal, parant així de menjar?** Sí No
12. **Creus que la senyal seria útil pel cuidador?** Sí No
- Si vols pots afegir algun comentari aquí: \_\_\_\_\_
13. **T'interessaria tenir-ne un?** Sí No

## Annex 2: Perfils professionals

		Perfil	Funció
<b>Etapa 1</b>	Contractats <sup>4</sup>	Investigadors	Estudi dels mètodes de detecció, disseny i producció dels anticossos, anàlisi dels resultats
	Subcontractats	Empresa de desenvolupament tecnològic	Desenvolupament de l'algoritme i el prototip físic
	Voluntaris i <i>Stakeholders</i>	Voluntaris sans	Donaran les mostres de sèrum necessàries per la validació
		Metges especialistes, pacients i familiars	Aportaran nou coneixement que ajudi al desenvolupament i validaran la utilitat del producte
<b>Etapa 2</b>	Contractats	Enginyer de <i>Software</i> i <i>Hardware</i>	Optimització del producte final i disseny i desenvolupament de l'aplicació
		Investigadors	Anàlisi dels resultats
	Subcontractats	Empresa productora de <i>Hardware medic</i>	Producció del pegat
		Advocat	Ajuda en la sol·licitud de la patent i en la regulació del <i>Medical device</i>
<b>Etapa 3</b>	Contractats	Investigadors	Analitzaran les dades obtingudes
		Enginyer de <i>Software</i>	Comprovarà el correcte funcionament de l'aplicació
	Subcontractats	professional sanitari especialitzat en gestió d'assaig clínic	Coordinació de les visites amb els metges, del recanvi del pegat i de la recollida de dades
		Metges	Control i seguiment dels pacients que formen part de l'assaig per evitar l'aparició d'efectes adversos
Voluntaris i <i>Stakeholders</i>	Pacients amb SPW i voluntaris sans	Participació en l'assaig clínic	
<b>Etapa 4</b>	Contractats	Investigadors	Seguir treballant per millorar el producte, obrir noves línies d'investigació per la companyia i difusió del producte
		Enginyer de <i>Software</i> i <i>Hardware</i>	
	Subcontractats	Comercials farmacèutics i directors de Màrqueting	Disseny de les campanyes publicitàries i d'organitzar actes

<sup>4</sup> Als contractats se'ls plantejarà un pla d'*stock options*.

### Annex 3: Diagrama de Gantt



## Annex 4: Estimació dels costos

Project Name: SatiaTech	
Preu unitari (preu de venda al detall del distribuïdor)	140,0 €
COGs (Cost Of Goods)	64,0 €
Marge (€/unit)	76,0 €
Marge (%)	

	2020				2021				2022				2023			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Unitats venudes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	90	300	900	1800
Ingressos de vendes	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	12.600 €	42.000 €	126.000 €	252.000 €
<b>Marge brut</b>	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	<b>6.840 €</b>	<b>22.800 €</b>	<b>68.400 €</b>	<b>136.000 €</b>
Desenvolupament del prototip	7.500 €	7.500 €	7.500 €	7.500 €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
IP, marca registrada i regulació	- €	- €	- €	- €	10.000 €	10.000 €	10.000 €	10.000 €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Gastos de marketing i anuncis	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	1.000 €	1.000 €	1.000 €	1.000 €
Fabricació del producte	- €	- €	- €	- €	- €	- €	20.000 €	25.000 €	- €	- €	- €	5.760 €	19.200 €	57.600 €	115.200 €	192.000 €
Despeses del desenvolupament tecnològic	8.500 €	8.500 €	8.500 €	8.500 €	8.500 €	8.500 €	8.500 €	8.500 €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Assaig clínic	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	375.000 €	375.000 €	375.000 €	375.000 €	- €	- €	- €	- €
<b>Resultat</b>	<b>- 16.000 €</b>	<b>- 16.000 €</b>	<b>16.000 €</b>	<b>- 16.000 €</b>	<b>18.500 €</b>	<b>18.500 €</b>	<b>38.500 €</b>	<b>43.500 €</b>	<b>- 375.000 €</b>	<b>375.000 €</b>	<b>375.000 €</b>	<b>- 380.760 €</b>	<b>- 13.360 €</b>	<b>- 35.800 €</b>	<b>- 47.800 €</b>	<b>- 56.200 €</b>
<b>Resultat acumulat</b>	<b>- 16.000 €</b>	<b>- 32.000 €</b>	<b>48.000 €</b>	<b>- 64.000 €</b>	<b>82.500 €</b>	<b>101.000 €</b>	<b>139.500 €</b>	<b>183.800 €</b>	<b>- 558.000 €</b>	<b>933.000 €</b>	<b>1.308.000 €</b>	<b>- 1.688.760 €</b>	<b>1.702.120 €</b>	<b>1.737.920 €</b>	<b>1.785.720 €</b>	<b>1.841.920 €</b>

## Annex 5: Target Product Profile (TPP)

<b>ÚS PREVIST</b>	Determinar quan l'individu està saciat després d'una ingesta.
<b>Objectiu del producte</b>	Quantificar la concentració a leptina, la insulina per tal de donar una senyal qual l'individu ja té les reserves energètiques plenes (sacietat). També de la glucosa en diabètics.
<b>Població diana</b>	Pacients amb SPW i obesos.
<b>Formes d'ús</b>	Pegat adherit al braç mitjançant un aplicador. Ús setmanal.
<b>Mètode de detecció</b>	immunodetecció

<b>CARACTERÍSTIQUES DEL PRODUCTE</b>	
<b>Equipament</b>	Pegat petit
<b>Quantificació</b>	semi-quantitativa
<b>Sensibilitat esperada</b>	>90%
<b>Especificitat esperada</b>	>90%

<b>CARACTERÍSTIQUES OPERACIONALS</b>	
<b>Mostra</b>	Líquid intersticial
<b>Obtenció de la mostra</b>	A través de <i>Microneedles</i> mitjançant succió
<b>Cadena del fred</b>	No necessària en cap fase.
<b>Requeriments energètics</b>	Per definir

<b>Test Kit</b>	Pegat, aplicador i codi per descarregar l'aplicació
<b>Estabilitat del kit i condicions d'emmagatzematge</b>	Per definir
<b>Capacitat de mostra</b>	Múltiples mostres
<b>Entrenament</b>	Durant l'assaig clínic, per tal de calibrar en funció de les variables.
<b>Temps entre mesures</b>	10 minuts
<b>Rendiment</b>	144 mesures en 24 hores
<b>Precaucions de seguretat (requeriments bio-segurs)</b>	Dispositiu tancat i sistema autònom. No conté substàncies bio-perilloses.
<b>Servei/manteniment</b>	No es requereix de manteniment. Si el pegat no funciona correctament envia una senyal indicant que és necessari el canvi. L'aplicació s'actualitzarà de manera automàtica.
<b>Calibració</b>	Es requereix d'una calibració per part del consumidor.
<b>Regulació</b>	Dispositiu mèdic classe B
<b>Visualització de dades</b>	En dispositius electrònics mitjançant l'aplicació, també s'ha d'afegir dades personals del pacient (pes, alçada, sexe, presència de diabetis, etc). Identificació del pacient mitjançant un ID, sota el qual s'emmagatzemen totes les dades.
<b>Connexió</b>	<i>Bluetooth</i>
<b>Dades exportades</b>	Totes les dades són exportades a <i>smartphones</i> , <i>smartwatches</i> o <i>tablets</i> per <i>Bluetooth</i>
<b>Preu del dispositiu</b>	Per calcular

## Annex 6: Model de negoci Canvas

<p><b>Socis Clau</b></p> <p>Enginyer de Software i Hardware; Metges i investigadors especialistes en la SPW; Stakeholders; Empresa productora de hardware mèdic; Advocat; inversors; informàtic.</p> 	<p><b>Activitats Clau</b></p> <p>Disseny, producció i venda del dispositiu. Activitats per informar de l'ús i les avantatges del producte.</p>	<p><b>Proposta de valor</b></p> <p>Prevenir l'obesitat, la diabetes Mellitus i les seves comorbiditats associats a la SPW. Solució a un dels principals símptomes que presenta la síndrome, la falta de sacietat combinada amb hiperfàgia. Millora del pronòstic de la malaltia. Millora de la qualitat de vida tant dels pacients com de les famílies.</p>	<p><b>Relació amb els clients</b></p> <p>Relacions interpersonals des de l'inici del projecte a través de xarxes socials i sessions informatives.</p>	<p><b>Segments de client</b></p> <p>Pacients amb SPW i als seus cuidadors que poden ser familiars, monitors, etc. Metges i farmacèutics.</p> 
<p><b>Estructura de costos</b></p> <p>Salaris d'interns i externs; Fabricació del dispositiu (materials + producció); Activitats d'informació; Assaigs clínics.</p> 		<p><b>Font d'ingressos</b></p> <p><b>Inversors:</b> fons de capital risc, FFF's (Fools, Friends and Family), estalvis, beques públiques i empreses privades. <b>Crowdfunding.</b></p> 		

## Annex 7: Pla de Riscs

Risc	Etapa	Causa	Probabilitat (1-3)	Impacte (1-4)	PxI	Accions preventives	Accions correctores
No tenir suficients materials	Etapa 1 i 2: Desenvolupament del prototip i dispositiu	No disponibilitat	1	4	4	Tenir més materials dels necessaris per imprevistos	Comprar més materials
Falta de sensibilitat en la detecció	Etapa 1: Validació del mètode de detecció	Falta d'especificitat	2	4	8		Provar diferents volums de líquid intersticial i anticossos
No s'assumixen els objectius de producció	Etapa 2: Producció del dispositiu	Falta de material i de temps	1	2	2	Tenir una bona organització i els materials necessaris	Retardar la següent fase o començar l'assaig clínic amb una mostra menor
Problemes amb la regulació del producte	Etapa 2: Regulació		1	2	2	Consultar amb un advocat	
Falta de sensibilitat en pacients	Etapa 3: Assaig clínic	Mala calibració del dispositiu o mala extrapolació del prototip al dispositiu	1	4	4	Tenir en compte totes les variables dels pacients.	Repetir la calibració. Provar diferents volums de líquid intersticial, optimitzar l'algoritme.
Reaccions alèrgiques	Etapa 3: Assaig clínic	Pells sensibles	1	4	4	Utilitzar un adhesiu adequat per la pell.	Canviar el químic de l'adhesiu i testar-lo
Falta de coneixement del producte per part dels afectats i personal sanitari	Etapa 4: Comercialització	No tenir un missatge clar	1	4	4	Tenir un missatge clar, entenedor i estructurat. Fer difusió per les xarxes socials, publicitat i activitats informatives.	Millorar la campanya de marketing i fer més difusió
No tenir l'impacte esperat	Etapa 4: Comercialització	Desconeixement per part del públic diana i no trobar-li utilitat. Degut a no tenir un missatge clar	2	4	8	Tenir un missatge clar, entenedor i estructurat. Fer difusió per les xarxes socials, publicitat i activitats informatives.	Millorar la campanya de marketing i fer més difusió
No tenir suficient pressupost	Durant totes les etapes	No és una prioritat pels inversors	2	4	8	Tenir una bona comunicació i pla de negoci	Buscar altres inversors i fer crowdfunding



