

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 368**

51 Int. Cl.:
A61B 5/07 (2006.01)
G01N 23/20 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07719118 .7**
96 Fecha de presentación: **27.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2032031**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **DETECCIÓN DE UN CAMBIO ANORMAL EN EL COMPONENTE DE UNA MUESTRA DE PELO EN SUJETOS QUE PADECEN CÁNCER DE MAMA.**

30 Prioridad:
29.06.2006 AU 2006903508
19.01.2007 AU 2007900272
22.01.2007 AU 2007900308

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
SBC Research Pty Ltd
Level 12, 97-99 Bathurst Street
Sydney, New South Wales 2000, AU

72 Inventor/es:
CORINO, Gary, L.

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 371 368 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Detección de un cambio anormal en el componente de una muestra de pelo en sujetos que padecen cáncer de mama

5

ANTECEDENTES

Diversas investigaciones hasta la fecha han indicado la presencia de cambios anormales en componentes de muestras de queratina, tales como pelo, tomadas de sujetos, que padecen un estado patológico que puede incluir cáncer.

10

El análisis de difracción de rayos X ha mostrado que sujetos con una pluralidad de ciertos tipos de cánceres (colon, mama y próstata) y otros estados patológicos (enfermedad de Alzheimer) producen muestras de pelo que tienen anomalías en ellas. Las anomalías son detectables usando técnicas de difracción de rayos X y son coherentes con la presencia del propio estado patológico.

15

La solicitud de patente internacional WO 00/34774 describe un método para detectar diversas afecciones incluyendo cáncer de mama, en el que una muestra de pelo se lava en agua destilada, se seca y se expone a difracción de rayos X de la fibra. Los cambios en la ultraestructura del pelo se detectan y se comparan con un control.

20

Aunque las técnicas de difracción de rayos X pueden identificar la presencia de una anomalía en pelo u otras muestras de queratina, las técnicas de difracción de rayos X están limitadas ya que no revelan la naturaleza del componente anormal (es decir, si la anomalía representa una inclusión de una sustancia química que normalmente no está presente o, en su lugar, un defecto en la estructura de una fibrilla de queratina, por ejemplo en el pelo). Una anomalía estructural puede tener, por lo tanto, la misma proporción de moléculas químicas presentes pero diferir estructuralmente en la orientación geométrica de las moléculas o sus enlaces químicos. Por lo tanto, el estado patológico puede conducir a cambios estructurales en los enlaces químicos en el pelo incluso aunque las moléculas químicas que forman el pelo estén en la misma proporción que se encuentra en el pelo normal.

25

30

Se han conjeturado diversas causas diferentes en cuanto a la naturaleza de anomalías químicas presentes en el pelo de personas con un estado patológico. Se ha sugerido que un aumento de metales específicos descubiertos normalmente en el pelo puede estar asociado a diversos estados patológicos.

35

Algunos investigadores han conjeturado que diferentes tipos de factores de crecimiento pueden encontrarse en mayores proporciones en el pelo de pacientes de cáncer. Otros investigadores han sugerido que, en lugar de adiciones específicas al pelo normal tales como aumentos en el contenido de ciertos metales presentes, esas estructuras anormales, por ejemplo una forma truncada de queratina, puedan estar presentes en pelo tomado de personas con ciertos estados patológicos tales como cáncer de mama.

40

Independientemente de lo cierto de las anteriores conjeturas, la estructura del pelo contiene una cutícula unida estrechamente que rodea a una densa corteza de modo que a menudo es extremadamente difícil penetrar químicamente en el pelo en un intento de identificar la presencia de un componente anormal.

45

Si el componente anormal, ya sea estructural o una inclusión atípica en pelo tomado de un sujeto con un estado patológico, puede aislarse, entonces el estado patológico puede identificarse con mayor especificidad y sensibilidad. La identificación del componente anormal significa que a continuación se proporciona información adicional sobre la naturaleza del estado patológico.

50

Por lo tanto se observa que un problema que se busca resolver mediante la presente invención es la capacidad de penetrar químicamente en una muestra de pelo para detectar un componente anormal dentro de la muestra de pelo tomada de un sujeto con cánceres de mama.

55

Es un objeto de la presente invención abordar o al menos mejorar algunas de las anteriores desventajas.

Notas

1. La expresión "que comprende" (y variaciones gramaticales de la misma) se usa en esta memoria descriptiva en el sentido inclusivo de "que tiene" o "que incluye", y no en el sentido exclusivo de "constituido solamente por".

60

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En una forma amplia de la invención se proporciona un método para detectar una presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de dispersión de rayos X a ángulos pequeños de sincrotrón en una muestra de pelo tomada de un sujeto para determinar si el sujeto tiene o no cáncer de mama, que comprende las etapas de:

65

a) exponer a la muestra de pelo a un ácido orgánico de manera que penetre en la muestra de pelo, produciendo de este modo una sustancia biológica derivada;

5 b) obtener datos de la sustancia biológica derivada;

c) comparar los datos obtenidos de la sustancia biológica derivada con un segundo grupo de datos contenidos en una base de datos de referencia para identificar la presencia del componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en la muestra de pelo;

10 con lo que la detección del componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS es coherente con una presencia de cáncer de mama en el sujeto.

15 Preferiblemente, el ácido orgánico incluye ácido fórmico.

Preferiblemente, el segundo grupo de datos se correlaciona con la presencia de cáncer de mama en el sujeto.

Preferiblemente, el segundo grupo de datos se asocia causativamente a la presencia de cáncer de mama en el sujeto.

20 Preferiblemente, el ácido orgánico se selecciona entre una pluralidad de ácidos orgánicos diferentes.

Preferiblemente, la muestra de pelo se selecciona entre una pluralidad de muestras de pelo diferentes.

25 Preferiblemente, el segundo grupo de datos se selecciona entre una pluralidad de grupos de datos diferentes.

Preferiblemente, los datos obtenidos y el segundo grupo de datos se analizan usando una pluralidad de métodos de comparación diferentes.

30 Preferiblemente, en uso, la muestra de pelo puede obtenerse y analizarse junto con al menos uno de una farmacia, un kit de ensayo, el domicilio del sujeto, una clínica de atención sanitaria y un laboratorio de ensayo o cualquier ubicación conveniente (oficina, campo o establo).

35 Preferiblemente, el sujeto se selecciona entre el grupo que consiste en un ser humano y un mamífero.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 La figura 1 muestra la aplicación de una sustancia de hinchamiento a una muestra de pelo para su uso en ensayos de diagnóstico.

La figura 2 muestra una pluralidad de diferentes sustancias químicas que se aplican, como alternativa, a una muestra de pelo.

45 La figura 3 muestra una pluralidad de diferentes muestras de pelo tomadas de diferentes sujetos con diferentes estados patológicos (o el mismo sujeto con varios estados patológicos) o de una pluralidad de especies de mamífero diferentes.

50 La figura 4 muestra una pluralidad de diferentes métodos de análisis que se usan para analizar datos producidos de acuerdo con la primera realización descrita en la figura 1.

55 La figura 5 muestra el método de analizar una muestra de pelo que se implementa en uso, en el que una muestra puede recogerse de un sujeto en una clínica de atención sanitaria, una sala de recogida o usando un kit en una ubicación conveniente para el sujeto (domicilio, campo, establo, etc.).

La figura 6 ilustra los resultados de análisis SAXS aplicado a muestras tratadas de acuerdo con realizaciones del método de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

60 A continuación se describirán realizaciones de la presente invención en referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Definiciones:

65 La pluralidad de diferentes selecciones y formas que pertenecen a la invención según se reivindica incluyen las selecciones y formas como aparecen en el cuerpo de la memoria descriptiva. "Especies de mamífero" incluye los

tipos de especies como aparecen en el cuerpo de la memoria descriptiva. Éstas pueden incluir un ser humano, una mascota tal como un perro o un gato o una variedad de otros animales con pelo.

5 La muestra de pelo 16 es pelo del cuero cabelludo o vello corporal humano y, en particular, vello púbico, pelo de mascota, pelo de animal o pelo de un miembro de una especie de mamífero en general.

Un "sujeto" incluye una especie de mamífero. Una especie de mamífero puede incluir un ser humano, una mascota tal como un perro o un gato o una variedad de otros animales.

10 A no ser que el contexto indique lo contrario, una reivindicación de un elemento es coherente con una reivindicación de al menos un elemento. La figura 1 ilustra un método de análisis de una muestra de pelo 16. La figura 1 muestra un primer recipiente 12 que contiene una sustancia de hinchamiento 14. Una muestra de pelo 16 se toma del sujeto 11, en el que el sujeto 11 puede incluir una especie de mamífero. Una especie de mamífero puede incluir un ser humano, una mascota tal como un perro o un gato o una variedad de otros animales. La muestra de pelo 16 es pelo del cuero cabelludo o vello corporal humano y, en particular, vello púbico, pelo de mascota, pelo de animal o pelo de una especie de mamífero en general.

15 La muestra de pelo 16 se expone a la sustancia de hinchamiento 14. Una sustancia química derivada 18 se obtiene de la aplicación de la sustancia de hinchamiento 14 a la muestra de pelo 16, con lo que la sustancia de hinchamiento 14 penetra en la muestra de pelo 16. La sustancia química derivada 18 se recoge en el segundo recipiente 19 (como alternativa y sin pérdida de generalidad solamente es necesario usar un recipiente).

20 La sustancia química derivada 18 situada en el segundo recipiente 19 se lleva a continuación a un laboratorio 20 en el lugar de aplicación de la sustancia de hinchamiento 14. El laboratorio 20 usará a continuación una pluralidad de ensayos de diagnóstico para obtener los datos 22 que pueden compararse con los datos 24 ubicados en una base de datos de referencia 25 para determinar si el sujeto 11 tiene cáncer de mama. La base de datos de referencia 25 puede obtenerse de una pluralidad de muestras de control tomadas de sujetos normales y sujetos con una pluralidad de estados patológicos diferentes.

25 Los datos 22 pueden compararse con datos 24 en la base de datos de referencia 25 para determinar si el sujeto 11 tiene o no cáncer de mama, por ejemplo si la base de datos de referencia 25 indica que el resultado en cuestión está tanto correlacionado como vinculado causativamente con cáncer de mama entonces puede considerarse una comparación significativa. Adicionalmente, la correlación cero o ninguna información que se proporciona en el caso de no asociación con un componente anormal que está presente en la sustancia química derivada 18 puede, en algunos casos, ser coherente con una anomalía que es un defecto en el plegamiento de proteínas, que es un defecto estructural en la muestra de pelo 16 en oposición a una inclusión adicional de un componente que puede encontrarse o no habitualmente en la muestra de pelo 16 tal como un metal u otro compuesto (con lo que ninguna inclusión es eliminada mediante lavado en la sustancia química derivada 18).

30 La figura 2 muestra una realización de la presente invención en la que la sensibilidad o la especificidad del método descrito en la figura 1 se mejora cambiando la sustancia de hinchamiento 14. La figura 2 muestra una pluralidad de diferentes sustancias de hinchamiento 14, que son S1, S2...SN.

35 En la figura 2 los datos 22, que no se muestran, se analizan comparando los datos 22 con los datos 24 (de una base de datos de referencia 25 como se ve en la figura 1) para seleccionar una sustancia de hinchamiento entre la serie S1...SN, que está adaptada para eliminar el defecto en la muestra de pelo 16 alterando la naturaleza estructural de la muestra de pelo 16 para restaurar el plegamiento y la configuración normales de la muestra de pelo 16 o transfiriendo, por medio de la aplicación de la sustancia de hinchamiento 14 a la muestra de pelo 16, el componente que causa la anomalía en la muestra de pelo 16 a la sustancia química derivada 18 (esto puede implicar, por ejemplo, ácido fórmico que penetra y elimina por lavado una inclusión de una muestra de pelo). Aunque en este documento se ha descrito el ácido fórmico, una serie de otras sustancias son susceptibles de penetrar en el pelo para eliminar un componente anormal; otros ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido trifluoroacético o ácido monocloroacético. Sin embargo, a diferencia del ácido fórmico, otras consideraciones son relevantes tales como toxicidad y, en el caso de agentes reductores, el hecho de que la estructura de la muestra de pelo 16 pueda ser destruida sustancialmente por la aplicación del agente reductor. Por el contrario, el ácido fórmico es una sustancia de hinchamiento 14 que no puede destruir la estructura de una muestra de pelo 16 después de la aplicación.

40 La figura 3 muestra el uso de una sustancia de hinchamiento específica 14, para un modo de operación dado en asociación con una pluralidad de diferentes muestras de pelo 16 para dar una sustancia química derivada 18. La pluralidad de diferentes muestras de pelo 16 pueden tomarse de una pluralidad de diferentes especies de mamíferos. Como alternativa o adicionalmente, la pluralidad de diferentes muestras de pelo 16 pueden tomarse de sujetos 11 de los que se sospecha que tienen una pluralidad de diferentes estados patológicos.

65 Las variaciones de sustancias de hinchamiento como se describen en la figura 2 y las variaciones de muestras de pelo 16 como se describen en la figura 3 (se muestran dos pero pueden preverse más) pueden usarse para

identificar una capacidad particular en una sustancia de hinchamiento particular 14 o una susceptibilidad particular en una muestra de pelo dada 16. Por ejemplo, si se supiera que una sustancia de hinchamiento dada 14 tal como ácido fórmico elimina un componente anormal de una muestra de pelo 16 durante un intervalo de concentración particular y un sub-intervalo particular de la concentración hubiera mostrado producir un resultado mejorado de forma significativa, entonces podría existir una nueva disponibilidad para el ácido fórmico.

Análogamente, como se ve en la figura 3, para una sustancia de hinchamiento dada 14, que tiene una concentración particular, una variación sistemática de los tipos de muestras de pelo 16 podría describir una susceptibilidad de un tipo particular de muestra de pelo 16 a una sustancia de hinchamiento 14 tal como ácido fórmico.

Una susceptibilidad particular se producirá si se sabe que una muestra de pelo 16 produce un resultado concluyente en asociación con un modo de operación dado y una sustancia de hinchamiento dada 14 que conduce a una mejora de la especificidad o la sensibilidad de un ensayo de diagnóstico para buscar la presencia del componente anormal.

La pluralidad de diferentes muestras de queratina 16, mostradas en la figura 3 pueden incluir una muestra de pelo 16 tomada de un sujeto 11 del que se sospecha que tiene cáncer de mama.

La figura 4 muestra una realización del método para detectar la presencia de cáncer de mama, en el que una sustancia de hinchamiento dada 14 y una muestra de pelo dada 16 se usan en asociación con una pluralidad de diferentes tipos de métodos de comparación entre los datos 22 y un segundo grupo de datos 24 contenidos en la base de datos de referencia 25 para producir una mejora de la especificidad o la sensibilidad del método de análisis de la muestra de pelo 16. La pluralidad de diferentes comparaciones 23 mostradas en la figura 4 (se muestran dos pero pueden preverse más) pueden incluir, sin limitación, variaciones en el modo de operación del método de análisis de una muestra de queratina incluyendo análisis espectral o el uso de programas informáticos de reconocimiento de patrones.

Una ventaja de la presente realización es que si el componente anormal está presente en la sustancia química derivada 18 entonces la sustancia química derivada 18 puede analizarse adicionalmente con el fin de identificar la naturaleza del componente anormal para proporcionar a un facultativo de asistencia sanitaria más información sobre el estado patológico. Si el componente anormal es un metal traza entonces podría aplicarse espectroscopía de absorción atómica o espectrometría de masas por plasma de acoplamiento inductivo (IPC) a la sustancia química derivada 18 para confirmar la naturaleza del componente anormal. Si el componente anormal en la sustancia química derivada 18 es una proteína, un carbohidrato, un ácido graso o, de forma más general, de origen orgánico y puede generarse un anticuerpo contra el componente anormal, entonces una pluralidad de diferentes técnicas tales como análisis por transferencia de Western, ELISA o ensayos de aglutinación celular pueden usarse en un intento de caracterizar el componente anormal. En algunos casos, puede usarse microscopía inmunoelectrónica en un intento de identificar el componente anormal en la muestra de queratina 16 sin necesidad del uso de la sustancia química derivada 18 para obtenerlo posteriormente. Si el componente anormal está asociado a material genético (ya sea de naturaleza hereditaria o adquirido por medio de un vector viral) entonces podría aplicarse una técnica de amplificación para determinar la secuencia y la conformación del componente anormal.

En uso

La figura 5 muestra una realización de la presente invención en uso. En la figura 5 una muestra de pelo 16 puede recogerse de un sujeto en una farmacia 26. La muestra de pelo 16 puede ser enviada a continuación a un laboratorio de ensayo 34, para realizar el método para detectar la presencia de un componente anormal en la muestra de pelo 16, como se ve en la figura 1.

Puede obtenerse un kit de ensayo 28 para usar el kit de ensayo 28 realizando el método de detección en el domicilio del sujeto 30, junto con consultas al facultativo de asistencia sanitaria del sujeto ubicado en una clínica de atención sanitaria 32.

Como alternativa, sin necesidad de un ensayo en el domicilio, el sujeto 11 puede visitar su clínica de atención sanitaria 32 para proporcionar la muestra de pelo 16. La clínica de atención sanitaria 32 puede realizar el método de análisis de la muestra de pelo 16 por sí misma o, en una realización preferida adicional, la clínica de atención sanitaria 32 puede obtener la muestra de pelo 16 del sujeto 11 para remitir la muestra de pelo 16 al laboratorio de ensayo 34.

Realización adicional

Tratamiento con ácido orgánico de fibras de pelo

Se sabe que la inmersión de fibras de pelo en ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético puede hacer que éstas se hinchen aumentando su diámetro hasta un 50% y este efecto puede invertirse aclarando con agua. Blackburn y Lowther (Blackburn S y Lowther AG. The action of organic acids on some fibrous proteins: the oxidation of wool keratin. Biochem J. 1951; 49: 554-9) describieron que una pequeña cantidad de proteína podía

- extraerse de fibras de lana mediante el tratamiento en ácido fórmico o ácido acético a temperatura ambiente. Esta metodología se aplicó a varias fibras de pelo de individuos de patología conocida para determinar si el anillo observado mediante dispersión de rayos X a ángulos pequeños de sincrotrón (SAXS) de pelo, específico para la presencia de cáncer de mama, podía eliminarse mediante dicho tratamiento. Las fibras de pelo de sujetos con
- 5 cáncer de mama se sumergieron en una solución al 85% (v/v) de ácido fórmico o en ácido acético glacial durante 3 minutos a temperatura ambiente. El ácido se decantó a continuación y se sustituyó por varios cambios de agua Milli-Q. Se dejó que las fibras se secaran y a continuación se montaron en un porta-muestras para exponerlas a una fuente de rayos X. Se recogieron los datos de imágenes de SAXS para estos pelos.
- 10 Fibras de pelo que se tomaron del mismo individuo y se trataron posteriormente con ácido fórmico y acético mostraban una reducción significativa o la completa eliminación del anillo en la zona de interés en la imagen de SAXS. Un ejemplo típico se demuestra en la figura 6. La figura 6A es una imagen de SAXS de un pelo de un individuo con cáncer de mama. Las figuras 6B y 6C son imágenes de SAXS de fibras de pelo del mismo individuo después del tratamiento con ácido acético y ácido fórmico, respectivamente. A partir de estas imágenes puede verse
- 15 que el anillo en la zona de interés se reduce de forma significativa después del tratamiento con cualquier ácido y, por lo tanto, dichos tratamientos pueden usarse como herramienta para investigar el cambio subyacente en la fibra asociado con la presencia de cáncer de mama.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de dispersión de rayos X a ángulos pequeños de sincrotrón (SAXS) en una muestra de pelo tomada de un sujeto para determinar si el sujeto tiene o no cáncer de mama, que comprende las etapas de:
- 10 a) exponer la muestra de pelo a un ácido orgánico de manera que penetre en la muestra de pelo, produciendo de este modo una sustancia biológica derivada;
b) obtener datos de la sustancia biológica derivada;
c) comparar los datos obtenidos de la sustancia biológica derivada con un segundo grupo de datos contenidos en una base de datos de referencia para identificar la presencia del componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en la muestra de pelo;
- 15 con lo que la detección del componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS es coherente con una presencia de cáncer de mama en el sujeto.
- 20 2. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido orgánico es ácido fórmico.
- 25 3. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el segundo grupo de datos está correlacionado con la presencia de cáncer de mama en el sujeto.
- 30 4. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el segundo grupo de datos está asociado causativamente con la presencia de cáncer de mama en el sujeto.
- 35 5. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ácido orgánico se selecciona entre una pluralidad de ácidos orgánicos diferentes.
- 40 6. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la muestra de pelo se selecciona entre una pluralidad de muestras de pelo diferentes.
- 45 7. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el segundo grupo de datos se selecciona entre una pluralidad de grupos de datos diferentes.
- 50 8. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que los datos derivados y el segundo grupo de datos se analizan usando una pluralidad de métodos de comparación diferentes.
9. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que, en uso, la muestra de pelo puede obtenerse y analizarse en asociación con al menos uno de una farmacia, un kit de ensayo, el domicilio del sujeto, una clínica de atención sanitaria y un laboratorio de ensayo.
10. El método para detectar la presencia de un componente extraíble con ácido que produce un anillo de SAXS en una muestra de pelo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el sujeto se selecciona entre el grupo que consiste en un ser humano y un mamífero.

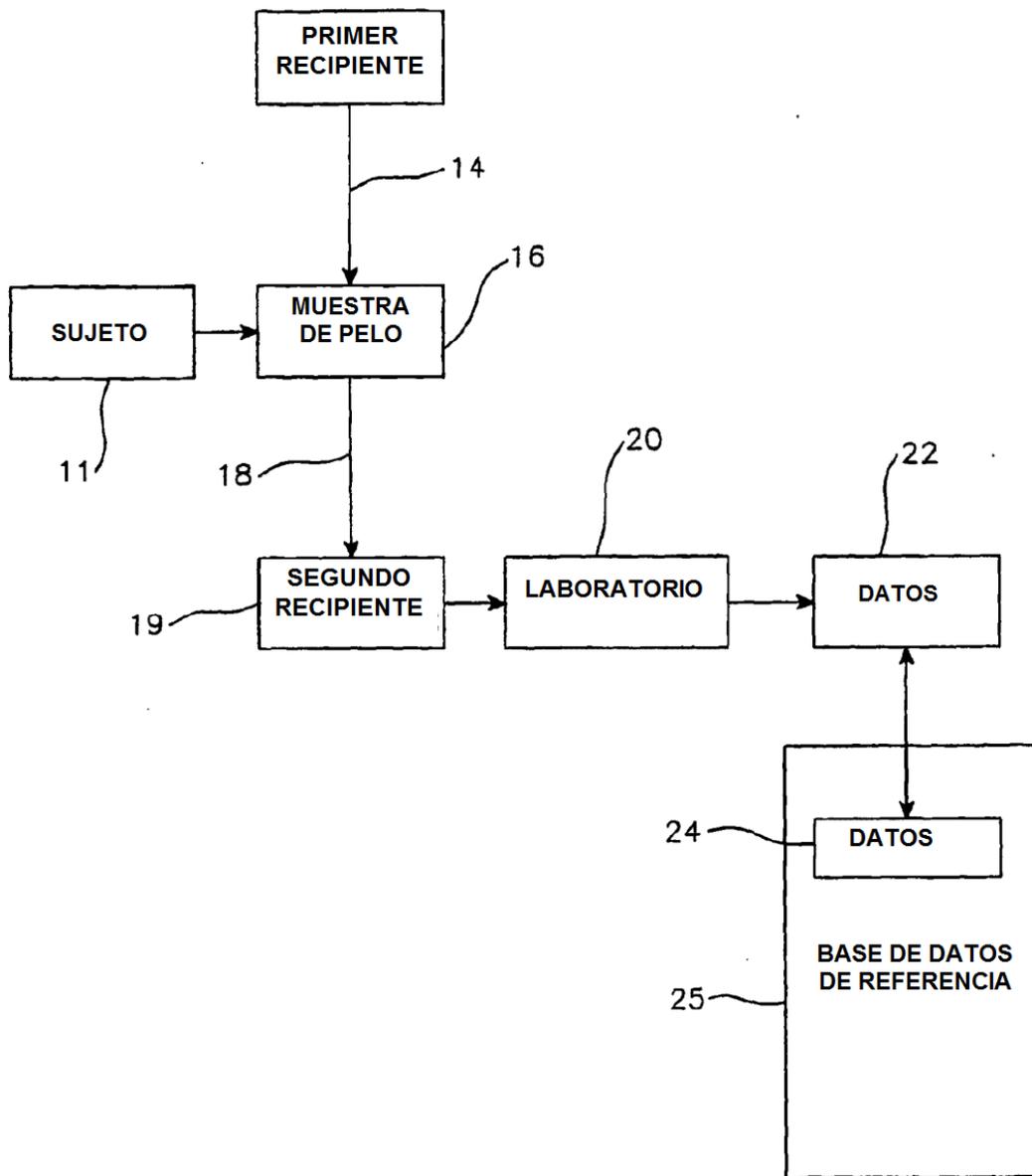


Fig. 1

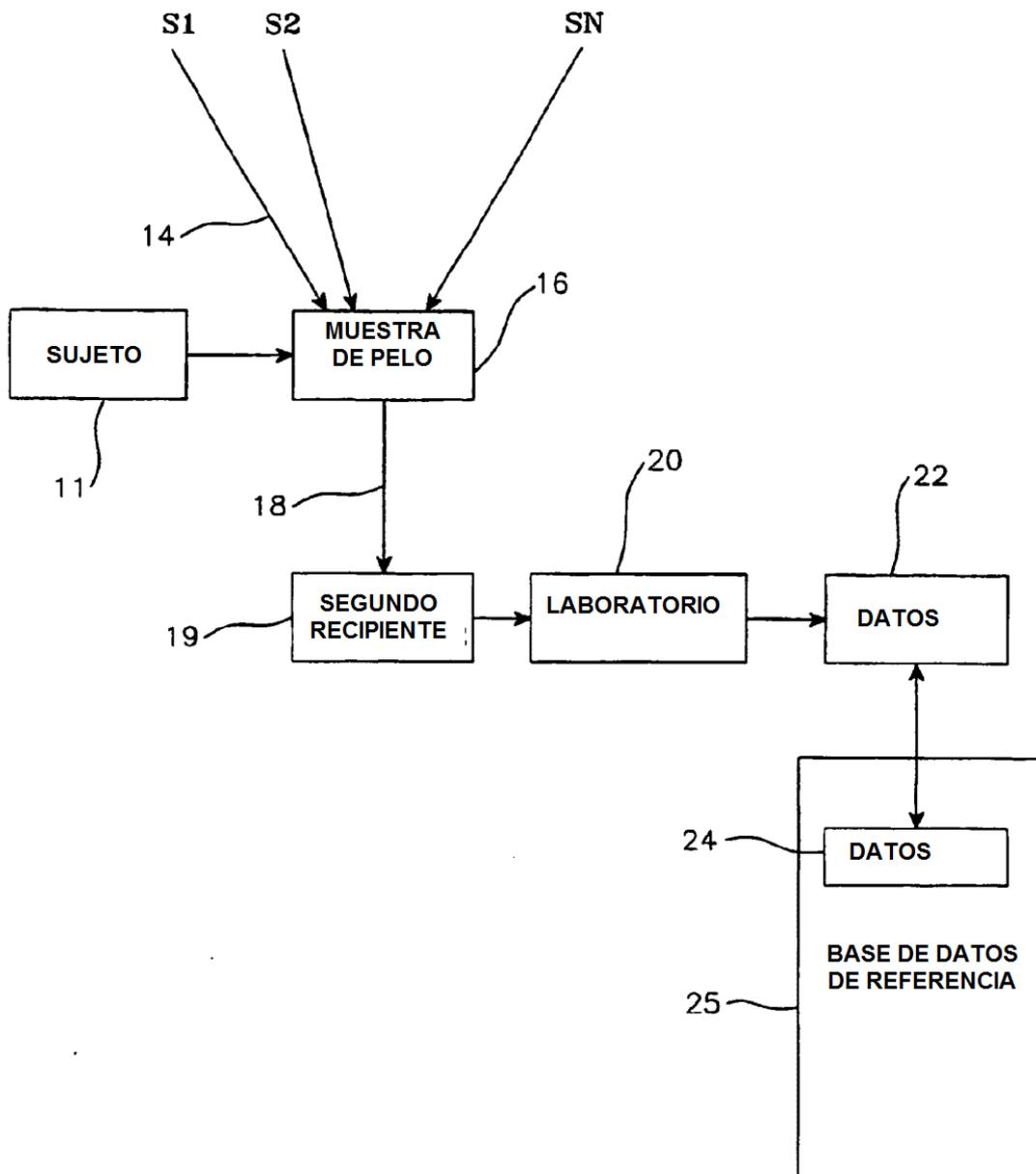


Fig. 2

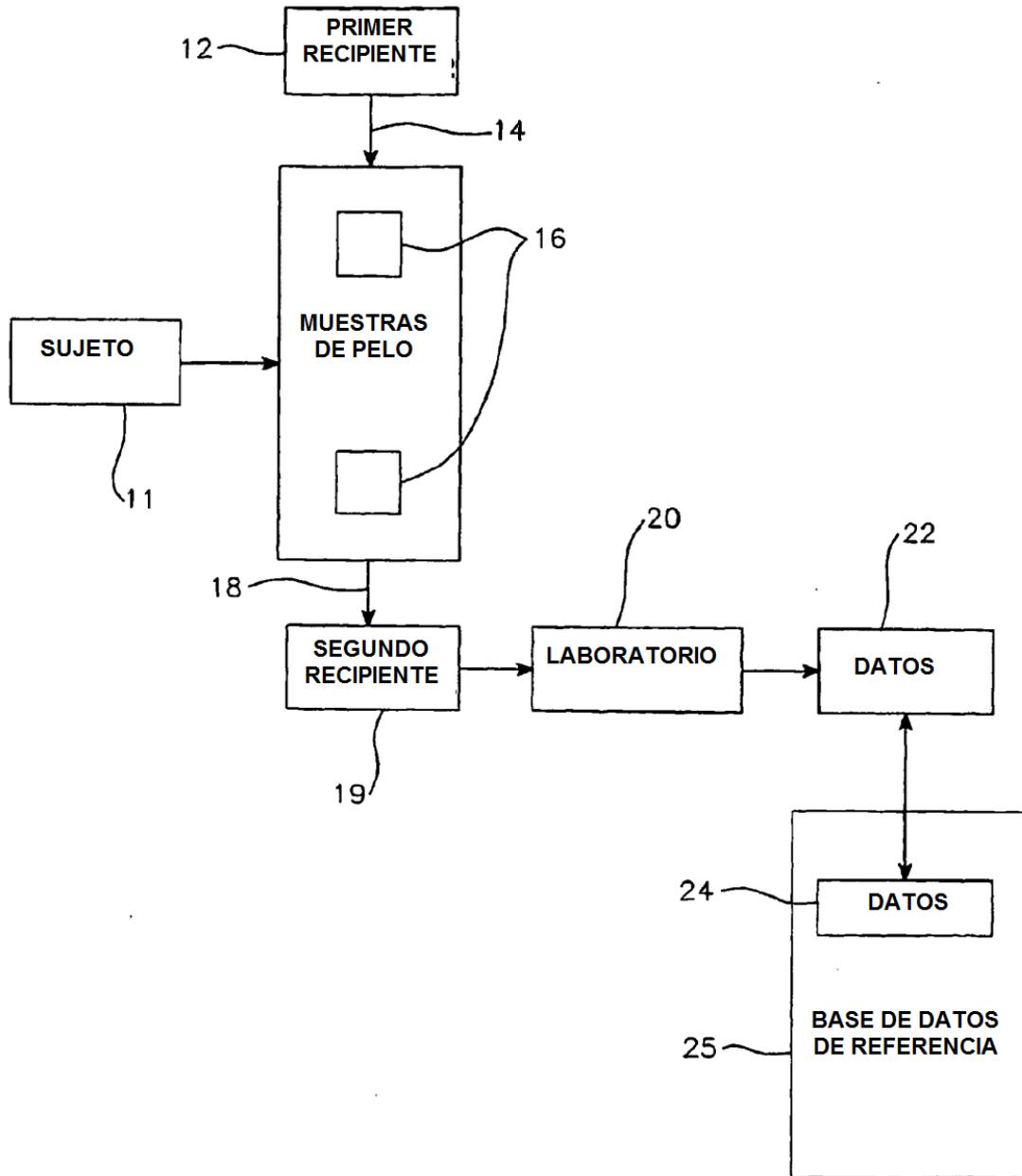


Fig. 3

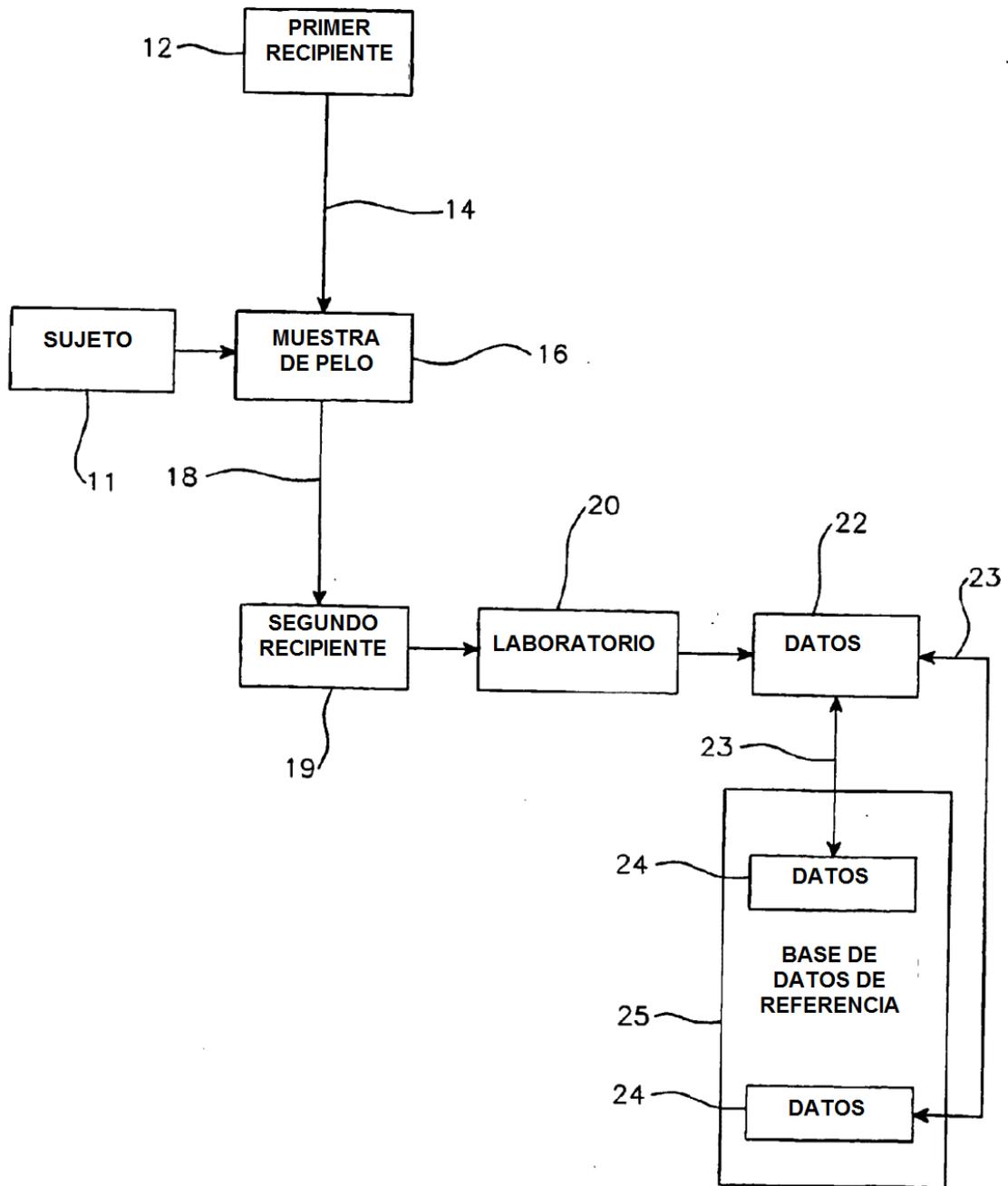


Fig. 4

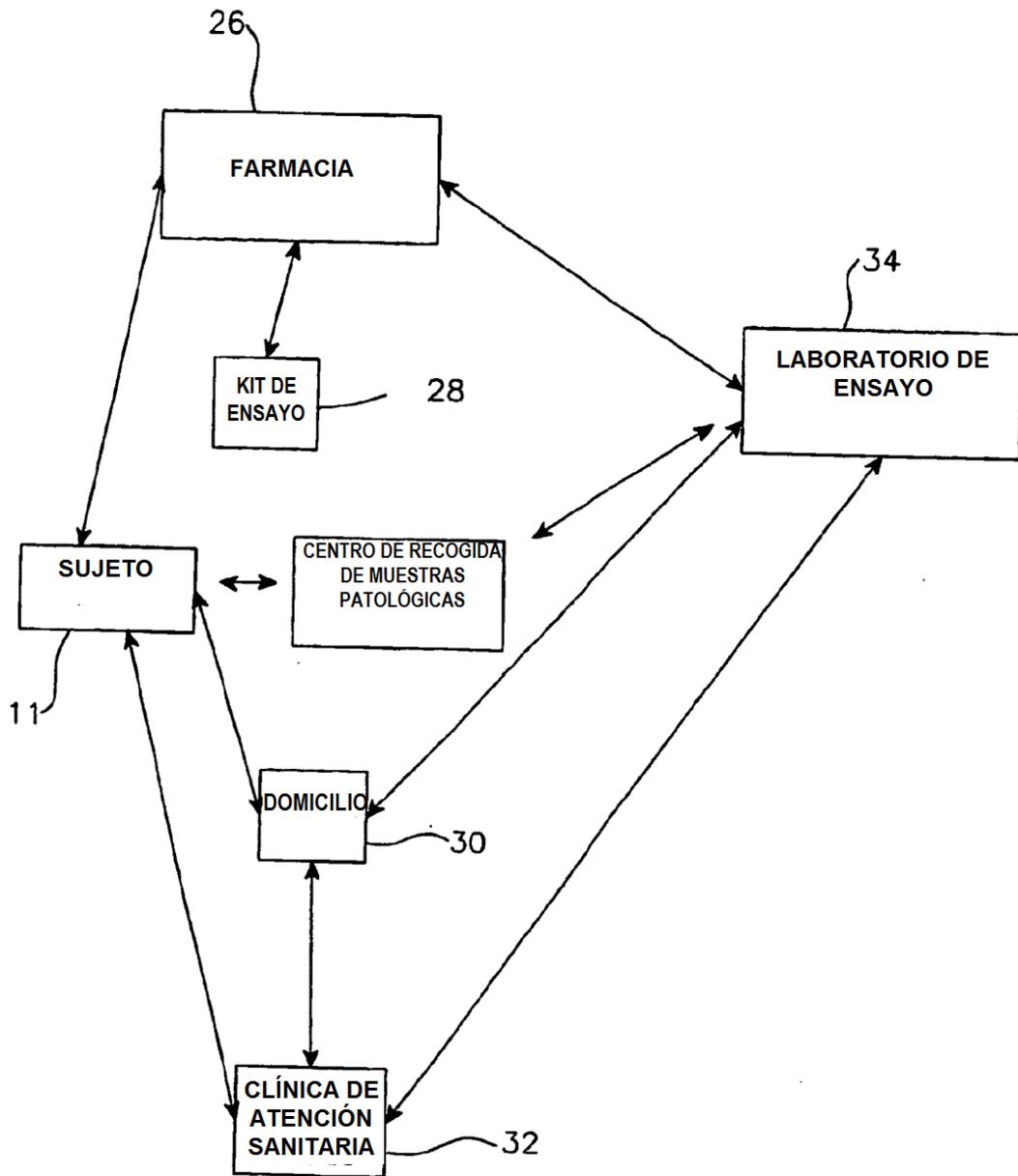


Fig. 5

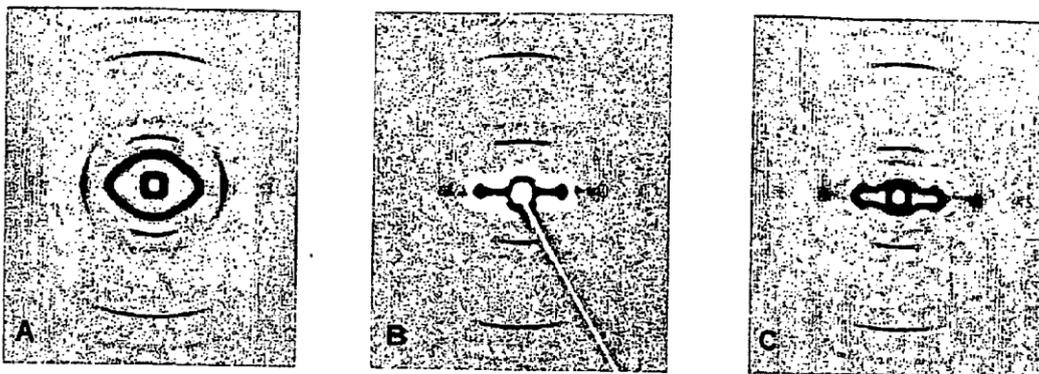


Fig. 6. Efecto de agentes de hinchamiento sobre los patrones de SAXS de pelo de un individuo con cáncer de mama. A, antes del tratamiento, mostrando un anillo bien determinado en la zona de interés; B, después del tratamiento con ácido acético; C, después del tratamiento con ácido fórmico al 85%.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • WO 0034774 A [0003]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- 15 • Blackburn S ; Lowther AG. The action of organic acids on some fibrous proteins: the oxidation of wool keratin. Biochem J., 1951, vol. 49, 554-9 [0043]