

Treball de Recerca

LA BIOIMPRESSIÓ EN 3D



Nom: Victòria Villalta Badia

Curs: 2n BATX C

Data: Desembre de 2016

Tutors: Juan Luis Sánchez Peñalba i
Miguel Ángel Alcalde

Centre: Jesús Maria Sant Andreu





AGRAÏMENTS

Aquest treball, al qual he dedicat tantes hores i il·lusió, no hagués estat possible sense l'ajuda que he rebut tant per part dels especialistes a qui he tingut l'oportunitat de consultar com de la meva família i tutors.

Primer de tot agrair a tots els professionals per dedicar-me una mica del seu temps, atendre'm al seu lloc de treball i compartir els seus coneixements i experiència amb mi. Sense ells, aquest treball estaria a mig fer i encara amb mil interrogants sense resposta.

Moltes gràcies al Dr. Josep Iglesias per ser el primer a accedir a respondre les meves preguntes; a l'Anna i a la meva cosina Laura per haver-me facilitat el seu contacte. Gràcies també a la Dra. Olalla Iglesias per explicar-me en què consistia la seva investigació i resoldre'm els dubtes respecte a les cèl·lules mare. Al Dr. Antoni Bayés per oferir-me el privilegi de poder entrevistar-lo al seu despatx de l'Hospital de Sant Pau, pel seu valuós testimoni de tota una vida dedicada a la cardiologia i a la salut de les persones i per regalar-me i dedicar-me un dels seus llibres. A la Dra. Núria Montserrat per accedir a ser entrevistada a les instal·lacions de l'IBEC i per les seves explicacions, les quals van ser les més determinants per a poder entendre la bioimpressió. Al Dr. Francesc Ferrer per rebre'm al Col·legi Oficial de Metges de Barcelona i aportar-me la seva visió objectiva sobre la bioètica i al meu tiet Carlos per a facilitar-me l'entrevista.

També vull donar les gràcies al meu cosí Andreu per haver-me ajudat en la part pràctica del treball, la qual ha fet possible la impressió de l'artèria. I a la meva tieta Núria pels seus savis consells i indicacions a l'hora de perfilar aquest treball. Per una altra banda vull agrair als meus tutors de treball de recerca, al Miguel Ángel i al Juan Luis per haver-me acompanyat a diferents llocs durant aquesta recerca.

Per últim, agrair als meus pares el seu suport incondicional durant tot aquest temps.

A tots, moltes gràcies.



ÍNDEX

	Pàgina
1. Introducció	1
2. La tecnologia d'impressió 3d	2
2.1 Concepte	2
2.2 Màquina	2
2.2.1 Tipus d'impressores	2
2.2.2 Parts d'una impressora	4
2.3 Disseny CAD	5
2.4 Materials utilitzats i procés d'impressió	5
2.5 La impressió 3d en la medicina	7
3. La bioimpressió 3d	9
3.1 Concepte	9
3.2 Procés de bioimpressió	9
3.3 Materials utilitzats i procés d'impressió	10
4. Les cèl·lules mare	12
4.1 Què són?	12
4.2 Tipus	13
4.3 Obtenció cel·lular	15
5. El cor	16
5.1 Què és?	16
5.2 En els humans	16
5.3 Anatomia i histologia cardiovascular	16
5.3.1 Anatomia del cor humà	16
5.3.2 Histologia de les vàlvules cardíques	17
5.3.3 Anatomia de les vàlvules cardíques	18
5.3.4 Histologia del vasos sanguinis	19
5.3.5 Anatomia del sistema circulatori	19



	Pàgina
5.4 Les cèl·lules cardíques	20
5.5 El bombeig	20
5.6 Les malalties cardiovasculars	21
5.7 El transplantament de cor	22
6. Dispositius cardiovasculars	23
6.1 El marcapassos	23
6.2 El desfibril·lador	24
7. Impressió d'una artèria	26
8. Visita al centre de creació "Hangar"	27
9. Visita al Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona	28
10. Visita a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya	29
11. Les entrevistes als experts	30
12. La Bioètica	31
13. Conclusions	32
14. Annexos	35
14.1 Curs online "Bioprinting: 3D Printing body parts"	36
14.2 Entrevistes	37
14.2.1 Dr. Josep Iglésies Grau	37
14.2.2 Dr. Antoni Bayés De Luna	40
14.2.3 Dra. Olalla Iglesias García	43
14.2.4 Dra. Núria Montserrat Pulido	46
14.2.5 Dr. Francesc Ferrer Ruscalleda	53
15. Glossari	56
16. Webgrafia	58



1. INTRODUCCIÓ

M'apassiona la biologia i tot allò que hi té a veure, especialment l'àmbit de la tecnologia aplicada a les ciències de la salut.

Aquest treball de recerca tracta sobre la bioimpressió 3d. L'objectiu és aprofundir en el coneixement d'aquesta nova tecnologia, desconeguda encara pel gran públic, per tal de demostrar la meua hipòtesi de treball: "Mitjançant la bioimpressió 3d serem capaços d'imprimir un cor humà funcional". Aquesta declaració pot semblar impossible, tal i com ho va semblar en el seu moment el primer transplantament de cor. De fet, històricament, s'han donat per impossibles coses que després han esdevingut quotidianes. És un projecte encarat a un futur no molt llunyà i que formarà part d'un dels molts sectors implicats en la que serà, sens dubte, la segona revolució industrial, la 3d.

Partint del concepte de la impressió 3d, aprofundeixo sobre la bioimpressió, la seva maquinària, utilitats i els principals elements implicats en aquest procés com són: els biomaterials, les cèl·lules mare, la regeneració de teixits o la producció de fàrmacs.

A nivell pràctic, per tal de demostrar la meua hipòtesi, he centrat el treball en l'estudi del cor: entendre la seva fisiologia i funcions, conèixer les malalties cardiovasculars i com ens pot ajudar la bioimpressió 3d a solucionar-les en un futur.

Per dur a terme la meua recerca, he utilitzat com a principals recursos internet, entrevistes personals a experts en els diferents àmbits d'aquesta matèria, visites a centres de recerca i creació capdavanters i la tecnologia disponible a l'Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Industrial de Barcelona (ETSEIB), que m'ha permès fer la impressió 3d d'una part d'una artèria aorta. A nivell complementari, he fet un curs online sobre la bioimpressió (Bioprinting: 3D printing Body Parts. University of Wollongong).

Internet ha estat la més important font d'informació pel meu treball, però sense cap mena de dubte, allò que més m'ha agradat i aportat a nivell personal ha estat el treball de camp. L'oportunitat d'entrevistar dos metges cardíologs, una doctora en biotecnologia, una doctora en biologia molecular i poder moure'm per les instal·lacions i observar com treballen al Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona i a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya m'han ajudat a prendre la decisió d'estudiar biotecnologia, reafirmant la meua vocació.



2. LA TECNOLOGIA D'IMPRESSIÓ 3D

2.1 Concepte

La impressió 3d consisteix en una sèrie de tecnologies de fabricació per addició, on un objecte tridimensional procedent d'un format digital, és creat mitjançant la superposició de capes successives de material. Per tant, aconseguim passar d'un disseny en 2d a un producte final en 3d.

2.2 Màquina

La impressora 3d és una màquina que s'encarrega d'acumular material en una plataforma/base mitjançant diferents mètodes d'addició i fabricació: polimerització, injecció d'aportament, injecció d'aglutinant, extrusió de material, llit de pols, laminació de metall, dipòsit metàl·lic. El procés el duu a terme a partir de la informació que rep en disseny digital (CAD) de l'objecte en qüestió.

2.2.1 Tipus d'impressores

En l'actualitat els models més comuns per a la seva comercialització són:

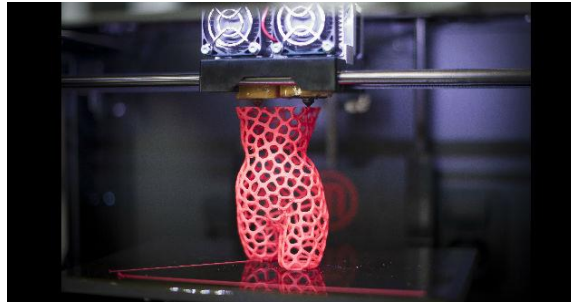
- **De compactació:** com el seu nom indica, consisteix en la compactació o ficció d'una massa de pols per extractes. El procés es basa a alternar capes del material que formarà l'objecte, amb el pas d'un capçal d'impressió per a fixar i solidificar el material. Segons el mètode utilitzat per a la compactació poden ser:
 - ❖ **Impressora 3d de tinta:** fan servir una tinta aglomerant per a compactar el material. L'ús de la tinta permet imprimir el producte en diferents colors.
 - ❖ **Impressora 3d làser:** el làser dota d'energia a la pols induint-la a la polimerització. Posteriorment se submergeix en un líquid especial que permet que les zones polimeritzades se solidifiquin.



Imatge 1. Impressora 3d de compactació

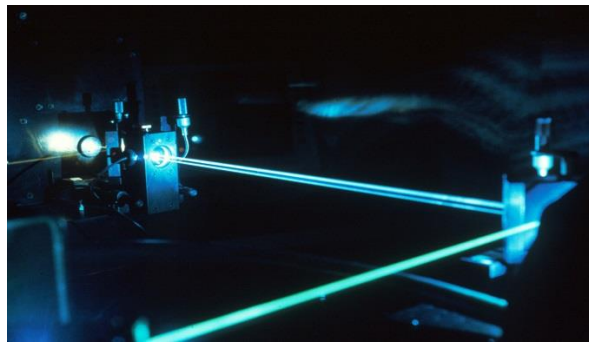


- **D'addició:** també anomenada d'injecció de polímers; es tracta del mètode més bàsic de la impressió 3d que consisteix en afegir el material per capes.



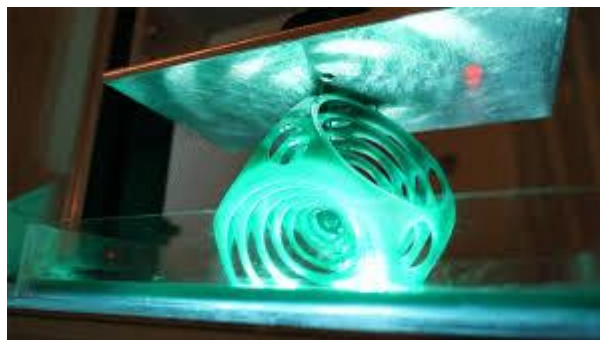
Imatge 2. Impressora 3d d'addició

- **De sintetització làser:** basada en dipositar capes fines de diferents materials metàl·lics (acer, titani, alumini...) i seguidament un làser s'encarrega de fondre cada capa amb la seva anterior..



Imatge 3. Impressora 3d de sintetització làser

- **D'estereolitografia:** en la qual una resina fotosensible és tractada amb feixos de llum ultra violeta per aconseguir la seva solidificació.



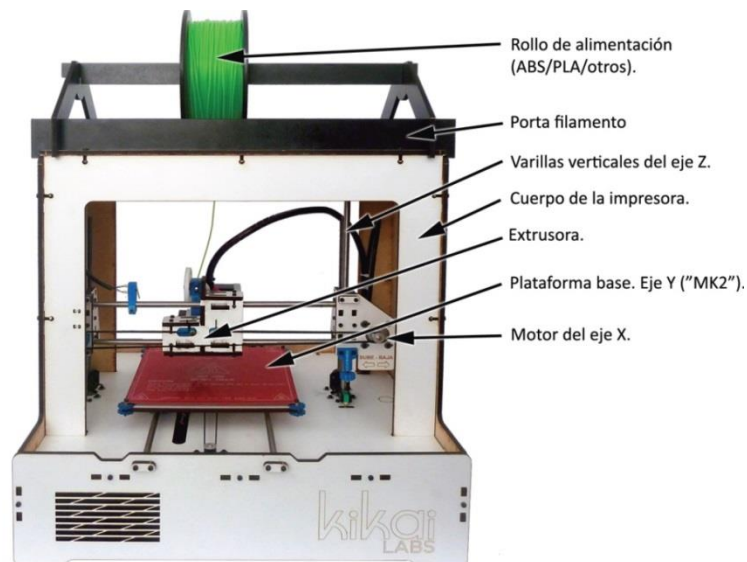
Imatge 4. Impressora 3d d'estereolitografia



2.2.2 Parts d'una impressora 3d

Una impressora 3d convencional consta de sis estructures bàsiques:

- **Rotllo d'alimentació:** és on es troba emmagatzemat el producte que serà utilitzat per a construir el producte. Està concentrat dins uns tubs enrotllats en una bovina.
- **Extrusora:** objecte encarregat d'expulsar el material i col·locar-lo sobre la base.
- **Varetes verticals de l'eix Z:** les quals s'encarreguen de fer pujar i baixar l'extrusora per a dotar de volum la impressió a mesura que va dipositant el material sobre la base.
- **Cos de la impressora:** està format per les peces estructurals, és a dir la carcassa.
- **Plataforma base. Eix Y:** base on es va precipitant el material capa per capa.
- **Motor de l'eix X:** mou l'extrusora en l'eix X, horitzontalment.

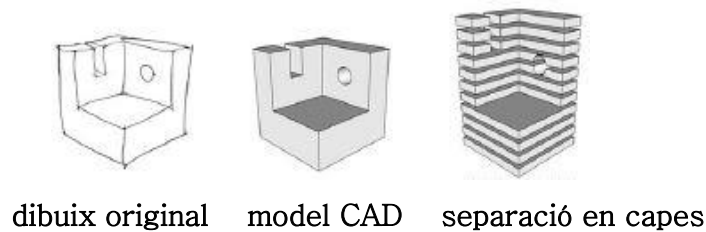


Imatge 5. Impressora 3d bàsica d'addició



2.3 Disseny CAD

El disseny "CAD" (Computer Aided Design), és el "disseny assistit per ordinador". S'aconsegueix per mitjà de programes informàtics que creen representacions gràfiques dels objectes físics, ja sigui en 2d com en 3d. Consta de múltiples eines computacionals útils per als sectors del disseny, l'arquitectura i l'enginyeria de productes on el software realitza càlculs per aconseguir la forma i la mida òptimes per al producte en qüestió. És el sistema idoni per a fer el disseny tridimensional d'un objecte (XYZ) i modificar-lo tant com vulguem per a la seva següent impressió.



Imatge 6. Evolució del disseny

2.4 Materials utilitzats i procés d'impressió

En l'àmbit de la impressió 3d el material més elemental per utilitzar en la fabricació de productes és el termoplàstic.

Aquest plàstic es troba emmagatzemat dins de filaments en bobines que es connecten a la impressora. En ser escalfat es fon i és abocat a través del filtre de l'extrusora capa per capa sobre la base on es refreda i torna a obtenir un estat sòlid.

Durant la impressió el filtre expulsa capes més fines de plàstic que seran el material de suport i ajudaran que la peça es mantingui.

Quan la impressió ha finalitzat i ja s'ha obtingut el producte, de vegades cal fer uns últims retocs manuals, per exemple, extreure la base de suport sobrant o eliminar impureses.

Els plàstics més comuns i que són compatibles gairebé amb totes les impressores són:

- **ABS:** plàstic que es troba normalment en electrodomèstics i joguines. És molt dur, fàcil de pintar i resistent a altes temperatures; aquesta característica requereix que la impressora sigui capaç d'escalfar-se molt per a fondre'l.
- **PLA:** present en objectes poc resistents. Termoplàstic d'origen natural, d'una gran varietat de colors i que permet una ràpida impressió. No emet gasos perjudicials en sortir per l'extrusora a diferència de l'ABS, ni requereix tanta temperatura.



A més a més del plàstic, hi ha una àmplia varietat de materials que es poden utilitzar en la impressió 3d i que permeten aconseguir característiques concretes per al nostre producte (flexibilitat, resistència, tenacitat...). en destaquen els següents:

- **Laybrick:** mescla de guix i plàstic. Permet crear peces amb textura semblant a la pedra; pot ser llisa o rugosa i a simple vista sembla plàstic.
- **Laywood:** barreja de fusta amb plàstic (polímers). És ideal per a imprimir objectes que semblin de fusta. Té la capacitat de simular, inclús, els anells que apareixen en els troncs dels arbres.
- **Soft PLA:** és un filament de goma, que permet crear objectes flexibles, als quals se'ls aplica força i no es trenquen. Present en calçat i rodes.
- **Nylon:** alternativa a l'ABS i PLA, però més resistent i flexible, a més de natural, resistent a l'aigua i reutilitzable.
- **Bendlay:** filament flexible i transparent, compatible amb el contacte amb menjar i begudes; per tant, pot ser utilitzat per fabricar ampolles i envasos alimentaris.



Imatge 7. Materials utilitzats en la impressió 3d



2.5 La impressió 3d en la medicina

El gran avantatge de la impressió 3d és que permet obtenir un producte totalment personalitzat i aquestes són algunes de les principals funcions en la medicina:

- **Integració de fàrmacs:**

En l'àmbit farmacèutic, un avanç notable serà la producció de pastilles personalitzades directament a la nostra farmàcia habitual. Aquesta millora supliria el problema en la medicina geriàtrica, on a vegades els pacients han de prendre deu pastilles diàries i és fàcil que oblidin alguna o no es prenguin la dosis correcte. Amb la farmacologia digital, el metge pot indicar via *online* la combinació de medicaments i la dosis necessària que es necessita. El pacient podrà anar a la farmàcia de confiança, on hauran imprès una sola pastilla que contindrà tots els tractaments indicats.

La integració de fàrmacs per mitjà d'una impressora 3d també seria molt útil a països subdesenvolupats i àrees empobrides on la gent no té els mitjans necessaris per anar a un hospital i rebre el tractament que necessita. L'equip encapçalat pel professor Lee Cronin de la Universitat de Glasgow està desenvolupant una "quimputadora" que permetrà la producció casolana d'ibuprofè.

- **Producció de pròtesis:**

La manufactura de pròtesis i trasplantaments mèdics és un sector que necessita molta precisió per a l'elaboració dels seus productes i la impressió 3d realment l'ha revolucionat.

S'han imprès més de tres milions d'audiòfons i la producció d'implants dentals cada cop és més quotidiana per a molts odontòlegs.

Abans, per produir la pròtesi el metge havia de fer un motlle amb cera i a partir d'aquest es feia la peça. Era un procés molt lent i costós. Ara només cal fer un escaneig de la zona desitjada, s'envia el disseny a la impressora i es culmina el procés. Només es triga unes hores i la pròtesi és molt més precisa i, per tant, més còmode.



Imatge 8. Pròtesi articulada d'una mà i el canell fabricada per mitjà de la impressió 3d



- **Regeneració cel·lular i tissular:**

La regeneració cel·lular és una utilitat present des de fa temps en la impressió 3d. Amb aquesta tecnologia som capaços, per exemple, de regenerar la pell cremada d'un pacient. També podem imprimir un teixit amb les seves cèl·lules per a testar aquest producte amb possibles medicaments per a un tractament i veure com reaccionaria el seu cos davant d'aquest estímul; i tot això sense posar en perill la salut del malalt davant diferents efectes secundaris, fàrmacs en fase de proves o possibles al·lèrgies.

Gràcies a això seria innecessària la utilització d'animals per a provar productes químics.

- **Producció d'òrgans:**

Les llistes d'espera per a trasplantaments d'òrgans arreu del món són inacabables. I l'etern *handicap* és que existeix molta més demanda que donants. Aquest fet provoca que persones amb certes característiques es trobin automàticament excloses de la llista. Als Estats Units i a gran part del món, la gent major de setanta anys ja no es tenen en compte a les llistes d'espera per rebre un trasplantament d'òrgan i depenent dels problemes de salut que tingui el malalt, les seves possibilitats de sobreviure sense el trasplantament es redueixen dràsticament. Em sorprèn negativament aquest fet, que en l'actualitat, en un país com els EEUU i en ple segle XXI, es condemni a una persona de només setanta anys.

I el que em sobta encara més és que a USA, un país capdavanter en medicina, l'esperança de vida sigui de 78 anys, mentre que a Espanya és de 84 anys, per tant l'americana es troba per sota de la majoria europea, fet potser influït per aquesta política sanitària (entre altres qüestions).

Aquest problema mundial es podria solucionar o, sí més no, millorar; amb l'ajuda de la impressió 3d, ja que el problema dels donants ja no existiria i una altra dificultat que resoldríem és la del rebuig cap a l'òrgan per part del cos del pacient, sent gairebé inexistent gràcies a la utilització de les mateixes cèl·lules del malalt.

Ja s'han dut a terme impressions d'òrgans més senzills com ara una bufeta, una orella i inclús d'ossos, però encara ens queden uns quants anys fins a aconseguir un òrgan tan important com és el cor. El que sí que s'ha imprès són còpies exactes d'òrgans de pacients però en plàstic; aquestes còpies són molt útils pels metges a l'hora de fer una cirurgia cardíaca que duraria moltes més hores si no els tinguessin.

Amb aquesta rèplica es pot observar perfectament cada part de l'òrgan, trobar on és la cardiopatia, aprofitant l'avantatge del coneixement exacte de la fisiologia d'aquell cor en concret abans de l'operació i així estalviar temps, recursos i patiment.



3. LA BIOIMPRESSIÓ 3D

3.1 Concepte

Igual que la impressió 3d, la bioimpressió 3d és una metodologia que utilitza un software de disseny assistit per un ordinador (CAD) per produir models físics en tres dimensions, però en aquest cas, el material utilitzat és biològic. Per tant aquesta metodologia sorgeix de la combinació de la biologia, els biomaterials i la impressió 3d.

3.2 Procés de bioimpressió

Com la impressió 3d convencional, en la bioimpressió també hi ha diferents tècniques per a generar teixits. La més utilitzada i en la que ens centrarem és la impressió per capes. Amb la fabricació additiva, la impressora llegeix les dades d'un dibuix CAD i estableix capes successives del material en qüestió, d'aquesta forma construeix el model a partir d'un conjunt de seccions transversals.

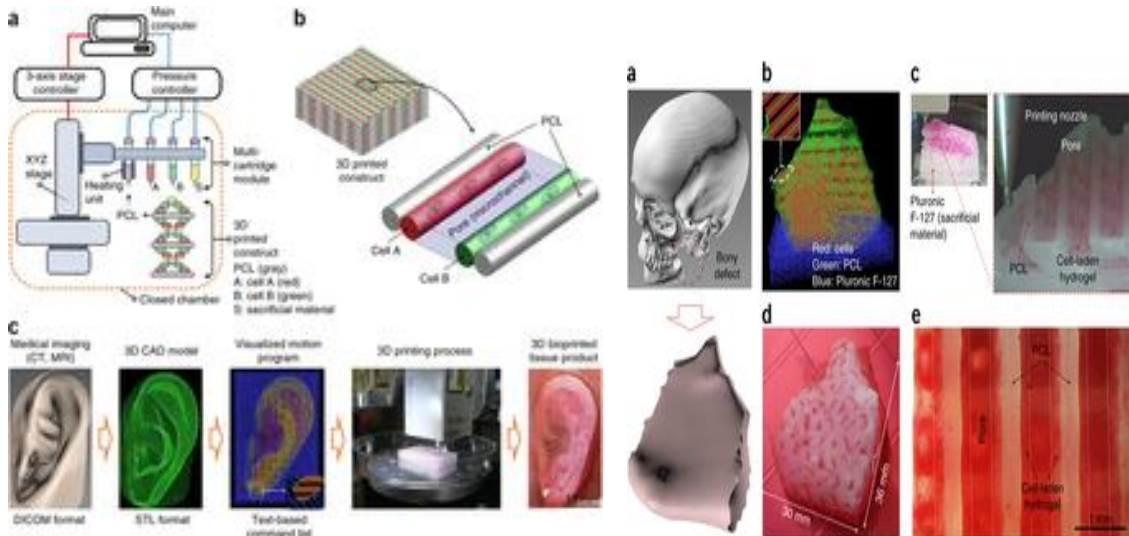
El procés per obtenir un objecte imprès tridimensionalment consta de tres passos:

1. **Obtenció de la imatge** La primera imatge de l'objecte és molt important en la generació del producte final d'aquest tipus d'impressió, ja que la qualitat dels objectes depèn de la qualitat de la informació en la qual es basa per fer-hi la còpia; pot ser obtinguda a partir d'un escàner o TAC realitzat al pacient.
2. **Processament d'aquesta imatge:** s'utilitzen eines per treballar en la imatge generada prèviament. Les més comunes són eines de segmentació, visualització, àrea, volum, projecció d'intensitat i reformació multi planària. Tot aquest procés es duu a terme a través d'un programa de disseny assistit per computadora que permet plasmar les dimensions exactes de l'objecte a imprimir.
3. **Bioimpressió 3d de la imatge:** després d'aconseguir el disseny gràfic per ordinador, s'envia la informació a la impressora on s'inicia el procés d'impressió en si mateix. La bioimpressió 3d es pot realitzar de dues formes. Una consisteix a realitzar estructures de polímers biocompatibles i que, per tant, no seran rebutjades pel cos i aquest anirà aportant noves cèl·lules que duren a terme les activitats funcionals vitals, es reproduiran i formaran una capa cada cop més extensa de matèria viva.



L'altra modalitat, molt més complexa, és la impressió d'òrgans per superposició de capes de teixit d'aquest mateix. En aquest cas, el material subministrat ja duu el cultiu cel·lular viu, el qual va subjecte a una base biodegradable denominada "biopaper".

L'Institut nord-americà *Wake Forest* de Medicina Regenerativa ha desenvolupat una nova tècnica capaç d'aplicar cèl·lules directament sobre la pell per a regenerar ferides. És la denominada "bioimpressió in situ" i va estar desenvolupada inicialment amb fins militars.



Imatge 9. Procés d'impressió d'una orel·la i d'una mandíbula humanes

3.3 Materials utilitzats i procés d'impressió

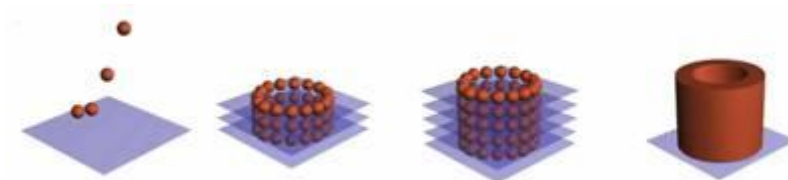
L'element utilitzat com a constituent per al producte final de matèria viva s'anomena "biotinta"; està formada per una base aquosa, un "gel" que serà el medi idoni per a la gran quantitat de cèl·lules que el poblaran i que necessiten per dur a terme les seves funcions vitals (nodrir-se, créixer i reproduir-se). Aquestes cèl·lules són obtingudes del mateix pacient que necessitarà l'òrgan final imprès perquè sigui compatible amb el seu organisme. L'obtenció de les cèl·lules es duu a terme per mitjà de biòpsies o de les cèl·lules mare que es troben majoritàriament en la medul·la òssia d'un adult.

La modalitat d'impressió comentada abans, la que era més complexa, utilitza un biopaper, el qual està constituït per col·lagen, gelatina o altres hidrogels, que actuen com a base o carcassa per a les cèl·lules dipositades en ell posteriorment.

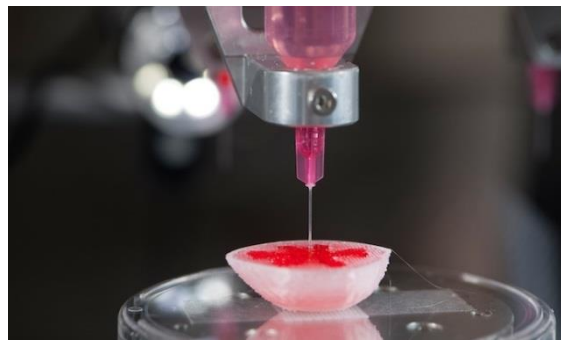
Normalment, hi ha dos capçals, un que col·loca material de suport, com un hidrogel, mentre que l'altre col·loca el cultiu de cèl·lules del pacient. Primerament s'injecta una capa de biopaper i seguidament es superposa una de biotinta, i així el procés es va repetint en capes fins a obtenir el producte final desitjat.



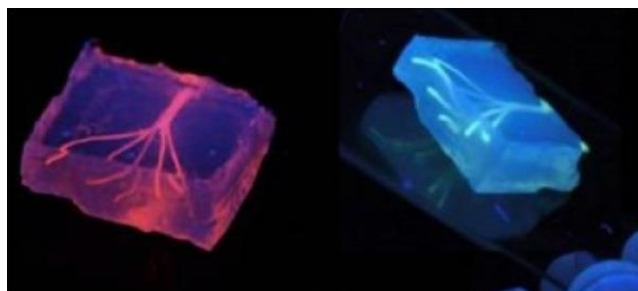
La naturalesa pròpia de les cèl·lules fa que la membrana plasmàtica d'aquestes es fusioni i s'obtingui una constitució semirígida, amb els enllaços forts entre cèl·lules però amb una major mobilitat en el conjunt. Una vegada que les cèl·lules s'interconnecten, les estructures de suport es dissolen i el teixit després creix en un bioreactor fins a aconseguir la maduresa. Després d'un temps de maduració, el biopaper es dilueix o és retirat. Finalment, el teixit u òrgan imprès ja està llest per a la seva utilitat.



Imatge 10. Procés de superposició per capes



Imatge 11. Bioimpressora 3d "Itop" produint teixit humà



Imatge 12. Vasos sanguinis impresos en gel



4. LES CÈL·LULES MARE

4.1 Què són?

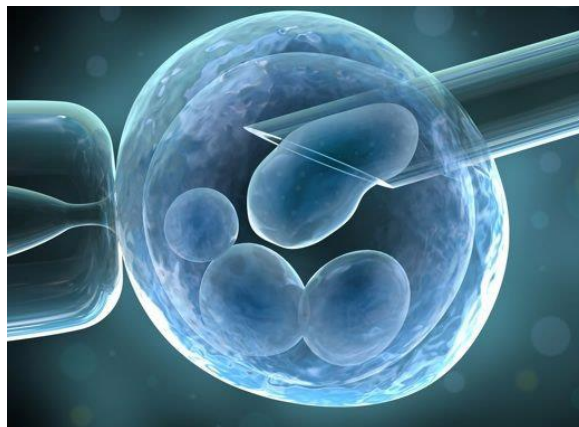
Les cèl·lules mare són presents en tots els organismes multicel·lulars; aquests organismes estan formats per dues o més cèl·lules (plantes, animals, algues, fongs...) a diferència dels organismes unicel·lulars (protistos i bacteris) que reuneixen totes les seves funcions vitals en una única cèl·lula.

S'anomenen "cèl·lules mare" perquè a partir d'elles es pot obtenir molts altres tipus de cèl·lula d'aquell ésser, són les precursoras de les altres cèl·lules. Tenen la capacitat de dividir-se a través de la mitosi; fase del cicle cel·lular en què es duu a terme la divisió del nucli de les cèl·lules eucariotes en dues còpies del material genètic en meitats iguals. I posteriorment diferenciar-se en cèl·lules especialitzades en diverses funcions; a més, també són capaces d'auto renovar-se per a produir més cèl·lules mare.

En els organismes adults tant les cels. mare com les cels. progenitores treballen en la regeneració i/o reparació dels teixits malmesos o en el creixement de l'organisme. En els mamífers existeixen diferents tipus de cèl·lules mare, classificades depenent de la seva potència, és a dir, el número de les diferents especificacions cel·lulars que pot adoptar en diferenciar-se (cel. cardíaca, neurona...).

Gairebé en tots els teixits d'un organisme adult hi resideix una població de cèl·lules mare capaces de dur a terme una renovació periòdica o la seva regeneració quan es produeix qualsevol dany tissular; com pot ser la regeneració cada dos o tres dies de les cèl·lules mortes que es troben en la part més externa de la pell, l'epidermis.

* Cel. = cèl·lula



Imatge 13. Obtenció de cèl·lules mare

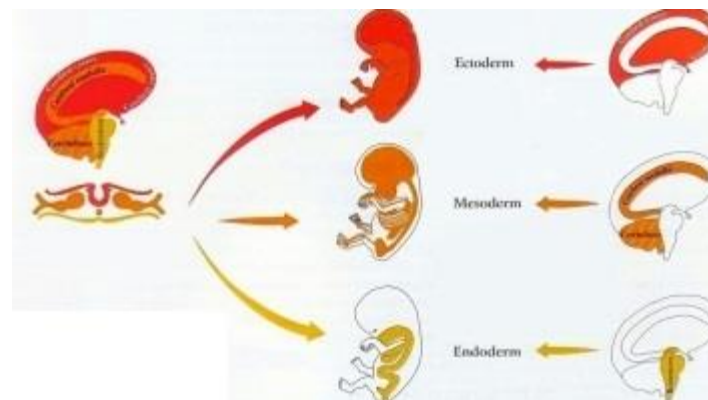


4.2 Tipus de cèl·lules mare

Hi ha cèl·lules mare que són capaces de diferenciar-se en més d'un tipus cel·lular com les "mesènquimes" i les "hematopoiètiques", mentre que d'altres són precursors directes de les cèl·lules del teixit en el qual es troben, com per exemple les cèl·lules mare de la pell, del múscul intestinal o les gonadals (cèl·lules germinals).

Les cèl·lules mare embrionàries són aquelles que es troben en la massa cel·lular interna d'un embrió de 4-5 dies de gestació. Són pluripotents, que vol dir que poden originar les tres capes germinals, a partir de les quals s'originaran els teixits i els òrgans de l'organisme adult. Les capes germinals són:

- **Ectoderma:** capa més externa, és l'origen del sistema nerviós, les vies respiratòries altes, el tub digestiu superior, l'epidermis i els seus annexos (cabell i ungles) i de les glàndules mamàries.
- **Mesoderma:** capa mitjana, precursora del sistema esquelètic, els músculs i dels aparells circulatori i reproductor.
- **Endoderma:** capa interna, a partir d'ella es forma l'intestí, el fetge i la major part dels òrgans interns.



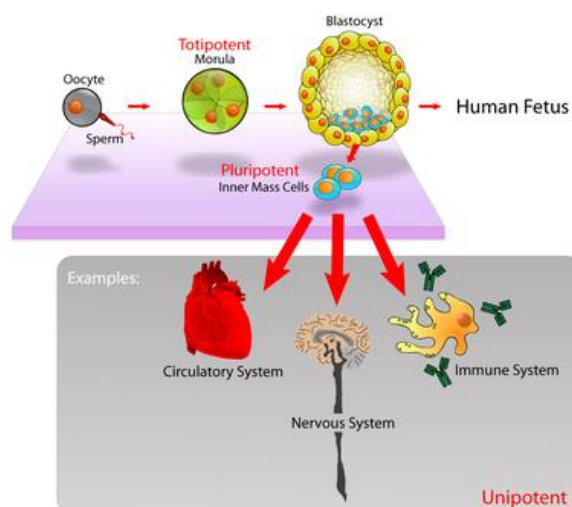
Imatge 14. Correlació entre les capes germinals i el cervell

Una característica fonamental de les cèl·lules mare embrionàries és que es poden mantenir (en l'embrió o en condicions idònies per al seu cultiu) de forma indefinida, reproduint cèl·lules idèntiques a elles mateixa quan es divideixen i ser capaces de mantenir una població estable.



Segons la seva capacitat potencial, les cèl·lules mare es classifiquen en:

- **Totipotents:** poden créixer i formar un organisme complet, és a dir, tot tipus de cèl·lules humanes. La cèl·lula mare totipotent per excel·lència és el zigot, originat a partir de la fecundació de l'òvul amb un espermatozoide.
- **Pluripotents induïdes:** no poden esdevenir un organisme complet, però sí qualsevol altre tipus de cèl·lula corresponent a les tres capes germinals; per tant formar llinatges cel·lulars. El tipus més estudiat són les embrionàries, les quals es poden aïllar de la massa cel·lular interna del blastòcit. Es troben en diferents etapes del desenvolupament embrionari.
- **Germinals:** són cèl·lules mare pluripotents que deriven dels esbossos gonadals de l'embrió, que estan situats en una zona específica denominada cresta gonadal (zona on es desenvolupen les gònades), que formarà els òvuls i espermatozoides. Amb una capacitat de diferenciació semblant a la de les cèl·lules mare embrionàries però amb una major dificultat per al seu aïllament.
- **Multi potents:** només poden generar cèl·lules de la seva mateixa capa o de llinatge d'origen embrionari (cèl·lules de la sang únicament capaces de diferenciar-se en els múltiples tipus cel·lulars sanguinis).
- **Unipotents/progenitores:** capaces d'especialitzar-se en un únic tipus de cels. (cèl·lules mare musculars només donaran lloc a cèl·lules musculars).



Imatge 15. Diferenciació de les cèl·lules mare



Les cèl·lules mare també es poden classificar segons si es troben en l'embrió o en els teixits adults. Les cèl·lules mare adultes només tenen la capacitat de donar lloc a cèl·lules adultes del teixit en el qual es troben. En els humans es coneixen 20 tipus diferents de cèl·lules mare adultes, les quals tenen com a missió la regeneració de teixits en continu desgast com poden ser la pell o la sang.

En aquesta classificació, hi apareixen les cèl·lules mare multi potents com ho són les de la medul·la òssia, encarregades de la formació de la sang. Tant en la medul·la com en la sang del cordó umbilical, en sang perifèrica i en el greix corporal s'ha fet la recerca d'un altre estil de cèl·lules mare adultes, denominades mesènquimes capaces de diferenciar-se en molts altres tipus de cèl·lula procedents de les tres capes germinals (sanguínies, nervioses, musculars, òssies...)

4.3 Obtenció cel·lular

El trasplantament d'aquestes cèl·lules mare s'ha utilitzat per a combatre múltiples malalties (anèmies) i també per al tractament de tumors (leucèmies). Aquesta operació es fa mitjançant el trasplantament de la medul·la òssia, la qual conté les cèl·lules mare precursors de les sanguínies i les limfàtiques. Abans s'obtenia de l'os del maluc, però avui en dia s'extreu de la sang perifèrica després de tractaments amb estimulants del creixement.

Un factor advers és la possibilitat de rebuig del cos de l'individu davant la inserció d'un nou teixit desconegut i també particularment aquest trasplantament pot presentar un rebuig per part del teixit trasplantat envers el nou hoste (graft versus host disease).

Actualment és possible manipular cèl·lules humanes adultes i generar cèl·lules pluripotents induïdes (IPS), que obtenen el mateix nivell potencial tant de creixement com de diferenciació de les cèl·lules mare embrionàries. Aquest tipus de cèl·lules presenten diversos avantatges notables: no produeixen rebuig immunològic (propri cos), permet produir fàrmacs específics per al pacient en qüestió; no és necessari l'ús d'òvuls humans; la tècnica no té per què tenir complicacions a l'hora de realitzar-se i el seu cost és mínim.



5. EL COR

5.1 Què és?

El cor és un òrgan fibromuscular buit i el motor de l'aparell circulatori i locomotor. És l'encarregat de bombar la sang que transporta l'oxigen necessari per a nodrir totes les cèl·lules que serà dirigida per tot el cos a través de les artèries, venes i petits capil·lars sanguinis.

5.2 En els humans

En els humans està situat a la part central-esquerra de la caixa toràcica, lleument inclinat cap a la dreta, just darrere de la protecció de les costelles i l'estèrnum. De mida semblant a la del puny de la persona.

5.3 Anatomia i histologia cardiovascular

5.3.1 Anatomia del cor humà

Estructuralment el cor està dividit en quatre cavitats, dos superiors "aurícules"; i dos inferiors "ventricles", els dos tipus de càmera consten a la vegada de dues altres parts més, l'esquerra i la dreta. El cor és una bomba incessant, auto controlada, receptora i impulsora; constituïda per dues bombes en paral·lel sincronitzades per propulsar la sang cap a tots els altres òrgans del cos. Les aurícules, per la seva part, són les zones de recepció i per contraposició els ventricles són les d'expulsió.

L'aurícula dreta està a la vegada connectada amb: la vena cava inferior (VCI) i la vena cava superior (VCS).

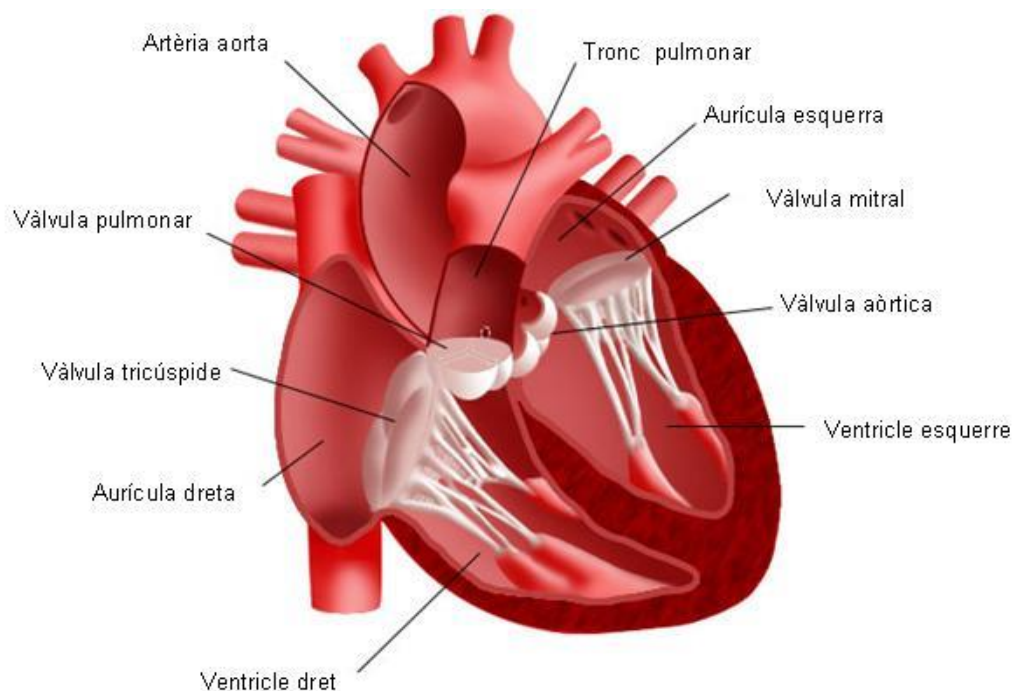
Les vàlvules mitral i tricúspide connecten les aurícules amb els ventricles i estan dotades d'un control d'apertura i tancament; per altra banda les "vàlvules semilunars", que són l'aorta i la pulmonar, uneixen els ventricles amb les artèries, originant un funcionament més passiu.

La funció fisiològica d'aquests mecanismes consisteix a mantenir un flux (ml/min) unidireccional i no obstructiu, sense malmetre els elements sanguinis, impeding el contacte entre la sang oxigenada i la venosa.



Les parets de les cavitats cardíques esmentades abans, estan formades per tres capes principalment: una d'externa, l'epicardi; la mitjana, el miocardi; i la interna denominada endocardi:

- **Epicardi:** format per teixit connectiu i adipós.
- **Miocardi:** és la capa majoritària i té com a funció impulsar la sang. Format per cèl·lules de múscul cardíac unides per teixit connectiu i envoltades de capil·lars sanguinis, limfàtics i fibres nervioses.
- **Endocardi:** epiteli juntament amb una capa de teixit connectiu elàstic que recobreix les cavitats internes.



Imatge 15. Anatomia del cor humà

5.3.2 Histologia de les vàlvules cardíques

La microestructura de les vàlvules cardíques consta d'una complexitat histològica en relació a la seva funció fisiològica. I està composta per les següents capes:

- **Capa interna:** formada per una membrana de teixit connectiu, fibres elàstiques i col·lagen (elàstic també), sobre la que s'hi col·loca un epiteli escamós. I a prop d'aquest hi ha una gran quantitat de cèl·lules progenitores.

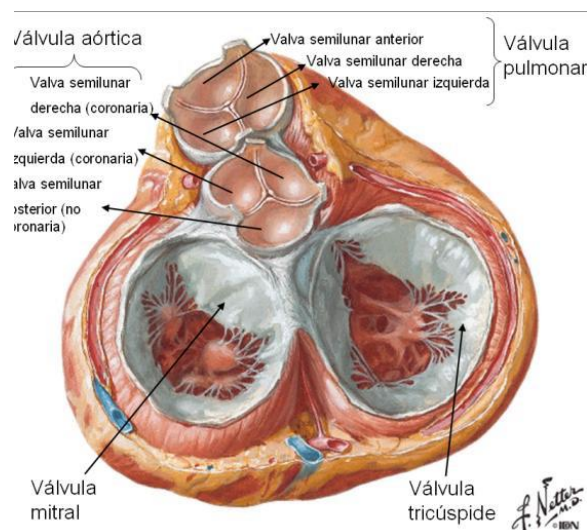


- **Capa mitjana:** constituïda per teixit muscular llis a més d'una capa de fibres elàstiques. Aquestes cèl·lules mantenen la tensió de la paret arterial i actuen en la regulació de la pressió sanguínia, per mitjà de la fosforilació de miosina.
- **Capa adventícia:** té uns components semblants a la de les capes anteriors: col·lagen, fibres elàstiques i cèl·lules de teixit connectiu, amb una gran quantitat de vasos sanguinis. Les cèl·lules que habiten aquestes capes proliferen i migren a la capa mitjana on es diferencien en cèl·lules musculars cardíques.

5.3.3 Anatomia de les vàlvules cardíques

Les parets de les vàlvules cardíques estan constituïdes per tres capes principals:

- **L'epicardi** és la capa més externa i es correspon amb la capa del pericardi visceral, format per teixit connectiu i teixit adipós.
- **El miocardi** o múscul cardíac, és la capa majoritària del cor i la seva funció principal és propulsar la sang fora de les cavitats. Està composta per fascicles digitiformes de cèl·lules de múscul cardíac o miòcits. Aquests fascicles s'alternen longitudinalment o transversalment i s'uneixen entre ells per teixit connectiu, que es troba molt irrigat per capil·lars sanguinis.
- **L'endocardi** és un epitelí adherit a una fina capa de teixit connectiu elàstic que recobreix totes les cavitats internes.



Imatge 16. Anatomia de les vàlvules cardíques



5.3.4 Histologia del vasos sanguinis

En l'àmbit de la microestructura dels vasos sanguinis cadascuna de les capes té una complexitat histològica en relació a les seves funcions fisiològiques; això vol dir que segons la utilitat del vas, aquest tindrà unes característiques físiques en concret.

- **Capa interna:** formada per una membrana de teixit connectiu, compost per fibres elàstiques i de col·lagen, sobre la qual es troba un epitelí escamós simple o endoteli muscular.
- **Capa mitjana:** constituïda per teixit muscular llis i una capa de fibres elàstiques; a més de fibres d'elastina i col·lagen os es troben les cèl·lules de múscul llis. Aquestes cèl·lules intervenen en el manteniment de la tensió de la paret de l'artèria i regula la pressió sanguínia.
- **Capa adventícia:** composta igual que les altres dues capes prèvies per col·lagen, fibres elàstiques i teixit connectiu amb un abundant nombre de vasos sanguinis. Les cèl·lules pròpies d'aquesta capa proliferen i migren cap a la mitjana on es diferencien.



Imatge 17. Vas sanguini vist a través d'un microscopi

5.3.5 Anatomia del sistema circulatori

Un element molt present en la circulació sanguínia són els vasos sanguinis, el sistema vascular, que van reduint la seva mida a mesura que s'allunyen del cor, (artèries→venes→capil·lars); en aquests últims es produeix l'intercanvi gasós i de nutrients, ja que les seves parets més fines faciliten la circulació d'aquestes substàncies a través seu.

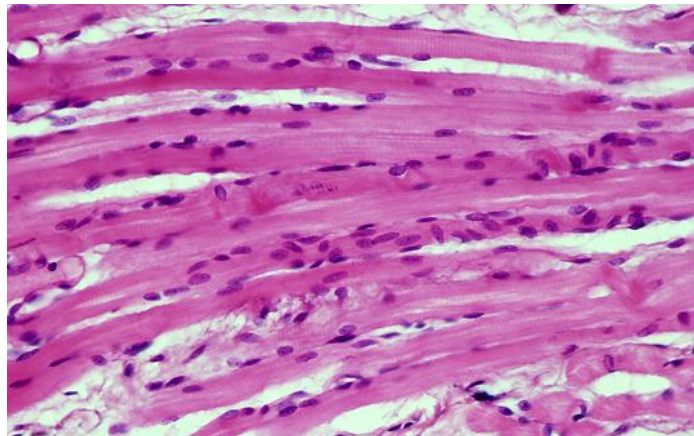
Les parets vasculars consten de tres capes anomenades "túniques": la interna (l'endoteli vascular formant la capa més fina); la mitjana (la més gruixuda, les cèl·lules de la qual actuen en el creixement, maduració i remodelació vascular) i la més externa (és prima i regula la circulació cel·lular i en la remodelació vascular.)



5.4 Les cèl·lules cardíques

Com he comentat amb anterioritat el miocardi constitueix la musculatura del cos. Les cèl·lules que componen el múscul cardíac es denominen col·lectivament “cardiomiòcits”. Estructuralment, és un múscul amb característiques funcionals que el col·loquen entre el múscul esquelètic i el múscul llis. Les seves fibres presenten un citoplasma amb estriació transversal. El teixit muscular es contrau de manera involuntària i rítmicament. El miocardi està intervingut pel sistema nerviós vegetatiu i la irrigació sanguínia està a càrrec de les artèries coronàries.

La cèl·lula miocardiaca no està organitzada com l'esquelètica de manera organitzada i amb fibres paral·leles, sinó que es bifurca formant una xarxa tridimensional complexa. Pot semblar que a l'hora de superposar-se unes amb altres formin un *sincitio* (cèl·lula amb diversos nuclis, resultat de la fusió de varies cèl·lules). Però aquest fenomen no es produeix, ja que les cèl·lules es troben frontereres entre si per “discs intercalats” i poden disposar de dos nuclis com a màxim.



Imatge 18. Cèl·lules cardíques vistes a través d'un microscopi

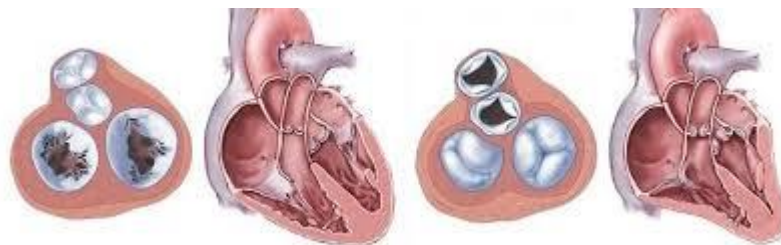
5.5 El bombeig

Aquesta acció és involuntària i gairebé impossible de controlar, el que significa que nosaltres mateixos no podem ordenar al cor que pari de bombar sang o que ho faci a una velocitat més elevada. El bombeig de sang continuat assegura una permanent nutrició de les cèl·lules del nostre cos, les quals necessiten oxigen per a les seves funcions. Per això quan duem a terme una activitat esportiva notem que ens falta la respiració i també el nostre ritme cardíac augmenta; això és degut al fet que en aquell moment les cèl·lules estan fent un esforç major de l'habitual per a fer força aixecant pes, córrer, saltar... per tant la quantitat d'oxigen requerida és major.



Aquest procés d'expulsió i recepció rítmic de sang es fa mitjançant els moviments de sístole (auricular i ventricular) i diàstole; és a dir, la contracció i relaxació del cor. I per tant es divideix en les dues fases següents:

- **Primera fase.** El procés s'inicia quan la vena cava inferior i la superior contenen la sang que ja ha circulat per tot el cos i de la qual ha disminuït els nivells d'oxigen fins als mínims; seguidament és abocada a l'aurícula dreta, que és la bomba de recepció. Aquesta la traspassa al ventricle dret a través de la vàlvula tricúspide, des d'on és impulsada cap als pulmons per mitjà de les artèries pulmonars, que estan delimitades entre elles per la vàlvula pulmonar.
- **Segona fase.** Quan la sang arriba als pulmons, és el torn de tornar a carregar-se d'oxigen procedent de la prèvia inhalació d'aire. Una vegada oxigenada, la sang torna a la zona esquerra del cor per les venes pulmonars, penetrant en l'aurícula esquerra. D'aquí passa a través de la vàlvula mitral al ventricle esquerre, d'on serà propulsada a l'artèria aorta mitjançant la vàlvula que porta el seu nom, l'aòrtica. Aquesta es bifurca en altres vasos sanguinis per on circularà la sang rica en oxigen pels diferents teixits del cos. Captada la sang arterial, la sang pobra en oxigen entra en el sistema venós i retorna al cor on es reinicia el procés.



Imatge 19. Les vàlvules cardíques i el cor en diàstole (esquerra) i sístole (dreta)

5.6 Les malalties cardiovasculars

Les malalties cardiovasculars (ECV) són un grup de desordres del cor i dels vasos sanguinis. Són la principal causa de mort en tot el món; el 2012 van morir 17 milions i mig de persones per aquestes anomalies, el que significa un 31% de les defuncions registrades en el món. **Dades extretes de l'Organització Mundial de la Salut.*

Tot i això, la major part d'aquestes patologies es poden prevenir actuant sobre els factors externs que les inciten: el consum de tabac, les dietes malsanes, la inactivitat física o un alt consum d'alcohol. Aquests factors de risc es poden manifestar en una persona a través d'hipertensió arterial, hiperglucèmia, hiperlipèmia i sobrepès; que a la llarga poden provocar un atac cardíac, insuficiència cardíaca...



Alguns exemples d'ECV són:

<ul style="list-style-type: none"> - Infart de miocardi - Cardiopatia isquèmica - Insuficiència cardíaca - Arítmies - Miocardiopaties - Valvulopaties - Endocarditis infecciosa 	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopaties congènites: <ul style="list-style-type: none"> • Amiloïdosi • Malaltia de Kawasaki • Coartació d'aorta • Foramen oval permeable • Transposició dels grans vasos
--	--

5.7 El trasplantament de cor

Un trasplantament consisteix a traslladar un òrgan o un teixit des d'un organisme donant a un altre de receptor, per a substituir en aquest al que està malalt o inútil. El trasplantament de cor en concret és un dels més "delicats" a realitzar, ja que cal indispensablement que el donant estigui clínicament mort, però que estigui dotat de suport vital. A aquest requeriment se li suma el fet de la compatibilitat màxima possible entre el donant i el receptor per a reduir les possibilitats de rebuig.

5.7.1 Procediment

La sang del pacient passa a través d'un sistema de circulació extra corporal, mentre el cirurgià està intervenint, la màquina fa la feina de cor (el bombeig), ja que els pulmons també es troben paralyzats en aquell moment i l'oxigen cal que estigui viatjant pel cos i produint-se l'intercanvi de gasos.

S'extreu el cor malalt i se sutura el cor donant al seu corresponent lloc. Després del trasplantament es desconnecta la màquina de circulació i la sang torna a fluir, ara pel nou cor, encarregat de la tasca de subministrament de nutrients i O².



Imatge 20. Trasplantament d'un cor humà



6. DISPOSITIUS CARDIOVASCULARS

6.1 El marcapassos

El marcapassos és un petit dispositiu que funciona amb piles. S'encarrega de percebre quan el cor està bategant irregularment o en forma molt lenta; llavors aquest envia un senyal al cor, el qual el fa bategar al ritme correcte.

Els marcapassos més moderns pesen al voltant de vint grams i estan constituïts per 2 parts:

- **El generador** conté la pila i la informació per controlar el batec cardíac.
- **Les derivacions** són filferros que connecten el cor al generador i li porten els missatges elèctrics.

Un marcapassos s'ha d'implantar sota la pell; aquesta intervenció dura al voltant d'1 hora, durant la qual el pacient està sedat però conscient.

Es fa una petita incisió, gairebé sempre a la banda esquerra del pit sota de la clavícula, on es col·locarà el generador del marcapassos, també es pot localitzar a l'abdomen, però això és menys comú. Usant imatges de raigs X en viu per veure la zona, el metge col·loca les derivacions també mitjançant el tall, dins d'una vena i després fins al cor, seguidament les derivacions són connectades al generador i la pell es tanca amb sutures. La majoria de les persones se'n va a casa al cap d'1 dia després del procediment.

Únicament s'utilitzen dos tipus de marcapassos en urgències mèdiques: transcutanis i transvenosos; aquests marcapassos no són permanents.

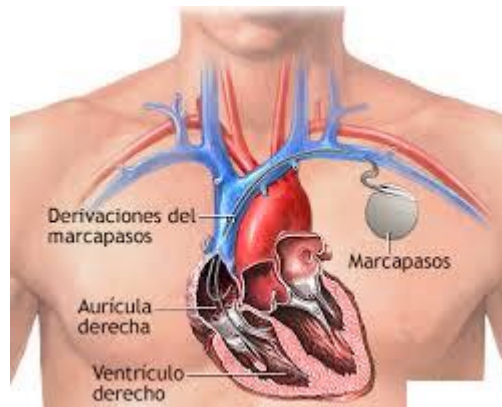
Els marcapassos es poden utilitzar per a persones que tinguin problemes cardíacs que portin al seu cor a bategar molt lentament. Un batec cardíac lent s'anomena bradicàrdia. Dos problemes comuns que causen un batec cardíac lent són la malaltia del nòdul sinusal i el bloqueig auriculoventricular.

Quan el cor batega amb massa lentitud, és possible que el cos i el cervell no rebin l'oxigen suficient. Els símptomes poden ser mareig, cansament, episodis de desmais i falta d'alè.

Alguns marcapassos es poden usar per interrompre una freqüència cardíaca que és massa ràpida (taquicàrdia) o que és irregular.



Es poden fer servir altres tipus de marcapassos per a la insuficiència cardíaca greu. Aquests s'anomenen marcapassos biventriculars. Ajuden a coordinar el batec dels ventricles del cor. La majoria dels marcapassos biventriculars d'avui dia també poden treballar com a desfibril·ladors cardioversors implantables (CDI), els quals restableixen els batecs cardíacs normals.



Imatge 21. Descripció gràfica de la situació d'un marcapàs en el cos

6.2 El desfibril·lador

El desfibril·lador és un aparell que ajuda a recuperar les constants vitals després d'una parada cardiorespiratòria mitjançant una descàrrega elèctrica. Aquesta parada es pot produir per l'absència d'activitat elèctrica del cor (asistòlia), especialment en casos d'arítmies molt greus com la fibril·lació ventricular. També serveix per evitar la mort sobtada després de tenir un infart.

Molts llocs públics (aeroports, hotels, centres comercials, centres esportius) disposen de desfibril·ladors semiautomàtics externs (DESA). Els dispositius d'última generació són molt fàcils d'utilitzar perquè et guien pas a pas.

Quan una persona es desmaia de forma sobtada potser que hagi patit una aturada cardíaca. Si la persona no respira o ho fa de manera deficient, hi ha indicis que estigui patint una aturada cardiorespiratòria i cal iniciar la reanimació cardiopulmonar (RCP).

Una descàrrega elèctrica és molt dolorosa per la qual cosa només es pot fer en cas d'estar inconscient o sota anestèsia. Però un DESA mai donarà un xoc elèctric a ningú que no ho necessiti.

Per a això el desfibril·lador realitzarà un electrocardiograma per llegir el ritme cardíac i comprovar si el pacient necessita una descàrrega.



En cas positiu, emetrà un senyal i avisarà perquè les persones que estiguin atenent al pacient no estiguin en contacte físic amb ell i només quan es premi un botó es produirà un xoc elèctric.



Imatge 22. Desfibril·lador D 500



7. IMPRESSIÓ D'UNA ARTÈRIA

Com a treball de camp, a part de visitar diferents instal·lacions, fer un curs *online* i entrevistar a especialistes del sector, també he volgut posar a prova aquesta tecnologia 3d. Tenia pensat imprimir alguna cosa relacionada amb el cor perquè imprimir el cor sencer seria massa complex, així que vaig decidir intentar d'imprimir una artèria aorta en plàstic.

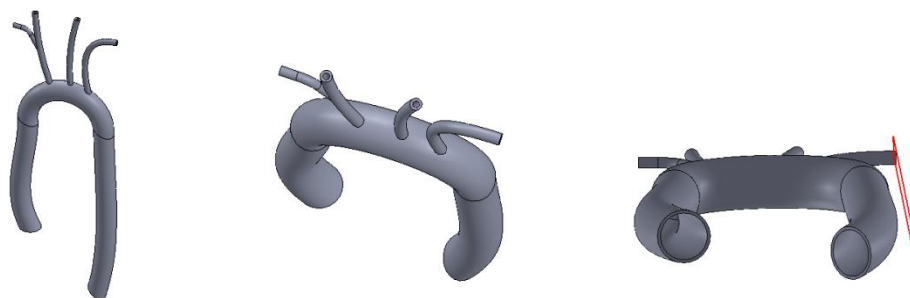
Per dur a terme aquesta tasca vaig demanar ajuda al meu cosí que està en l'últim any de la carrera d'Enginyeria Industrial a la UPC i en comentar-li el meu treball de recerca em va dir que em podria donar un cop de mà en aquesta part.

Li vaig comentar que tenia pensat imprimir una artèria aorta i vaig adjuntar-li una imatge que vaig buscar per internet perquè es fes una idea de més o menys com volia que quedés i a partir d'aquesta imatge, per mitjà del programa informàtic "Solid Works" va dur a terme el disseny per ordinador. Un cop fet, només calia imprimir-ho; el procés es va realitzar a la mateixa universitat, a l'aula d'impressió 3d.

La impressora que va crear el producte és una BCN3D Sigma. Es tracta d'una impressora 3D professional de sistema FFF (Fused Filament Fabrication) capaç de reproduir qualsevol objecte amb un gran nivell de detall. Es caracteritza pel seu sistema IDEX (Independent Dual extruder), que li permet imprimir sense limitacions geomètriques i ofereix la possibilitat de combinar tècniques existents com impressions multi materials amb suports o multicolors.

L'artèria aorta sana d'un adult té un diàmetre aproximat de (2-2'5 cm) i la llargària depèn de l'alçada de l'organisme. Aquesta artèria en concret mesura 25 cm incloent les venes connectades a la part superior. En total han calgut 19,2 cm³ de plàstic (PLA, àcid polilàctic) de color vermell.

A continuació es pot observar el disseny en 3d per ordinador de l'artèria des dels diferents punts de vista.



Imatge 23. Disseny de l'artèria des de diferents perspectives



8. VISITA A HANGAR

El passat 21 d'abril vaig tenir l'oportunitat d'anar a Hangar, un centre de recerca i producció artística establert al Poblenou des de 1996 i que vaig conèixer gràcies al Miguel Ángel, el meu primer tutor del treball, qui hi va de tant en tant i em va convidar que l'acompanyés aquell dia.

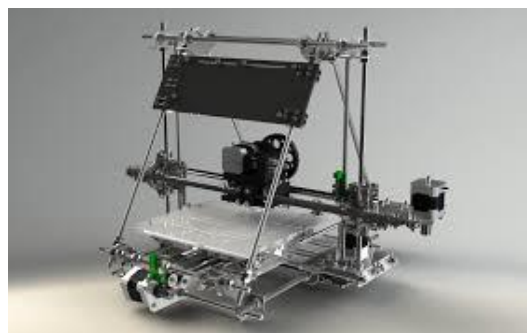
Aquest taller consta de diverses naus industrials rehabilitades per al seu desenvolupament creatiu. Un d'aquests espais s'utilitza per treballar amb impressores 3d, les quals vaig tenir l'oportunitat d'observar de primera mà:

1. **Rep Rap.** Auto replicable basada en l'addició de material per mitjà de coordenades cartesianes
2. **Delta.** Consta d'una base circular, l'extrusor suspès sobre seu per tres braços articulats que llisquen amunt i avall sobre unes guies.
3. **SLS.** Un làser d'alta potència fon petites partícules de material i l'aboca a una matriu.

Allà també vaig poder veure diferents objectes impresos amb aquesta tecnologia; la majoria en plàstic i de diferents colors. N'hi havia alguns que el producte en si era el mateix però les característiques de definició dels detalls era molt diferent segons amb quina impressora s'hagués imprès.

El Miguel Ángel va demanar a un noi que coneixia si podia posar una impressora 3d en funcionament perquè jo ho pogués veure. Amb el disseny previ per ordinador d'un logotip, va enviar aquest dibuix al cervell de la màquina, que és semblant a la d'un ordinador. Malauradament, com passa a vegades, les coses no funcionen... i no va haver manera d'escalfar suficientment el dispositiu perquè pogués fondre el plàstic i que sortís en forma líquida per l'extrusor.

Un altre motiu pel qual vaig anar a Hangar és perquè allà el Miguel Ángel tenia alguns contactes que potser em podrien ajudar en el treball fent-li algunes preguntes, però aquell dia no hi eren. Queda pendent una altra visita, a veure si hi ha sort...



Imatge 24. Impressora 3d "Rep Rap"



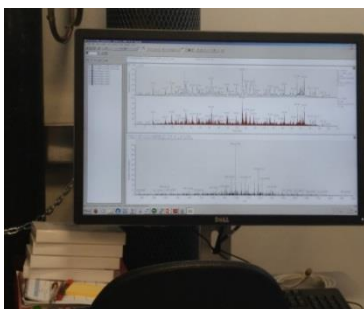
9. VISITA AL PARC DE RECERCA BIOMÈDICA DE BARCELONA

El primer dissabte d'octubre vaig assistir a la Jornada Anual de Portes Obertes del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB). Em vaig assabentar de l'esdeveniment per una notícia al diari i vaig pensar que seria una bona oportunitat per descobrir les investigacions que es duen a terme en aquest centre, les diferents activitats que feien per a tothom, assistir a les xarrades divulgatives realitzades pels mateixos investigadors del Parc i si tenia sort, aconseguir el contacte d'algun expert a qui poder fer-li unes quantes preguntes.

Vaig arribar al matí i primerament em vaig apuntar a una visita guiada que feien; l'edifici és increïble, molt lluminós, tot vidre i taulons de fusta que el recobreixen. Tampoc pot estar millor situat, encarat al mar i a tocar de l'Hospital del Mar amb qui col·laboren en diverses investigacions.

A la visita vaig poder observar de primera mà les instal·lacions, un laboratori on estudiaven les proteïnes i on ens van explicar que és molt difícil diferenciar aquestes, i que per fer-ho, ho feien a través del seu pes molecular, per tant necessitaven una maquinària molt sofisticada per a calcular masses extremadament petites. Ens va explicar que cadascuna de les màquines que hi havia allà havia costat fàcilment un milió d'euros i que la majoria d'elles les obtenien a partir de subvencions de la Comunitat Europea. També vaig poder visitar un altre laboratori on treballaven amb les cèl·lules musculars del cor. Vaig poder fer un parell de preguntes a les investigadores d'aquest últim laboratori que ens van explicar en què consistia el seu projecte actual i ens van donar l'oportunitat d'observar miocardiocits a través d'un microscopi.

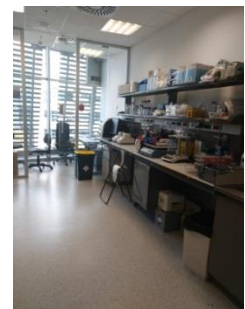
Per últim vaig assistir a la xerrada que em va semblar més relacionada amb el que estava investigant, "Pegats a base de cèl·lules mare per a regenerar teixit cardíac". Va ser molt interessant, vaig poder prendre moltes notes i inclús parlar amb la investigadora que ho explicava i fer-li una entrevista. La qual es detalla a l'apartat 11. Entrevistes i la seva transcripció es troba a l'annex 14.2.3 "Entrevista a la Dra. Olaya Iglesias".



Imatge 25. Un estudi gràfic



Imatge 26. Una bàscula de proteïnes



Imatge 27. Un laboratori



10. VISITA A L'INSTITUT DE BIOENGINYERIA DE CATALUNYA

El 24 d'octubre vaig anar a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya amb la raó de fer una entrevista a la Dra. Núria Montserrat; a qui havia vist per primer cop la setmana anterior en un programa de televisió en referència a la impressió 3d i en el qual també apareixia l'IBEC. Em va donar l'oportunitat de fer-li les preguntes personalment al centre; fet que va ser una experiència nova per a mi. Vaig anar-hi amb el meu tutor de treball de recerca, el Juan Luis, a qui li agraeixo que m'acompanyés.

Allà ens van donar les acreditacions conforme érem visitants i podíem accedir a l'interior. Vam passar per davant de varis laboratoris entre els quals estava el de la Dra. Montserrat que ens va rebre molt amablement al seu despatx on li vaig poder fer les preguntes. L'entrevista es transcriu textualment a l'annex 14.2.4.

L'IBEC és un centre de recerca format actualment per 17 grups d'investigació que creixeran fins a 19 aquest any mateix. Dividits en tres àrees: medicina regenerativa, bioenginyeria per medicina i medicina personalitzada; d'aquesta última deriven altres disciplines com robòtica, simulació i bioinformàtica. L'objectiu del centre és millorar la salut a través de la bioenginyeria.



Institute for Bioengineering of Catalonia

Imatge 27. Logotip de l'IBEC



Imatge 29. La Dra. Núria Montserrat en una notícia sobre la seva investigació en l'IBEC



11. LES ENTREVISTES ALS EXPERTS

Durant la meua recerca, he tingut la gran oportunitat d'entrevistar els següents especialistes i investigadors de primera línia en l'àmbit de la cardiologia, de la tecnologia en bioimpressió 3d i de la bioètica:

- Dr. Josep Iglésies Grau. Metge resident en cardiologia de 3er any.
- Dr. Antoni Bayés De Luna. Catedràtic de cardiologia i professor emèrit .
- Dra. Olalla Iglesias García. Doctora en biologia cel·lular i molecular.
- Dra. Núria Montserrat Pulido. Doctora en biologia. Directora en cap d'investigació de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC).
- Dr. Francesc Ferrer. Doctor en medicina. President del comitè d'ètica assistencial del consorci sanitari integral.

A l'apartat 14. Annexos, es detalla el currículum *vitae* de cadascun d'ells i es transcriuen textualment les entrevistes realitzades.



12. LA BIOÈTICA

La bioètica és la ciència que estudia allò que és ètic, la relació de les activitats humanes en l'àmbit de la biologia. Per tant, no només engloba el sector mèdic sinó tots els altres dins del grup "biològic", és a dir biologia animal, biologia vegetal, recursos naturals, sostenibilitat mediambiental...

S'encarrega de regular tots aquells aspectes relacionats amb la biologia que puguin ocasionar un conflicte d'idees respecte si allò es pot considerar ètic o no. Aquesta decisió la duu a terme un comitè de bioètica, que existeix a diferents nivells: estatal, comunitari, d'ofici (regit per un codi deontològic). En el sector sanitari, concretament en l'hospitalari, es coneix com a comitè d'ètica assistencial. Aquest comitè està format per professionals sanitaris (metges, infermeres i auxiliars), així com per filòsofs, juristes, administratius... tots ells debaten i decideixen sobre un tema en concret a través d'un consens, no per majoria; per tant, finalment tots han d'arribar a una mateixa conclusió.

La regulació que determinen adequada respecte als aspectes estudiats es tracta de pautes que es consideraran les correctes a seguir, però mai seran establertes com a normes o lleis. El comitè no té autoritat per a sancionar en cas de l'incompliment d'aquestes pautes.

A Espanya actualment existeixen diferents temes que es poden considerar que qüestionen la bioètica, com per exemple l'avortament. I aquest sí que està regulat per la llei i prohibit i per tant il·legal en unes circumstàncies concretes. Però altres aspectes com l'ús de cèl·lules mare embrionàries per a la recerca científica no es contemplen en l'àmbit legal, ja que no està demostrat que aquestes puguin originar vida (només pot el zigot), per tant no es pot negar el seu ús.

El fet de crear òrgans artificials pel seu trasplantament pot generar debat; si seria correcte anar allargant la vida del pacient indefinidament reemplaçant les parts del cos danyades per teixits impresos nous.

Un altre aspecte que contempla la bioètica en l'àmbit mèdic és ajudar el pacient en el màxim que es pugui; sense importar edat, sexe, religió, antecedents mèdics... per tant no se li pot negar l'assistència mèdica a cap persona, sigui fumadora, obesa, alcohòlica, etc. En conseqüència, centrant-nos en un futur on la bioimpressió d'òrgans en 3d fos una realitat i aquesta tecnologia fos present en la Seguretat Social, tothom tindria dret a ella.

A l'annex 14.2.5 està textualment transcrita l'entrevista sobre la bioètica realitzada al Dr. Francesc Ferrer, metge President del comitè d'ètica assistencial del consorci sanitari integral.



13. CONCLUSIONS

“En un futur no molt llunyà serem capaços d'imprimir un cor humà funcional mitjançant la tecnologia 3d.” Aquest és el punt de partida d'aquest treball. I després de quasi bé dos anys de recerca i investigació m'aventuro a afirmar que serà possible imprimir un “biocor” en 3d. Arribo a aquesta conclusió recolzant-me en el coneixement adquirit sobre la matèria i gràcies a la valuosa experiència i opinió d'experts tant en l'àmbit mèdic com tecnològic.

A part de reafirmar o revocar aquesta hipòtesi, també volia tenir en compte diferents aspectes en relació a la bioimpressió d'un cor, com per exemple: quant de temps trigariem a aconseguir-ho, si l'actual maquinària està suficientment capacitada i quina és la millor metodologia.

Les meves conclusions s'han centrat en quatre punts: l'òrgan del cor i la seva possible impressió, les cèl·lules necessàries per al procés, la maquinària de la impressió 3d i les dificultats que té aquesta tecnologia per a la seva evolució.

El cor és un òrgan vital, però a la vegada “simple” en l'àmbit fisiològic i funcional, comparat amb altres òrgans com el ronyó. Es tracta d'una estructura muscular amb quatre cavitats principals i connectada a quatre vàlvules cardíaques que no para de bombar sang rica en oxigen.

Segons el Dr. Bayés no seria estrictament necessària la producció d'un cor tal com el coneixem (veure entrevista completa punt 14.2.2). Podríem simplement construir un objecte morfològicament semblant a un cor, a partir d'algun material no obligatòriament biològic, però sí biocompatible amb el cos, i que aquest fos capaç de contraure's i dilatar-se per tal de permetre el bombeig de la sang. Perquè dugués a terme aquesta funció caldria connectar-lo a algun aparell semblant a un marcapassos amb la finalitat de subministrar al “cor” petites descàrregues elèctriques per a produir i establir el batec.

També cal dir que molts cops no és del tot indispensable el trasplantament del cor sencer. A vegades es produeix un infart en una part concreta d'aquest, per tant no seria necessari el reemplaçament de tot ell. Simplement caldria fer una extirpació de la zona afectada i aconseguir regenerar aquesta per mitjà de la mateixa metodologia que la bioimpressió del cor.



Al principi del treball no tenia molt clar d'on s'obtidrien les cèl·lules per a crear el cor i com es poden organitzar estructuralment per formar aquest òrgan. Les cèl·lules que necessitem per dur a terme aquest biocor han de ser:

1. Compatibles amb l'organisme. Perquè el cos no rebutgi les cèl·lules, l'única manera d'assegurar una màxima fiabilitat és utilitzant les del mateix pacient.
2. Cèl·lules específiques. Les cèl·lules cardíques són indivisibles, per tant, no en podem produir de noves a partir d'elles. Per obtenir-les necessitem cèl·lules mare, capaces de diferenciar-se en els diferents tipus cel·lulars.

De moment, les investigacions que es duen a terme per a provar la tecnologia 3d utilitzen cèl·lules embrionàries de ratolins i també humanes sobrants de reproduccions assistides, obtingudes entre el dia cinc i sis de la gestació que és el període durant el qual aquestes cèl·lules tenen funcionalitat de plenipotència.

Un aspecte que la gent sol confondre és que amb les cèl·lules mare embrionals es pot formar vida i no és així. L'única cèl·lula que pot formar un organisme complet és el zigot, que és totipotent. Per tant no podríem crear vida a través de les cèl·lules embrionàries, només derivar-les a diferents tipus cel·lulars.

En la producció del cor, la forma menys invasiva i més idònia per a aconseguir les cèl·lules mare és a partir de les cèl·lules IPS del pacient, mitjançant la reprogramació. Aquesta consisteix a seleccionar cèl·lules diferenciades, per exemple de la pell, i reconvertir-les en cèl·lules IPS, aquestes s'assemblen molt a les cèl·lules embrionàries progenitores, ja que tenen les mateixes característiques. A partir d'aquí, el següent pas és diferenciar-les, per això el que s'ha fet és estudiar el programa cardíac durant el desenvolupament d'un ésser humà, per saber quines molècules i quins factors de transcripció (del DNA) s'expressen per donar lloc a la cèl·lula cardíaca. S'aplica àcid ascòrbic, entre altres molècules, perquè aquest àcid en les primeres setmanes de gestació és determinant per a l'aparició de les cèl·lules cardíques.



En relació a la maquinària, existeix un ampli ventall de bioimpresores 3d que ja es comercialitzen i que són capaces d'imprimir bioestructures. La impressora d'extrusió i la làser presenten característiques idònies per aquesta producció però les dues tenen avantatges i alguna deficiència que encara cal millorar per aconseguir la impressió d'un òrgan complet.

1. Impressora d'extrusió. Funciona a partir de l'aplicació a pressió a les cèl·lules dipositades sobre una base amb un gel; aquesta consta d'un "holder" on hi ha una placa de cultiu.
2. Impressora amb làser. En la que el polímer inert activa una molècula de dins del gel. Aquest mètode és efectiu per a imprimir materials en forma de gels però no per abocar-hi cèl·lules en ell, ja que el làser pot afectar-les i no assegurar la seva viabilitat, tot i que aquest mètode ens permet una major resolució.

Per últim cal recalcar que tot i que la bioimpresió 3d és un sector en plena expansió i possibilitats infinites, no s'ha d'oblidar que encara falten uns quants anys d'investigació per a solucionar alguns aspectes, com per exemple:

1. La diferenciació cel·lular. Es realitza un cultiu de la pell d'un pacient i en trenta dies es fan les seves IPS. Es congelen i diferencien en cèl·lules cardíques; però quan es duu a terme aquest procés a la placa de cultiu, davant la mateixa instrucció, no totes es diferenciaren al mateix ritme, hi haurà algunes que estaran més diferenciades, seran més funcionals i altres de menys. El problema de la diferenciació és trobar les instruccions correctes, molt concretes i precises.
2. La resolució. A l'hora d'imprimir un òrgan, aquest té microestructures molt complexes de mesures nano mètriques, a les quals la impressora encara no està capacitada per aconseguir l'esmentada resolució.
3. La impressora làser com he comentat, pot permetre una major resolució però també té dificultats en la refrigeració. Qüestió important ja que les cèl·lules han d'estar en unes condicions idònies de temperatura. Els ítems a millorar són bastants precisos, molts d'ells depenen de la tecnologia i l'enginyeria.
4. Però hi ha un altre factor molt important a tenir en compte, els costos econòmics; aquesta maquinària i la seva investigació són molt cares de moment. Una bioimpresora pot costar 400.000 €, diners que s'obtenen de subvencions públiques, sobretot de la Unió Europea i per la iniciativa privada d'empreses del sector.



14. ANNEXOS



14.1 BIOPRINTING: 3D PRINTING BODY PARTS

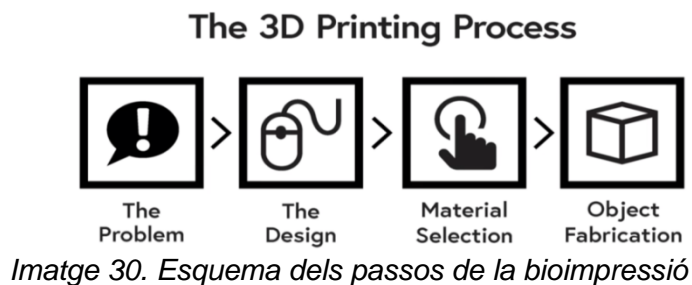
Com a part pràctica del treball, a més de servir-me com a font d'informació extra que vaig poder obtenir d'una manera senzilla i fiable, vaig realitzar un curs *online* sobre la bioimpresió 3d.

Vaig dur a terme el curs a través de "*Future Learn*", una plataforma que ofereix milers de cursos online de manera gratuïta sobre diferents temes.

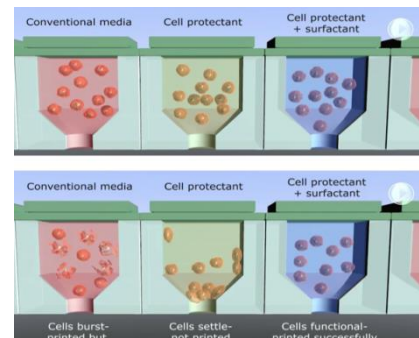
El meu curs en concret es titulava "Bioprinting: 3d printing body parts", va tenir una durada de quatre setmanes, des del 21 de març fins al 17 d'abril de 2016 i estava a càrrec de la Universitat de Wollongong d'Austràlia.

Era totalment en anglès i en ell, diferents professors de la universitat, encapçalats pel Professor Gordon G. Wallace, anaven explicant diferents àmbits de la bioimpresió 3d (el procés, els materials, els problemes que poden sorgir...) a través de vídeos i de casos reals de pacients els quals han aplicat aquesta tecnologia.

L'experiència ha sigut molt enriquidora i nova per a mi, ja que mai havia fet un curs *online* i menys sobre un tema tan tècnic i en anglès.



Imatge 30. Esquema dels passos de la bioimpresió



Imatge 31. Descripció gràfica dels "cartutxos" d'una bioimpresora 3d



Imatge 32. Logotip de "Future Learn"



14.2 ENTREVISTES

Aquesta part del treball ha sigut crucial per a la meva investigació i a la vegada és la que més m'ha aportat a nivell personal.

14.2.1 Entrevista al Dr. Josep Iglésies Grau

Professió: Metge Resident Hospital Universitari Josep Trueta (Girona)

Categoria laboral: Metge Resident de Cardiologia de 3er any.

Lloc de l'entrevista: online

Data de l'entrevista: 25 de setembre de 2016

Objectiu de l'entrevista: preguntar l'opinió d'una persona que s'està especialitzant de forma professional en l'estudi del cor.

Va ser la primera persona a qui vaig poder entrevistar, gràcies al contacte de la meva cosina, també metge.

1. Té algun coneixement previ sobre la bioimpressió 3d?

A nivell formatiu cap. A nivell d'interès, he estat llegint i veient alguns vídeos del que s'està arribant a fer (molt interessant).

2. Creu factible i possible aquest tipus de tecnologia en la seva especialitat?

Sense cap mena de dubte quan s'arribi a fer un material que realment no sigui rebutjat. Tindrà aplicacions múltiples, sobretot inicialment les veig en el tema de valvulopaties (recanvis valvulars).

3. El cor és un òrgan molt complex. Quina part creu que ho és més a nivell estructural i que seria més complicada d'imprimir?

Crec que l'òrgan més difícil de fer seria el cor en si. Si mai arribem a un trasplantament de biocor seria espectacular.

4. Les cèl·lules cardíaques són indivisibles. Què passa sí un teixit cardíac resulta malmès, com es podria regenerar aquesta zona amb les tècniques actuals?

S'està investigant molt en cèl·lules mare, de moment amb resultats pobres.



- 5. En la hipotètica impressió d'un cor humà quines possibles adversitats podríem trobar a l'hora de mantenir viu els teixits. Quines són les condicions de medi necessàries per al cultiu d'aquestes cèl·lules, tenint en compte que el procés tindria una duració de diversos dies?**

Aquesta pregunta, potser la trobo massa específica per la resposta que et podria donar com a cardiòleg, ja que no entenc exactament com es faria la bioimpressió, a partir de cèl·lules programades per formar un nou cor? Jo entenc que mentrestant s'hauria de mantenir el pacient amb les millors condicions hemodinàmiques possibles i ja existeixen teràpies pont a un trasplantament que poden mantenir un pacient durant uns dies (les ECMOs).

- 6. La producció del cor imprès es duria a terme amb les cèl·lules del propi pacient, creu que fins i tot així pot haver possibilitat de rebuig?**

Imagino que si és amb els mateixos HLA etc no; a més, existeixen teràpies immunosupressores.

- 7. Les cèl·lules mare són capaces de diferenciar-se en tots els tipus de cèl·lules que constitueixen el cor?**

No sé que s'ha estudiat fins ara però entenc que sí, pel fet de ser cèl·lules pluripotencials.

- 8. Quins avantatges creu que tindria la bioimpressió 3d respecte al trasplantament de cor fet fins ara?**

La creació d'un cor a partir de cèl·lules pròpies podria contribuir a crear un cor estructuralment nou, propi del pacient. Crec que si s'aconsegueix sense complicacions, seria espectacular.

- 9. Com creu que seria la millor manera d'extreure les cèl·lules mare del pacient i quant de temps trigariem en obtenir la quantitat necessària per a formar l'òrgan?**

No ho sé. Entenc que un mètode poc invasiu seria el millor.

- 10. Creu que s'hauria de fixar un límit d'edat, tal i com es fa en el cas dels trasplantaments, per a rebre un cor bioimprès?**

Crec que l'edat no ha de ser l'únic condicionant. També la qualitat de vida, l'esperança de vida, comorbiditats, capacitat del pacient de ser complidor amb el tractament i fer-se seguiments mèdics i valorant el principi de justícia (el cost econòmic).



PD: Crec que una pregunta que et pots fer, és l'ètica darrera de la creació d'un biocor. Et plantejo un dubte: Si s'aconsegueix crear un biocor que substitueixi el cor propi, on està el límit del trasplantament per un nou biocor? Podrem allarga la vida del pacient i canviar les peces com un mecànic fa amb un cotxe? Crec que és un debat molt interessant.

1 abraçada :)

Pep

Josep Iglésies i Grau

Medical Doctor, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Mail: jiglesies@gmail.com

Linkedin: <https://www.linkedin.com/in/jiglesies>



14.2.2 Entrevista al Dr. Antoni Bayés De Luna

Professió: Doctor en Cardiologia

Categoria laboral: Catedràtic i professor emèrit

Lloc de l'entrevista: Institut de Ciències Cardiovasculars, Hospital de Sant Pau

Data: 6 d'octubre de 2016

Objectiu de l'entrevista: aprofundir en el coneixement de la fisiologia cardíaca i la factibilitat del trasplantament d'un cor artificial des del punt de vista d'un expert cardiòleg.

He tingut el gran privilegi d'entrevistar al Dr. Antoni Bayés de Luna (Vic, 1936) Catedràtic de cardiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Ha estat president de les societats catalana, espanyola i mundial de cardiologia. A més és Doctor Honoris Causa per la Universitat de Lisboa i per l'Acadèmia de Ciències d'Hongria i és membre de més d'una vintena de societats científiques de tot el món. Actualment és investigador de l'Institut Català de Ciències Cardiovasculars de l'Hospital de Sant Pau. El 2003 va rebre de la Generalitat de Catalunya el Premi Creu de Sant Jordi; el mateix any va ser guardonat amb el Premi Rei Jaume I de Medicina Clínica que atorga la Generalitat Valenciana on el jurat va destacar els seus treballs en electrofisiologia i arítmies cardíques, així com les seves aportacions sobre la regeneració cardíaca després de trasplantament del cor, incloent-hi el descobriment de cèl·lules mare amb les característiques mixtes de l'hoste i del donador.

Vaig trobar la seva adreça de correu en el directori del CSIC i vaig enviar-li un *mail* demanant-li si em podria concedir una entrevista. Em va rebre molt amablement al seu despatx a l'Institut de Ciències Cardiovasculars de l'Hospital de Sant Pau, després d'haver mantingut una trucada telefònica per acordar la cita. Va ser més que generós regalant-me i dedicant-me un llibre escrit per ell mateix i responent a les meves preguntes, però sobretot donant-me savis consells.

1. Dins de la gran complexitat global d'aquest òrgan, a nivell estructural quina part de la seva morfologia creu que és la més complexa?

El cor és dels òrgans del cos humà menys complexos, és una bomba muscular incessant propulsora d'oxigen en sang per tot el cos. El ronyó, que ha de tenir un sistema per filtrar la sang, o el fetge, són molt més complicats.



2. Totes les cèl·lules cardíques són iguals? Quines diferències presenten entre elles?

Les del múscul cardíac sí, són les anomenades miocardiocits, però després hi ha les de les vàlvules cardíques, com les aurícules i la vena pulmonar o l'aorta no són fibres musculars, són fibres de teixit conjuntiu.

Els miocardiocits es poden fibrosar, degenerar, envellir; això vol dir que el teixit del miocardi es converteix en un de conjuntiu i llavors funciona malament.

Per exemple les canes del cabell són fibrosi, en definitiva es tracta de pèrdua d'aigua, si passa això, el teixit en qüestió esdevé fibrós i llavors perd la seva funcionalitat i finalment el teixit acaba morint.

3. Les fibres cardíques poden ser multi nucleades, a què es deu aquesta característica?

Les fibres cardíques són com un grill de mandarina (morfològicament), té milions de cèl·lules miocardiàques. Si n'agafes una, al seu interior hi ha un o dos nuclis replets de substàncies, nosaltres podem detectar en la sang si aquesta fibra està lesionada perquè si es trenca aquesta membrana, llavors el líquid s'expandeix per la sang on es detecten uns pèptids (BNP: un polipèptid de 32 aminoàcids secretat pels ventricles cardíacs en resposta a un allargament excessiu de les cèl·lules del múscul cardíac).

Les fibres cardíques són un múscul que no para de treballar, tot i que s'alenteix mentre dormim.

4. Les cèl·lules cardíques no es poden regenerar per sí soles, quina creu que podria ser una solució per aquest problema?

Quan es produeix un infart, es poden extreure cèl·lules del pericardi del mateix pacient, el vel que envolta el cor i implantar-les allà on calen. El problema està quan la part afectada no es troba localitzada en una petita zona, sinó que es tracta de tot el cor; avui en dia hi ha molts medicaments nous però no sempre funcionen. I crec que la teva investigació podria donar una solució a aquest problema.

5. Igual que fa molts anys era impensable el trasplantament d'un cor, vostè avui dia i des del seu coneixement, creu que serà factible la impressió en 3d d'un cor humà?

Totalment. Per imprimir un cor artificial només caldria fer un producte capaç de bombar la sang. Ja es fan proves de trasplantaments de cors artificials amb animals; si aquests fracassen, és degut al fet que es produeixen trombes dins del cor, no perquè no sigui possible la implantació d'aquest biocor.



6. Quines característiques hauria de tenir un cor artificial?

La impressió d'un cor no caldria que es fes amb cèl·lules mare, es podria fer amb un teixit no biològic, amb substàncies biocompatibles amb el cos del pacient però que no estiguessin vives; simplement haurien d'estar connectades a una pila, a energia elèctrica. En definitiva faria la funció d'un marcapassos, que s'utilitza quan es produeix la fibrosi del teixit cardíac que hem comentat.

El cor necessita descàrregues elèctriques, aquest estímul neix al nòdul sinusal, una de les estructures que componen el sistema de conducció elèctrica del cor. I s'escampa pels ventricles per tot l'òrgan i fa que la zona en concret es contragui en el moment precís. Si aquest procés és bloquejat, l'estímul no passa, es fa passar un catèter a través d'una vena connectada al marcapassos que envia l'impuls.

La producció d'un cor és molt fàcil de dur a terme des d'un punt de vista mecànic. S'hauria de millorar les miniaturitzacions de les piles, perquè encara són grans i aparatoses.

7. Quines dificultats creu que podrem trobar a l'hora d'imprimir i crear un cor funcional?

Una de les dificultats més grans que hi podem trobar, des del meu punt de vista, serien les aparicions de trombes, aquest fenomen és molt fàcil que es produeixi i protegir totes les parets del cor com ho estan de forma natural és més complicat, s'està investigant en aquest terreny per evitar la seva propagació.

8. Si s'aconsegueix crear un biocor que substitueixi el cor propi, on està el límit del trasplantament? Podrem allargar la vida del pacient i canviar les peces com un mecànic fa amb un cotxe?

A nivell ètic no hi veig inconvenient des del meu punt de vista. No és el mateix cas que si parléssim d'un trasplantament de cervell, un esdeveniment que no crec que es produeixi durant aquest segle; si et canvien el cor, segueixes sent tu mateix, en canvi en l'altre cas ja frega certes qüestions ètiques.

També és veritat que hem de deixar pas als que venen rere nostre, una fita bonica és arribar als cent anys però també conta com et trobes quan hi arribis i això que algun dia ens hem de morir, el cos es degenera, no podem anar canviant parts del cos per anar aguantant, ni tampoc hem de fer-ho.

“La creativitat és imaginació més colzes.”

(Antoni Bayés)



14.2.3 Entrevista a la Dra. Olalla Iglesias García

Professió: Doctora en biologia cel·lular i molecular

Categoria laboral: Investigadora del PRBB

Lloc de l'entrevista: Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona

Data: 1 d'octubre de 2016

Objectiu de l'entrevista: resoldre dubtes sobre les cèl·lules mare i el seu paper en la medicina regenerativa.

Vaig tenir l'oportunitat d'entrevistar a la Dra. Iglesias a partir de la meva visita al Centre d'Investigació Biomèdica de Barcelona on treballa. Em vaig interessar en la seva persona en descobrir una de les seves investigacions sobre la regeneració cardíaca a partir de cèl·lules mare.

1. M'agradaria saber exactament en què consisteix la seva investigació, què són els pegats de cèl·lules mare?

Al CMRB treballem amb cèl·lules mare per regenerar teixits i òrgans. Una de les àrees d'investigació en la qual estem treballant és la regeneració cardíaca. Generem pegats amb cèl·lules mare humanes mitjançant la utilització de "biomaterials intel·ligents" per intentar generar un teixit cardíac madur funcional que sigui capaç de regenerar el dany que es genera després d'un infart. Per a això, cultivem les cèl·lules adherides sobre una matriu biocompatible de col·lagen, aquesta matriu els dona suport a les cèl·lules i és un nínxol favorable per a una adequada maduració d'aquestes, a més d'afavorir la seva supervivència després del trasplantament.

2. En un pacient adult del qual ja no podem obtenir les seves cèl·lules mare del cordó umbilical, quin creu seria el mètode menys invasiu per a l'extracció?

El 2006, un investigador japonès, Shinya Yamanaka, va descobrir les cèl·lules mare pluripotents induïdes o IPS, aquestes cèl·lules són generades a partir de cèl·lules diferenciades, és a dir, a partir d'una biòpsia de pell mitjançant un procés que s'anomena reprogramació, podem fer un canvi en el rellotge biològic de les cèl·lules i convertir-les en cèl·lules mare, és com tornar enrere en el desenvolupament fins a la cèl·lula mare. Per aquest descobriment se li va atorgar el Premi Nobel de Medicina al Dr. Yamanaka en l'any 2012.



L'avantatge d'aquestes cèl·lules és que poden ser obtingudes d'un mateix pacient i per tant s'evitaria el rebuig immunològic després del trasplantament, que segueix sent avui en dia un dels problemes a la clínica en teràpies amb cèl·lules mare. A més, el mètode d'obtenció de la mostra és poc invasiu, amb una simple biòpsia de pell és suficient.

3. El teixit muscular cardíac està dotat d'unes cèl·lules mare "satèl·lit"; podríem regenerar ni que sigui una mínima part de teixit amb elles?

Les cèl·lules mare satèl·lit són cèl·lules del múscul esquelètic no del múscul cardíac, les cèl·lules satèl·lit són les encarregades de generar noves fibres musculars i reposar el nínxol de cèl·lules mare en el múscul.

En el múscul cardíac hi ha cèl·lules mare, però en una població poc definida i el seu potencial de diferenciació a cardiomiòcits no és molt elevat. A més, no podem obtenir una biòpsia de múscul de cor d'un pacient. A partir de les IPS podem generar un gran nombre de cardiomiòcits per regenerar el teixit danyat.

4. Les cèl·lules mare tenen la capacitat de diferenciar-se en diferents tipus cel·lulars. Com s'indueix a una cèl·lula mare a diferenciar-se en un tipus cel·lular en concret, en aquest cas, una cèl·lula cardíaca?

El que fem és simular el que succeeix en el desenvolupament embrionari. Durant el desenvolupament hi ha diferents vies de senyalització implicades, *in vitro*, estimulem o inhibim aquestes vies utilitzant diferents citoquines i factors de creixement segons el tipus cel·lular que vulguem obtenir.

5. Per a la impressió d'un cor complet es necessitaria una gran quantitat de cèl·lules mare, com es podria fer un cultiu de tal magnitud? En quines condicions haurien d'estar per assegurar la seva supervivència durant diversos dies?

Efectivament, es necessitaria una gran quantitat de cèl·lules. Primer hauríem d'estudiar-ho a petita escala, assegurar que l'estratègia funciona per després escalar a un cor humà. Ja hi ha estudis en què descelularitzen cors de rosegadors, porc, etc. I al recelularitzar-los tornen a bategar. Ara no recordo el nombre de cèl·lules que necessitaven en aquests estudis per a recelularitzar el cor.

Per assegurar-nos que les cèl·lules sobrevisquin, hem de mimetitzar el que passa *in vivo* en un cor, és a dir, d'una banda simular el sistema de circulació sistèmic del cor per proporcionar un adequat transport d'oxigen i nutrients a totes les cèl·lules i d'altra banda també hem de fer servir diferents poblacions de cèl·lules, perquè en el cor no només hi ha cardiomiòcits, també hi ha cèl·lules endotelials, fibroblasts, múscul llis.



6. Des del seu punt de vista professional, creu possible i factible la creació d'un cor humà mitjançant la impressió 3d? Té coneixements sobre aquesta tecnologia?

He llegit alguns articles sobre aquesta nova tecnologia que sembla prometedora. Però encara hem de seguir aprenent, investigant i avançant.



14.2.4 Entrevista a la Dra. Núria Montserrat Pulido

Professió: Doctora en biologia

Categoria laboral: Directora Cap d'Investigació de l'IBEC

Lloc de l'entrevista: Institut de Bioenginyeria de Catalunya

Data de l'entrevista: 10 d'octubre de 2016

Objectiu de l'entrevista: aprofundir en el coneixement de la tecnologia 3d, resoldre dubtes sobre el procés de la bioimpressió 3D .

El dia 27 de setembre al vespre estava veient un programa a la tele que es deia "Mirando al futuro". Feia dies que l'havia vist anunciat i m'interessava molt perquè aquell capítol estava destinat a analitzar la impressió 3d des de diferents sectors. Va ser molt instructiu perquè s'anaven explicant diferents tècniques i aplicacions de la impressió 3d. Però sobretot el que jo estava esperant era la part de la bioimpressió. En aquesta part es mostrava la feina que s'està fent des de l'IBEC, l'Institut de Bioenginyeria de Barcelona i era aquí on apareixia la Dra. Núria Montserrat explicant-nos els avenços i la feina feta en la seva investigació. Quan va acabar el programa vaig buscar el seu *mail* per internet i li vaig demanar, que si us plau, si li podia fer una sèrie de preguntes pel meu treball de recerca. Al cap de pocs dies em va contestar i em va dir que podria anar a visitar-la a l'IBEC acompanyada del meu tutor del TR. Així és com el dia 10 d'octubre el Juan Luís i jo ens vam dirigir a un dels centres més importants en l'actualitat en investigació d' impressió 3d. La Dra. Montserrat va ser molt amable i ens va respondre a totes les nostres preguntes.

1. Quin treball duu a terme aquí a l'IBEC?

És un centre de recerca format actualment per 17 grups d'investigació que creixeran fins a 19 aquest any mateix. Dividits en tres àrees: medicina regenerativa, bioenginyeria per medicina i medicina personalitzada; d'aquesta última deriven altres disciplines com robòtica, simulació i bioinformàtica. L'objectiu del centre és millorar la salut a través de la bioenginyeria.

2. Quins són els mecanismes per posar en pràctica les vostres investigacions?

A través de "*join units*", col·laboracions per a la transferència de coneixements de centres d'investigació amb empreses privades. Com per exemple *Genómica*, que han desenvolupat juntament amb un grup d'IBEC unes targetes de microfluídiques "organo xic" per detectar virus (com el papil·loma) i modelar un procés que s'estigui donant a terme per exemple en el cor.



Consisteix a fer passar un fluid a les cèl·lules que mimetitzin el batec cardíac; en un medi de cultiu no hi existeixen interaccions però amb aquest dispositiu podem modular les condicions per a plasmar el que passa en l'òrgan. I que té una finalitat de diagnòstic clínic.

3. Quines són les vostres aspiracions futures?

Hi ha un grup establert a l'Hospital Clínic, que estudia en el desenvolupament d'un fàrmac per a combatre la malària. A l'Hospital de Bellvitge hi ha un projecte centrat en la retina que investiga amb polímers biodegradables per a curar la ceguesa.

I un altre grup al mateix IBEC que es dedica a treballar amb biomaterials per regenerar ferides i úlceres.

També s'està duent a terme una investigació biomecànica sobre les forces d'interacció que existeixen entre el producte i el substrat en una cèl·lula, aquestes forces determinen que un teixit sigui més dur o més tou, igual que passa en els càncers, una d'aquestes propietats podrà derivar en la producció de metàstasis. Totes aquestes recerques estan molt relacionades amb la indústria, que és qui les subvenciona i aprofita els avenços del laboratori per posar-los al mercat.

4. Què heu aconseguit fins ara amb la biotecnologia 3d?

Treballant amb impressores 3d hem aconseguit crear òrgans o com a mínim trossos d'aquests. Hem imprès cèl·lules mare diferenciades del progenitor d'un ronyó i d'un cor. En el laboratori es treballa amb cèl·lules mare embrionàries, derivades d'embrions humans, que són capaces de diferenciar-se en altres capes germinals de l'ésser humà i amb cèl·lules IPS de pacients. Això consisteix a barrejar les nostres cèl·lules amb uns components que hem fet al laboratori i aquestes les imprimim a l'espai amb unes topografies específiques. D'aquesta manera hem aconseguit crear "constructes", que són parts del còrtex del ronyó i una vàlvula cardíaca. A la llarga la idea de les IPS es basava en tenir un banc de cada pacient per a quan aquest necessités les seves cèl·lules i evitar rebuig.

5. D'on obteniu les cèl·lules que utilitzeu per a investigar?

Nosaltres utilitzem cèl·lules tant humanes com de ratolins, embrionàries, aquestes només es poden obtenir entre el dia cinc i sis de la gestació. Les aconseguim d'embrions que sobren de processos de reproducció humana assistida, les posem en cultiu en un laboratori i demostrem que són pluripotents, és a dir, que donen lloc a tots els tipus cel·lulars del nostre organisme.



El zigot és totipotent, perquè dóna lloc a un ésser humà complet, una cèl·lula mare no podria fer aquesta funció, s'ha de diferenciar aquest concepte, no podem crear vida a partir de les cèl·lules embrionàries, això només es pot dur a terme a partir del zigot. A mesura que les cèl·lules de l'embrió van perdent aquesta capacitat de pluripotència, una vegada passem del dia cinc sis de gestació ja no es poden derivar aquestes cèl·lules.

6. Quins mètodes no invasius existeixen per a obtenir cèl·lules mare d'un pacient?

A partir de la reprogramació. Aquesta consisteix en, a partir d'un cultiu epitelial obtenim cèl·lules diferenciades de la pell reconvertint-les en cèl·lules que s'assemblin molt a aquestes cèl·lules embrionàries progenitores. Són les anomenades IPS i tenen les mateixes característiques que les embrionàries. Quan derivem les de ratolí, les podem injectar en embrions i donar lloc a vida, això demostra que són totalment totipotents, però això no ho podem fer amb humans. Les cèl·lules mare embrionàries no donen vida, però si les barreges amb cèl·lules embrionàries es formen quimeres, després podem dur a terme un assaig funcional en un laboratori i provar si això és funcional.

7. Com s'indueix a una cèl·lula mare a diferenciar-se en un tipus cel·lular específic, en una cardíaca en concret?

El que fem és estudiar el programa cardíac durant el desenvolupament d'un ratolí i d'un humà, sabem quines molècules i quins factors de transcripció (del DNA) s'expressen per donar lloc a la cèl·lula cardíaca. Des dels anys 80 s'ha estudiat i dominat la diferenciació cel·lular en ratolins i com derivar aquesta a una de cardíaca. El 1998 es van derivar les primeres cèl·lules humanes embrionàries i tot el coneixement que teníem en l'àmbit del ratolí el vam aplicar a l'organisme humà.

Jo vaig començar a treballar amb cèl·lules mare IPS el 2006, i llavors ja teníem molt terreny guanyat, vam aplicar els protocols rudimentaris ja estudiats, basats en àcid ascòrbic, perquè aquest àcid en les primeres setmanes de gestació és determinant per a l'aparició de les cèl·lules cardíques. A partir d'aquí, amb l'enginyeria genètica podem interrogar quines molècules a part d'aquest àcid concret, poden induir la diferenciació. Com ho fem això? Si sabem que el gen de la miosina cardíaca s'encén quan els miocardiocits comencen a funcionar, hi col·loquem una proteïna de fosforescència que només s'engegarà quan el gen estigui expressat i allà hi aboquem compostos moleculars de molts tipus, actius durant el desenvolupament embrionari. I així hem pogut anar escurçant el llistat de molècules més eficaces; bona part de la meua recerca s'ha centrat en això, identificar protocols de diferenciació per fer cardios.



8. Per imprimir un òrgan es requereix un gran nombre de cèl·lules, quant de temps trigariem a cultivar-les perquè estiguessin llestes per a la impressió?

Quan es van descobrir les cèl·lules embrionàries va ser una revolució, pensàvem que ja es podria fer el que volguéssim amb elles. Per això necessitem embrions humans i no sempre són compatibles amb el pacient, s'ha d'immunosuprimir el pacient. En canvi les IPS són teves, aquí ho fem, agafem cultius de la pell d'un pacient i en trenta dies fem les seves IPS, aquestes són idèntiques a tu quan tenies cinc dies al ventre de la teva mare. Les congelem i les diferenciem a cor, ronyó, cervell... però queden moltes coses a fer perquè quan jo les diferencio a la placa de cultiu, per molta instrucció que jo li doni no totes es diferenciaran al mateix ritme, hi haurà algunes que ho estaran més, que seran més funcionals i altres de menys. El problema de la diferenciació és trobar les instruccions correctes molt concretes, per això els investigadors provem de tot, fem assajos, sistemes 3d...

9. Com funciona el procés de descel·lularització?

Aquest procés consisteix a extreure totes les cèl·lules d'un òrgan, el ronyó per exemple i ens quedem amb la seva matriu extracel·lular, aquesta matriu té una topografia i una composició que han quedat intactes. Seguidament hi col·loquem les nostres cèl·lules derivades, aquestes llavors es trobaran en un ambient molt més idoni que la que li podríem donar en una placa de cultiu.

10. Com podeu saber si les cèl·lules derivades que heu creat són funcionals?

Per posar a prova les cèl·lules utilitzem aquests microfluids per mimetitzar situacions fisiològiques, com per exemple la situació tridimensional en la que es troba dins de l'organisme. Perquè si hi col·loques cèl·lules en una placa de cultiu i no hi fas res més al medi no serveix de res, no saps si aquelles cèl·lules serien funcionals... necessitem més estímuls, per això posem la cèl·lula en el context que es troba en el teixit.

I a partir de la col·locació de les cèl·lules derivades dins la matriu extracel·lular de l'òrgan aconseguim aquests extrusors. Seguidament seleccionem aquestes matrius perquè constitueixin la tinta de la bioimpresora 3d.

Hem agafat la matriu extracel·lular de ventricles cardíacs, liofilitzat, els hi hem fet tractaments i barrejat amb polímers com col·lagen i àcid hialurònic; i a partir d'aquí utilitzem aquest compost com a tinta.

Aquest procés afavoreix a la diferenciació cel·lular, ja que no només estan rebent l'estímul de la matriu, sinó que també podem posicionar les cèl·lules en l'espai i fer un disseny que sigui molt fidel a com estar la cèl·lula en aquell òrgan.



11. Quin tipus d'impressora utilitzeu a l'IBEC i com funciona?

Nosaltres tenim una impressora d'extrusió. Funciona a partir d'aplicar pressió a les cèl·lules dipositades sobre una base amb un gel; aquesta consta d'un "holder" on estan els nostres dispositius i una placa de cultiu. Altres impressores funcionen amb làser, en la que el polímer inert, s'activa una molècula de dins del gel. Aquest mètode és efectiu per a imprimir gels sols però no per abocar-hi cèl·lules en ell, ja que el làser pot afectar-les i no assegurar la seva viabilitat, tot i que aquest mètode ens permet una major resolució.

La nostra impressora és de "Regent U"; té tres *holders* diferents, inclús fins a quatre, això vol dir que podríem imprimir amb quatre tintes diferents simultàniament i fer capes amb aquestes: la primera de col·lagen, fiquem una capa a sobre amb una resina aïllant.. I així com un "sandwich". A la vegada això complica el disseny del producte (a nivell de complexitat estructural), hem imprès cèl·lules renals, de resolució unes 300 micres.

12. En què consisteix el procés d'imprimir un òrgan?

Primerament nosaltres volem saber la composició del cor, per aconseguir una formulació de la matriu el més semblant possible a la de la nativa. Per exemple una proporció 90% adenina i 10% col·lagen i es fa un gel amb aquestes característiques.

Seguidament fem el disseny, a partir d'una imatge d'escàner realitzem el model CAD i a partir d'aquí utilitzem un programa per a poder-lo visualitzar i donar les instruccions a la màquina per com volem exactament que ho imprimeixi.

Tenim la impressora connectada a una computadora que té el disseny de l'objecte, aquesta disposa d'un controlador de profunditat, alçada i amplada i els *holders* amb les teves solucions i també controla la pressió a la qual extrudirà les cèl·lules.

A la zona inferior hi ha un altre *holder* amb la nostra placa. Primer de tot establir la distància entre l'agulla (la punta de l'extrusor) i la placa on llences el material. Llavors tu li envies la informació a la impressora per exemple de què tiri una gota de material al pou número dos perquè coneixem amb exactitud la distància de cada pou. Què passa? Ara mateix ja em va bé, però quan vulgui imprimir els glomèruls del ronyó, necessitaré una resolució que encara la màquina no em pot proporcionar. La millor mida són les plaques de 10 cm.

Per exemple utilitzes una de 24 *pouets* (sis pous per quatre línies); ara mateix estem fent *organoits* de ronyó amb plaques de 96, (hi ha *holders* de diferents mides: 12, 24, 96).

Aquests processos no els fem tots aquí, el d'imprimir vàlvules cardíaques ho fem amb gent de Madrid. Nosaltres produïm les cèl·lules i el gel i ells fan la impressió, perquè la impressora d'allà és una mica diferent d'aquesta i en algunes qüestions pot anar millor.



El biomaterial amb el qual tu fas la impressió, el *holder* on tenim els tubets amb les xeringues no refreda, i no podem tenir les cèl·lules a 24°C durant les tres hores que dura el procés d'impressió, si ells tenen un *holder* i el cartutx on hi guardem la tinta refrigerants, doncs això presenta un avantatge. Si cal imprimir un tros i podem fer-ho a temperatura ambient, doncs ho fem aquí.

La impressora que tenim a l'IBEC, és la primera impressora amb aquestes característiques. Tenim una impressora que pot anar creixent molt, aquesta té una configuració, la base es pot refredar però els holders i cartutxos no, però d'aquí a un temps això ja ho podrem fer (mesos). Perquè aquestes modificacions les poden fer els enginyers, simplement és qüestió de diners. Aquesta tecnologia és bastant cara, la impressora val uns 400.000€.

13. Com creus que evolucionarà la bioimpressió d'òrgans?

Al final no crec que faci falta imprimir un cor humà complet. Ja sabem les característiques idònies de la matriu cardíaca, ja no caldrà agafar-la de més pacients, descel·lular-la i dur a terme tot el procés. No caldrà fer tot el cor, només la zona malmesa, perquè quan es produeix un infart del miocardi hi ha una isquèmia i una part del cor no funciona. Podem imprimir aquell tros o vàlvula que no funciona, o sigui no caldria realitzar el cor sencer.

El tema de fer òrgans és més degut al fet que per moltes malalties la llista d'espera per trasplantaments és inesgotable.

El cor dins de totes elles té més opcions terapèutiques, es poden fer estens, amb medicació pots mantenir viu a un pacient amb una patologia cardíaca. Però si ho comparem amb un ronyó, un fetge o el pàncrees, allò és més complicat.

Amb el cor, el problema és que quan sorgeix la patologia tenen altres malalties associades: diabetis, que és un factor de risc del 50% de tenir una malaltia cardíaca. Amb el ronyó passa el mateix, no cal sempre fer un trasplantament sencer, podríem reemplaçar les cèl·lules que estan malmeses i per fer això necessitem cèl·lules mare embrionàries o IPS del pacient, perquè és l'única manera de què li puguem donar aquestes cèl·lules que li fan falta i evitar el rebuig.

És una tecnologia cara i amb poc estudi perquè és molt recent, del 2006. Al Japó s'ha fet un assaig clínic per pacients amb atròfia regenerativa de la màcula i es fan IPS als seus fibroblastes i es va diferenciar a epíteli de la retina pigmentat i es van trasplantar als ulls i encara estan esperant resultats.

Cada país té la seva agència reguladora del medicament, aquí a Espanya les cèl·lules són considerades un medicament en aquest cas i la llei espanyola considera que les cèl·lules embrionàries de l'embrió i les IPS són iguals, perquè són idèntiques.



Això fa que les portem a un nivell legal que fa que sigui molt difícil de treballar amb elles a la pràctica, s'ha de passar per comitès... Espanya dins d'Europa, és un país que podria veure les coses ràpides, perquè a diferència de França o Itàlia que estan molt més enrederits per exemple, anem molt bé en qüestió de medicina i en l'àmbit ètic també estem molt per davant, però falta vint anys fàcilment.



14.2.5 Entrevista al Dr. Francesc Ferrer Rusalleda

Professió: Doctor en Medicina

Categoria laboral: President del comitè d'ètica assistencial del consorci sanitari integral

Lloc de l'entrevista: Col·legi Oficial de Metges de Barcelona

Data de l'entrevista: 11 de novembre de 2016

Objectiu de l'entrevista: explorar l'aplicació de la bioimpressió 3d des d'un punt de vista bioètic de la mà d'un especialista.

Vaig entrevistar al Dr. Ferrer al seu despatx en el Col·legi de Metges de Barcelona com a President del comitè d'ètica assistencial del consorci sanitari integral. Vaig poder parlar amb ell gràcies al meu tiet qui també és metge i són companys d'ofici i va ser qui em va facilitar el seu contacte.

1. Vostè com definiria la bioètica?

La bioètica és una ciència que estudia, diguem la normalitat, la coherència entre les activitats humanes i els temes relacionats amb la biologia, no específicament en medicina sinó que engloba un camp molt més ampli, (biologia animal, vegetal, disponibilitat de recursos econòmics socials, avenços científics i tècnics) i que poden no coincidir amb les normes morals d'una societat determinada.

2. Com va originar-se la bioètica?

La bioètica va sorgir cap a finals de la meitat del segle XX als Estats Units arrel de dos avenços determinants; un va ser la invenció de l'hemodiàlisi, persones malaltes d'insuficiència renal van poder suplir la seva deficiència per mitjà d'aquest tractament mèdic que consisteix a eliminar artificialment les substàncies nocives o tòxiques de la sang, especialment les que queden retingudes a causa d'una insuficiència renal, mitjançant un ronyó artificial (aparell). L'altra innovació va ser la "píndola del dia després" la qual va causar una gran revolució i a la vegada va comportar moltes discrepàncies de pensament.

3. Qui conforma un comitè de bioètica?

Existeixen diferents "nivells" de comitès de bioètica; a escala estatal, comunitari, de col·legi, d'hospital... aquest últim no és obligatori i es coneix com a "comitè d'ètica assistencial" el qual només té competències en els aspectes d'aquell hospital en concret.



Ha d'estar format per persones de diferents àmbits i sectors: metges, infermeres, filòsofs, juristes, administratius... totes les decisions es prenen per consens, no per votació. No diuen el que s'ha de fer, fan recomanacions, documents de posicionament però no són d'obligat compliment, llavors serien normes i no emeten normes, al final ens regim per la moral de cadascú.

I cada país té la seva ètica, en determinats països es considera ètic l'avortament induït o l'eutanàsia en circumstàncies concretes i en d'altres està prohibit.

La bioètica aplicada a la medicina estudiaria temes relacionats amb les curacions de malalties, el diagnòstic de malalties, avenços terapèutics, la clonació, l'ús de cèl·lules mare...

4. Quina legislació existeix a Espanya respecte a l'ús de les cèl·lules mare per a fins científics?

Per norma general les legislacions quasi sempre, solen anar amb retard respecte als moviments avançats de la societat, de qualsevol tipus. Primer sorgeix l'avanç i després s'estudia com regular-ho en la societat. La llei no dona instruccions a la ciència o a la tècnica, els investigadors innoven sense treves fins que els resultats d'investigacions arriben a la vida pública com a una cosa pràctica i això genera la necessitat d'una regulació. Per tant, en concret el tema de les cèl·lules mare, no estan regulades específicament, com a llei. De cèl·lules mare n'hi ha de molts tipus i es poden utilitzar per a moltes coses com per exemple per a la regeneració de teixits cutanis. Si trobessin la cèl·lula mare de les cèl·lules mares, aquella capaç d'originar vida, amb ella podríem fabricar vida de forma artificial. Conseqüentment, s'hauria de regular, però de moment no s'ha demostrat. És a dir existeixen regulacions genèriques entorn aquest tema però no les necessàries per a obligar a un científic a no fer ús d'aquests mètodes.

Hi ha altres aspectes que sí que estan regulats: el trasplantament d'òrgans, les transfusions de sang, la compravenda de teixits humans...

5. Quin és el perfil que ha de complir un pacient per a rebre un òrgan trasplantat?

Per raons ètiques no hauria d'haver-hi cap filtre respecte a la possibilitat d'una persona per a rebre un òrgan, tret del criteri mèdic. Per tant sense importar raça, sexe, edat, religió, si és fumador... però a la vegada intervenen raons socials i econòmiques, davant la limitació de recursos en situacions extremes com en una guerra s'ha de tenir en compte la major possibilitat de supervivència del pacient; potser dues persones necessiten un trasplantament i una és molt més jove però l'altra té molts més números per a seguir endavant s'haurà de donar prioritat a aquest fet.



6. En l'hipotètic futur en el qual la bioimpressió 3d assoleixi una gran capacitat. Des del punt de vista ètic, hi hauria límit? Podríem anar reemplaçant les “peces” del malalt que ja no funcionessin i allargar la seva vida al màxim o posar una barrera i centrar-nos en el benestar de les noves generacions.

Teòricament s'ha de fer tot el possible per allargar la vida del pacient. L'envelliment i la mort són inevitables però està en les nostres mans intentar que succeeixin aquests esdeveniments el més tard possible. Si una persona molt gran requereix urgentment un òrgan o morirà, se li ha de donar la possibilitat; el problema ve quan com he comentat abans, els recursos són limitats i un pacient jove i amb millor pronòstic mèdic si obté l'òrgan que necessita viurà, està clar que la prioritat la té aquesta persona.



15. GLOSSARI

- **Biocompatible:** Biocompatibilitat és la capacitat d'un material per actuar amb una resposta adequada del medi biològic en el qual són utilitzats (un ésser humà o un altre ésser viu). Els materials biocompatibles són anomenats biomaterials.
- **BNP:** peptid natriurètic cerebral o peptid natriurètic tipus B. És un polipèptid de 32 aminoàcids secretat pels ventricles cardíacs en resposta a un allargament excessiu de les cèl·lules del múscul cardíac.
- **Capa visceral:** és una membrana viscosa que cobreix la superfície externa del cor o epicardi.
- **Capil·lar limfàtic:** Són diminuts vasos de parets primes, tancats per un extrem i localitzats en els espais intercel·lulars distribuïts per tot el cos, excepte en el sistema nerviós central i els teixits no vasculars.
- **Epiteli:** Teixit constituït per cèl·lules íntimament unides, planes o prismàtiques, que recobreix la superfície externa del cos i de certs òrgans interiors.
- **Stens:** Són dispositius metàl·lics de diferents dissenys que s'introdueixen en les artèries coronàries i actuen apuntalant la seva paret. D'aquesta manera s'evita l'oclusió o tancament brusc de l'artèria posterior.
- **Estereolitografia:** És una forma de tecnologia de manufactura utilitzada per a la producció de models, prototips, patrons, o peces definitives. És la tècnica de prototipat i fabricació ràpida més antiga.
- **Fibroserós:** format per compostos fibrosos, però que presenta una superfície serosa.
- **Glomèrul:** és la unitat anatòmica funcional del ronyó, on té lloc la depuració i la filtració del plasma sanguini com a primera etapa en el procés de formació de l'orina.
- **Histologia:** Part de la biologia que estudia la composició, l'estructura i les característiques dels teixits orgànics dels éssers vius.



- **Isquèmia:** En medicina, és l'estrès cel·lular causat per la disminució transitòria o permanent del reg sanguini i conseqüent disminució de l'aportació d'oxigen (hipòxia), de nutrients i l'eliminació de productes del metabolisme d'un teixit biològic. Aquest sofriment cel·lular pot ser suficientment intens com per causar la mort cel·lular i del teixit al qual pertany (necrosi).
- **Miosina:** és una proteïna fibrosa, els filaments tenen una longitud de 1,5 micròmetres i un diàmetre de 15 nm, que conjuntament amb l'actina, permeten principalment la contracció dels músculs i intervé en la divisió cel·lular i el transport de vesícules.
- **Node sinusal:** És una de les estructures que componen el sistema de conducció elèctrica del cor, on s'origina l'impuls elèctric que dona origen al batec cardíac.
- **Pèptid:** molècula formada per la unió de diversos aminoàcids mitjançant enllaços peptídics, o enllaç triple amb una conjugació d'ADN (àcid desoxiribonucleic). Els pèptids, igual que les proteïnes, estan presents en la natura i són responsables d'un gran nombre de funcions, moltes de les quals encara no es coneixen.
- **Pericardi:** Membrana fibrosa doble que envolta el cor i la capa interior està revestida d'una membrana serosa.
- **Polimerització:** Procés mitjançant el qual les molècules simples, iguals o diferents, reaccionen entre si per addició o condensació i formen altres molècules de pes doble, triple, etc.
- **Quimera:** El quimisme és un trastorn genètic la teoria postula que 2 zigots, després de la fecundació, es combinen formant un de sol que es desenvolupa normalment. L'ésser viu resultant posseeix llavors dos tipus de cèl·lules diferents, cadascuna amb diferent constitució genètica.
- **Teixit adipós:** És el teixit d'origen mesenquimal (un tipus de teixit conjuntiu) format per l'associació de cèl·lules que acumulen lípids en el seu citoplasma: els adipòcits.
- **Teixit connectiu:** Teixit que estableix connexió amb els altres teixits i serveix de suport a diferents estructures del cos; és un teixit ric en fibres i d'abundant substància intercel·lular.



16. WEBGRAFIA

<http://comunicarciencia.bsm.upf.edu/?p=1468> (UPF) lloc web de fiar, que pot estar investigant aquest àmbit.

http://www.ted.com/talks/anthony_atala_printing_a_human_kidney xerrada oferta per un dels principals referents a nivell mundial en el camp de la bioimpressió 3D i les seves aplicacions en medicina regenerativa, el doctor Anthony Atala, en el marc de les TED Conferences, ho fa amb una vocabulari que pot ser entès per tothom.

http://www.ted.com/talks/anthony_atala_growing_organ_engineering_tissue

<http://www.ted.com/search?q=anthony+atala> diferents conferències d'experts.

<http://hipertextual.com/2014/02/impresion-3d-corazon-nino> cas d'un nen de 14 mesos americà qui tenia greus problemes de cor i per mitjà de la impressió d'una rèplica del seu cor van poder saber on estava els problemes físics i estalviar-se així un temps molt valuós en l'operació.

<http://comunicarciencia.bsm.upf.edu/?p=1598> explica una mica de tot

<http://www.regenovo.com/English/about/about06.aspx?chose=1> empresa xina capdavantera en el mercat de la bioimpressió 3d

<http://www.ibecbarcelona.eu/es/research-groups/>

<http://www.upc.edu/aprendre/estudis/graus/secundaria/conferencias-de-divulgacio/catalog-de-conferencias-de-divulgacio-tecnologica-15-16> catàleg de conferències de la UPC

<https://directori.upc.edu/directori/dadesPersona.jsp?id=1002340> contacte de l'especialista en biomaterials

<http://futur.upc.edu/> portal de la producció científica de la UPC

<https://www.futurelearn.com/courses/bioprinting/2/welcome> curs online d'impressió 3d

<https://github.com/unibas-gravis/scalismo> projecte de disseny gràfic d'anatomia

<https://www.futurelearn.com/courses/statistical-shape-modelling/1/welcome> curs de Modelatge Forma d'Estadística

<http://comunicarciencia.bsm.upf.edu/?p=1468> UPF

http://www.lavozdegalicia.es/noticia/salud/2016/02/09/nino-arteixo-recibe-protesis-brazo-hecha-impresora-3d/0003_201602G9P24991.htm notícia nen pròtesis mecànica Galícia

<http://www.fundaciocim.org/es> UPC- 3dimpresió

<http://www.3dprinterhelp.co.uk/what-materials-do-3d-printers-use/> materials de les impressores 3d

http://www.amputee-coalition.org/inmotion/sep_oct_98/matinprs.html

http://www.amputee-coalition.org/inmotion/nov_dec_98/primer.html materials per a pròtesi



<http://www.electromaterials.edu.au/> pàgina/empresa especialitzada en materials

http://youtu.be/s3Cij26YS_U vídeo procés

<http://organovo.com/> empresa especialista

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697/> 3D BIOPRINTING

<http://www.astm.org/Standards/medical-device-and-implant-standards.html> biocompatibility test methods

<http://www.materialise.com/> empresa imprimeix amb or i plata

<https://impresoras3d.com/blogs/noticias/102825479-breve-historia-de-la-impresion-3d> cronologia i història de la impressió 3d

<http://www.wakehealth.edu/Research/> institut wake forest

http://www.bancsang.net/professionals/productes-serveis/banc-teixits/es_index/ banc de sang i teixits

http://montaner.uab.es/fdrobert/index.php?option=com_content&view=article&id=167&Itemid=152&lang=es (cmt3) banc de teixits acadèmic UAB

https://www.google.es/search?q=cirugi%C3%A0%20cardiovascular&tbs=lf:1,lf_ui:2&biw=1440&bih=783&npsic=0&rllfq=1&rlla=0&rllag=41398093,2139686,1420&tbm=lcl&ved=0ahUKEwiHhZGktIfNAhWEJhoKHcJOCpAQ0CcIRQ&bav=on.2,or.&bvm=bv.123325700,d.d2s&ech=1&psi=KiJPV_r3NcPha dnJcAM.1464803924159.11&ei=mSJPV7qRIYbtaP_psqAI&emsg=NCSR&noj=1&fill=41.4054965000001,2.128423699999985&fspn=0.1751211554426959,0.16789962266669622&fz=12&oll=41.68226610000001,2.47254275&ospn=0.6668887986070473,0.777546865187678&oz=9&qop=1&rifi=hd;s;i:4226134681451799757 cirurgians cardiovasculars

<http://www.elmundo.es/salud/2016/02/15/56c1f71322601d12128b4582.html> impressió d'òrgans (notícia)

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2013/07/08/noticias/1373275518.html> nena trasplantament de tràquea artificial (notícia)

<http://www.elmundo.es/salud/2014/01/16/52d80121268e3e145a8b457b.html> Anaplastologia

<http://www.elmundo.es/salud/2014/04/16/534d80c3e2704eb3338b4582.html> Esòfag de laboratori.

<http://catalogoinfraestructuras.uma.es/regeneracion-tisular.php> Laboratorio de bioingeniería y regeneración tisular (labret)

<http://www.popsci.com/3d-bioprinter-creates-big-stable-tissues> 3d bioprinter creates bone, muscle--and cartilage for this ear