

COL·LECCIÓ JOVES INVESTIGADORS

Bioimpressió 3D: Cors a la carta

Laia Font Rivas

PREMI DE RECERCA
MIQUEL SEGURA

23



Bioimpressió 3D: Cors a la carta

Laia Font Rivas



Ajuntament de Rubí



Autora:

Laia Font Rivas

Edita:

Ajuntament de Rubí

Correcció de català:

David Aguilar España

Disseny i maquetació:

Broccoli

Edició digital:

abril 2024

PRESENTACIÓ DE L'ALCALDESSA.....	9
PRÒLEG.....	11
INTRODUCCIÓ.....	13
1. ANATOMIA	19
1.1 Cavitats Cardíaques.....	20
1.2 Vàlvules aòrtica i pulmonar.....	23
1.3 Estructura del cor i capes cardíaques	24
2. FISIOLOGIA	27
2.1 Característiques del teixit miocardiàc.....	27
2.2 Mecanismes de contracció i relaxació de les fibres cardíaques	30
2.2.1 Potencial de membrana i potencial d'acció	30
2.2.2 Automatisme cardíac	32
2.2.3 Mecanisme molecular de la contracció muscular cardíaca.....	33
2.3 El cicle cardíac	35
3. TRASPLANTAMENT CARDÍAC	37
3.1 Evolució del trasplantament cardíac.....	37
3.2 Indicacions del trasplantament cardíac	38
3.2.1 Cardiopatia dilatada.....	39
3.2.2 Cardiopatia isquèmica	40
3.2.3 Cardiopatia valvular	41
3.2.4 Cardiopatia restrictiva	42
3.2.5 Cardiopatia congènita.....	43
3.2.6 Cardiopatia hipertròfica	44
3.3 Compatibilitat entre donant i receptor	45
3.4 Institucions reguladores i llista d'espera.....	45
3.5 Visió general de l'operació de trasplantament cardíac	46
3.6 Rebuig i immunosupressió	48
3.6.1 Immunologia i rebuig en trasplantaments.....	48
3.6.2 Immunosupressió.....	49
4. LA MEDICINA REGENERATIVA.....	55
4.1 Teràpia cel·lular	55
4.2 Enginyeria genètica.....	56
4.3 Enginyeria de teixits	56
5. BIOIMPRESSIÓ TRIDIMENSIONAL.....	57
5.1 Impressió tridimensional	57

5.1.1 Preprocessament	57
5.1.2 Processament.....	58
5.1.3 Postprocessament	58
5.2 Procediment de bioimpressió.....	59
5.2.1 Preprocessament	59
5.2.2 Processament.....	59
5.2.3 Postprocessament	60
5.3 Tècniques de bioimpressió	61
5.3.1 Bioimpressió per injecció de tinta	61
5.3.2 Bioimpressió per extrusió	61
5.3.3 Bioimpressió per làser	62
5.4 Obtenció de les cèl·lules de la biotinta	62
5.4.1 Origen de les cèl·lules ips	62
5.4.2 Les cèl·lules ips actualment.....	62
6. DISSENY I IMPRESSIÓ D'UN COR EN 3D.....	69
6.1 Disseny	69
6.2 Impressió	73
7. ESTUDI DEL TRASPLANTAMENT D'ESTRUCTURES CARDÍAQUES	77
7.1 Cas clínic 1. Trasplantament de cor	77
7.2 Cas clínic 2. Cirurgia de recanvi de vàlvula aòrtica.....	79
8. VALORACIONS SOBRE L'ACTUALITAT DE LA BIOIMPRESSIÓ 3D	83
8.1 Valoració de Steven Morris (biolife4d)	83
8.2 Valoració d'Elisabeth Engel (ibec)	85
9. CONCLUSIÓ.....	87
FONTS DOCUMENTALS	89
I. LLIBRES.....	89
II. ARTICLES CIENTÍFICS I INFORMES	89
III. PÀGINES WEB.....	90
IV. VÍDEOS.....	92
V. NOTÍCIES	93
ANNEXOS.....	95
ANNEX I. DISSECCIÓ DEL COR D'UN PORC	95
ANNEX II. SISTEMA DE CONDUCCIÓ ELÈCTRICA.....	98
ANNEX III. ARTÈRIES I VENES CORONÀRIES	99
ANNEX IV. CANALS PROTEICS	100

ANNEX V. MECANISME MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓ MUSCULAR CARDÍACA.....	102
ANNEX VI. CIRCUIT SISTÈMIC I CIRCUIT PULMONAR.....	105
ANNEX VII. INDICACIONS DEL TRASPLANTAMENT CARDÍAC	107
ANNEX VIII. GRUP SANGUINI	108
ANNEX IX. SISTEMA HLA	110
ANNEX X. MODELS UTILITZATS COM A REFERÈNCIA DEL DISSENY 3D.....	111
ANNEX XI. COMPLICACIONS DURANT EL DISSENY 3D DEL MODEL.....	112
ANNEX XII. MATERIALS UTILITZATS DURANT LA IMPRESSIÓ 3D.....	113
ANNEX XIII. TRANSCRIPCIÓ COMPLETA DE L'ENTREVISTA AL DR. MANEL TAU- RON (HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, BARCELONA).....	114
ANNEX XIV. TRANSCRIPCIÓ COMPLETA DE L'ENTREVISTA A STEVEN MORRIS (BIOLIFE4D, ILLINOIS)	129
ANNEX XV. TRANSCRIPCIÓ COMPLETA DE L'ENTREVISTA A ELISABETH ENGEL (IBEC, BARCELONA).....	135



PRESENTACIÓ DE L'ALCALDESSA

Bioimpressió 3D. Cors a la carta

Teniu a les mans el treball de recerca guanyador de la 23a edició del Premi Miquel Segura als millors treballs de recerca de batxillerat. La Laia Font Rivas, de l'Institut Duc de Montblanc, ha dedicat la seva recerca a investigar la possibilitat de crear cors artificials, a través de bioimpressió, que es poguessin trasplantar amb èxit a persones amb afeccions cardíques. És un treball complet, seriós i fet amb el màxim rigor acadèmic.

Avui sembla ciència-ficció, però joves com la Laia Font ho faran possible. El seu talent aconseguirà que la medicina assoleixi reptes, ara inimaginables, que salvaran moltes vides. És urgent fer una crida a administracions i famílies per fomentar l'ànim crític entre els i les joves: només provocant la curiositat aconseguirem que el jovent agafi el relleu per assegurar-nos un futur ple de professionals qualificats. Per aquest motiu cal que les administracions ens comprometem a crear les millors condicions possibles per impulsar la investigació i la formació.

Bioimpressió 3D. Cors a la carta busca una solució científica a un problema de salut pública: el trasplantament és l'únic tractament possible per a malalts greus d'insuficiència cardíaca i el nombre de donants no cobreix les necessitats dels hospitals. Imprimir cors artificials, a partir de cèl·lules del mateix pacient, donaria resposta a les persones malaltes. L'autora no ha dubtat a triar un tema que és tot un repte per la comunitat mèdica i abordar-lo amb rigor, coherència i profunditat. Això ha estat precisament el que més ha valorat el jurat. Font Rivas va més enllà del desenvolupament teòric i dissenya també una versió digital d'un cor en 3D que s'imprimeix en una impressora convencional i documenta un procediment quirúrgic. La mirada de la investigació, que veu en la medicina regenerativa el futur de la medicina, és alhora rigorosa, exhaustiva i profundament humana.

Agraïm al professorat, tutors i tutores, dels diferents centres educatius la implicació per tirar endavant tots els treballs de recerca –i en són molts–, i també a les famílies pel seu suport als seus fills i filles en un moment tan important. La feina de l'alumnat i de tota la comunitat educativa dona fruit: tots els treballs que opten als Premis Miquel Segura són excel·lents acadèmicament. L'alumnat de secundària ens renova cada any la confiança en els rubinencs i rubinenques del futur. La Laia, a més, ens omple d'esperança.

Ana María Martínez Martínez

Alcaldeessa de Rubí

És la bioimpressió 3D d'òrgans una alternativa factible als actuals trasplantaments en humans? Com es duria a terme aquest procés? Aquestes i moltes altres preguntes que van anar sorgint de manera espontània han estat el fil conductor del treball de recerca que la Laia Font Rivas va començar l'abril del 2022.

La necessitat de delimitar més bé el tema la va portar a centrar-lo en la bioimpressió 3D d'un cor. Va fer el disseny 3D del cor gràcies al programa informàtic Blender i la posterior impressió d'aquest amb diferents materials i impressores. Aquesta part va estar plena d'entrebancs; com a quasi tots els avenços en ciència, calen hores i hores de dedicació per fer un petit pas, especialment si es parteix de zero, com va ser el seu cas.

Atès que el cor bioimprès també s'hauria d'implantar i que a la Laia l'apassionava el camp de la medicina, va insistir fins aconseguir, entre altres coses, presenciar un recanvi de vàlvules aòrtiques a l'Hospital de Sant Pau de Barcelona.

Ja al setembre, només quedava temps per resoldre un aspecte més, però un de molt important: és la bioimpressió de cors humans, ara per ara, una realitat propera o és encara ciència-ficció?; és l'única solució alternativa per a qui espera el cor d'un donant o hi ha altres solucions biotecnològiques més factibles en un futur immediat?

Òbviament, era qüestió de conèixer l'opinió de persones que treballessin en aquest camp tan punter de la ciència. Així doncs, va entrevistar Steven Morris, que treballa per a la primera empresa dels Estats Units que ha bioimprès un cor humà a escala reduïda, i Elisabeth Engel, investigadora principal de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya.

En aquest treball, però, a més de recollir els seus punt de vista, la Laia elabora les seves pròpies conclusions i convida el lector a reflexionar sobre nombrosos aspectes ètics no menys importants, en tractar-se de la millora de la salut humana.

Per acabar, només em queda desitjar que amb la lectura d'aquest treball gaudiu tant com ho fet jo tutoritzant-lo.

Antònia Jiménez Pereda

Professora de biologia i tutora del treball

INTRODUCCIÓ

Els trasplantaments d'òrgans, de vegades, són l'única alternativa de vida per a molts pacients que no tenen altres opcions de tractament. Tanmateix, l'esperança de vida d'aquests pacients després de la intervenció es veu molt reduïda a causa del rebuig i la medicació immunosupressora. Per això, aquest treball de recerca s'endinsa en el món de la medicina regenerativa amb la intenció d'indagar sobre una possible solució a aquesta situació: la bioimpressió d'òrgans funcionals. Aquest sembla un concepte tret de la ciència-ficció, però realment queda tan lluny de l'actualitat?

Avui dia, segons l'Organització Mundial de la Salut, la principal causa de mort a escala mundial és la cardiopatia isquèmica o malaltia de les artèries coronàries, els infarts de miocardi, raó per la qual molts científics comencen a centrar els seus estudis en la creació d'un cor bioimprès.

El món de la bioimpressió tridimensional, però, encara és molt recent. Gràcies als grans avenços en l'àmbit, s'ha aconseguit fabricar diversos teixits; de fet, a principis de juny d'aquest any una companyia de medicina regenerativa dels Estats Units va trasplantar per primera vegada una orella impresa en 3D creada amb les pròpies cèl·lules de la pacient. La bioimpressió d'estructures més complexes, d'altra banda, no queda tan propera; tot i això, l'any 2019, l'empresa Biolife4D va aconseguir imprimir amb èxit un cor humà de mida reduïda a partir de les cèl·lules del pacient, inviable per al seu trasplantament però un gran pas cap a la fabricació d'un cor artificial funcional.

L'objectiu principal d'aquest projecte és seguir, de tan a prop com sigui possible, el procés que en el futur es podria portar a terme per trasplantar un cor bioimprès, des del disseny del seu model en 3D fins a la fabricació del teixit i el procediment d'implantació en el pacient receptor; així com documentar-se per poder formar-se una valoració pròpia sobre el futur d'aquesta tecnologia i donar resposta a la principal pregunta que genera: "a curt termini, la bioimpressió 3D d'un cor és una alternativa viable a l'ús de cors de donants en els trasplantaments?".

Per aquesta raó, la part teòrica del present treball de recerca es troba dividida en dos blocs: el primer, dedicat al cor i la seva anatomia i fisiologia, per tal de conèixer en profunditat les estructures i els mecanismes que es pretenen replicar, així com al procés de trasplantament d'aquest òrgan; i el segon, enfocat en el món de la medicina regenerativa, les diverses tècniques de bioimpressió 3D i els elements necessaris. D'altra banda, la part pràctica també està dividida en diversos blocs, en aquest cas tres. El primer recull el disseny del model tridimensional d'un cor humà i la seva posterior impressió amb resina, elastòmer i àcid polilàctic, davant l'evident impossibilitat de fer-ho amb teixit biològic; el segon consta d'una entrevista al cirurgià Manel Tauron i l'observació d'una intervenció quirúrgica cardíaca; finalment, el tercer comprèn dues entrevistes a persones que actualment treballen i investiguen en el camp de la bioimpressió i la medicina regenerativa: Steven Morris i Elisabeth Engel.

Per tal de documentar la part teòrica amb imatges reals sobre l'anatomia del cor, també s'ha dut a terme la dissecció d'un cor de porc, que es desenvolupa a l'annex I.

**PESTUDI DEL
COR I ELS
TRASPLANTAMENTS
CARDÍACS**

Tenir uns coneixements previs del teixit cardíac i la seva funció és essencial per tal de poder replicar amb la màxima fidelitat possible les estructures cardíques a l'hora de la bioimpressió. D'aquesta manera, els apartats següents tracten l'anatomia i fisiologia del cor, així com el procés de trasplantament de l'òrgan en qüestió.

1 ANATOMIA

El **cor** és un òrgan buit, de parets musculars gruixudes, que es troba a l'interior de la cavitat toràcica. Concretament, se situa a la part mitjana, inferior i anterior del **mediastí**, l'espai comprès entre ambdós pulmons.

El volum i el pes del cor són variables en cada persona i es relacionen amb diverses característiques de l'individu: edat, pes, alçada, complexió física i, fins i tot, hàbits de vida. Tradicionalment s'ha dit que el volum del cor correspon al del puny tancat de la persona. En l'adult, el pes del cor és aproximadament de 275 g; l'alçada, de 12 cm; i l'amplada, d'uns 11 cm.

Exteriorment, el cor consta d'una base, un vèrtex i tres cares: una d'**anterior**, o **esternocostal**, que es correspon internament amb una part de l'aurícula dreta, el ventricle dret i el ventricle esquerre; una de **lateral esquerra**, o **pulmonar**, formada pel ventricle esquerre i una petita porció de l'aurícula dreta; i una d'**inferior**, o **diafragmàtica**, constituïda per una part dels ventricles dret i esquerre.¹

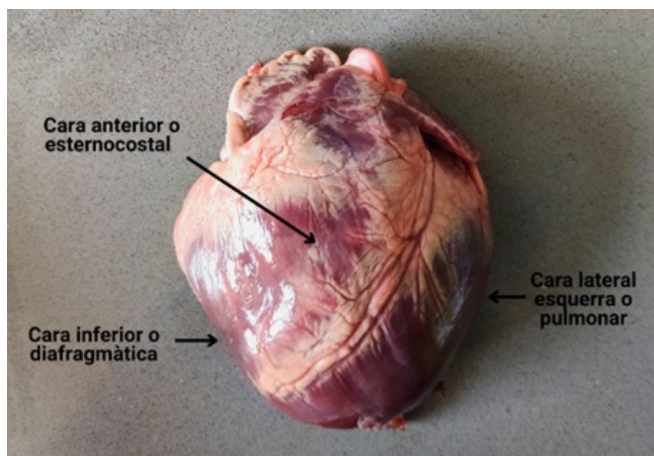


Figura 1. Fotografia d'un cor de porc on es poden observar les seves tres cares. (Imatge d'elaboració pròpia)

Internament, el cor és travessat per dos envans de teixit muscular i membranós, perpendiculars entre si, que formen quatre compartiments. Un dels envans travessa aquest òrgan en sentit vertical, de la base al vèrtex, i el divideix en dues meitats, l'esquerra i la dreta, que normalment no es comuniquen. Aquest és anomenat **septe** (o **envà**) **interauricular** a la part superior i **septe** (o **envà**) **interventricular** a la part inferior. L'altre envà, horitzontal i perpendicular a l'anterior, separa les cavitats cardíques superiors, o **aurícules**, de les inferiors, o **ventricles**, però presenta uns orificis que comuniquen cada

¹ A simple vista, però, sovint se'n diferencien només dues cares, més fàcilment identificables: la **ventral** (la de davant, còncava) i la **dorsal** (la posterior, plana).

aurícula amb el ventricle del mateix costat. Aquest és anomenat, per tant, **envà auriculoventricular**. Així, doncs, a causa dels envans interns, el cor es troba dividit en quatre cambres o cavitats cardíaques: l'aurícula dreta, l'aurícula esquerra, el ventricle dret i el ventricle esquerre.

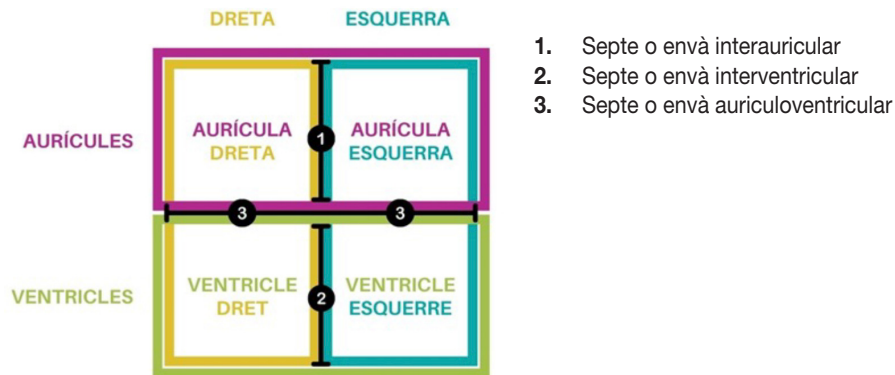
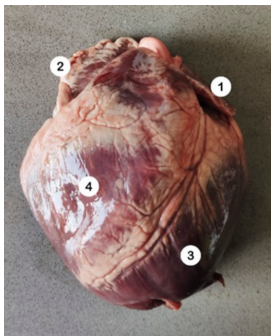


Figura 2. Esquema que mostra la disposició de les cavitats cardíaques i els envans que les separen. (Il·lustració d'elaboració pròpia)

1.1 Cavitats Cardíaques

Les diverses **cavitats cardíaques** presenten característiques diferents. A les **aurícules** només els correspon una petita proporció del volum del cor; s'orienten cap a la base i la cara anterior formant replecs, o **orelles**, que els donen nom. En canvi, als **ventricles** els correspon la major part del volum cardíac; les seves parets formen, pràcticament, les tres cares del cor.



1. Orella de l'aurícula esquerra
2. Orella de l'aurícula dreta
3. Ventricle esquerre
4. Ventricle dret

Figura 3. Fotografia de la cara ventral d'un cor de porc on es pot observar l'exterior de les cavitats cardíaques. (Imatge d'elaboració pròpia)

L'**aurícula dreta** consta, esquemàticament, d'una part posterior i una part anterior. La posterior, de parets llises i primes, té dos orificis importants, per on arriba el contingut de les **venes cavae inferior i superior**, que aboquen al cor la sang procedent de tot l'organisme. La part anterior de l'aurícula dreta és coberta per una sèrie de bandes de teixit muscular alineades, anomenades **músculs pectinis**; a la part superior hi ha un replec que constitueix l'**orella dreta**, i a la seva part esquerra, l'**orifici auriculo-ventricular dret**, o orifici tricúspide, a través del qual l'aurícula es comunica amb el ventricle dret.

El **ventricle dret** consta, esquemàticament, d'una cambra d'entrada i una cambra de sortida. La cambra d'entrada, a la part superior, presenta l'orifici auriculoventricular dret, que conté la **vàlvula tricúspide** (1), és a dir, l'estructura que alternativament permet o impedeix el pas al ventricle de la sang procedent de l'aurícula dreta. Les parets internes de la cambra d'entrada estan recobertes d'unes rugositats anomenades **columnes carnosos** (2) i contenen tres o més músculs allargats, els **músculs papil·lars**, que es projecten cap a l'interior de la cavitat ventricular. La cambra de sortida, també coneguda com a **infundíbul**, de parets predominantment llises, presenta l'orifici de sortida del **tronc arterial pulmonar** (3), que més endavant es bifurca i dona origen a les artèries pulmonars, dreta i esquerra, les encarregades de dur la sang cap als pulmons per tal que s'oxigeni. L'orifici de sortida del tronc arterial pulmonar conté la **vàlvula pulmonar** (4), és a dir, l'estructura que regula la sortida de la sang des del ventricle dret cap al tronc arterial pulmonar.

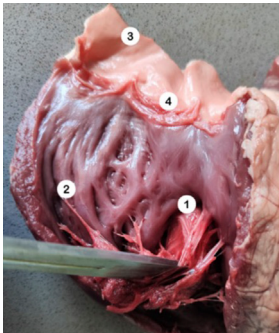


Figura 4. Fotografia d'un cor de porc seccionat que mostra el ventricle dret i les seves parts principals. (Imatge d'elaboració pròpia)

L'**aurícula esquerra**, situada pràcticament a la base del cor, se sembla a un sac de parets llises. A la part superior hi ha un replec format per l'**orella esquerra**, on es troben els orificis corresponents a la desembocadura de les quatre venes pulmonars, que duen al cor la sang que ha estat oxigenada als pulmons. A la part inferior de l'aurícula esquerra es localitza l'**orifici auriculoventricular esquerre**, o **orifici mitral**, a través del qual l'aurícula es comunica amb el ventricle esquerre.

El **ventricle esquerre** és la cavitat cardíaca més grossa; es projecta sobre les tres cares i el vèrtex cardíac. El miocardi que forma les parets del ventricle esquerre i l'envà interventricular que el separa del ventricle dret és molt més gruixut que el de les altres cambres cardíques; si se n'exceptuen la punta i la zona pròxima a l'aurícula esquerra, que són més primes, el seu gruix és de 10 o 15 mm.

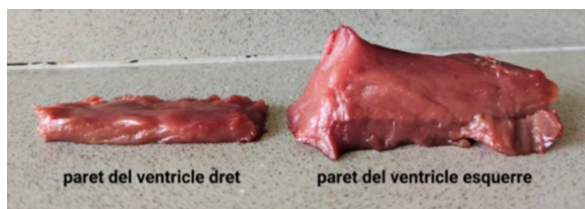


Figura 5. Fotografia comparativa del gruix de la paret dels dos ventricles. (Imatge d'elaboració pròpia)

Esquemàticament, la cavitat ventricular esquerra disposa d'una cambra superior i una cambra inferior. La cambra superior, de parets primes i llises, presenta dos orificis. El més gran, situat més enfora, és l'**orifici auriculoventricular esquerre**, o **mitral** (1), on s'allotja la **vàlvula mitral** (2), és a dir, l'estruc-

tura que regula el pas de la sang procedent de l'aurícula esquerra. L'orifici més petit, l'**orifici aòrtic**, se situa al costat de l'envà interventricular i constitueix la sortida de l'**aorta** (3), l'artèria principal i més voluminosa de l'organisme. En aquest orifici hi ha la **vàlvula aòrtica** (4), l'estructura que regula el pas de la sang des del ventricle esquerre cap a l'aorta. La cambra inferior del ventricle esquerre, de parets gruixudes, està coberta per unes estructures musculars anomenades **columnes carnosos**; també té dos poderosos **músculs papil·lars** (5), d'alguns centímetres de longitud.

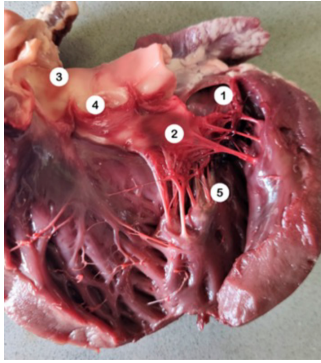


Figura 6. Fotografia d'un cor de porc seccionat que mostra el ventricle esquerre i les seves parts principals. (Imatge d'elaboració pròpia)

A la figura 7 es poden observar els principals elements anatòmics explicats anteriorment.

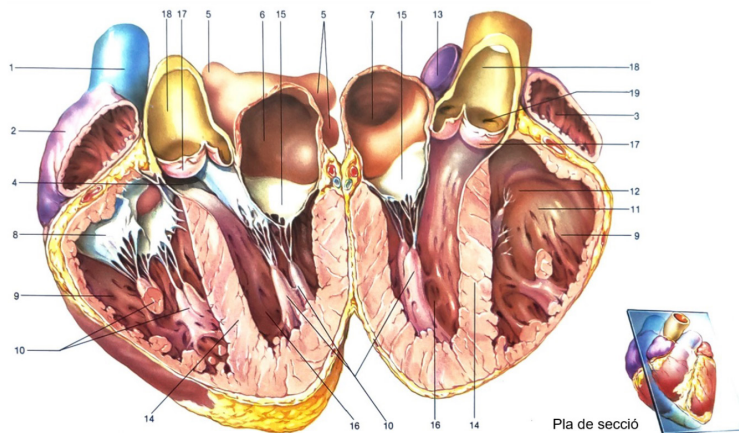


Figura 7. Il·lustració d'un cor obert després d'haver-hi practicat una secció sagital, que mostra la configuració interna. (Enciclopèdia de medicina i salut [1990], vol. 3. Dibuix: Joan Fors).

- | | | |
|--------------------------------|--|---|
| 1. Vena cava superior | 8. Vàlvula tricúspide | 15. Vàlvula mitral |
| 2. Aurícula dreta | 9. Ventricle dret | 16. Ventricle esquerre |
| 3. Orella dreta | 10. Músculs papil·lars | 17. Vàlvula aòrtica |
| 4. Septe o envà interauricular | 11. Infundíbul | 18. Aorta |
| 5. Venes pulmonars | 12. Sortida al tronc arterial pulmonar | 19. Orificis de les artèries coronàries |
| 6. Aurícula esquerra | 13. Tronc arterial pulmonar | |
| 7. Orella esquerra | 14. Septe o envà interventricular | |

1.2 Vàlvules aòrtica i pulmonar

Les **vàlvules aòrtica i pulmonar** també són anomenades **vàlvules semilunars** i disposen de tres valves de forma semiesfèrica, les cares convexes de les quals s'orienten cap als ventricles. Aquestes valves tenen una part fixa, unida a la mateixa paret arterial (l'anell valvular), i una vora lliure, que és mòbil.

Més amunt de la implantació de les valves, a les parets de l'aorta i també del tronc arterial, hi ha unes dilatacions petites conegudes respectivament com a **si aòrtic dret, si aòrtic posterior, si aòrtic esquerre, si pulmonar dret, si pulmonar posterior i si pulmonar esquerre**; els sins aòrtics s'anomenen també **sins de Valsalva**. Quan els ventricles es contreuen, la sang és impulsada cap a la superfície de les valves i un petit volum s'acumula als sins esmentats anteriorment, impedit que les valves quedin adherides a les parets arterials. Quan els ventricles es relaxen, les valves retornen a la posició original a causa del pes de la sang acumulada en les seves concavitats i es tanquen, amb la qual cosa la sang ja no pot tornar als ventricles (figura 8).

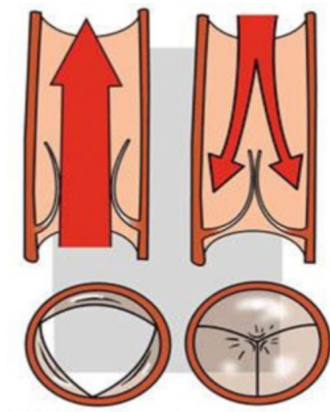


Figura 8. Il·lustració esquemàtica que mostra el funcionament de les vàlvules semilunars. (Recuperada de <http://biogeo.esy.es/1FPB/circulatoriocrorazon.htm>)

La figura 9 mostra l'interior de la vàlvula aòrtica i n'identifica les parts principals; conjuntament amb la figura 10, permet la comparació entre totes dues imatges.

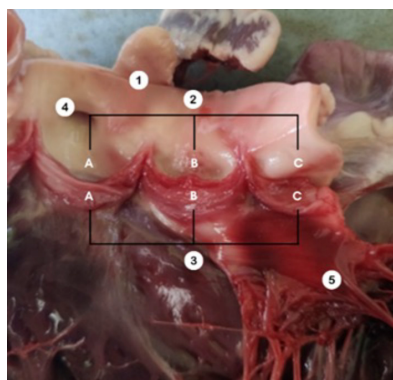
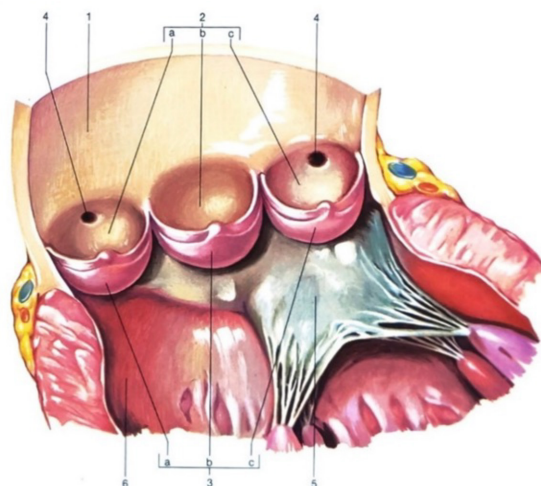


Figura 9. Fotografia de la vàlvula aòrtica oberta en un cor de porc. (Imatge d'elaboració pròpia)



1. Aorta
2. Sins de Valsalva
 - a. Si esquerre
 - b. Si posterior
 - c. Si dret
3. Valves
 - a. Valva dreta
 - b. Valva posterior
 - c. Valva esquerra
4. Orificis de sortida de les artèries coronàries
5. Vàlvula mitral
6. Ventricle esquerre

Figura 10. Il·lustració d'una vàlvula aòrtica oberta, que mostra la disposició de les valves. (*Enciclopèdia de medicina i salut* [1990], vol. 3. Dibuix: Ramon Parada).

1.3 Estructura del cor i capes cardíques

El cor està format per un esquelet fibrós i tres **capes** de teixits, que de dins cap enfora són l'endocardi (1), el miocardi (2) i el pericardi (3).

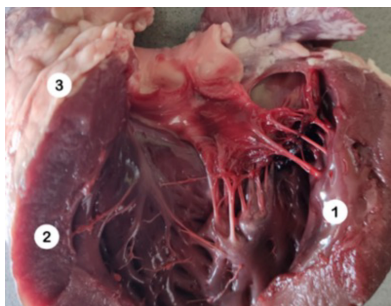


Figura 11. Fotografia de la paret d'un cor de porc que mostra les capes cardíques. (Imatge d'elaboració pròpia)

L'**esquelet fibrós** consta d'una massa de teixit conjuntiu, dens i compacte, que comprèn els anells fibrosos que envolten els orificis auriculoventriculars, els orígens de l'aorta i el tronc arterial pulmonar; s'estén al llarg de l'envà interventricular formant una membrana gruixuda de fibres de col·lagen. La missió de l'esquelet fibrós és evitar la dilatació dels orificis cardíacs durant les contraccions auriculars i ventriculars.

L'**endocardi** és una capa fina de teixit epitelial, o de revestiment, que cobreix l'interior de les cavitats cardíques, incloses totes les vàlvules. La seva funció és aïllar i protegir el teixit muscular.

El **miocardi**, o **múscul cardíac**, constitueix la capa intermèdia del cor, formada bàsicament per fibres musculars que corresponen al teixit muscular cardíac, envoltades per beines de teixit conjuntiu. Com s'ha vist, el seu gruix és superior al de les parets dels ventricles, especialment a les de l'esquerre, on

pràcticament pot arribar als 2 cm; en les cavitats auriculars, però, només arriba a tenir alguns mil·límetres. Entre les fibres musculars que formen el miocardi, cal destacar les que corresponen a l'anomenat **sistema de conducció elèctrica**, que inclou diverses estructures explicades a l'annex II. El teixit miocardiàc requereix una irrigació sanguínia pròpia, per tal d'obtenir oxigen i substàncies nutritives, una complexa xarxa de vasos sanguinis anomenats **coronaris**, desenvolupats a l'annex III.

Finalment, el **pericardi** constitueix la capa més externa del cor. És com un sac doble de teixit fibrós i serós que envolta el miocardi i el trajecte inicial de l'aorta i les artèries pulmonars. Permet que es produeixi la contracció cardíaca sense que doni lloc a fregaments amb superfícies properes.

1. Pericardi
2. Miocardi
3. Endocardi

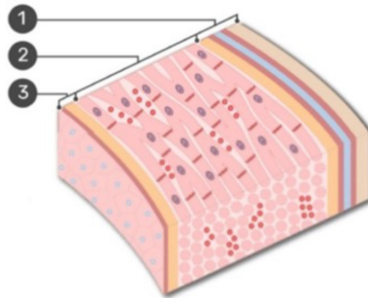


Figura 12. Il·lustració de les capes cardíques. (Recuperada de <https://www.getbodysmart.com/heart-anatomy/heart-wall-anatomy> i modificada)

2 FISIOLOGIA

El cor funciona com una **bomba**: impulsa la sang cap a l'interior de l'arbre arterial perquè pugui arribar als capil·lars i fer l'intercanvi metabòlic amb els teixits, i després torni a través del sistema venós per tal de recomençar el cicle ininterrompudament. D'aquesta manera, la circulació sanguínia depèn fonamentalment dels moviments rítmics i coordinats de contracció i relaxació de les quatre cambres cardíques, és a dir, de la funció de bomba impulsora que té el cor. Aquests moviments són possibles gràcies a les característiques del teixit miocardiàc i a l'activitat elèctrica i metabòlica a què es troben sotmeses les cèl·lules que el componen.

2.1 Característiques del teixit miocardiàc

El teixit miocardiàc es compon bàsicament de cèl·lules musculars especialitzades i una proporció molt petita d'elements de teixit conjuntiu.

Les cèl·lules musculars cardíques, anomenades **cardiomiòcits**, són semblants a les cèl·lules que constitueixen els músculs esquelètics, però amb la diferència fonamental que no es contreuen voluntàriament. Es tracta d'unes cèl·lules de forma cilíndrica i allargassada que presenten característiques particulars. Cada cèl·lula disposa d'una membrana, anomenada **sarcolemma**, a l'interior de la qual hi ha uns components semblants als de les altres cèl·lules, que en aquest cas reben noms diferents: el citoplasma s'anomena **sarcoplasma**; el reticle endoplasmàtic llis, **reticle sarcoplasmàtic**; i els mitocondris, **sarcosomes**.

Un nombre variable de cèl·lules es troben unides entre si pels extrems, a través d'unes membranes molt primes, anomenades **discs intercalars**, on es poden trobar desmosomes i unions d'ancoratge. També hi ha unions comunicants (en anglès, *gap junctions*) que tenen una baixa resistència elèctrica i faciliten la conducció elèctrica a través seu, comunicant els citoplasmes de cèl·lules veïnes de manera directa i, per tant, permetent la **sincronització contràctil**.

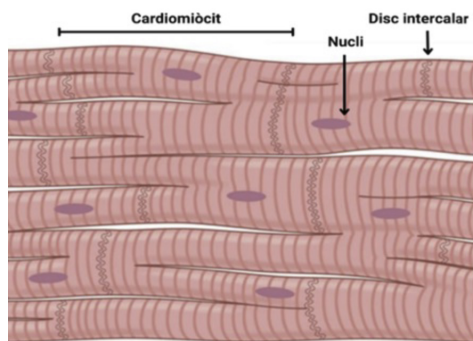


Figura 13. Il·lustració que mostra la unió d'un conjunt de cardiomiòcits a través de discs intercalars. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*, i modificada)

Per aquest motiu, encara que morfològicament els cardiomiòcits no formen un sincici, sí que existeix un **sincici funcional**, és a dir, les diferents cèl·lules musculars cardíques actuen com una unitat contràctil. En realitat, al cor es diferencien dos sincicis: el sincici auricular, que forma les parets de les dues aurícules, i el sincici ventricular, que forma les parets dels dos ventricles. Aquesta divisió del múscul del cor en dos sincicis funcionals permet que les aurícules es contreguin un petit interval abans de la contracció ventricular, la qual cosa és important per a l'eficàcia del bombament del cor.

Aquestes diverses cèl·lules musculars cardíques connectades entre si formen una **fibra muscular**, llarga i prima, envoltada de fibres de col·lagen, entre les quals circulen capil·lars sanguinis. D'altra banda, grups formats per un nombre variable de fibres musculars alineades paral·lelament entre si formen un **fascicle muscular**. Els diversos fascicles musculars, cadascun envoltat per una fina beina de teixit conjuntiu, solquen el miocardi en tots els sentits, la qual cosa origina una complexa estructura amb elements tan interrelacionats que el conjunt actua com una unitat, és a dir, el múscul cardíac.

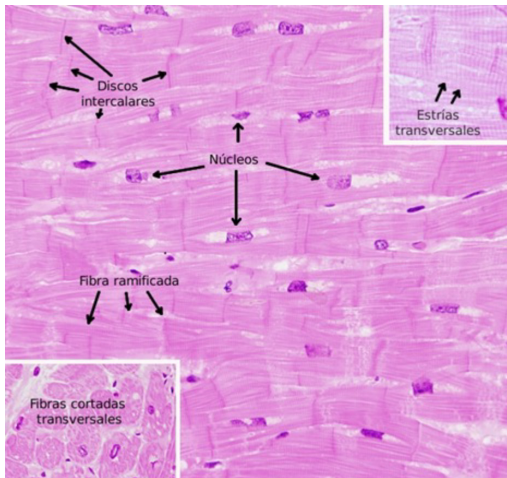


Figura 14. Imatge que mostra els cardiomiòcits de la paret ventricular d'un cor de rata. (Recuperada de <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/cardiomiocito.php>)

A l'interior d'una cèl·lula miocàrdica hi ha uns filaments disposats longitudinalment que arriben fins als discs intercalars dels extrems. Són les anomenades **miofibril·les**, les estructures que determinen la capacitat contràctil del múscul cardíac. Cada miofibril·la es compon bàsicament de dos tipus de filaments proteics: uns filaments gruixuts, compostos per la proteïna **miosina**, i uns altres de prims, formats per la proteïna **actina**. La disposició d'aquests filaments és força complexa i particular: cada filament gruixut està envoltat per sis de prims, entre els quals pot lliscar; a més, els filaments gruixuts disposen d'unes prolongacions laterals, que semblen espines i que reben el nom de **ponts encreuats**, mitjançant els quals poden inserir-se en la superfície dels filaments prims i separar-se'n.

La disposició d'ambdós tipus de filaments és regular i es repeteix al llarg de tota la miofibril·la, de manera que, observant una fibra muscular al microscopi electrònic, es pot veure que les miofibril·les es troben solcades per estries transversals. Així, s'hi poden distingir unes bandes fosques que s'alternen amb unes altres de clares: les anomenades **bandes A**, de tonalitat fosca, corresponen als filaments gruixuts de miosina, mentre que les conegudes com a **bandes I**, de tonalitat més clara, corresponen als filaments prims d'actina. A més, enmig de cada banda I hi ha una banda transversal més fosca, anomenada **disc Z**. De la disposició particular dels filaments depèn la capacitat funcional del múscul.

Es considera, per tant, que hi ha una unitat funcional, limitada per dos discs Z, que rep el nom de **sarcòmer**. De fet, la miofibril·la és una successió de sarcòmers.

1. Membrana basal
2. Sarcolemma
3. Disc intercal·lar
4. Espai intercel·lular
5. Miofibril·la
6. Actina
7. Miosina
8. Sarcòmer
9. Banda I
10. Banda A
11. Disc

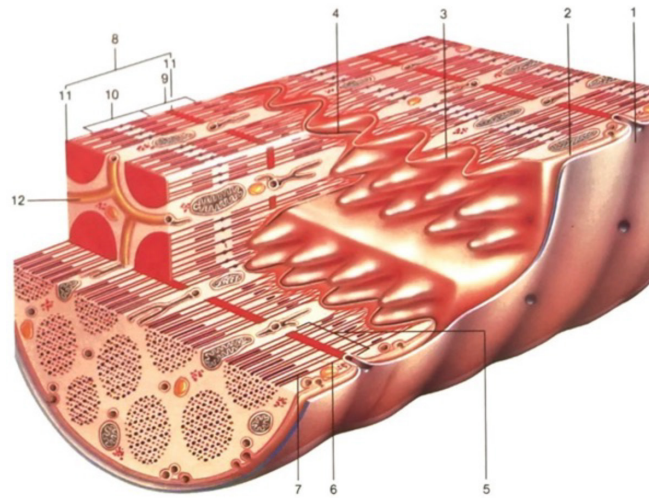


Figura 15. Il·lustració esquemàtica que mostra l'estructura d'un cardiomiòcit. (*Enciclopèdia de medicina i salut* [1990], vol. 3. Dibuix: Lluís Centelles).

Davant l'**estímul** apropiat, els filaments gruixuts de cada sarcòmer llisquen i es fixen sobre els filaments prims; en conseqüència, les bandes I, els sarcòmers, tota la miofibril·la i la fibra muscular en conjunt s'escurcen. La contracció de les diverses fibres musculars genera alhora la del múscul cardíac i, per contra, quan cessa l'estímul, els filaments es desinsereixen i tornen a lliscar en sentit contrari de manera que els sarcòmers i les fibres musculars es relaxen.

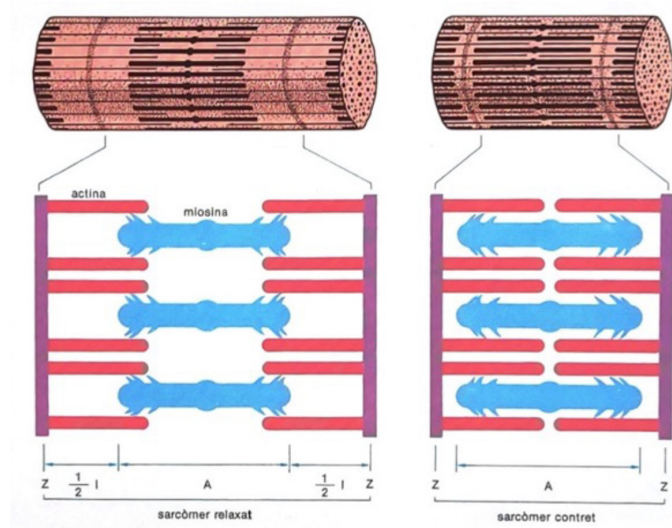


Figura 16. Il·lustració esquemàtica que mostra la disposició dels filaments d'actina i miosina durant la relaxació i contracció del sarcòmer. (*Enciclopèdia de medicina i salut* [1990], vol. 3. Dibuix: M. Josep de Andrés).

2.2 Mecanismes de contracció i relaxació de les fibres cardíques

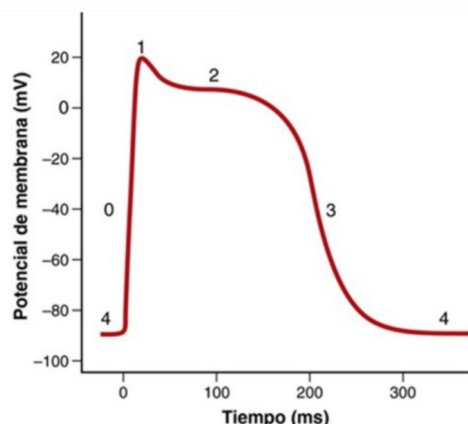
La **contracció** i la **relaxació** de les fibres musculars cardíques es generen gràcies a estímuls de tipus elèctric, l'anomenat **potencial d'acció**, que es transmet al llarg de les membranes cel·lulars i provoca les modificacions assenyalades en les miofibril·les. Aquests estímuls depenen de les càrregues elèctriques existents en les superfícies interna i externa de la membrana cel·lular, és a dir, de la concentració d'ions en els líquids intracel·lular i extracel·lular i el pas d'aquests ions d'un medi a l'altre mitjançant **canals proteics**. Els canals proteics, així com les seves característiques principals, es troben detallats a l'annex IV.

2.2.1 Potencial de membrana i potencial d'acció

En condicions de repòs, quan la fibra muscular es troba relaxada, a l'exterior de la membrana cel·lular hi ha una concentració més elevada de sodi, mentre que a l'interior la concentració de proteïnes, sulfats, fosfats i potassi és més gran; en conjunt, hi ha més ions positius a l'exterior i més ions negatius a l'interior.

La diferència de concentració d'ions provoca una diferència de càrrega elèctrica, o diferència de potencial, entre ambdós costats de la membrana cel·lular. Aquesta diferència de potencial, quan la cèl·lula es troba en repòs, es coneix com a **potencial de membrana en repòs**, i en cèl·lules musculars auriculars i ventriculars i el sistema His-Purkinje és d'entre -80 i -90 mV. En canvi, en cèl·lules dels nodes sinoauricular i auriculoventricular aquest és d'entre -50 i -65 mV. En tots dos casos, el sector intracel·lular és, per tant, negatiu. Quan la cèl·lula es troba en aquesta situació es diu que hi ha un estat de **polarització**.

En un altre sentit, quan la cèl·lula rep un estímulo, la membrana cel·lular es permeabilitza; s'obren canals, activats per voltatge, que permeten l'entrada de sodi, de tal manera que una gran quantitat d'aquests ions positius es precipiten a l'interior de la cèl·lula i es produeix una modificació de la càrrega elèctrica intracel·lular, que augmenta significativament. Aquest fenomen, conegut com a **despolarització** (fase 0), ocorre molt ràpidament, en qüestió de centèsimes de segon, de manera que el potencial de membrana experimenta un canvi de signe, és a dir, s'hi crea una diferència de potencial d'entre $+20$ i $+30$ mV a favor de l'espai intracel·lular. Aquesta modificació de càrrega elèctrica, que avança al llarg de tota la fibra miocardiàca com una onada, s'anomena **potencial d'acció**.



- Fase 0:** despolarització
- Fase 1:** repolarització primerenca
- Fase 2:** altiplà
- Fase 3:** repolarització ràpida
- Fase 4:** període entre els potencials d'acció

Figura 17. Gràfic que mostra les fases del potencial d'acció d'una cèl·lula muscular del ventricle cardíac. (Extret de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*)

Immediatament després d'haver-se desencadenat el potencial d'acció, es tendeix a equilibrar novament el potencial de la membrana en repòs. Així, després que el sodi ha penetrat abundantment a l'interior de la cèl·lula, es tanquen transitòriament els canals de sodi i s'obren els canals de potassi, de manera que una quantitat progressivament més gran de potassi es difon en sentit contrari, cap enfora de la cèl·lula. La mobilització del potassi tendeix a compensar la negativitat i la concentració baixa d'ions positius en el líquid extracel·lular. El procés que tendeix a la normalització del potencial de la membrana en repòs es coneix com a **repolarització**. D'aquesta manera, en aquesta **fase primerenca de repolarització** (fase 1) el voltatge descendeix entre els 0 i els 10 mV.

Tanmateix, aquesta etapa no ve seguida d'una fase de repolarització contínua, que és el que podem observar en altres teixits, com per exemple el nerviós o el muscular esquelètic, sinó que es dona una fase d'**altiplà**, una **fase de repolarització lenta** (fase 2). Durant aquesta, els canals de calci activats pel voltatge s'obren lentament i el calci entra en la cèl·lula. Després, els canals de potassi es tanquen i la combinació d'una reducció en la sortida d'ions potassi i un augment de l'entrada d'ions calci porta al fet que el potencial d'acció aconsegueixi un altiplà.

A continuació, s'inicia una **fase de repolarització ràpida** (fase 3), en la qual els canals de calci es tanquen i els canals de potassi lents s'obren. En realitat, es poden distingir tres tipus de canals de potassi en aquesta fase: ultraràpids, ràpids i lents; els més importants, però, són els lents, ja que permeten una obertura de més durada.

D'aquesta manera, el tancament dels canals iònics de calci i l'augment de la permeabilitat als ions potassi, que permeten que aquests surtin de la cèl·lula, posa fi a l'altiplà i retorna el potencial de membrana de la cèl·lula al seu nivell de repòs, d'uns -90 mV.

No obstant això, per finalitzar el potencial d'acció cardíac cal restablir la concentració d'ions sodi i potassi, que durant les fases anteriors s'havia invertit. Per aquest motiu, s'activa la **bomba de sodi i potassi**, que intercanvia tres ions sodi del medi intracel·lular per dos ions potassi de l'extracel·lular. Aquest procés es produeix durant la **fase 4**, que és isoelèctrica, i constitueix el període de temps entre els potencials d'acció.

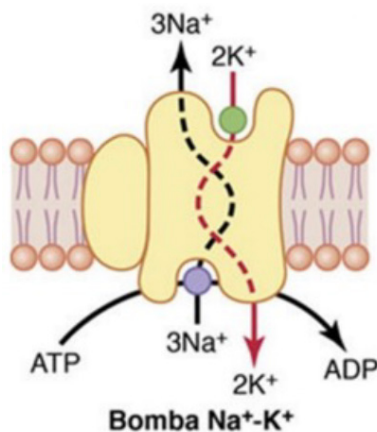
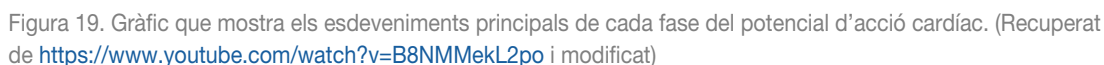


Figura 18. Il·lustració esquemàtica del funcionament de la bomba de sodi i potassi. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*)

Aquestes no depenen d'estímul externs per generar-se, sinó que són les mateixes cèl·lules cardíques les que inicien el potencial d'acció: aquest és l'anomenat **automatisme cardíac**.



En el miocardi, l'**automatisme** és la capacitat dels músculs cardíacs de **despolaritzar-se espontàniament**, és a dir, sense estimulació elèctrica externa per part del sistema nerviós.

Tres de les estructures del sistema especialitzat de conducció tenen capacitat d'autoexcitar-se: les fibres del **nòdul sinusal**, les fibres del **nòdul auriculoventricular** i les fibres de la **xarxa de Purkinje**. Tanmateix, com que les fibres del nòdul sinusal s'autoexciten amb més freqüència, de 60 a 100 vegades per minut, i l'estímul elèctric que generen es reparteix posteriorment per tot el miocardi, són les cèl·lules d'aquest nòdul les que, en condicions normals, marquen la pauta del ritme de contracció del cor, és a dir, les que fan de **marcapàs cardíac**.

En cas contrari, si hi ha una lesió del nòdul sinusal (per exemple, per manca d'oxigen), les altres fibres autoexcitables en poden prendre el relleu, de manera que el miocardi pugui continuar contraient-se, per bé que amb una freqüència menor a la normal. Donat el cas que el que en prengui el relleu sigui el nòdul auriculoventricular, la freqüència de les contraccions serà de 40 a 60 per minut; si ho fan les fibres de Purkinje, la freqüència se situarà entre les 20 i les 40 contraccions per minut.

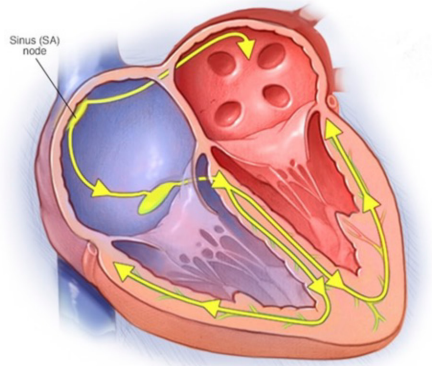


Figura 20. Il·lustració que mostra l'activitat del nòdul sinusal, o nòdul sinoauricular, en la generació de potencials d'acció. (Recuperat de <https://www.mcvsc.co.nz/patient-information/heart-rhythm-management/>)

2.2.3 Mecanisme molecular de la contracció muscular cardíaca

Quan el potencial d'acció arriba a les fibres musculars cardíques, es posa en marxa un mecanisme que acaba generant la **contracció**; els filaments gruixuts de miosina de cada sarcòmer llisquen i es fixen sobre els filaments prims d'actina.

A l'annex V es detalla l'estructura molecular d'ambdós tipus de filaments, així com la interacció que presenten.

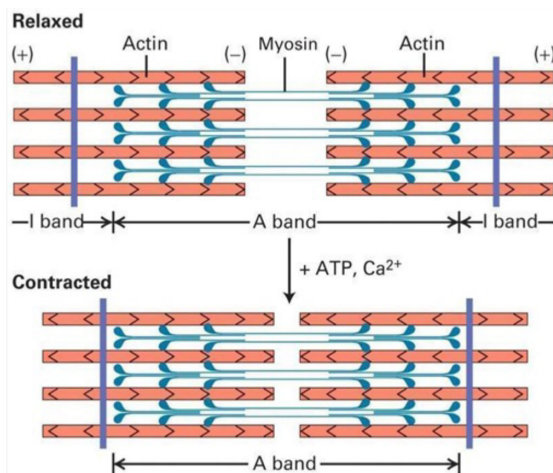


Figura 21. Il·lustració que mostra el mecanisme de lliscament dels filaments d'actina i miosina. (Recuperada de <https://docplayer.es/78528074-Fisiologia-del-ejercicio-i-contraccion-muscular.html>)

El procés de contracció de la fibra muscular cardíaca, com també la del teixit muscular esquelètic, requereix grans quantitats de calci per produir-se. Tanmateix, els mecanismes que permeten l'alliberament d'aquest ió no són idèntics en ambdós teixits, sinó que presenten algunes diferències.

Les fibres miocàrdiaques són solcades transversalment i longitudinalment per uns conductes minúsculs que connecten la membrana cel·lular amb les miofibril·les, els filaments gruixuts i els prims; aquests són els anomenats **túbuls transversos** o **túbuls T**. D'aquesta manera, quan un potencial d'acció es genera sobre la membrana del múscul cardíac i es propaga cap a l'interior de la fibra muscular cardíaca, arriba a les membranes dels túbuls T. Els potencials d'acció d'aquests conductes actuen sobre les membranes dels túbuls sarcoplasmàtics longitudinals per tal de produir l'alliberament d'**ions calci** cap al sarcoplasma muscular des del **reticle sarcoplasmàtic**. Aquests ions calci es difonen cap a les miofibril·les i catalitzen les reaccions químiques que afavoreixen el lliscament dels filaments d'actina i de miosina entre si, la qual cosa dona lloc a la contracció muscular.

Aquest primer mecanisme és el mateix que es troba al múscul esquelètic; tanmateix, el teixit muscular cardíac presenta un segon procés que facilita aquest alliberament d'ions calci. En les fibres musculars cardíques, a més dels ions que s'alliberen cap al sarcoplasma des del reticle sarcoplasmàtic, també es difon una gran quantitat d'ions calci des dels mateixos túbuls T. Gràcies al potencial d'acció, s'obren els **canals de calci** dependents del voltatge que es troben a la membrana del túbul T, a través dels quals una quantitat addicional de calci entra al sarcoplasma. Aquest fet coincideix amb la **fase 2** del potencial d'acció cardíac.

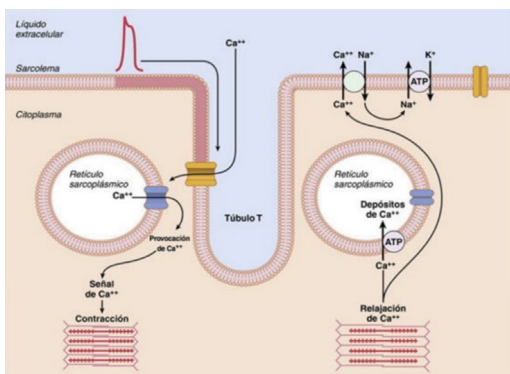


Figura 22. Il·lustració esquemàtica que mostra els mecanismes d'alliberament d'ions calci. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*)

Sense el calci procedent d'aquests conductes, la força de la contracció del múscul cardíac es reduiria de manera considerable, ja que el reticle sarcoplasmàtic del múscul cardíac no està tan desenvolupat com el del múscul esquelètic i no emmagatzema prou calci com per generar una contracció completa.

Finalment, en acabar la fase 2 del potencial d'acció cardíac, s'interromp sobtadament el flux d'entrada d'ions calci cap a l'interior de la fibra muscular i els ions del sarcoplasma es bomben ràpidament cap a l'exterior de les fibres musculars, el reticle sarcoplasmàtic i el líquid extracel·lular. El transport de calci de nou al reticle sarcoplasmàtic s'aconsegueix amb l'ajuda d'una bomba de calci adenosina-trifosfatasa (ATPasa). Els ions calci s'eliminen també de la cèl·lula mitjançant un **bescanviador de sodi i calci**.

El sodi que entra en la cèl·lula durant aquest intercanvi es transporta després fora de la cèl·lula per acció de la **bomba de sodi i potassi**. En conseqüència, s'interromp la contracció fins que arriba un nou potencial d'acció.

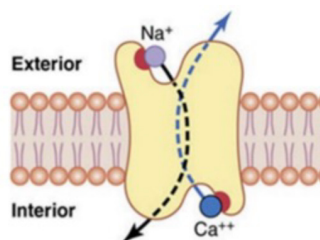


Figura 23. Il·lustració esquemàtica que mostra el cotransport de sodi i calci mitjançant una proteïna transportadora. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*, i modificada)

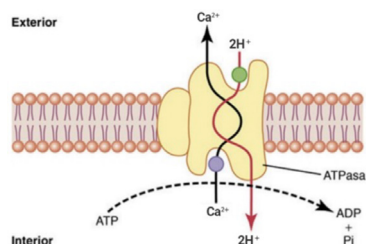


Figura 24. Il·lustració esquemàtica de la bomba de calci adenosina trifosfatasa (ATPasa), una proteïna integral que, gastant ATP, regula la concentració de calci. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*, i modificada)

2.3 El cycle cardíac

Les successives i alternades contraccions i relaxacions permeten que el cor funcioni com una bomba, impulsant la sang des de les venes cap a les artèries.² Aquest patró mecànic es denomina **cycle cardíac**; més concretament, el cycle cardíac és el període comprès entre l'inici d'una contracció i l'inici de la contracció següent.

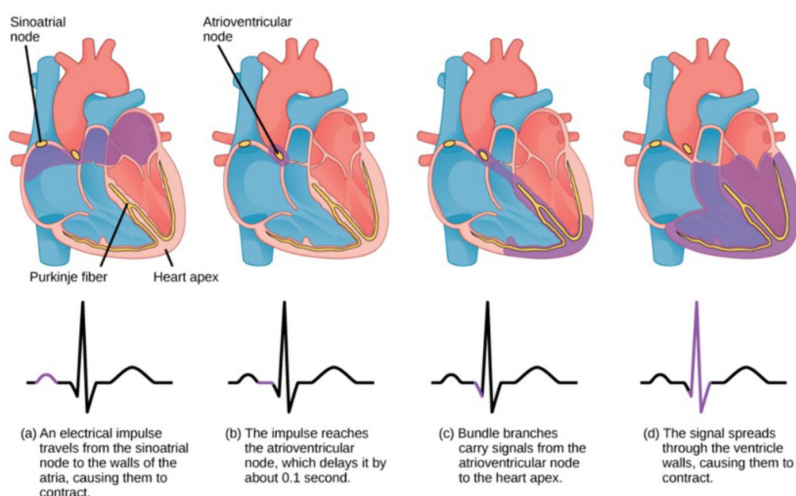


Figura 25. Esquema que mostra la transmissió del potencial d'acció i el seu efecte en el cycle cardíac. (Recuperat de <https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/the-cardiac-cycle/>)

Aquest període inclou una fase de relaxació del miocardi ventricular, anomenada **diàstole**, i una fase de contracció també del miocardi, que rep el nom de **sístole**. Aquesta última es divideix en dues etapes: la **sístole auricular** i la **sístole ventricular**.

El cycle s'inicia amb la generació espontània del potencial d'acció del nòdul sinusal, també anomenat **nòdul sinoauricular**, que es transmet arribant primer a les aurícules i provocant-ne la contracció (**sís-**

² D'aquesta manera, s'aconsegueix el transport de la sang per tot el cos, un circuit tancat que en realitat es compon de dos circuits diferents: el **sistèmic** i el **pulmonar**, explicats a l'annex VI.

tole auricular). En contreure's aquestes, s'expulsa tota la sang que contenen cap als ventricles. Això és possible gràcies al fet que les vàlvules mitral i tricúspide estan obertes, mentre que les semilunars, és a dir, les vàlvules aòrtica i pulmonar, es troben tancades. D'aquesta manera, tota la sang continguda en el cor passa a trobar-se en els ventricles.

Posteriorment, els impulsos elèctrics arriben als ventricles i fan que també comencin a contreure's (**sístole ventricular**). Aquest fet provoca que la pressió augmenti a l'interior d'aquestes cavitats, de tal forma que la pressió ventricular excedeix a l'auricular i el flux tendeix a retrocedir cap a aquestes últimes. Tanmateix, això no succeeix, perquè l'augment de la pressió ventricular determina el tancament de les vàlvules mitral i tricúspide, que impediran el flux retrògrad de sang. D'aquesta manera, durant uns instants totes les vàlvules cardíques es troben tancades.

La pressió ventricular també és superior a la pressió arterial en els grans vasos que surten del cor (tronc pulmonar i aorta), de manera que les vàlvules semilunars s'obren i el flux passa dels ventricles a aquests vasos. A mesura que la sang surt dels ventricles cap a aquests, la pressió ventricular va disminuint alhora que augmenta en els grans vasos. Això acaba igualant totes dues pressions, de manera que una part del flux no passa, per gradient de pressió, cap a l'aorta i el tronc pulmonar, i una certa quantitat de sang queda retinguda en el cor, l'anomenat **volum residual**.

Aquest fet dona inici a la **diàstole**. En aquesta fase, els ventricles es relaxen, i això fa que la pressió al seu interior descendeixi enormement, passant a ser inferior a la dels grans vasos. Per aquest motiu, el flux de sang es torna retrògrad i passa a ocupar els sins aòrtic i pulmonar de les valves semilunars, i en empenyer-les provoca que aquestes es tanquin (quan la sang ocupa els sins aòrtics, una part del flux passa a les artèries coronàries).

Paral·lelament als processos comentats, les aurícules s'omplen de la sang que els arriba de les venes caves i les venes pulmonars, de manera que la pressió en aquestes també serà més gran que en els ventricles, parcialment buidats i relaxats. El mateix gradient de pressió fa que la sang circuli de les aurícules als ventricles i empenyi les vàlvules mitral i tricúspide, que s'obren i permeten el flux en aquest sentit. Una nova contracció auricular amb origen en el nòdul sinusal finalitzarà la diàstole i iniciarà la sístole auricular del cicle següent.

La figura 26 explica, des d'una manera més visual, les fases del cicle cardíac, relacionant-les amb les ones de l'**electrocardiograma**, un procediment simple i indolor que mesura l'activitat elèctrica del cor.

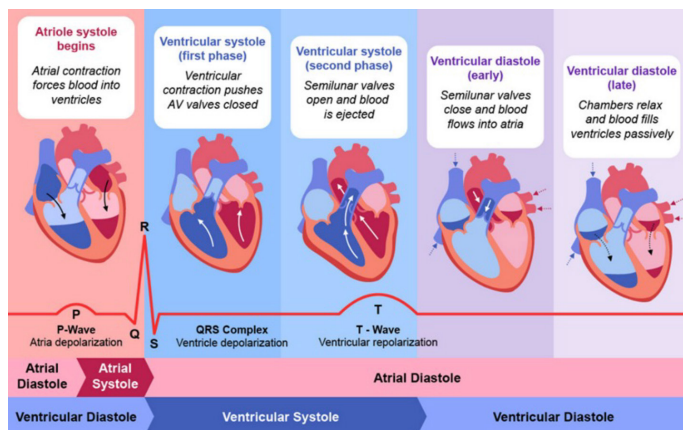


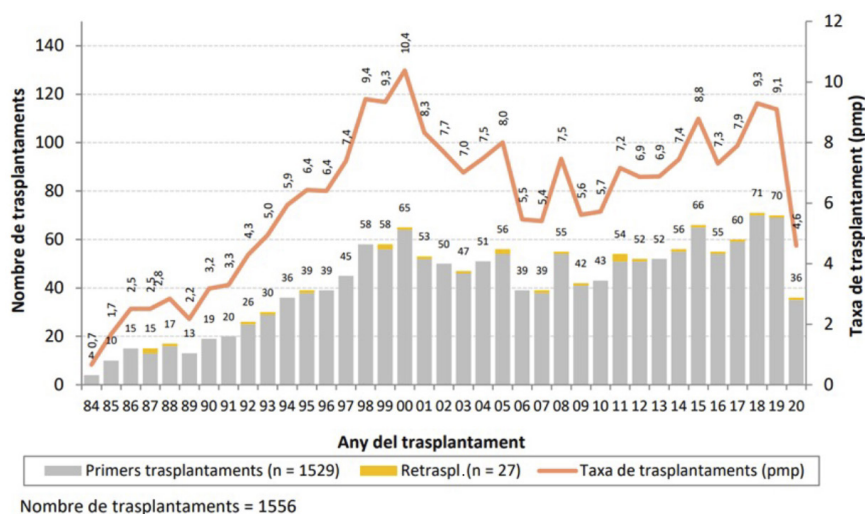
Figura 26. Il·lustració esquemàtica de les fases del cicle cardíac. (Recuperada de <https://www.artstation.com/artwork/ZLrON>)

3 TRASPLANTAMENT CARDÍAC

El **trasplantament** de cor és una operació que consisteix a substituir l'òrgan malalt per un òrgan sa provinent d'un donant. Generalment, aquest tractament es reserva per a aquells pacients que presenten una malaltia cardíaca en fase terminal que ha evolucionat cap a una **insuficiència cardíaca**³ i que no respon als medicaments habituals.

3.1 Evolució del trasplantament cardíac

El trasplantament de cor és el tercer tipus de trasplantament més practicat, després del de ronyó i del de fetge. Segons l'Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), en el període 1984-2020⁴, a Catalunya s'han realitzat 1.556 trasplantaments cardíacs (1.529 primers trasplantaments i 27 retrasplantaments⁵).



Gràfic 1. Evolució anual del nombre de trasplantaments i de la taxa anual de trasplantament cardíac. 1984-2020.

3 La **insuficiència cardíaca**, també denominada insuficiència cardíaca congestiva, o CHF, és una afecció que es produeix quan el cor no pot bombar prou sang. Malgrat el seu nom, un diagnòstic d'insuficiència cardíaca no significa que el cor estigui a punt de deixar de batejar. El terme insuficiència es refereix al fet que el múscul cardíac no bomba la sang de manera normal perquè s'ha afeblit.

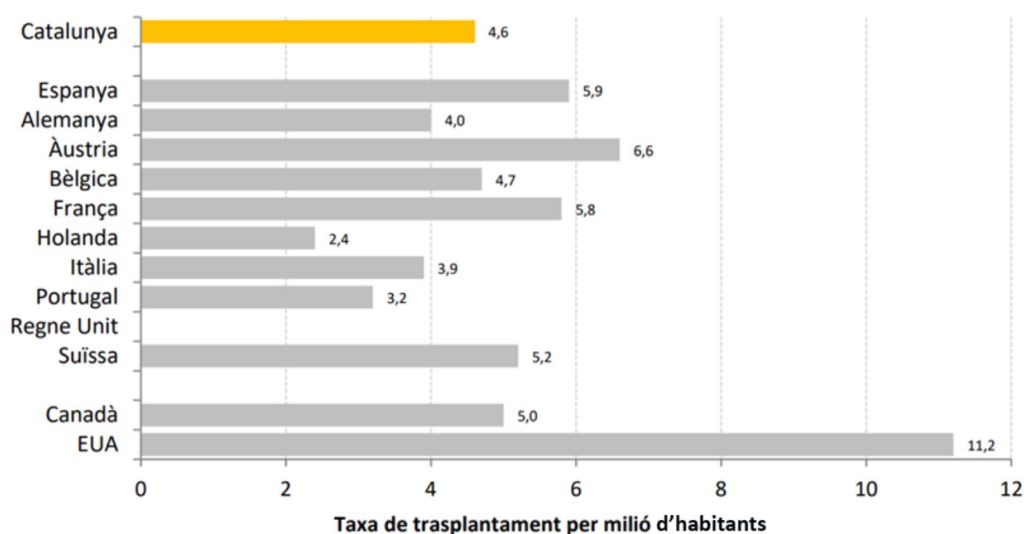
4 El 1984 es va fer el **primer trasplantament de cor** a Espanya, a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. El va dur a terme un equip dirigit pel cirurgià Josep Maria Caralps.

5 Un **retrasplantament** es produeix quan es trasplanta per segon cop un mateix òrgan a una persona.

(Extret de l'informe cardíac de l'OCATT del 2020)

L'evolució anual del nombre de trasplantaments de cor a Catalunya ha anat variant considerablement al llarg d'aquest període i mostra una clara tendència creixent a partir dels anys 1992 i 1997 (dates en què es va iniciar l'activitat en dos hospitals més: l'Hospital Universitari de Bellvitge i l'Hospital Clínic de Barcelona) i fins al 2000. A partir d'aleshores, hi ha hagut diverses oscil·lacions; el 2020 es van fer 36 trasplantaments, 34 menys que l'any anterior, una important disminució deguda en gran part a la pandèmia de SARS-CoV-2.

La taxa anual de trasplantament cardíac varia considerablement entre territoris i Catalunya se situa entre els que presenten una activitat més alta (4,6 per milió d'habitants, l'any 2020), com es mostra al gràfic 2. Tanmateix, cal interpretar aquestes dades tenint en compte els diferents factors que influeixen en l'activitat de trasplantament a cada territori (sistema sanitari, criteris d'indicació o estructura de la població, entre d'altres).



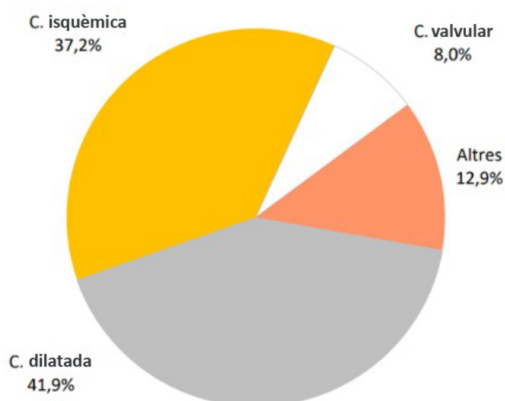
Gràfic 2. Taxa de trasplantament cardíac en diferents territoris. 2020. (Extret de l'informe cardíac de l'OCATT del 2020)

3.2 Indicacions del trasplantament cardíac

Les indicacions del trasplantament cardíac, o malalties que el poden fer necessari, es divideixen en quatre grups: **cardiopatia dilatada**, **cardiopatia isquèmica**, **cardiopatia valvular** i **altres** (que engloba les cardiopaties hipertròfica, restrictiva i congènita).

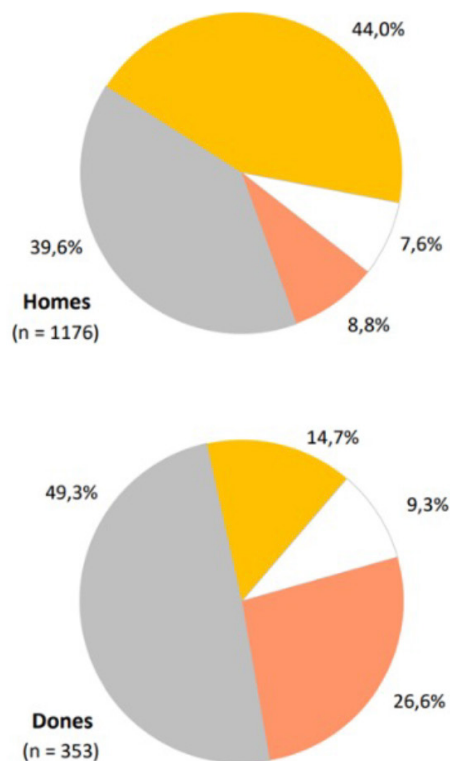
La cardiopatia dilatada i la cardiopatia isquèmica són les dues indicacions més freqüents i representen el 41,9% i el 37,2%, respectivament, del total de trasplantaments cardíacs practicats a Catalunya entre els anys 1984 i 2020. En el cas dels homes, el 44,0% dels pacients pateixen una cardiopatia isquèmica i el 39,6%, una cardiopatia dilatada. Pel que fa a les dones, la indicació més freqüent (49,3%) és la cardiopatia dilatada.

Als gràfics 3 i 4 es mostra el percentatge de pacients que han rebut un primer trasplantament durant el període esmentat abans; classificats només per la indicació al gràfic 3 i per la indicació i el sexe al gràfic 4.



Gràfic 3. (Gràfics de la dreta) Percentatge de pacients que han rebut un primer trasplantament cardíac, per indicació i sexe. 1984-2020. (Extret de l'informe cardíac de l'OCATT del 2020)

Gràfic 4. (Gràfic superior) Percentatge de pacients que han rebut un primer trasplantament cardíac, per indicació. 1984-2020. (Extret de l'informe cardíac de l'OCATT del 2020)



Finalment, les indicacions més freqüents incloses en la categoria “altres” són les cardiopaties hipertròfica, restrictiva i congènita; la incidència en aquestes constitueix el 91,9% del total en aquesta categoria. La resta d'indicacions i la seva incidència es detallen a l'annex VII.

3.2.1 Cardiopatia dilatada

La **cardiopatia dilatada**, o **miocardiopatia dilatada**, és una alteració anatòmica i funcional del miocardi que provoca una disminució del seu gruix i de la força de contracció del múscul cardíac i un augment exagerat del diàmetre de les cavitats ventriculars. Acostuma a evolucionar envers una **insuficiència cardíaca**.

Quan la disminució de la força de contracció del miocardi és intensa, es redueix el volum de sang expulsat pels ventricles cap a les artèries principals en cada contracció, fet que incrementa el volum residual, és a dir, la quantitat de sang que queda als ventricles després de cada contracció. Aquest augment és el responsable de la dilatació dels ventricles, perquè han de créixer per acollir una quantitat de sang superior a l'habitual.

L'increment del volum residual provoca un augment de les pressions internes dels ventricles, fet que, al seu torn, genera una elevació de la pressió interna de les aurícules, que s'han d'esforçar per impulsar el seu contingut de sang fins als ventricles.

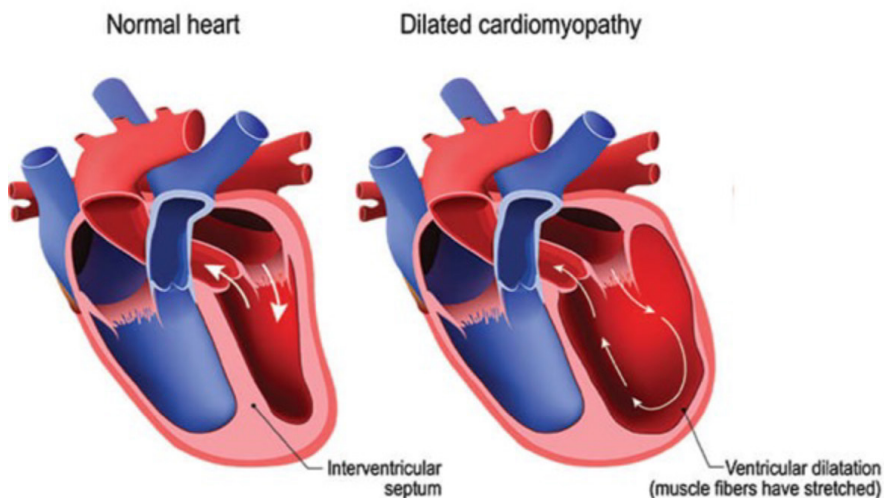


Figura 27. Il·lustració que compara la situació de les cambres cardíques en un cor sa i un que pateix una miocardiopatia dilatada. (Recuperada de <https://www.advancedcardiovascular.org/services-williamsburg/common-cardiac-conditions/dilated-cardiomyopathy/> i modificada)

A causa d'això, la sang que es dirigeix a les aurícules, procedent de les venes pulmonars i les caves, té dificultats per arribar fins al cor. En darrer terme, l'increment de la pressió venosa i capil·lar provoca la sortida d'una part del contingut líquid de la sang cap a l'espai extracel·lular dels diversos teixits orgànics, que té com a resultat una congestió⁶. Per aquesta raó, el trastorn és també anomenat **miocardiopatia congestiva**.

Actualment, se'n desconeixen les causes exactes, per bé que es considera que pot ser provocada o afavorida per diverses circumstàncies, com ara infeccions víriques, consum excessiu de begudes alcohòliques durant alguns anys, malalties autoimmunes, hipertensió arterial, diabetis o tabaquisme.

3.2.2 Cardiopatia isquèmica

La **cardiopatia isquèmica**, o **malaltia coronària**, fa referència al conjunt de malalties produïdes per la falta d'aportació de sang (i, per tant, d'oxigen i nutrients) al cor, en la majoria de casos a conseqüència de l'obstrucció del pas de la sang a través de les artèries coronàries. Aquest procés s'anomena **aterosclerosi** de les artèries coronàries.

L'aterosclerosi constitueix un trastorn vascular molt freqüent, que es caracteritza pel desenvolupament de lesions elevades en la paret interna de les artèries, formades bàsicament per acumulacions de lípids i anomenades **plaques d'ateroma**, que donen lloc a un engruiximent i un enduriment progressius de les artèries afectades.

⁶ Una **congestió** és una acumulació d'algun element que genera un procés que provoca una obstrucció o un bloqueig que dificulta la circulació o el pas d'alguna cosa. En aquest cas, la sang i altres líquids s'acumulen en els pulmons, el fetge i altres òrgans, de manera que el cor ha d'esforçar-se més per bombar sang a la resta del cos.

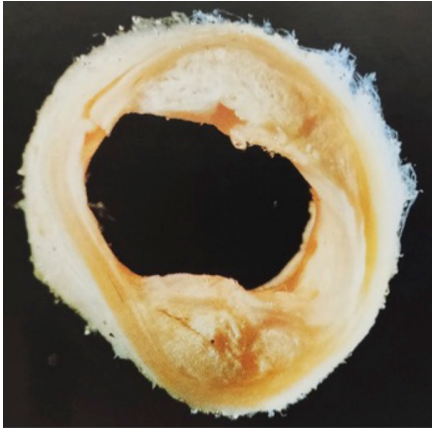


Figura 28. Imatge que mostra una secció transversal d'una aorta parcialment obstruïda per plaques d'ateroma. (Enciclopèdia de medicina i salut [1990], vol. 3. Fotografia: AGE FotStock).

Aquest procés comença en les primeres dècades de la vida, però no presenta símptomes fins que l'estrenyiment de l'artèria coronària es fa tan greu que causa un desequilibri entre l'aportació d'oxigen al miocardi i les seves necessitats. En aquest cas es produeix una isquèmia miocàrdica (**angina de pit estable**) o una oclusió sobtada per trombosi⁷ de l'artèria, la qual cosa provoca una ràpida falta d'oxigenació del miocardi que dona lloc a la síndrome coronària aguda (angina inestable i **infart agut de miocardi**). A l'annex VII s'explica la diferència entre l'angina de pit i l'infart de miocardi.

3.2.3 Cardiopatia valvular

Les **cardiopaties valvulars** són alteracions en l'estructura i la funció de les vàlvules cardíques.

Una de les alteracions més freqüents és el **prolapse de la vàlvula mitral**, un trastorn en el qual les valves es projecten cap a l'interior de l'aurícula esquerra quan el ventricle esquerre es contreu, fet que a vegades impedeix que la vàlvula es tanqui completament i permet que la sang es filtri, en sentit contrari, cap a l'interior de l'aurícula, procés que s'anomena **regurgitació**. En molts casos, el prolapse de la vàlvula mitral es deu a la feblesa del teixit valvular.

D'altra banda, també existeix el procediment invers, l'**estenosi**, és a dir, quan una vàlvula no s'obre prou i impedeix el flux de sang.

Els problemes valvulars poden aparèixer en el moment del naixement o ser conseqüència d'infeccions, infarts o malalties o lesions del cor. El símptoma més característic d'aquesta malaltia és un so inusual quan batega el cor, l'anomenat **buf cardíac**, que pot escoltar-se amb un estetoscopi.

⁷ La **trombosi** es produeix quan els coàguls sanguinis bloquegen venes o artèries.

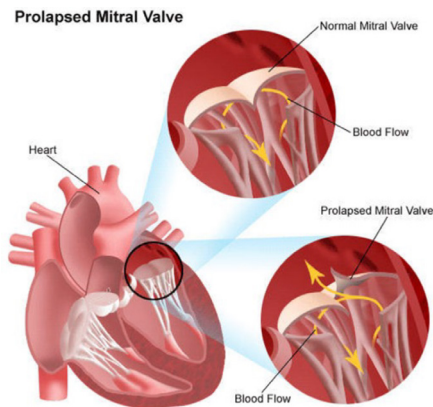


Figura 29. Il·lustració que mostra l'efecte del prolapse de la vàlvula mitral en el flux sanguini comparat amb el d'una vàlvula sana. (Recuperada de <https://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2008/08/29/is-mitral-valve-prolapse-fatal/>)

3.2.4 Cardiopatia restrictiva

La **cardiopatia restrictiva**, o **miocardiopatia restrictiva**, fa referència al grup de malalties del miocardi que generen una alteració de la seva funció diastòlica, és a dir, de la relaxació del cor, mentre que la contracció no presenta cap inconvenient.

Aquesta afecció del múscul cardíac és deguda al dipòsit de fibres de col·lagen o altres substàncies en aquest teixit, que, en conseqüència, provoca una rigidesa en les parets dels ventricles, cosa que impedeix que es puguin distendre de forma adequada per tal d'omplir-se correctament. Aquest fet ocasiona una expulsió de sang menor, que en alguns casos arriba a la **insuficiència cardíaca**.

En la majoria de casos, aquest trastorn es causa a partir d'altres malalties i s'anomena **miocardiopatia restrictiva secundària**. Quan no es detecten altres malalties causals, aquesta afecció rep el nom de **miocardiopatia restrictiva idiopàtica**.

Entre les causes de la miocardiopatia restrictiva secundària, la més habitual és l'**amiloïdosi**, alteració que es caracteritza pel dipòsit d'una substància groguenca, anomenada *amiloide*, en diversos teixits de l'organisme, entre els quals el miocardi.

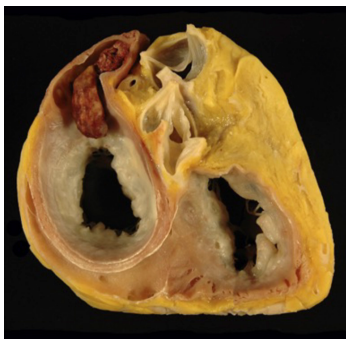


Figura 30. Fotografia que mostra un cor d'aspecte pàl·lid i groguenc a causa del dipòsit d'amiloide. (Recuperada de <https://www.diagnostichistopathology.co.uk/article/S1756-2317%2822%2900019-6/fulltext> i modificada)

3.2.5 Cardiopatia congènita

Les **cardiopaties congènites** formen un grup de trastorns que es caracteritzen per l'existència de malformacions en les estructures anatòmiques que formen el cor i els grans vasos, presents ja des del **naixement**. La majoria d'aquests trastorns són provocats per la interacció de múltiples factors ambientals i genètics, molts dels quals no es coneixen amb precisió actualment. Hi ha més de cinquanta tipus de cardiopaties congènites, que es classifiquen en tres grans grups.

D'una banda, es troben les cardiopaties congènites, que produeixen curtcircuits esquerra-dreta, és a dir, generen alguna malformació que permet el pas de sang de la circulació sistèmica a la pulmonar. Entre aquestes cal distingir la **comunicació interauricular** (1), la **comunicació interventricular** (2) i la **persistència del conducte arterial** (3).

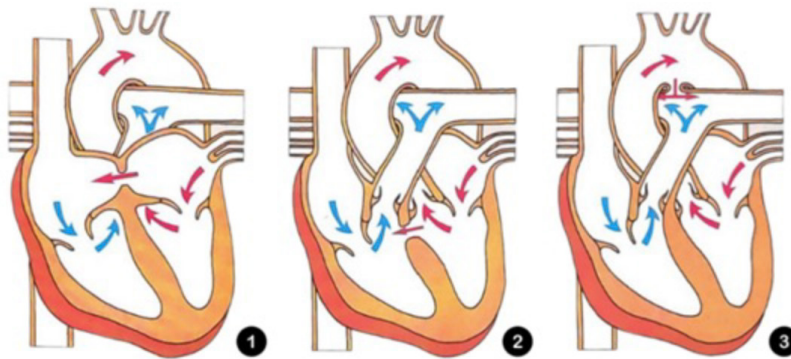


Figura 31. Il·lustració esquemàtica que mostra les cardiopaties congènites més importants i els tipus d'alteracions que poden originar (I). (*Enciclopèdia de medicina i salut* [1990], vol. 3. Dibuix: M. Josep de Andrés [imatge modificada]).

D'altra banda, hi ha les cardiopaties que produeixen obstrucció al flux sanguini i dificulten la sortida de sang de les cavitats cardíques, entre les quals cal destacar l'**estenosi pulmonar** (4), l'**estenosi aòrtica** i la **coartació aòrtica** (5).

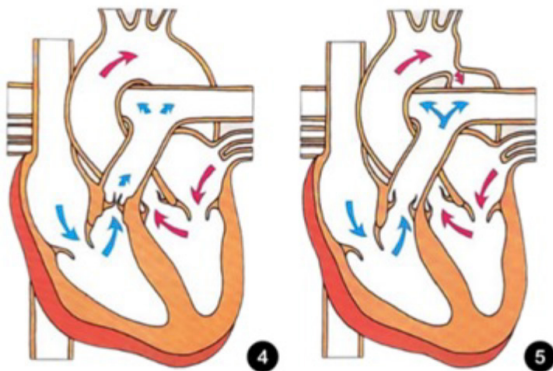


Figura 32. Il·lustració esquemàtica que mostra les cardiopaties congènites més importants i els tipus d'alteracions que poden originar (II). (*Enciclopèdia de medicina i salut* [1990], vol. 3. Dibuix: M. Josep de Andrés [imatge modificada]).

Finalment, es troben les cardiopaties congènites cianògenes, en les quals el flux sanguini anormal va des de la circulació pulmonar a la sistèmica, de manera que passa sang no oxigenada adequadament als teixits, fet que provoca el que es coneix com a **cianosi** (observable exteriorment pel color blavós dels llavis i el llit unguial⁸). En aquest grup cal distingir la **tetralogia de Fallot** (6) i la **transposició de grans vasos** (7).

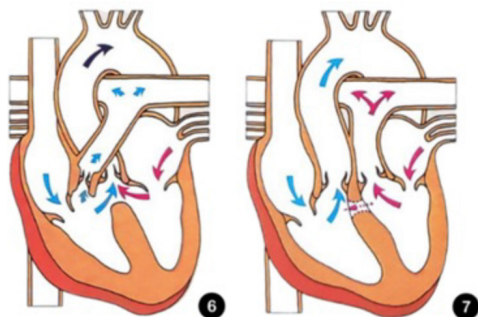


Figura 33. Il·lustració esquemàtica que mostra les cardiopaties congènites més importants i els tipus d'alteracions que poden originar (III). (Enciclopèdia de medicina i salut [1990], vol. 3. Dibuix: M. Josep de Andrés [imatge modificada]).

3.2.6 Cardiopatia hipertròfica

La **cardiopatia hipertròfica**, o **miocardiopatia hipertròfica**, constitueix una afecció del cor caracteritzada per un increment del gruix del múscul cardíac, anomenat **hipertròfia miocardiàca**, que sovint és degut a una alteració genètica hereditària.

El teixit miocardiàc es pot engruixir o hipertrofiar a causa de diversos trastorns cardiovasculars, com la hipertensió arterial o l'estretor de la vàlvula aòrtica. En aquests casos, l'engruiximent és simètric. En canvi, característicament, en la miocardiopatia hipertròfica l'engruiximent del miocardi és asimètric i irregular, és a dir, afecta especialment alguna zona del teixit, com ara la paret interventricular.

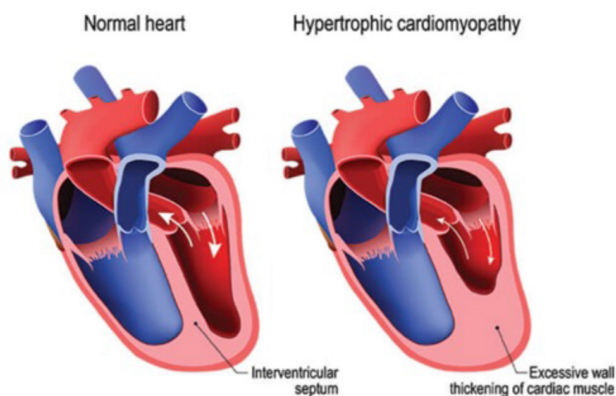


Figura 34. Il·lustració que compara la situació de les cambres cardíques d'un cor que pateix una miocardiopatia hipertròfica i les d'un de sa. (Recuperada de <https://www.advancedcardiovascular.org/services-williamsburg/mon-cardiac-conditions/dilated-cardiomyopathy/> i modificada)

8 El **llit unguial** és la part de l'epidermis situada sota l'ungla, sobre la qual llisca aquesta en créixer.

L'eixamplament de la paret interventricular o d'altres zones del miocardi sol tenir una repercussió notable en la circulació sanguínia. D'una banda, els ventricles no es poden distendre adequadament per rebre la sang procedent de les aurícules. Així, per tal de contrarestar aquest fet, les aurícules, sobretot l'esquerra, s'han de contreure amb més intensitat de l'habitual i la seva pressió interior augmenta considerablement. Per tant, la sang procedent de les venes pulmonars experimenta una dificultat progressiva per arribar al cor i una part del seu contingut líquid tendeix a sortir cap al teixit extracel·lular dels pulmons, fet que provoca una **congestió**.

D'altra banda, l'eixamplament de la porció superior de les parets del ventricle esquerre obstaculitza la sortida de la sang cap a l'aorta i, per tant, disminueix el volum de sang expulsat per aquest ventricle i, en general, el flux sanguini de diversos teixits, amb la qual cosa queda reduïda la capacitat de bombar del cor.

3.3 Compatibilitat entre donant i receptor

El resultat d'un trasplantament cardíac, com també el de qualsevol altre òrgan o teixit, està condicionat per la **compatibilitat** que presenten el donant i el receptor. Aquesta compatibilitat és imprescindible per procurar l'èxit de l'operació i, en el cas del trasplantament cardíac, depèn principalment de dos factors: el **grup sanguini**, explicat a l'annex VIII, i la **mida** del cor.

Històricament, aquesta compatibilitat de mida s'ha entès com una compatibilitat de pes, però estudis recents han demostrat que el pes d'una persona no influeix necessàriament en la mida del seu cor, sinó que l'alçada i el sexe tenen un paper més important.

El trasplantament d'un cor massa petit provoca el sobreesforç de les seves parets, del miocardi, per aconseguir la circulació de sang necessària, i a llarg termini pot portar a diverses malalties cardíques. Per aquest motiu, entre el donant i el receptor hi ha d'haver com a màxim una diferència del 20% de la superfície corporal.

3.4 Institucions reguladores i llista d'espera

Mentre els pacients esperen un trasplantament, formen part de les diferents llistes d'espera. A Catalunya hi ha tres estats en les llistes d'espera:

Urgència 0

Significa prioritat a escala estatal. El primer òrgan que es genera a qualsevol hospital espanyol és adjudicat al malalt que es troba en aquesta situació. Els malalts que es troben en urgència 0, si no reben un òrgan en poques hores, podrien morir.

Urgència 1

És un estat intermedi entre la urgència 0 i l'estat normal en llista (electiu). Són pacients que estan en situació crítica però no compleixen els criteris per entrar en urgència 0. El primer òrgan compatible de la zona (en el nostre cas, Catalunya i Balears) s'oferirà a aquest pacient.

Electiu

És l'estat normal en llista, el de la gran majoria de pacients. Algunes de les variables que determinen l'ordre dels pacients són: paràmetres analítics, el temps en llista, la compatibilitat donant-receptor pel que fa a la immunologia, el grup sanguini, l'edat, el pes i la talla.

La gestió de les llistes d'espera és una responsabilitat compartida entre l'**OCATT** (Organització Catalana de Trasplantaments) i els equips de trasplantament dels diferents centres autoritzats. A escala estatal, la institució reguladora dels trasplantaments és l'**ONT** (Organización Nacional de Trasplantes).

3.5 Visió general de l'operació de trasplantament cardíac

En el moment en què l'OCATT o l'ONT avisen el centre que realitza el trasplantament de l'existència d'un donant adequat, es contacta amb el pacient receptor perquè ingressi a l'hospital. Una vegada allà, es porta a terme una anàlisi preoperatoria i es comença l'administració de medicació immuno-supressora.

Els cirurgians que faran el trasplantament es divideixen en dos equips: l'extractor, que s'encarregarà d'extreure el cor del donant i preservar-lo durant el trasllat, i l'implantador, que treballarà amb el pacient receptor. La **sincronització** d'aquests dos equips és indispensable perquè el temps entre l'extracció i l'implant del nou òrgan sigui el menor possible, ja que, si aquest es prolonga, el cor donant pot patir danys irreparables.

El trasplantament es realitza amb anestèsia general, per **esternotomia medial**, és a dir, es fa una incisió en el centre del pit i es divideix l'estèrnium, per accedir al cor.

Per contextualitzar, a la figura 35 s'observa el cor d'un possible receptor abans del trasplantament; en aquest cas es tracta d'una miocardiopatia dilatada.

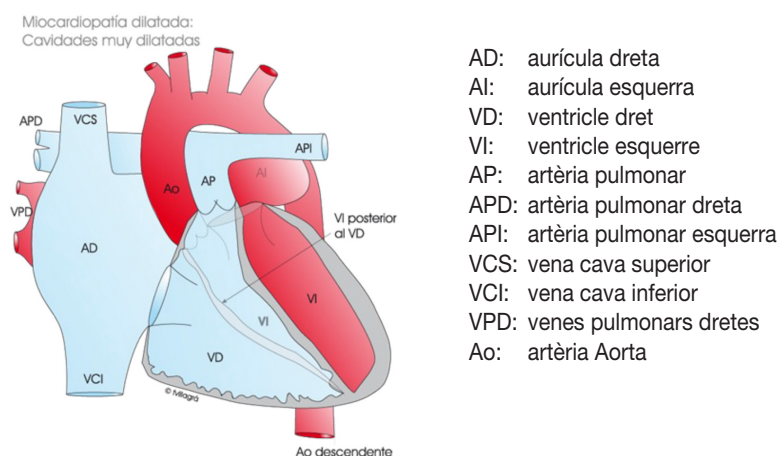


Figura 35. Il·lustració esquemàtica de la situació d'un cor que presenta una cardiopatia dilatada abans de fer el trasplantament. (Recuperada de https://cardiopatiascongenitas.net/cardiopatias-familiares/transplante/tecnica_y_resultados/)

Un cop s'ha fet l'esternotomia, es col·loquen cànules⁹ a l'aorta i les dues venes caves per establir el circuit de **circulació extracorpòria**¹⁰ (CEC) i es dissectiona el cor del receptor.

Quan l'equip extractor arriba al quiròfan amb el cor del donant, es pincen l'aorta i les dues caves del receptor, de manera que el cor ja no rep sang per les caves ni n'expulsa per l'aorta, i s'extreu l'òrgan. A continuació s'implanta el cor donant, que es prepara paral·lelament en la mateixa taula quirúrgica o en una altra.

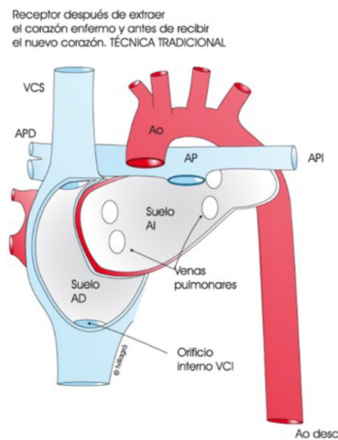
⁹ Una **cànula** és un tub curt de goma o un altre material que s'aplica a diversos aparells mèdics i de laboratori, en aquest cas per permetre la circulació de la sang del pacient al circuit de circulació extracorpòria.

¹⁰ La **circulació extracorpòria** s'utilitza en les cirurgies cardíques per tal de substituir el sistema cardiopulmonar del pacient per un aparell de cor-pulmó artificial, que consta d'un sistema oxigenador que substitueix els pulmons i un sistema de bomba que exerceix les funcions del cor.

Actualment, hi ha dues tècniques d'implantació del cor donant: la tècnica biauricular i la tècnica bicava.

Tècnica biauricular

En el moment de treure el cor receptor, es deixen un casquet d'aurícula esquerra que conté les venes pulmonars i un altre casquet d'aurícula dreta amb l'entrada de les coves del cor receptor, com s'observa a la figura 36-A. És la tècnica clàssica o tradicional.



Tècnica bicava

En extreure el cor malalt, es deixen un casquet d'aurícula esquerra amb les venes pulmonars i les dues venes caves independents del cor receptor, com mostra la figura 36-B. És la tècnica més utilitzada actualment, sobretot en la població pediàtrica.

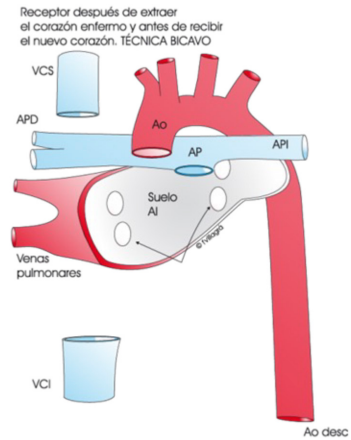


Figura 36. Il·lustracions esquemàtiques que comparen la situació dels vasos principals després d'extreure el cor seguint la tècnica biauricular (A) i la tècnica bicava (B). (Recuperades de https://cardiopatiascongenitas.net/cardiopatias-familiares/transplante/tecnica_y_resultados/)

A continuació, se sutura el cor donant al receptor adaptant les sutures a la tècnica clàssica (figura 37-A) o a la tècnica bicava (figura 37-B).

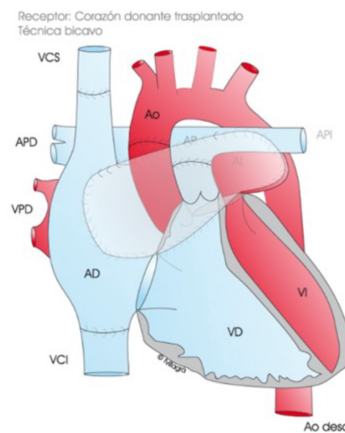
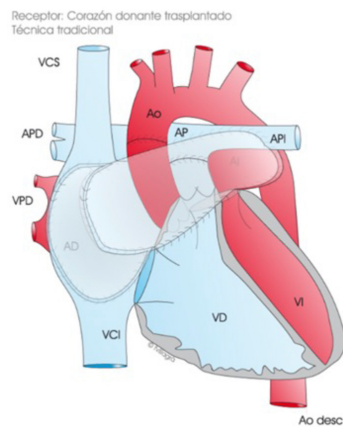


Figura 37. Il·lustracions esquemàtiques que comparen la disposició de les sutures dels cors trasplantats seguint la tècnica biauricular (A) i la tècnica bicava (B). (Recuperades de https://cardiopatiascongenitas.net/cardiopatias-familiares/transplante/tecnica_y_resultados/)

Per acabar, es despincen l'aorta i les dues caves. Això permet l'entrada de sang al nou cor i fa que aquest comenci a bategar automàticament. D'altra banda, el suport de la circulació extracorpòria es disminueix progressivament fins a retirar-lo completament.

Un cop finalitzada la cirurgia, el pacient es trasllada a la unitat d'intensius, on continua el tractament postoperatori i immunosupressor.

3.6 Rebuig i immunosupressió

El sistema immunitari té un paper fonamental en els trasplantaments. Els complexos mecanismes de la immunitat que, en circumstàncies normals, serveixen per identificar organismes externs i destruir-los suposen una important barrera per a l'èxit del procediment. D'aquesta manera, el rebuig es produeix quan el sistema immunitari identifica el trasplantament com a "no propi", fet que desencadena una resposta que, en alguns casos, acaba destruint l'òrgan o teixit trasplantat.

3.6.1 Immunologia i rebuig en trasplantaments

Quan el sistema immunitari troba un organisme aliè, l'ataca per protegir el cos de la **infecció**. Per tal d'evitar un atac a les cèl·lules i teixits d'un mateix individu (autoimmunitat), el sistema immunitari ha de ser capaç de diferenciar entre les cèl·lules que són pròpies de la persona i les que no ho són. Així, els invasors externs són detectats pel sistema immunitari gràcies al fet que aquest és capaç de reconèixer unes petites molècules dels organismes invasors, denominades **antígens**. La identificació d'aquests antígens no propis de l'individu desencadena una resposta immunitària i estimula la producció d'**anticossos** específics contra l'antigen detectat, i això permet la seva destrucció i ajuda a amplificar la resposta immunitària.

En el cas plantejat, el cor donant presenta antígens aliens al receptor, codificats en un grup de gens anomenat **complex major d'histocompatibilitat** (CMH), que és present en tots els vertebrats i conegut en humans com a **sistema HLA** (*human leucocyte antigens*). Aquests últims es troben desenvolupats a l'annex IX.

El grau de similitud entre els gens HLA del donant i els del receptor es coneix com a **histocompatibilitat**; com més compatibles genèticament siguin el donant i el receptor, més tolerant serà el sistema immunitari del receptor amb l'òrgan trasplantat. No obstant això, tret que el donant i el receptor siguin genèticament idèntics (per exemple, en el cas de bessons univitel·lins), sempre hi haurà algun grau de rebuig.

Així, en funció del moment en què aquest es produeix, se'n diferencien tres tipus: el rebuig hiperagut, l'agut i el crònic.

Rebuig hiperagut

Comporta la pèrdua immediata de l'òrgan. S'intenta evitar amb les proves prèvies al trasplantament, per la qual cosa actualment és molt poc freqüent.

Rebuig agut

Té lloc en les primeres setmanes o mesos després de fer el trasplantament. Amb la medicació adequada, desapareix en la majoria de casos.

Rebuig crònic

Es produeix després d'uns mesos o anys de funcionament de l'òrgan. És d'evolució lenta i més difícil de tractar. Pot arribar a causar la pèrdua de l'òrgan trasplantat.

3.6.2 Immunosupressió

Per tal de reduir el risc de **rebuig** del trasplantament, els pacients són tractats amb fàrmacs immuno-supressors que esmorteixen la seva **resposta immunitària**; en la majoria de casos, aquests fàrmacs interfereixen en l'activitat dels limfòcits T, cèl·lules centrals en la regulació de la resposta immunitària.¹¹

Aquesta medicació s'administra en dues fases: una fase inicial d'inducció, amb una dosi elevada, i una fase posterior de manteniment, que consisteix a utilitzar el fàrmac a llarg termini amb una dosi menor. La primera s'utilitza durant el període previ a la intervenció quirúrgica i immediatament després del trasplantament; en canvi, la segona fase és permanent. La combinació de fàrmacs i la dosi administrada varien en funció del tipus de trasplantament, del tractament triat i de la situació del pacient. Per exemple, si un pacient experimenta un episodi de rebuig agut, la combinació de fàrmacs possiblement canviarà, i és probable que la dosi també augmenti.

Tots els fàrmacs immunosupressors actuals tenen limitacions; principalment, la **immunodeficiència**. Com que aquesta medicació és inespecífica, redueix la funció general del sistema immunitari i deixa els pacients exposats a possibles infeccions. A més, molts d'aquests fàrmacs s'associen a efectes secundaris adversos, com ara la hipertensió arterial, el deteriorament de la funció renal, la diabetis mellitus i l'augment del risc de **càncer**.

Els pacients trasplantats han de prendre aquesta medicació cada dia durant la resta de la seva vida, fet que pot tenir un gran impacte en la seva salut i el seu estil de vida. Cal aconseguir un delicat **equilibri** entre la supressió de la funció immunitària necessària per evitar el rebuig, la prevenció de la toxicitat dels fàrmacs i el manteniment d'una funció immunitària suficient per combatre possibles infeccions.

¹¹ Quan un agent infecciós o antígen entra en el nostre organisme, les primeres cèl·lules a detectar-lo són els macròfags. Aquests transformen l'agent infecciós de tal manera que és reconegut pels limfòcits T i els limfòcits B, que s'encarreguen de produir anticossos. Els anticossos eviten la multiplicació de l'antigen i l'anul·len, perquè més tard els fagòcits n'eliminin les restes.

**MEDICINA
REGENERATIVA I
BIOIMPRESSIÓ 3D**

Gràcies als procediments quirúrgics avançats i les teràpies immunosupressores, els trasplantaments s'han convertit en el procediment estàndard davant una disfunció d'un òrgan en la seva fase final. No obstant això, el **rebuig** i les conseqüències de la **immunosupressió** han creat la necessitat de buscar alternatives per a l'obtenció de teixits i òrgans viables.

El cos humà presenta diversos mecanismes que permeten la **regeneració**. La pell, per exemple, és capaç de regenerar-se després d'un tall, com també l'os ho fa després d'una fractura. Tanmateix, altres teixits no tenen aquestes funcions reparadores. És el cas del teixit cardíac; un cop malmès (a causa d'un infart de miocardi, per exemple), no té la capacitat de regenerar-se i recuperar el seu funcionament normal.

La **medicina regenerativa** pretén activar aquests mecanismes de regeneració en les estructures que no els presenten i, fins i tot, arribar a reproduir teixits i òrgans artificialment. I és que, avui dia, amb l'ajuda de la impressió 3D, aquest camp avança cap al desenvolupament de tècniques que facin possible la creació de teixits i òrgans al laboratori. La bioimpressió 3D permet imprimir materials biocompatibles (és a dir, materials que l'organisme reconeix com a propis i, per tant, no rebutja) conjuntament amb les cèl·lules vives del teixit. D'aquesta manera, s'imprimeix l'anomenada **biotinta**, que permet obtenir directament un teixit viu.

El futur d'aquesta tecnologia ja comença a ser una realitat: actualment ja és possible imprimir pell i cartílag, i ja s'ha aconseguit reproduir, per exemple, l'estructura d'una orella que sigui funcional. Aquestes tècniques extracorporals conviuen amb d'altres, com el fet de poder activar mecanismes dins del propi cos que permetin la regeneració in situ de teixits i òrgans que, per la seva naturalesa, no tinguin la capacitat de regenerar-se per si mateixos. En conjunt, la medicina regenerativa obre una porta a l'obtenció de teixits i òrgans al laboratori, a la fabricació d'òrgans complexos a demanda.

4 LA MEDICINA REGENERATIVA

El terme **medicina regenerativa** fa referència al camp científic que investiga el procés de substitució o “regeneració” de cèl·lules, teixits o òrgans humans per restaurar o establir la seva funció normal. Així, aquest camp ambiciona regenerar els teixits i òrgans danyats del cos substituint el teixit malalt o estímulant els mecanismes de reparació del mateix cos. D'altra banda, aquesta branca mèdica també pot permetre als científics cultivar teixits i òrgans al laboratori i implantar-los de manera segura.

Per assolir aquests objectius, la medicina regenerativa disposa de diverses tècniques i estratègies biomèdiques, entre les quals destaquen la teràpia cel·lular avançada, l'enginyeria genètica i l'enginyeria de teixits.

4.1 Teràpia cel·lular

La **teràpia cel·lular** utilitza cèl·lules mare, embrions o cèl·lules especialitzades per poder desenvolupar nous teixits. Actualment, els estudis estan enfocats en les **cèl·lules iPS** (cèl·lules mare pluripotents induïdes), és a dir, cèl·lules adultes que han estat genèticament reprogramades per passar a un estat similar a les cèl·lules mare embrionàries, en obligar-les a expressar els gens i els factors importants per al manteniment de les propietats característiques de les cèl·lules mare embrionàries.

Tot i que encara es necessiten anys de recerca, les iPS ja són eines útils per al desenvolupament de fàrmacs i l'estudi de malalties, i els científics esperen poder utilitzar-les en la medicina de trasplantaments en el futur.

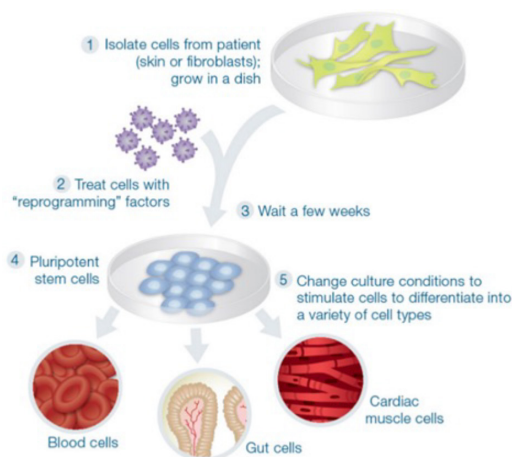


Figura 38. Esquema que mostra el procés d'obtenció de les cèl·lules iPS i la seva posterior diferenciació. (Recuperat de <https://www.ipsc21.com/ipscs/>)

4.2 Enginyeria genètica

L'**enginyeria genètica** consisteix en la modificació o manipulació dels gens d'un organisme, per exemple, inserint un gen extern en cèl·lules danyades per tal de canviar o bloquejar un gen propi defectuós. Aquest mètode ha evolucionat molt en aquests últims anys i pretén, d'una banda, activar mecanismes dins el nostre propi cos que permetin la regeneració de teixits i òrgans i, de l'altra, arribar a curar les malalties d'origen genètic.

4.3 Enginyeria de teixits

Finalment, l'**enginyeria de teixits** té com a objectiu principal desenvolupar òrgans bioartificials, és a dir, fabricar estructures de suport biocompatibles i biodegradables (anomenades **bastides**) sobre les quals afegir **cèl·lules vives** per formar nous òrgans capaços de complir les funcions essencials d'òrgans reals.

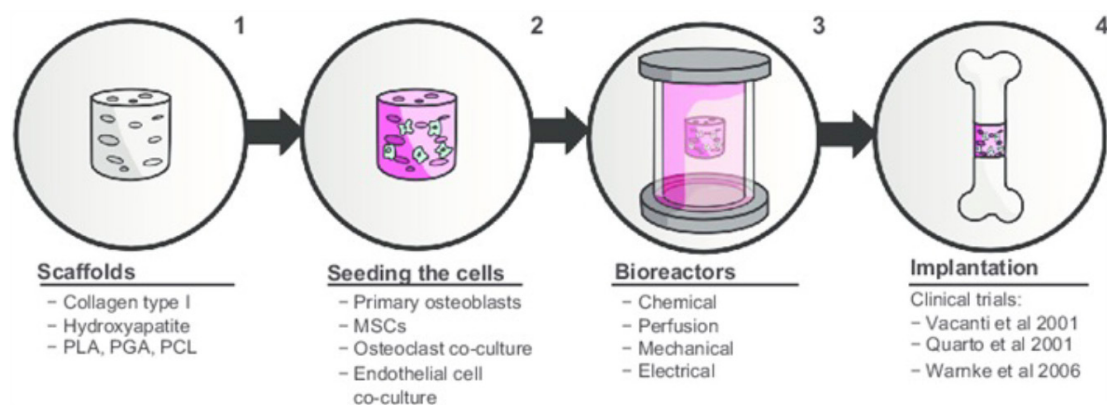


Figura 39. Esquema que mostra el procés base de fabricació d'un teixit. (Recuperat de https://www.researchgate.net/figure/The-in-vitro-tissue-engineering-approach-in-four-steps-1-A-biomaterial-scaffold-may_fig2_286123760)

D'aquesta manera, a partir de les pròpies cèl·lules del pacient, gràcies a la teràpia cel·lular, es genera el teixit o òrgan necessari, fet que evita qualsevol tipus de rebuig.

La combinació d'aquestes tècniques, juntament amb les emergents tecnologies d'impressió 3D, obren camí al món de la **bioimpressió tridimensional**, un camp relativament recent que ha tingut un impacte revolucionari en les ciències mèdiques i ha captat l'atenció de nombrosos investigadors de diverses disciplines acadèmiques, així com del públic general.

5 BIOIMPRESSIÓ TRIDIMENSIONAL

La **bioimpressió 3D** pot definir-se com el procés, assistit per ordinador, de fabricació d'estructures tridimensionals compostes de materials biològics, podent-hi combinar cèl·lules vives i biomaterials capa per capa.

Tanmateix, per comprendre el procés de bioimpressió, és necessari fer un pas enrere i parlar primer dels principis de la **impressió tridimensional** convencional, també coneguda com a **fabricació additiva**.

5.1 Impressió tridimensional

La impressió 3D és un grup de tecnologies de fabricació per addició capaç de crear un objecte tridimensional mitjançant la **superposició de capes** successives d'un determinat material, a partir d'un model digital.

El procediment per imprimir un objecte 3D consta de tres passos principals: el preprocessament, el processament o impressió i el postprocessament.

5.1.1 Preprocessament

El primer pas és dissenyar i preparar l'objecte per a la impressió. Aquesta part s'acostuma a portar a terme mitjançant el **disseny assistit per ordinador**. El programari de disseny assistit per ordinador, més conegut per les sigles **CAD** (que provenen de l'anglès *computer-aided design*), permet crear i editar models bidimensionals i tridimensionals d'objectes físics. Aquesta tecnologia presenta diversos avantatges respecte d'altres programes de disseny 3D: agilita el treball automatitzant els processos manuals del procés de disseny de producte, reduint errors, guanyant velocitat i augmentant la qualitat. D'aquesta manera, les empreses aconsegueixen més eficàcia i productivitat, ja que permet visualitzar de manera prèvia el producte final i, a més, "jugar" de manera interactiva amb diferents dissenys, sense necessitat de crear un nombre elevat de prototips.

Un cop dissenyat el model 3D de l'objecte, cal exportar l'arxiu en el format **STL**, que permet únicament l'emmagatzematge d'informació sobre la geometria de la superfície de l'objecte, sense representar el color o la textura del model.

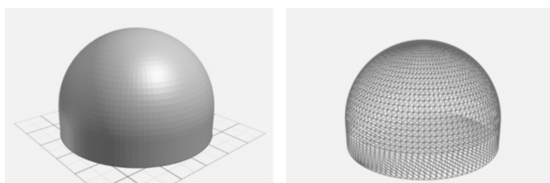


Figura 40. Imatges que permeten comparar un mateix model 3D en un arxiu CAD (dreta) i un arxiu STL (esquerra). (Recuperades de <https://www.hubs.com/knowledge-base/fixing-most-common-stl-file-errors/>)

D'altra banda, el **programari de tall** és necessari per facilitar la divisió de l'objecte en les diverses capes d'impressió, així com per col·locar l'objecte sobre el llit d'impressió de manera que estem segurs que hi cap i que es farà servir la menor quantitat de material de suport possible. El format STL i el programari de tall s'acostumen a utilitzar per permetre la comunicació entre l'ordinador i el maquinari de la impressora 3D.¹²

5.1.2 Processament

La tècnica més comuna d'imprimir objectes 3D avui dia és la tecnologia **FDM**, de l'anglès fused deposition modeling, ja que és la més assequible.

Una impressora 3D FDM pot imprimir en una àmplia varietat de materials, com ara **plàstics, fustes, ceràmiques o metalls**. En la impressora, el filament (la "tinta") s'escalfa i s'extrudeix a través del filtre, que s'uneix a una pista en moviment, amb la qual cosa crea sobre el llit d'impressió una capa de plàstic, que se solidifica ràpidament; superposant una capa sobre una altra, de baix a dalt, es construeix l'objecte en 3D.

Durant la impressió, es crearan algunes capes més fines de plàstic, que constituïran el **material de suport**, és a dir, facilitaran que la peça es mantingui estable en un mateix lloc. El material de suport és necessari, principalment, quan s'imprimeixen peces que sobresurten de l'objecte 3D en qüestió, ja que, després de l'extrusió, el plàstic necessita refredar-se per mantenir la forma. El temps d'impressió (i, per tant, la velocitat d'impressió) pot variar molt (de 10 a 120 mm/min) i depèn de factors com la grandària de l'objecte, la seva complexitat i qualitat o el material utilitzat. Aquests paràmetres depenen del tècnic d'impressió.

5.1.3 Postprocessament

Abans de donar la impressió per acabada, cal retirar el material de suport, en cas que el disseny n'hagi requerit. La manera de fer-ho dependrà del tipus de material utilitzat: n'hi ha que es dilueixen en aigua, per a d'altres cal fer servir eines per separar-lo de l'objecte.¹³

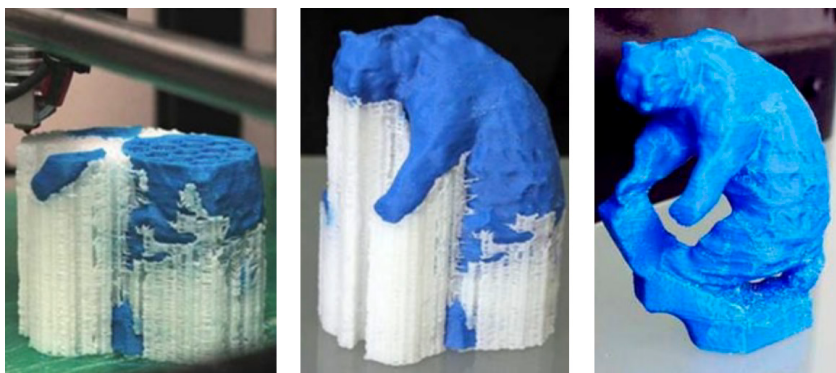


Figura 41. Imatges que mostren el material de suport d'un model 3D durant la impressió, després d'aquesta i un cop retirat. (Recuperades de https://www.lafactoria3d.es/servicios/impresion/materiales/49/hips_soporte)

¹² El **maquinari o hardware** és el conjunt de components físics dels quals està fet l'equip, mentre que el **programari o software** és el conjunt de programes, instruccions i regles informàtiques que fan possible el seu funcionament.

¹³ A més, es pot millorar la qualitat de l'objecte, per exemple, polint-ne les superfícies, manualment o amb un procés de granallatge amb boles de vidre o ceràmiques. També es pot pintar o decapar.

Aquest procés estàndard presenta moltes similituds respecte al procediment de bioimpressió 3D; el principi és el mateix, però la tinta passa a estar formada per materials biològics, i aquest fet comporta una sèrie d'alteracions en el procés.

5.2 Procediment de bioimpressió

D'aquesta manera, el procés de bioimpressió 3D es divideix també en els mateixos tres passos tecnològics: el preprocessament, el processament (impressió real) i el postprocessament.

2.2.1 Preprocessament

El preprocessament consisteix en la preparació d'un model 3D basat en una reconstrucció digital de l'òrgan o teixit que es vol bioimprimir, mitjançant el **disseny assistit per ordinador (CAD)**, seguint uns passos similars als de la impressió 3D convencional.

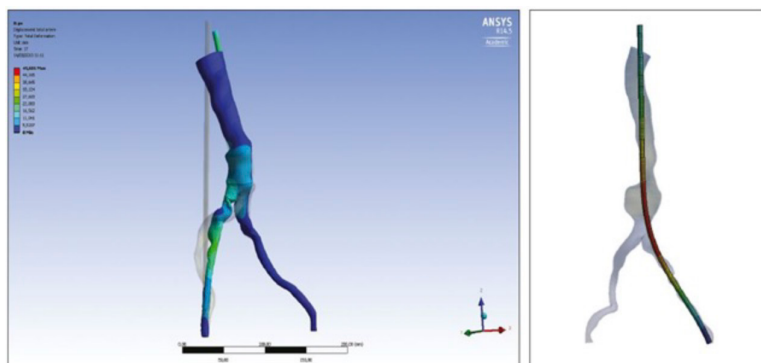


Figura 42. Prediccions simulades per CAD de les artèries ilíaqües i l'aorta en el moment d'inserir una agulla guia. (Recuperades de <https://us.misumi-ec.com/blog/medical-biological-uses-of-cad/>)

Tanmateix, la referència utilitzada per elaborar el model 3D adquireix una gran importància en parlar de bioimpressió, ja que és fonamental una geometria adequada per poder representar amb precisió les formes anatómicament correctes de les estructures bioimpreses en el model CAD. Per tal d'obtenir aquesta informació específica del pacient, s'utilitzen tècniques d'imatge mèdica no invasives, que inclouen, entre d'altres, la **tomografia computada (TC)**, la **ressonància magnètica (RM)** i les **tècniques d'imatge per ultrasons**.

5.2.2 Processament

Una vegada dissenyat el model, la impressió real es processa a través d'una bioimpressora, mitjançant diverses tècniques.

La principal diferència entre la impressió 3D convencional i la bioimpressió és la tinta utilitzada; la primera, com s'ha vist, està formada per metalls, ceràmiques, fustes o plàstics, mentre que la segona conté **cèl·lules vives**: és l'anomenada **biotinta**. Aquesta, però, no està formada únicament per les cèl·lules del teixit; de fet, gran part de la biotinta està composta per **hidrogels**, molècules capaces d'absorbir grans quantitats d'aigua sense dissoldre's. La seva funció és similar a la de la matriu extracel·lular: aporta a les cèl·lules un espai on proliferar, a la vegada que les protegeix en el procés de bioimpressió, durant el qual estan sotmeses a grans pressions.

A més, també cal destacar la presència de **factores de creixement**, senyals bioquímics que s'encarreguen d'estimular la proliferació cel·lular mitjançant la regulació del cicle cel·lular iniciant la mitosi, com també de mantenir la supervivència cel·lular i estimular la migració cel·lular, la diferenciació cel·lular i fins i tot l'apoptosi.

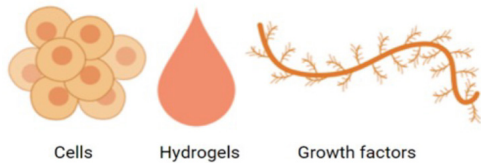


Figura 43. Il·lustració esquemàtica dels components de la biotinta. (Recuperada de <https://meow.wse.jhu.edu/protocols/beginners-guide-to-bioprinting/> i modificada)

D'altra banda, durant el procés de bioimpressió és necessària la presència d'un material de suport, que presenta diverses diferències respecte del de la impressió 3D convencional. A causa de les propietats característiques de la biotinta, aquesta no se solidifica immediatament després de la impressió de cada capa, com succeeix en la impressió convencional, sinó que requereix un medi que mantingui les diverses capes en el lloc adequat fins que es produeixi la maduració del teixit; aquest medi es coneix com a **support bath** ("bany de suport") o **sacrificial scaffolding** ("bastida de sacrifici").

FRESH (*freeform reversible embedding of suspended hydrogels*) és el nom d'un mètode que utilitza un material gelatinós per aconseguir la impressió de geometries complexes que haurien estat impossibles de recrear d'una altra manera; és a dir, manté les diverses capes al lloc on correspon alhora que permet el moviment de l'agulla que diposita els filaments. La tècnica FRESH també presenta un segon avantatge davant la resta de tècniques: el mètode de despreniment. Quan arriba als 37 °C, temperatura corporal, el material es desfà, mentre que les diverses capes bioimpreses es mantenen intactes.

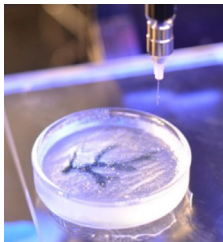


Figura 44. Imatge que mostra la fabricació d'un constructe arterial gràcies al mètode FRESH. (Recuperada de <https://advancedbiomatrix.com/bioprinting/>)

5.2.3 Postprocessament

Tanmateix, un cop impreses les cèl·lules, l'estructura resultant encara no es comporta igual que un teixit natural. Per aquest motiu, abans que tingui lloc el despreniment del material de suport, s'ha de produir la **maduració** del teixit. Aquest procés s'acostuma a portar a terme en un **bioreactor**, una màquina que imita les condicions físiques i mecàniques dels òrgans a l'organisme per tal d'accelerar el procés de maduració del teixit artificial (es podria comparar amb una incubadora).

Posteriorment, el material de suport es podrà retirar elevat la temperatura als 37 °C, per obtenir el teixit o òrgan artificial.

5.3 Tècniques de bioimpressió

Per a la impressió del model dissenyat es poden seguir diverses tècniques. En funció del mecanisme de deposició de la biotinta, els mètodes de bioimpressió es classifiquen en tres grans grups: bioimpressió per injecció de tinta (A i B), per extrusió (C) i per làser (D).

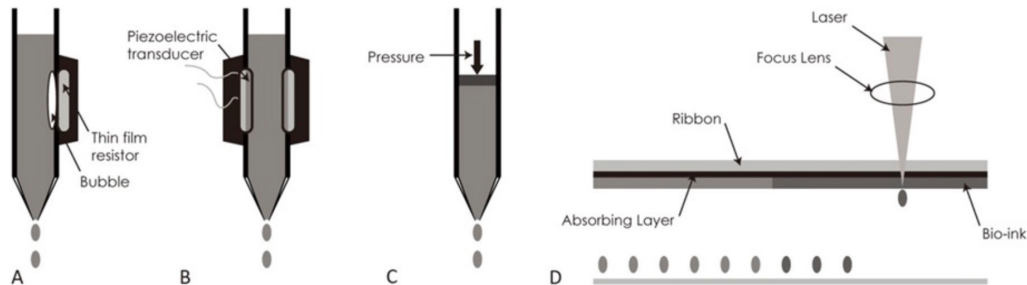


Figura 45. Il·lustració esquemàtica de les principals tècniques de bioimpressió. (Recuperada de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533576/>)

5.3.1 Bioimpressió per injecció de tinta

La bioimpressió basada en la **injecció de tinta** és similar al procés comú d'impressió en paper; és un procés sense contacte en el qual es dipositen gotes petites i precises de biotinta sobre un substrat d'hidrogel o una placa de cultiu, capa rere capa. Aquest tipus de bioimpressió es pot realitzar mitjançant mètodes d'actuació tèrmica o piezoelèctrica. En el mètode **tèrmic**, les gotes de tinta es generen per escalfament, de manera que la formació d'una bombolla força la tinta a sortir de l'embocadura del tub i a caure sobre els substrats (figura 45-A). En canvi, en la tècnica **piezoelèctrica**, les gotes es generen per la pressió i les vibracions de l'actuador piezoelèctric (figura 45-B).

5.3.2 Bioimpressió per extrusió

La tècnica de bioimpressió assistida per **pressió** es basa en l'**extrusió**, que en aquest cas es podria entendre com l'empenyiment o l'extracció de biomaterials seleccionats, normalment en forma de pastes, solucions o dispersions (figura 45-C). Aquests biomaterials s'extrudeixen mitjançant el moviment de la pressió pneumàtica, o bé la pressió basada en l'èmbol o el caragol, formant un filament continu sobre el substrat. Aquest és el mètode més utilitzat.

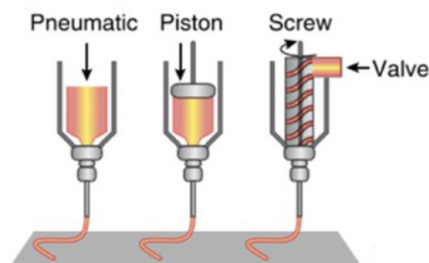


Figura 46. Il·lustració que representa les diverses tècniques emprades en la bioimpressió per extrusió. (Recuperada de https://www.researchgate.net/figure/Extrusion-based-3D-printer-Reprinted-with-permission-from-Gibson-et-al-2015-Murphy_fig1_325629684)

5.3.3 Bioimpressió per làser

Finalment, la bioimpressió assistida per **làser** es basa en la deposició de biomaterials sobre un substrat fent servir un làser com a font d'energia.

Aquesta tecnologia normalment consta de tres sistemes: una font de làser polsat, una cinta formada per materials biològics líquids dipositats sobre una pel·lícula metàl·lica, i un substrat receptor. El làser irradia la cinta i això provoca que els materials biològics líquids s'evaporin i arribin al substrat receptor en forma de gotes. El substrat receptor conté un biopolímer o un medi de cultiu cel·lular per preservar l'adhesió cel·lular i afavorir la proliferació després de la transferència de les cèl·lules des de la cinta (figura 45-D).

5.4 Obtenció de les cèl·lules de la biotinta

El terme **biotinta** ve donat per la presència de components biològics en el material: les cèl·lules de teixit. Aquestes només es poden obtenir en petites quantitats a partir de biòpsies dels pacients, d'aquí la importància de les cèl·lules mare i, en especial, de les **cèl·lules iPS** (cèl·lules mare pluripotents induïdes).

Les cèl·lules iPS actuen com a font de cèl·lules específiques de pacients, gràcies a la seva naturalesa pluripotent, amb la qual cosa s'eviten els problemes ètics relacionats amb l'ús de cèl·lules mare embrionàries¹⁴. D'aquesta manera, mitjançant els glòbuls blancs d'una mostra sanguínia del pacient obtinguda en una anàlisi convencional, es podrien crear aquestes cèl·lules iPS i fabricar la biotinta necessària per bioimprimir l'òrgan.

5.4.1 Origen de les cèl·lules ips

L'any 2006, l'equip investigador japonès dirigit per **Shinya Yamanaka** va descobrir un mètode per obtenir cèl·lules mare pluripotents a partir de cèl·lules diferenciades adultes de ratolí, que es van denominar **cèl·lules iPS**. Un any després, el mateix grup va obtenir, mitjançant el mateix mètode, cèl·lules iPS a partir de cèl·lules humanes.

El mètode del grup japonès consistia a introduir en les cèl·lules **quatre factors de transcripció**, coneguts des de llavors com a **factors Yamanaka** o *factors de pluripotència*. Els científics han utilitzat amb èxit aquesta tècnica per transformar, en el laboratori, cèl·lules procedents de la sang, la pell i altres teixits en cèl·lules pluripotents que poden diferenciar-se i donar lloc a cèl·lules de qualsevol òrgan del cos.

No obstant això, encara que les cèl·lules iPS creades serien teòricament molt útils en el món de la medicina regenerativa, la metodologia utilitzada per generar-les comportava molts problemes associats. Per exemple, dos dels factors utilitzats en aquest mètode eren **oncogens** (gens que indueixen la formació de tumors), per la qual cosa encara quedava lluny la seva utilització en pacients.

5.4.2 Les cèl·lules ips actualment

Posteriorment, el 2013, científics del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB) i del Salk Institute de Califòrnia (EUA), liderats per Juan Carlos Izpisua Belmonte, van descobrir un nou mètode que facilita el procés d'obtenció de cèl·lules mare a partir de cèl·lules adultes humanes.

¹⁴ Les cèl·lules mare embrionàries són les úniques cèl·lules mare amb potencial pluripotent en els humans, és a dir, són les úniques capaces d'originar tots els tipus cel·lulars del cos. Tanmateix, el seu ús en investigació és molt reduït, a causa del debat ètic que això suposa: les cèl·lules mare embrionàries provenen d'una estructura que es forma pocs dies després que l'espermatozoide hagi fecundat l'òvul; deriven d'embrions molt primerencs anomenats blastòcits.

Els investigadors es van adonar que els quatre factors Yamanaka no eren necessaris, ja que la pluripotència es podia aconseguir alterant el balanç de gens presents en les cèl·lules adultes que intervenen en l'especificació del llinatge cel·lular. Així, van demostrar que més de set gens addicionals eren capaços de participar en el procés de reprogramació de fibroblasts humans en cèl·lules iPS, a més dels senyalats per Yamanaka. Es comprovava per primer cop que tots els factors Yamanaka podien ser substituïts, i s'evitava així l'ús d'oncogens.

PART PRÀCTICA

La bioimpressió d'òrgans és un camp biomèdic encaminat a resoldre les problemàtiques avui dia associades al trasplantament cardíac. Aquest treball de recerca pretén endinsar-se en aquesta proposta i definir com de pròxima és actualment.

Així, l'objectiu de la part pràctica d'aquest projecte és fer una aproximació, adaptada per raons evidents a les capacitats de l'alumnat de batxillerat, al procés que en el futur es podria seguir per trasplantar un òrgan bioimprès (en aquest cas, un cor), des del disseny del model en 3D fins a la fabricació del teixit i el procediment d'implantació en el pacient receptor.

Aquesta part pràctica està dividida en tres blocs que coincideixen amb les tres fases d'aquest procés i que alhora han permès cobrir els tres camps principals que tracta el present treball de recerca: tecnologia, medicina i biomedicina. D'aquesta manera, s'han realitzat el disseny i la posterior impressió 3D d'un cor, l'estudi del procés de trasplantament d'estructures cardíques i una sèrie d'entrevistes per poder formar una valoració sobre el futur pròxim de la bioimpressió d'òrgans. Les entrevistes, a més, permeten comparar perspectives molt diferents d'una mateixa realitat: la visió des de dins de l'hospital, de la mà del cardiòleg Manel Tauron, i la de dos professionals d'aquest àmbit biomèdic, Steven Morris i Elisabeth Engel.

6 DISSENY I IMPRESSIÓ D'UN COR EN 3D

El primer pas per bioimprimir qualsevol òrgan és dissenyar un model en 3D. D'aquesta manera, mitjançant el programa informàtic Blender, un programa gratuït dedicat a l'edició tridimensional, es va iniciar el disseny d'un cor en 3D, amb la finalitat d'imprimir-lo posteriorment.

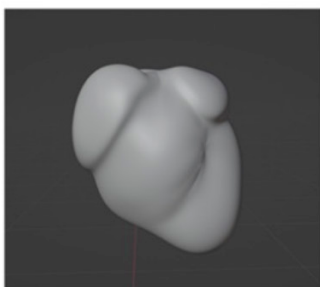
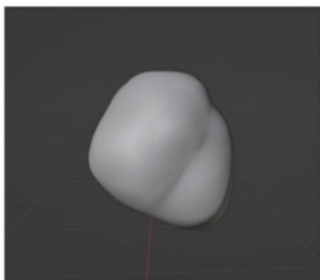
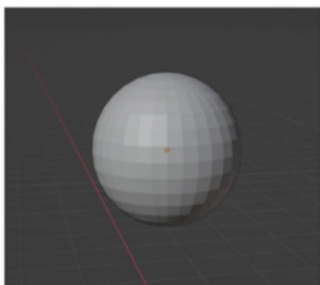
6.1 Disseny

Atès que no es tenia cap coneixement previ sobre el disseny 3D, els primers dies es van dedicar a buscar referències per guiar el disseny del model, principalment imatges, animacions i altres figures en 3D. Les dues referències digitals utilitzades principalment, així com el model anatòmic del cor cedit pel Departament de Ciències, es mostren a l'annex X.

Pel que fa al procediment del disseny, es va utilitzar com a figura base una esfera, que es va anar modificant mitjançant l'*sculpting mode* que ofereix el programa. Així, de mica en mica es va anar obtenint un model cada vegada més similar a un cor, al qual posteriorment es van afegir les artèries i venes. Per desenvolupar l'anatomia interna i que aquesta fos visible un cop imprès el cor, es va decidir dividir l'òrgan en dues meitats, seguint el tall del model anatòmic abans esmentat.

Les figures 47-52 mostren el desenvolupament del model 3D; els diversos passos que es van seguir durant el procediment i el resultat final aconseguit (figura 52). Les principals complicacions que van sorgir es detallen a l'annex XI.

1. Donar forma a l'esfera



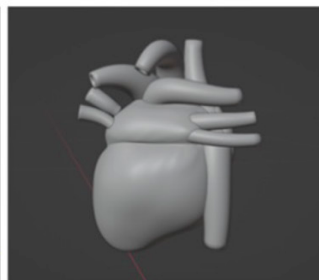
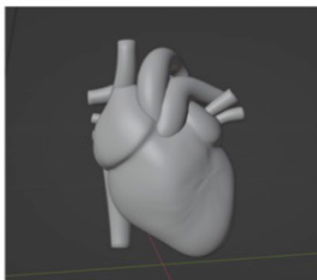
Per modificar la forma del model es va utilitzar l'*Sculpting mode* que ofereix el programa.

Figura 48. Disseny del model 3D del cor (2). (Imatge d'elaboració pròpia)

2. Afegir les artèries i venes



El disseny dels grans vasos va consistir en afegir corbes *Bezier*, modificar el seu volum i la seva forma i col·locar-les al lloc corresponent.



Per fer-ho, en un primer moment, es va utilitzar com a referència un model més esquemàtic, però va ser necessari un grau de realisme més alt. La segona referència utilitzada va permetre alguns canvis, principalment als grans vasos, portant als següents models.

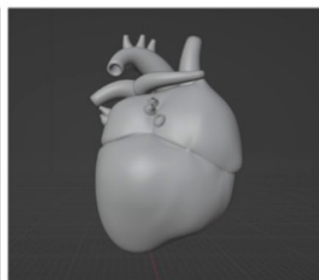
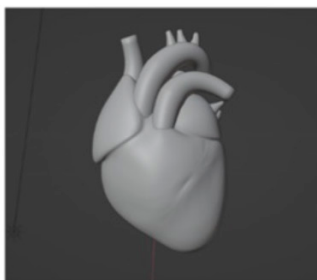


Figura 47. Disseny del model 3D del cor (1). (Imatge d'elaboració pròpia)

RESULTAT abans de la divisió

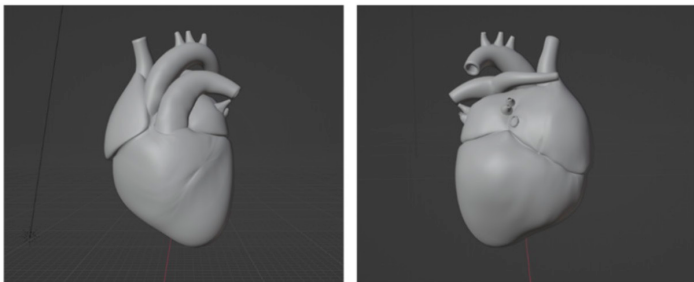
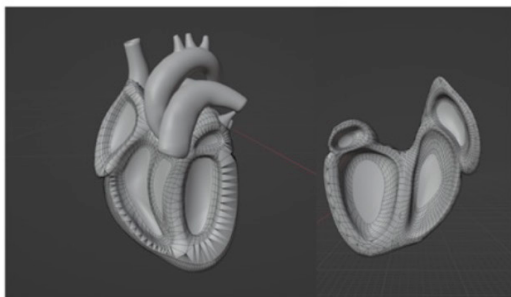
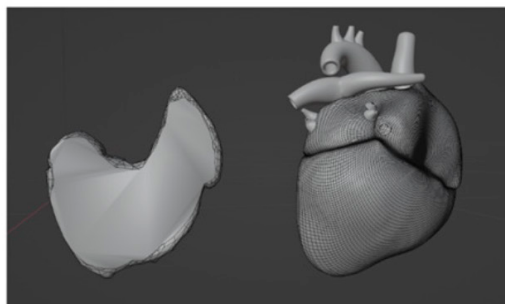
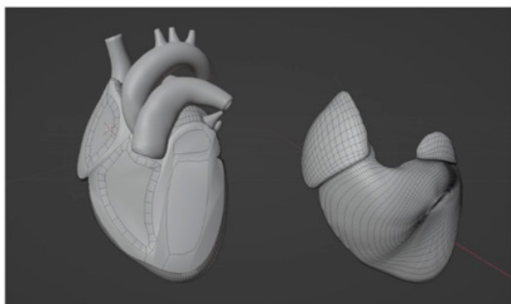


Figura 49. Disseny del model 3D del cor (3). (Imatge d'elaboració pròpia)

3. Divisió del cor en dues meitats



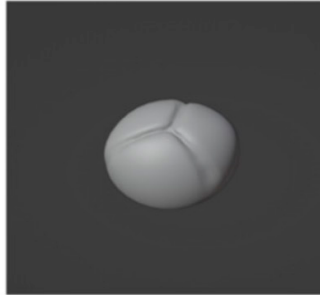
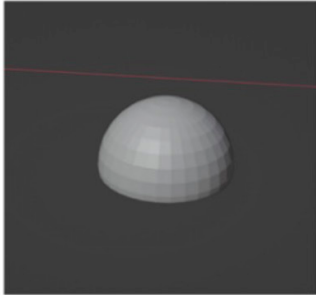
Les eines *Knife* i *Poly Build* van permetre dividir el model en dues meitats, així com també, posteriorment, buidar-les i dissenyar el gruix i la forma de les parets internes.

Figura 50. Disseny del model 3D del cor (4). (Imatge d'elaboració pròpia)

4. Disseny de les vàlvules

Per dissenyar les vàlvules també es va utilitzar una figura base sobre la qual treballar, en funció de la geometria de la model. Un cop modelades, es van afegir als llocs corresponents de la meitat buida del cor.

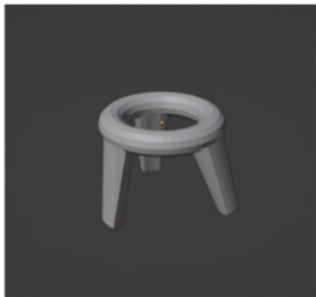
Vàlvules aòrtica i pulmonar



Per dissenyar les vàlvules semilunars, es va prendre com a base la meitat d'una esfera.

Mitjançant l'*Sculpting mode*, es va donar forma a les divisions que diferencien les tres vàlvules.

Vàlvules mitral i tricúspide



D'altra banda, el disseny de les vàlvules mitral i tricúspide va ser més complex, ja que es va haver de prendre com a base un toroide amb tres prolongacions.

Tanmateix, gràcies a l'*Sculpting mode* es va aconseguir una figura més natural i propera a la realitat.

Figura 51. Disseny del model 3D del cor (5). (Imatge d'elaboració pròpia)

RESULTAT després de la divisió

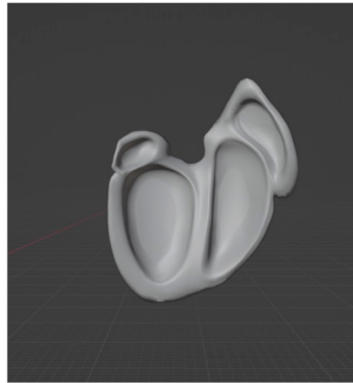
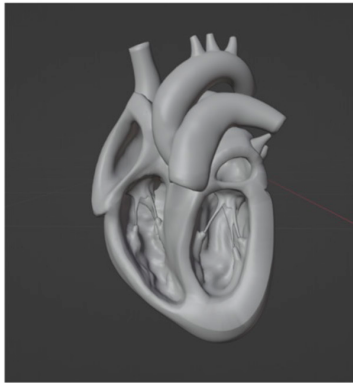


Figura 52. Disseny del model 3D del cor (6). (Imatge d'elaboració pròpia)

6.2 Impressió

Les primeres proves d'impressió es van poder fer a l'institut gràcies a Augusto Rodrigues, però, davant les dificultats que es presentaven, es va decidir contactar amb **Jordi Besora**¹⁵, professor d'un cicle superior de disseny industrial, per tal d'aprofundir en el procés d'impressió 3D. A més, aquest professor va facilitar les instal·lacions, maquinària i recursos dels quals disposava, entre els quals diversos tipus de materials.



Figura 53. Fotografies del model imprès amb resina al centre, al 25% de la mida original (esquerra) i al 15% (dreta). (Imatges d'elaboració pròpia)

Per tal d'imprimir en 3D un model, cal abans transformar l'arxiu original en un llenguatge de programació que la impressora 3D pugui entendre. Així, l'arxiu de format **Blender**, és a dir, l'obtingut en el disseny de l'objecte, s'ha de transformar inicialment en un de format **STL** (o OBJ). Posteriorment, aquest format es treballa mitjançant l'**Ultimaker Cura**, un programa d'impressió que permet parametritzar l'arxiu, és a dir, permet configurar paràmetres com la temperatura amb la que es vol treballar, la velocitat d'impressió o el gruix de les capes, entre d'altres. Un cop finalitzada la personalització d'aquestes preferències, l'arxiu s'exporta com a **GCODE** i hi queden definits tots els moviments que ha de fer la impressora 3D, juntament amb les temperatures d'impressió, les distàncies que ha de recórrer el capçal o la base, etc. Es tracta del llenguatge que permet la comunicació entre l'ordinador i la impressora 3D.

La impressora 3D utilitzada a l'institut durant les primeres proves va ser una Elegoo Mars 2 Pro i treballava exclusivament amb resina. La impressora utilitzada en els models definitius es basava en la **tecnologia FDM** i, per tant, construïa l'objecte 3D fonent i extrudint un filament termoplàstic que un extrusor dipositava capa per capa en l'àrea d'impressió. Aquesta admetia diversos materials.

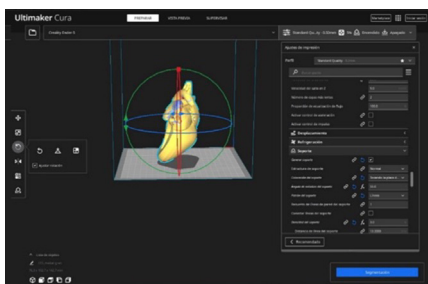


Figura 54. Captura de pantalla que mostra la preparació i parametrització d'una de les meitats del cor abans de la seva impressió, mitjançant el programa Ultimaker Cura. (Imatge d'elaboració pròpia)

¹⁵ **Jordi Besora Moral**. Dissenyador industrial especialista en materials i processos de producció vinculat al disseny 3D i la indústria additiva i sostractiva. Docent especialista en impressió i disseny 3D.

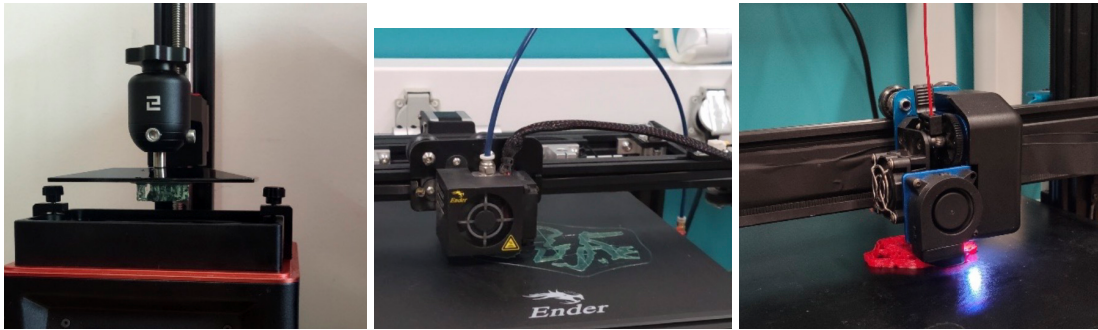


Figura 55. Fotografies que mostren el procés d'impressió dels tres tipus de material (resina, àcid polilàctic i Filaflex, respectivament), així com les diferències entre els dos tipus d'impressora. (Imatges d'elaboració pròpia)

Així, es van considerar dos tipus de filaments: l'àcid **polilàctic** (PLA) i un **elastòmer** anomenat Filaflex, detallats a l'annex XII. El primer atorgava un aspecte totalment endurit al model i una gran qualitat de resolució; el segon, de menor resolució, en canvi, donava una certa elasticitat a l'objecte. Es van imprimir diversos cors de prova, amb mides diferents, amb tots dos materials.



Figura 56. Fotografia del model imprès amb filament PLA (verd), al 100% de la mida original. (Imatge d'elaboració pròpia)

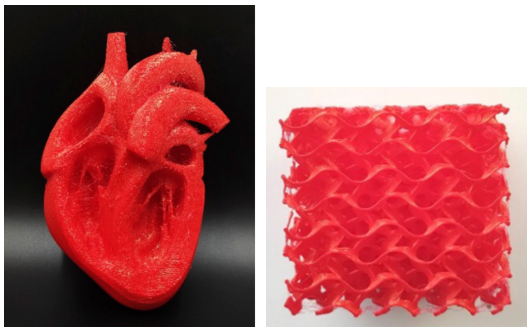


Figura 57. Fotografies del model imprès amb filament Filaflex (vermell), al 50% de la mida original i d'una mostra de l'estructura interna de l'objecte. (Imatges d'elaboració pròpia)

Cal destacar que el Filaflex presenta una certa similitud d'estructura amb els materials biocompatibles utilitzats durant la bioimpressió de teixits, com es mostra a la figura 57.

Finalment, es va triar l'àcid polilàctic com a material per imprimir el model definitiu, principalment per la seva resolució i qualitat. A més, aquest, a diferència de l'elastòmer, admetia capes de pintura. El model final es va pintar utilitzant pintura acrílica i cola blanca. El resultat final es mostra a la figura 58.

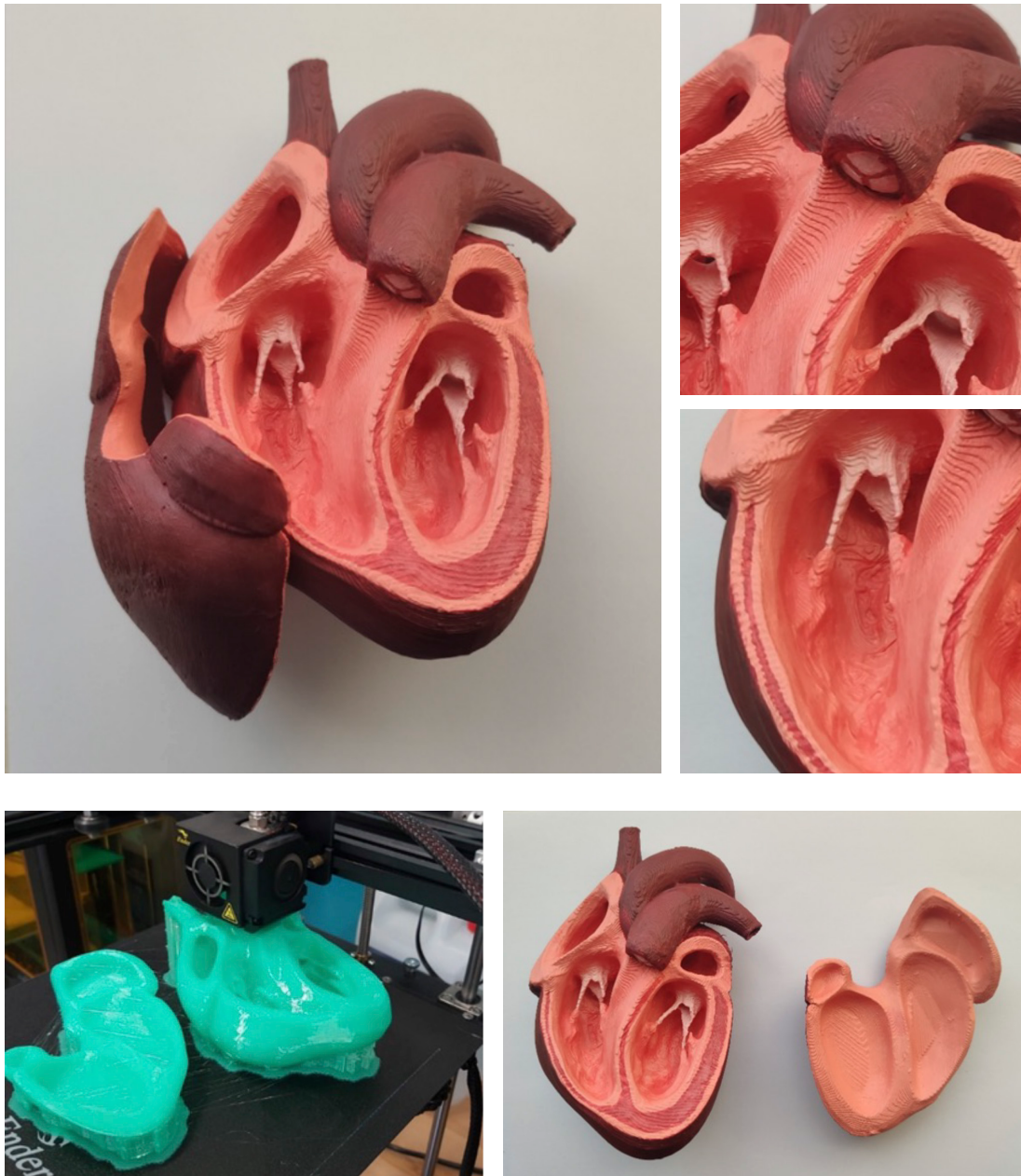


Figura 58. Fotografies que mostren el model final del cor dissenyat i del procés d'impressió utilitzant filament PLA. (Imatges d'elaboració pròpia)

7 ESTUDI DEL TRASPLANTAMENT D'ESTRUCTURES CARDÍAQUES

Amb la finalitat de conèixer el procediment de trasplantament cardíac, idèntic en òrgans artificials i naturals, des d'una perspectiva no tant teòrica sinó més propera, es va contactar amb el cirurgià **Manel Tauron**¹⁶. Es va fer un estudi de dos casos clínics: el primer, un trasplantament cardíac, es va treballar mitjançant una entrevista; el segon, un recanvi de vàlvula aòrtica, en canvi, es va poder observar presencialment en un quiròfan. La transcripció completa de l'entrevista es troba a l'annex XIII.

7.1 Cas clínic 1. Trasplantament de cor

El 3 d'agost del 2022 es va anar a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a Barcelona, on, en l'entrevista al Dr. Tauron abans esmentada, es va analitzar un cas del 2021, el d'un pacient que s'anomenarà Pep¹⁷.

En Pep tenia 37 anys quan va rebre un trasplantament. Patia una cardiopatia congènita anomenada **hipoplàsia de les cavitats dretes**, que en el seu cas li provocava no tenir artèria pulmonar i, per tant, un nivell d'oxigen en sang molt baix. Com que es tractava d'un pacient congènit, és a dir, malalt des del moment del naixement, des de ben petit ja va necessitar tractament.

Així, es van realitzar tres cirurgies amb l'objectiu d'intentar reconduir la sang cap als pulmons abans de portar a terme el trasplantament, per tal d'allargar la situació el màxim possible, ja que el trasplantament és sempre l'última opció.

En la majoria de casos, els pacients fan vida normal fins que en un ingrés es detecta que pateixen una **insuficiència cardíaca** i que, per tant, necessiten un trasplantament; en el cas d'en Pep, però, ja es coneixia la malformació des que va néixer i es va intentar, doncs, endarrerir el moment del trasplantament fins que això ja no va ser possible i una insuficiència cardíaca va fer que entrés en llista d'espera.

El trasplantament cardíac es deixa com a última opció per dos motius, principalment. D'una banda, el nombre limitat de donants obliga a fer una repartició premeditada dels òrgans i oferir-los a aquells pacients als quals no els queda cap altra possibilitat. De l'altra, els trasplantaments cardíacs tenen una esperança de vida relativament baixa: els pacients trasplantats acostumen a viure entre 10 i 15 anys. L'avantatge dels pacients congènits és que normalment necessiten el trasplantament quan encara són joves, com en el cas d'en Pep, i això pot allargar l'esperança de vida posttrasplantament, ja que no presenten tantes complicacions greus. Aquests pacients també acostumen a notar un gran canvi pel que fa a la qualitat de vida. En Pep tenia nivells d'oxigen en sang molt baixos, amb saturacions al voltant del

¹⁶ **Manel Tauron Ferrer**. Cirurgià cardiovascular, metge adjunt a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

¹⁷ El nom real del pacient i la data exacta del trasplantament no es poden fer públics per raons de confidencialitat.

70%¹⁸, que li suposaven una sèrie de limitacions físiques. Era un noi que, abans de l'operació, no havia estat mai capaç de pujar les escales d'un pis d'una tirada i ara, després del procediment, fa esport.

En Pep va passar menys d'un any en llista d'espera fins que va aparèixer un cor compatible. A Espanya, la **mortalitat** en llista d'espera és molt baixa¹⁹ i en la majoria de casos la defunció no es produeix per la falta d'un donant a temps sinó per l'aparició d'un **factor addicional**, com per exemple una infecció, que causa l'exclusió de la llista del pacient. Quan un pacient entra en llista d'espera, la seva esperança de vida no supera els dos anys, per la qual cosa qualsevol malaltia que aparegui durant aquell període pot afectar greument la seva supervivència. D'altra banda, la **compatibilitat** també té un paper essencial en el temps d'espera. Tenir un grup sanguini o una superfície corporal poc comuns (els dos factors principals que dicten la compatibilitat entre donant i pacient) pot allargar el temps en llista.

No obstant això, el fet que els pacients receptors coincideixin en grup sanguini i superfície corporal no evita totalment el rebuig; existeix un **rebuig crònic** que apareix al cap de 10 o 15 anys de l'operació i que facilita que el cor trasplantat emmalalteixi més aviat que un cor normal. Encara no se sap quin és el motiu d'aquest rebuig ni com prevenir-lo, simplement es tracten les malalties cardíaques concretes que genera. D'aquí la reduïda esperança de vida dels pacients trasplantats.

El Dr. Tauron pensa que la **bioimpressió** d'òrgans acabaria amb aquest rebuig i, per tant, també amb la medicació immunosupressora que requereix i els seus efectes secundaris. En conjunt, tindria un gran impacte en l'àmbit dels trasplantaments i en l'esperança de vida dels pacients. Tanmateix, creu que aquesta és una ciència que actualment queda molt lluny; encara hi ha masses incògnites, d'una banda, en el món dels antígens i la immunitat, i, de l'altra, en el camp de les cèl·lules mare i la diferenciació cel·lular, així com en la tecnologia de les bioimpressores. Per aquest motiu, opina que, tecnològicament, està més a prop la fabricació d'una **maquinària** amb la funció d'un cor que no pas la bioimpressió d'aquest òrgan. Els pacients la portarien dins del tòrax, i des de fora se'n podrien controlar els paràmetres. Seria un procediment més senzill i, sobretot, més proper al que es fa actualment. "L'aparició d'aquestes màquines la podríem veure en els pròxims 20 anys, mentre que el trasplantament d'òrgans bioimpressos podria trigar un segle a produir-se" (Tauron, 2022). I és que la **capacitat contràctil** del cor i la seva **vascularització**, **innervació** i constant **contacte amb el torrent sanguini** el converteixen en un dels òrgans més complicats de bioimprimir. El múscul cardíac és una estructura massa complexa i difícil de replicar. En canvi, les parts mecàniques del cor, com l'aorta o les vàlvules, serien estructures més senzilles d'imprimir. "Aquestes les podríem veure també en un futur no gaire llunyà" (Tauron, 2022).

Pel que fa al disseny 3D, en el sector de la cardiologia és utilitzat sobretot per a la reconstrucció i la planificació d'intervencions de difícil execució. En procediments molt complicats, permet a l'equip quirúrgic prendre mesures i tenir una perspectiva més clara de la situació a què s'enfronten. De fet, en el cas d'en Pep es van imprimir models 3D de la paret toràcica i de totes les estructures cardíaques (aurícules, ventricles, grans vasos i tota la circulació pulmonar) per planificar el trasplantament. D'altra banda, també s'utilitza en la formació, per entrenar els residents i ensenyar als estudiants.

¹⁸ La saturació normal d'oxigen en sang és d'entre el 99 i el 100%.

¹⁹ Mundialment, es calcula que uns 2 milions de persones cada any poden necessitar un trasplantament i se'n fan uns 140.000. És a dir, la possibilitat d'aconseguir un trasplantament no supera el 4-5%. A Espanya, qualsevol persona que necessita un òrgan té, estadísticament, un 94-95% de probabilitats d'aconseguir-lo.



Figura 59. Fotografia del model 3D imprès per planificar el trasplantament d'en Pep. (Imatge cedida per l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).

7.2 Cas clínic 2. Cirurgia de recanvi de vàlvula aòrtica

Davant la impossibilitat de veure un trasplantament cardíac, un procediment massa extens i complicat, es va documentar una intervenció més senzilla: una cirurgia de **recanvi de vàlvula aòrtica**.

Juntament amb Laura Corominas, resident d'últim any, el Dr. Tauron va facilitar l'estudi d'un segon cas clínic, un pacient que s'anomenarà Albert. L'Albert era un home de 58 anys que presentava una **vàlvula aòrtica bicúspide**, és a dir, una vàlvula aòrtica que en lloc de tenir tres valves en tenia dues.

Aquesta cardiopatia valvular és congènita; el pacient va tenir des del moment del naixement un seguiment per part del servei de cardiologia, el qual, valorant la gravetat dels símptomes i la seva progressió, va decidir el moment de l'operació.

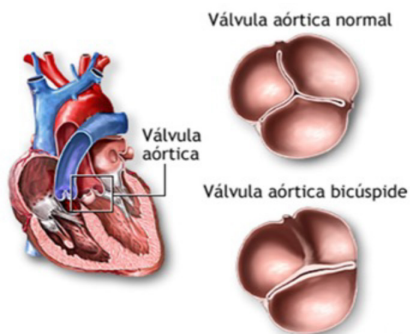


Figura 60. Il·lustració que mostra la diferència entre una vàlvula aòrtica sana i una vàlvula aòrtica bicúspide. (Recuperada de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007325.htm>).

Una vàlvula aòrtica bicúspide pot causar diversos problemes cardíacs, entre els quals destaquen l'**estrenyiment de la vàlvula aòrtica** (estenosi valvular aòrtica), que consisteix en la impossibilitat de la vàlvula d'obrir-se completament i, per tant, en la reducció o bloqueig del flux sanguini a la resta del cos; el **flux invers de la sang** (regurgitació valvular aòrtica), el procés contrari a l'anterior, en el qual la vàlvula aòrtica bicúspide no tanca bé i provoca el flux sanguini en sentit invers; i la presència d'una **aorta engrandida** (aortopatia), que augmenta el risc d'un esquinçament en el revestiment de l'aorta (dissecció aòrtica).

L'Albert presentava dos d'aquests problemes cardíacs, detectats en les proves prèvies a l'operació (una ecografia del cor, una coronariografia²⁰ i un TAC): l'estenosi valvular aòrtica (en el seu cas, causada per una **calcificació** de les valves) i la dilatació aòrtica.



Figura 61. Fotografia d'una ecografia cardíaca tridimensional que mostra la vàlvula bicúspide del pacient. (Imatge d'elaboració pròpia)

Normalment, les vàlvules tendeixen a calcificar-se amb el pas del temps; una vàlvula amb predisposició a la calcificació és comuna en pacients de 80 anys, però no en un de 58. Aquesta acumulació de calci impossibilita el funcionament correcte de les valves, i això altera el flux sanguini, fent que sigui molt més turbulent que en els pacients sans, i provoca la dilatació de l'artèria aorta.

Per aquest motiu, la cirurgia de recanvi de vàlvula era necessària. El procediment de l'operació era relativament senzill. Abans de començar, es va fer una **ecografia cardíaca** per observar la situació de la vàlvula calcificada i el flux sanguini (figura 61).

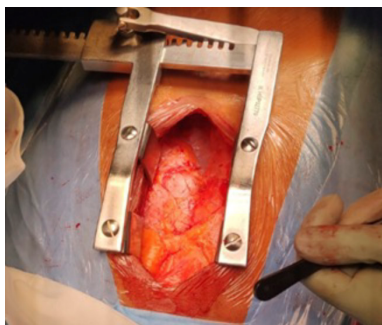


Figura 62. Fotografies que mostren una esternotomia medial. (Imatges d'elaboració pròpia)

Mitjançant una **esternotomia medial** i una incisió en el sac pericàrdic es va accedir al cor del pacient, que, amb una sèrie de punts, es va començar a preparar per a la col·locació de les cànules de la màquina de circulació extracorpòria. Es va posar una cànula a l'aurícula dreta, que recollia la sang i la portava a la màquina de circulació extracorpòria, on s'oxigenava; i una altra cànula retornava aquesta sang a l'aorta, que la dirigia cap a la resta del cos.

²⁰ Una **coronariografia** és una exploració per raigs X durant la qual s'observen les artèries coronàries i la forma en què flueix la sang a través seu, per assegurar que no presentin lesions.

A més, a l'aorta es va col·locar una segona cànula, més petita que l'anterior, a través de la qual es va injectar un líquid fred, ric en potassi, que arriba a les coronàries i atura el cor²¹ (procés anomenat **cardioplègia**). Això es fa per minimitzar la necessitat d'oxigen del teixit miocardiàc, ja que, en pinçar l'aorta posteriorment, el cor queda sense irrigació pròpia (la sang no arriba a les coronàries).

Per aquest motiu, durant l'operació, un cop pinçada l'aorta, cada 15 minuts s'ha de subministrar **sang oxigenada** mitjançant unes altres cànules.

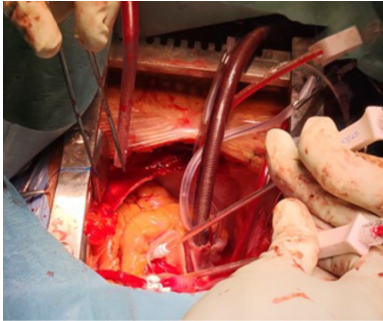


Figura 63. Fotografia que mostra la col·locació de les cànules en la sortida de les artèries coronàries, a l'aorta, per subministrar sang oxigenada al teixit cardíac. (Imatge d'elaboració pròpia)

En el moment en què el cor es va aturar, l'equip quirúrgic va fer una incisió a l'aorta per accedir a la vàlvula calcificada, que es va extreure completament. Aquesta va ser la part més complicada del procediment, ja que l'excés de calci dificultava el tall dels teixits. Posteriorment, es van col·locar diversos punts al voltant de l'anell valvular per poder implantar la **vàlvula protètica**.

Tanmateix, abans de col·locar la nova vàlvula es van haver de prendre mides per determinar les dimensions de la pròtesi necessària. Es van introduir cilindres de diverses mides (21, 23, 25 i 27 mm de diàmetre) per saber quin s'adaptava millor a l'espai disponible. En aquest cas, la vàlvula protètica escollida va ser la de 23 mm. Així, finalment, els punts es van passar també per la vora de la nova vàlvula i aquesta es va col·locar al lloc que uns minuts abans ocupava la vàlvula bicúspide.

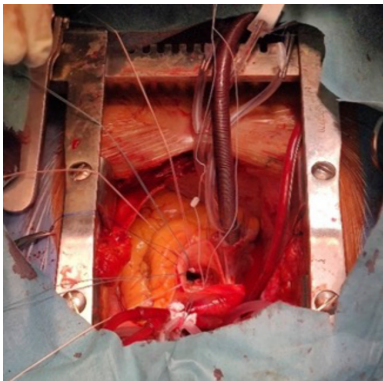


Figura 64. Fotografia que mostra la col·locació de punts a l'anell valvular. (Imatge d'elaboració pròpia)

²¹ L'augment del nivell de potassi al medi extracel·lular elimina la diferència de potencial dins i fora de la membrana, cosa que impossibilita la generació d'un potencial d'acció i, per tant, d'una contracció cardíaca. D'altra banda, la hipotèrmia redueix el consum miocardiàc d'oxigen.

Posteriorment, es va tancar la incisió de l'aorta i es va treure el clamp²² de l'artèria. En rebre sang de nou, el cor, lentament, va tornar a bategar; les cànules de la màquina de circulació extracorpòria no es van treure fins que el cor no va recuperar una freqüència normal. Després d'assegurar-se que tot funcionava amb normalitat i que no hi havia un sagnat intern excessiu, es va tancar la incisió del pericardi i el tòrax (el pericardi només utilitzant sutures comunes, mentre que el tòrax va requerir unes fines barres metàl·liques), tot deixant tres cànules per facilitar la sortida del sagnat en cas d'una hemorràgia interna. Finalment, la pell es va suturar també, per capes.

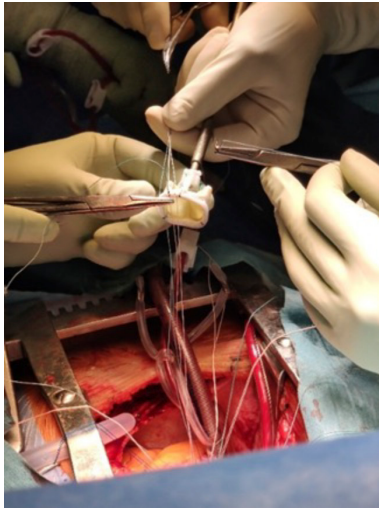


Figura 65. Fotografia que mostra la col·locació de sutures en la vàlvula protètica per a la seva posterior implantació. (imatge d'elaboració pròpia)

La vàlvula emprada en l'operació era una **pròtesi biològica** fabricada a partir de pericardi de vaca i tractada químicament (amb diverses substàncies, entre les quals destaca el glutaraldehid) per eliminar els **antígens d'histocompatibilitat**. D'aquesta manera s'elimina la possibilitat que el cos rebutgi la vàlvula, cosa que succeiria trasplantant un òrgan. I és que els òrgans vius no es poden tractar amb substàncies com el glutaraldehid, ja que són tòxiques per a les cèl·lules vives.

D'altra banda, aquestes vàlvules protètiques es fabriquen i es comercialitzen només en unes mides determinades i al quiròfan es tria quina és la que s'adapta millor al pacient, encara que mai no encaixa completament. Si fos possible bioimprimir-les, es prendrien mesures al quiròfan i es personalitzaria la vàlvula al moment.

22 Un **clamp** és un dispositiu utilitzat en cirurgia per comprimir. Es tracta d'unes pinces de branques llargues que permeten interrompre el flux de sang en els vasos sanguinis o comprimir una part d'una víscera sense que s'alterin les parets afectades.

8 VALORACIONS SOBRE L'ACTUALITAT DE LA BIOIMPRESSIÓ 3D

Amb l'objectiu de donar resposta a la principal pregunta que planteja aquest treball de recerca (“a curt termini, la bioimpressió 3D d'un cor és una alternativa viable a l'ús de cors de donants en trasplantaments?”), es va entrevistar dos professionals de l'àmbit de la bioimpressió i la medicina regenerativa: Steven Morris, CEO de Biolife4D, la primera empresa nord-americana a bioimprimir un cor humà a escala reduïda, i Elisabeth Engel, investigadora de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) al càrrec de diversos projectes centrats en la regeneració cardíaca, entre d'altres. La transcripció completa de les dues entrevistes es troba als annexos XIV i XV.

8.1 Valoració de Steven Morris (biolife4d)

El 7 de setembre del 2022 es va fer una entrevista per videoconferència a Steven Morris²³.

Biolife4D és una empresa dels Estats Units enfocada a la bioimpressió de cors artificials viables per als trasplantaments. Tanmateix, Morris afirma que aquesta era una fita que quedava encara massa llunyana en el moment de fundar l'empresa, per la qual cosa va decidir plantejar un pas intermedi: la fabricació d'un cor d'igual estructura i funció que un d'humà però a **escala reduïda** (de la mida del cor d'un conill). Així, el 2019, Biolife4D va aconseguir demostrar la seva capacitat per bioimprimir un cor d'aquestes dimensions, però, segons Morris, no serà fins a finals del 2023, aproximadament, que aquest cor podrà sortir al mercat. I és que, tot i que l'objectiu principal és la fabricació d'un òrgan apte per al seu trasplantament per tal de millorar la qualitat i l'esperança de vida de molts dels pacients trasplantats, també hi ha una motivació comercial. Per cada medicament que surt al mercat, n'hi ha molts d'altres que, tot i haver passat l'experimentació en animals, es queden enrere i no són aprovats. És a dir, el model actual de control de medicaments, a més dels problemes ètics que suposa, no és gaire precís. La fabricació d'un cor que es comportés com un d'humà, encara que fos de mida reduïda, podria facilitar molt els estudis de **cardiotoxicitat** a les empreses farmacèutiques.

Actualment, una de les principals complicacions a l'hora de bioimprimir un cor és la **vascularització**. Aquesta és necessària en tots els òrgans, però es complica en augmentar les dimensions de l'estructura tridimensional. A més, aquest grau de complexitat requereix molta precisió per part de la bioimpresora, un nivell d'exactitud al qual aquestes tecnologies encara no arriben.

Una segona dificultat a l'hora de dur a terme la bioimpressió de l'òrgan és mantenir les diverses capes

²³ **Steven Morris**. Fundador, CEO i membre del consell de l'empresa Biolife4D i president de Creative Manufacturing Consulting Solutions, amb més de vint anys d'experiència en la indústria de maquinària de precisió i fabricació, incloent-hi quinze anys com a president d'Inland Midwest Corporation (IMC).

al lloc que els pertoca i impedir que es moguin. En la impressió 3D convencional, les cares de les diverses capes successives es fonen de manera que la part de dalt de la primera capa queda fixada a la part de sota de la segona, i així successivament. Tanmateix, aquesta tècnica no es pot aplicar a la bioimpressió, ja que danyaria greument les cèl·lules. D'aquí la importància del **suport bath o sacrificial scaffolding**, un medi gelatinós que manté les diverses capes en el lloc adequat fins que es produeix la maduració del teixit, fet que resulta una solució per a aquesta segona problemàtica. Hi ha diverses marques i empreses dedicades a la fabricació d'aquest material; en els seus laboratoris destaca l'ús de FRESH. No obstant això, davant de totes aquestes complicacions, Morris no creu que les **màquines** puguin oferir una alternativa a la bioimpressió.

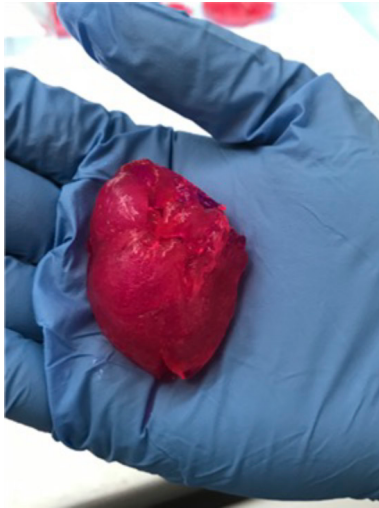


Figura 65. Fotografia que mostra la col·locació de sutures en la vàlvula protètica per a la seva posterior implantació. (Imatge d'elaboració pròpia)

D'altra banda, encara que la part més complicada del procediment des del punt de vista teòric és la bioimpressió, aquesta és la més ràpida de dur a terme a la pràctica. Per contra, la part que implica més temps es obtenir les cèl·lules especialitzades necessàries per construir l'òrgan. Per obtenir les iPS, seria necessària una mostra de sang que, un cop rebuda per l'equip, trigaria dues o tres setmanes a processar-se per a aquesta nova funció. Els glòbuls blancs del pacient se separarien de la resta de cèl·lules i se sotmetrien a una sèrie de banys de productes químics per tal de transformar-los en cèl·lules iPS, que es dividirien fins obtenir el volum desitjat. Posteriorment, es tornarien a sotmetre a un procediment similar a l'anterior per aconseguir que es transformessin en les cèl·lules especialitzades del teixit. Mentre aquesta part requereix unes setmanes, la bioimpressió només triga unes poques hores. En total, incloent-hi el període de maduració del teixit al bioreactor, es tracta d'un procés de menys d'un mes.

Ara bé, la bioimpressió d'un cor funcional a mida real podria requerir més temps: prop de cinc anys, segons Morris, tot i que defensa que és molt difícil aproximar una data amb investigacions com aquesta. "We just don't know what we don't know" (Morris, 2022). Només es pot buscar solucions a les problemàtiques a mesura que van sorgint i, per tant, es pot intentar calcular quant de temps es trigarà a trobar una solució, però no hi ha mitjans per predir quins problemes es trobaran a continuació.

8.2 Valoració d'Elisabeth Engel (IBEC)

El 10 d'octubre del 2022 es va entrevistar Elisabeth Engel²⁴, qui va presentar una alternativa a la bioimpressió i una perspectiva una mica més crítica que la de Morris sobre el futur d'aquesta.

L'IBEC és un centre de recerca que abasta gran part dels àmbits de la bioenginyeria, des de la recerca més bàsica fins a les aplicacions mèdiques. Consta d'una gran quantitat d'equips d'investigació biomèdica focalitzats en diversos aspectes: enginyeria de teixits, nanotecnologia, etc. Elisabeth Engel, biòloga i investigadora, dirigeix diversos d'aquests projectes, tres dels quals tenen com a objectiu final trobar una solució definitiva al rebuig i la poca disponibilitat de cors donants. Tanmateix, ara per ara aposten per un mètode diferent a la bioimpressió: la **regeneració *in situ* del teixit cardíac**.

Segons explica Engel, gràcies a una col·laboració prèvia amb l'Hospital de Bellvitge van descobrir que, en contacte amb un biomaterial anomenat **polilàctic**, les glies de les neurones es desdiferenciaven, és a dir, es transformaven en cèl·lules progenitores, de manera que es podien dividir. El polilàctic és un polímer biodegradable que, en degradar-se, dona lloc a àcid làctic, un compost químic que les cèl·lules poden utilitzar com a part del seu metabolisme per obtenir energia. Actualment, treballen en les aplicacions d'aquest concepte en la cardiologia, desenvolupant **pegats** que permetin desencadenar aquesta regeneració.

Un dels problemes associats a l'obtenció d'un cor és que les cèl·lules que el formen són terminals, és a dir, no es divideixen. Si una persona pateix un infart de miocardi, la zona danyada del teixit no es regenera com succeeix en altres òrgans, de manera que el pacient necessita un trasplantament. Què succeiria si poguéssim aconseguir que aquestes cèl·lules de la part afectada del teixit es dividissin? Aquesta és la qüestió que planteja Engel. Un pegat fabricat amb la matriu descel·lularitzada de l'òrgan que contingui fibres de polilàctic, teòricament, podria permetre aquesta regeneració cardíaca *in situ*.

Tanmateix, s'han trobat amb diversos impediments o dificultats a l'hora de portar aquests coneixements a la pràctica. D'una banda, el seu propi desconeixement, ja que el seu projecte va en contra del que diuen molts experts en l'àmbit. De l'altra, les cèl·lules utilitzades durant l'experimentació. Es tracta de cèl·lules de ratolí postnatal, un tipus de cèl·lules no del tot madures que durant els primers set dies tenen la capacitat d'utilitzar el lactat, per la qual cosa són més fàcils de desdiferenciar. Per tant, no es tracta de cèl·lules madures especialitzades de teixit, i això genera dubtes sobre si el tractament és realment efectiu per assolir l'objectiu o només ha funcionat gràcies al tipus de cèl·lula emprat. Finalment, també hi ha un tercer factor que està dificultant el procés: la manca de cardiòlegs disposats a col·laborar. "Sembla mentida que els científics a aquestes alçades siguem reticents a noves idees, però és així", afirma.

Per tots aquests motius, Engel veu molt llunyana l'aplicació clínica de la regeneració cardíaca. Considera que encara en són moltes, les coses que es desconeixen, i que hi ha aspectes, com ara el funcionament del sistema immunitari, en els quals cal aprofundir. També té una visió més aviat crítica de la bioimpressió 3D d'òrgans complexos, un procés que considera molt complicat i difícil d'assolir a la pràctica. És més, Engel defensa que no es pot considerar que s'hagi bioimprès encara cap teixit, ja que els resultats que s'han obtingut no presenten totes les característiques de l'estructura determinada. Es pot considerar que s'hagi imprès pell, si aquesta no presenta ni pèls ni glàndules sudorípares?

Així mateix, explica que és difícil establir dates aproximades en aquests àmbits, ja que la situació pot canviar molt ràpidament gràcies a descobriments o avenços sobtats. D'altra banda, sí que veu més

²⁴ **Elisabeth Engel** López. Investigadora principal del Grup de Biomaterials per Teràpies Regeneratives de l'IBEC i catedràtica del Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica de la Universitat Politècnica de Catalunya.

immediata la bioimpressió d'òrgans o teixits com a sistema per fer proves de medicaments.

Lligat a l'anterior, Engel comenta que un dels grans inconvenients del món de la recerca a Catalunya, i a Espanya, en general, és la falta de finançament. L'educació és molt bona, però falten recursos. A aquest fet s'ha d'afegir la pèrdua de talent que actualment es pateix, ja que molts investigadors acaben marxant a l'estranger per trobar feina. Per aquest motiu, és complicat comparar els avenços d'aquí amb els dels Estats Units o la Xina, on cada any s'inverteixen quantitats estratosfèriques en investigació científica. Tot i això, a qualsevol llista de centres d'investigació punters, sempre es troba algun d'espanyol o català. "Es podria dir que som un model a patentar, amb molt pocs recursos aconseguim fer molta cosa" (Engel, 2022).

9 CONCLUSIÓ

La bioimpressió tridimensional de teixits i òrgans és un camp de la medicina regenerativa i la biotecnologia que avança ràpidament, fet que obre la porta al món de la medicina personalitzada.

Actualment, l'ús clínic de pròtesis bioimpreses ja ha arribat a alguns hospitals. No obstant això, la creació d'òrgans complexos encara no ha sortit dels laboratoris.

En aquest treball de recerca s'han recollit tres punts de vista ben diferents d'especialistes en l'àmbit: una visió des de dins de l'hospital i dues perspectives des del sector de la investigació (una de centrada en la bioimpressió i una altra en la regeneració). D'aquesta manera, s'ha pogut concloure que el cor és una estructura molt complexa; la seva vascularització i innervació, afegida a la funció mecànica, fan del cor un òrgan difícil de bioimprimir, i per això, a dia d'avui, un futur en què la bioimpressió 3D substitueixi l'ús de cors de donants en els trasplantaments no sembla immediat.

L'alternativa, un pegat que fomenta la regeneració del teixit cardíac *in situ*, sense necessitat de trasplantar l'òrgan, ja està en desenvolupament. Tanmateix, el pronòstic de futur de totes dues opcions és totalment incert, ja que és molt difícil determinar una data concreta en investigacions com aquesta; tant podria tractar-se de cinc anys com de cinquanta, són moltes les coses que encara es desconeixen.

Altrament, la creació d'òrgans artificials planteja una sèrie de preguntes ètiques. La medicina personalitzada requereix unes tècniques i materials costosos, per la qual cosa seria fàcil que es creés una diferència entre aquells qui s'ho podrien permetre i els que no. Com es garantiria l'accés igualitari a aquest tractament? Contribuiria a la augmentar la bretxa entre rics i pobres? Un cop es trobi la solució a les problemàtiques explicades, moltes empreses podrien ser capaces de fabricar òrgans. Com s'evitaria que es fes negoci amb aquest tractament? Qui controlaria la capacitat de produir òrgans? Com se'n garantiria la qualitat? La regulació, el control i el seguiment són essencials en aquest tractament, i, per tant, seria necessària la creació d'una organització reguladora. D'altra banda, cal no oblidar que es parla de la replicació d'òrgans utilitzant les cèl·lules del mateix pacient. La bioimpressió es podria utilitzar per a la millora de qualitats humanes i augmentar el nostre rendiment, la força, la velocitat o la resistència (eugenèsia²⁵). Per exemple, es podrien fabricar ossos millorats, més forts i flexibles, o bé es podria augmentar el rendiment muscular fent que els músculs fossin més resistents i menys propensos a fatigar-se. La capacitat pulmonar també podria millorar-se reemplaçant l'òrgan amb un pulmó artificial que pogués augmentar l'eficiència de l'oxigen en la sang. Les opcions són moltes. El que està clar és la pregunta que generen: fins on estem disposats a arribar?

25 L'eugenèsia és l'estudi i aplicació de les lleis biològiques de l'herència per al perfeccionament de l'espècie humana.

I. LLIBRES

Anatomia i fisiologia del cor

Enciclopèdia de medicina i salut (1990), vol. 3, “aparell cardiovascular”, “sang”.

Guyton, A. i Hall, J. E. (2016), *Tratado de fisiología médica* (13a edició), Elsevier.

Raff, H. i Levitzky, M. (2013), *Fisiología médica: un enfoque por aparatos y sistemas*, McGraw-Hill.

Trasplantament cardíac

Pérez, J. C. i Cuevas, J. (2015), *Hematología: la sangre y sus enfermedades* (4a edició), McGraw-Hill.

Medicina regenerativa i bioimpressió

Ozbolat, I. T. (2017), *3D Bioprinting: Fundamentals, Principles and Applications*, Elsevier.

Edgar, L., Pu, T., Porter, B., Aziz, J. M., La Pointe, C., Asthana, A. i Orlando, G. (2020), *Regenerative Medicine, Organ Bioengineering and Transplantation*, volum 107, número 7, Wiley-Blackwell.

II. ARTICLES CIENTÍFICS I INFORMES

Trasplantament cardíac

Organització Catalana de Trasplantaments, Generalitat de Catalunya (2021), *Registre de trasplantament cardíac de Catalunya. Informe estadístic 1984-2020*.

Medicina regenerativa i bioimpressió

Yang-Lee, I., Salas-Sánchez, F., Pomares-Wauters, G., Ramos-Gamboa, M. F., Godfrey-Lewis, M. i Mora-Román, J. J. (2018), *Bioimpresión de órganos y tejidos en tercera dimensión: técnicas, aplicaciones y limitaciones*, *Tecnología en Marcha* [online], vol. 31, nº 3, pp. 41-51.

Li, J., Chen, M., Fan, X. i Zhou, H. (2016), *Recent Advances in Bioprinting Techniques: Approaches, Applications and Future Prospects*, *Journal of Translational Medicine*, vol. 1.

Jorcano, J. L., Engel, E., Meana, A., Pérez, R., Velasco, D., Arenas, J., Carracedo, A. i Lapunzina, P. (2019), *Informes Anticipando: bioimpresión en la medicina del futuro*. Fundación Instituto Roche.

III. PÀGINES WEB

Anatomia i fisiologia del cor

“Corazón” (s. d.). [Consulta: 13 de juliol del 2022]. <https://www.auladeanatomia.com/es/sistemas/376/coracao>

“Ciclo cardíaco” (2022). [Consulta: 13 de juliol del 2022]. https://es.wikipedia.org/wiki/Ciclo_card%C3%ADaco#Fases_del_ciclo_card%C3%ADaco

“Fisiología del corazón” (s. d.). [Consulta: 13 de juliol del 2022]. <https://www.sdpt.net/par/fisiocorazon.htm>

“Circulación pulmonar y circulación sistémica: Las vías y la función del flujo sanguíneo” (s. d.). [Consulta: 14 de juliol del 2022]. <https://www.visiblebody.com/es/learn/circulatory/circulatory-pulmonary-systemic-circulation>

Megías, M., Molist, P., Pombal, M. A. (2022), *Atlas de histología vegetal y animal*. [Consulta: 18 de juliol del 2022]. <https://mmegias.webs.uvigo.es>

Santamarta, Jaime (s. d.), “Contracción muscular”. [Consulta: 24 de juliol del 2022]. <https://paradigmia.com/curso/locomotor/modulos/generalidades-de-los-musculos/temas/contraccion-muscular/>

“Potencial de acción cardíaco” (2022). [Consulta: 24 de juliol del 2022]. https://es.wikipedia.org/wiki/Potencial_de_acci%C3%B3n_card%C3%ADaco#Automatismo_card%C3%ADaco%20

Universidad de Cantabria (2017), *Mecánica cardíaca: el ciclo cardíaco*. [Consulta: 26 de juliol del 2022]. <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=507>

Trasplantament cardíac

Generalitat de Catalunya (2011), “El trasplantament cardíac”. [Consulta: 15 de juliol del 2022]. https://trasplantaments.gencat.cat/ca/trasplantament/trasplantament_d_organs/trasplantament_de/cor/el_trasplantament/

Generalitat de Catalunya (2016), “El 1984 es fa el primer trasplantament de cor a Espanya a Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Fins ara se n’han fet 1.306 a Catalunya”. [Consulta: 7 d’agost del 2022]. <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/2016-11-08>

Ripoll, Tomás (s. d.), “Cardiopatías familiares y genética”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatias-familiares-y-genetica.html>

Pérez Porto, Julián i Merino, María (2018), “Congestión”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://definicion.de/congestion/>

“Insuficiencia cardíaca congestiva” (s. d.). [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://www.childrensmn.org/educationmaterials/childrensmn/article/17469/insuficiencia-cardiaca-congestiva/>

Sabaté, Manel i Farrero, Marta (2018), “Què es la cardiopatia isquèmica, infart o angina de pit?”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://www.clinicbarcelona.org/ca/asistencia/malalties/cardiopatia-isquemica>

“Cardiopatía isquémica” (s. d.). [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/cardiopatia-isquemica>

Pérez, Pablo Jorge (s. d.), “Cardiopatía isquémica”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatia-isquemica.html>

Ruiz Salmerón, Rafael José (s. d.), “Enfermedades valvulares”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/enfermedades-valvulares>

“Enfermedades de las válvulas del corazón” (s. d.). [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://medlineplus.gov/spanish/heartvalvediseases.html>

“Prolapso de la válvula mitral” (s. d.). [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000180.htm>

Armstrong, Guy P. (2022), “Prolapso de la válvula mitral”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/valvulopat%C3%ADas/prolapso-de-la-v%C3%A1lvula-%20mitral>

“Tipos de cardiopatía congénita” (s. d.). [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatias-congenitas/tipos-de-cardiopatias-congenitas.html>

Valle Muñoz, Alfonso (s. d.), “Cardiopatías congénitas”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatias-congenitas.html>

“¿Por qué es importante conocer el grupo sanguíneo?” (2021). [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://www.melio.es/blog/por-que-es-importante-conocer-el-grupo-sanguineo>

“When It Comes to Heart Transplants, Size May Matter Most” (2022). [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://consumer.healthday.com/cardiovascular-health-information-20/misc-stroke-related-heart-news-360/when-it-comes-to-heart-transplants-size-may-matter-most-683635.html>

Álvarez, Reyes (s. d.), “Cardiopatías familiares y genética”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. <https://cardiopatiascongenitas.net/cardiopatias-familiares-y-genetica/>

González Rocafort, Álvaro (s. d.), “Trasplante cardiaco”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. https://cardiopatiascongenitas.net/cardiopatias-familiares-y-genetica/transplante/tecnica_y_resultados/

Generalitat de Catalunya (2020), “Les llistes d’espera”. [Consulta: 8 d’agost del 2022]. https://trasplantaments.gencat.cat/ca/trasplantament/trasplantament_d_organs/les_llistes_d_espera/

British Society for Immunology (s. d.), “Transplant Immunology”. [Consulta: 9 d’agost del 2022]. <https://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/transplant-immunology>

“Complejo mayor de histocompatibilidad” (2021). [Consulta: 9 d’agost del 2022]. https://es.wikipedia.org/wiki/Complejo_mayor_de_histocompatibilidad

“Histocompatibility: Piecing Together the Immunotherapy Puzzle” (2019). [Consulta: 9 d’agost del 2022]. <https://promocell.com/cells-in-action/histocompatibility-piecing-together-the-immunotherapy-puzzle/>

Generalitat de Catalunya (2020), “Reaccions de rebuig”. [Consulta: 9 d’agost del 2022]. https://trasplantaments.gencat.cat/ca/trasplantament/trasplantament_d_organs/reaccions_de_rebuig

“Ciclosporina” (2022). [Consulta: 9 d’agost del 2022]. <https://ca.wikipedia.org/wiki/Ciclosporina>

Alonso, Cristina (2020), “Cómo funcionan los inmunosupresores”. [Consulta: 9 d’agost del 2022]. https://www.mundodeportivo.com/uncomo/salud/articulo/como-funcionan-los-inmunosupresores-24992.html#anchor_1%20

Medicina regenerativa i bioimpressió

Asociación de Estudiantes de Medicina para Proyectos e Intercambios Ecuador (2017), “La medicina regenerativa: la cura del futuro”. [Consulta: 15 d’agost del 2022]. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/ciencia/la-medicina-regenerativa-la-cura-del-futuro-alzheimer-parkinson-cancer>

Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (s. d.), “Regenerative medicine”. [Consulta: 15 d’agost del 2022]. <https://www.aabb.org/news-resources/resources/cellular-therapies/facts-about-cellular-therapies/regenerative-medicine>

“Células madre pluripotentes inducidas” (s. d.). [Consulta: 15 d’agost del 2022]. https://www.geosalud.com/celulas_madre/pluripotenciales_inducidas.html

Engel, Elisabet i Jiménez, Pilar (2017), “La importància de la recerca en enginyeria de teixits”. [Consulta: 15 d’agost del 2022]. <https://blog.caixaresearch.org/ca/la-importancia-de-la-recerca-en-enginyeria-de-teixits/>

Pires, Ricardo (2018), “What Exactly is Bioink? – Simply Explained”. [Consulta: 16 d’agost del 2022]. <https://all3dp.com/2/for-ricardo-what-is-bioink-simply-explained/>

“Cèl·lula mare embrionària” (2022). [Consulta: 16 d’agost del 2022]. https://ca.wikipedia.org/wiki/C%C3%A8l%C2%B7lula_mare_embri%C3%A0ria

Adeva, Roberto (2022), “Todo lo que debes saber sobre la impresión 3D y sus utilidades”. [Consulta: 17 d’agost del 2022]. <https://www.adslzone.net/reportajes/tecnologia/impresion-3d/#554745-que-es-la-impresion-3d>

“El proceso de impresión 3D” (2015). [Consulta: 17 d’agost del 2022]. <https://www.whatsnews.com/2015/02/18/el-proceso-de-impresion-3d/>

Integral Innovation Experts (2019), “¿Qué es un software CAD y para qué sirve?” [Consulta: 17 d’agost del 2022]. <https://integralplm.com/blog/2019/08/20/que-es-cad/>

“What Is an STL File? – The STL Format Simply Explained” (2021). [Consulta: 17 d’agost del 2022]. <https://all3dp.com/1/stl-file-format-3d-printing/>

American Institute of Physics (2021), “FRESH 3D-printing platform paves way for tissues, organs”. [Consulta: 17 d’agost del 2022]. <https://www.eurekalert.org/news-releases/647067>

Climent, María (2019) “¿Tejido humano impreso en 3D? Sí, con este biorreactor español”. [Consulta: 17 d’agost del 2022]. https://www.elespanol.com/invertia/disruptores-innovadores/innovadores/20191204/tejido-humano-impreso-biorreactor-espanol/449206770_0.html

IV. VÍDEOS

Anatomia i fisiologia cardíaca

Moya, C. (11-11-2020), “Electrofisiología cardíaca”. https://www.youtube.com/watch?v=7nSe_9oEu_s

Moya, C. (15-11-2020). “Potencial de acción cardíaco | Fisiología cardíaca”. <https://www.youtube.com/watch?v=B8NMMekL2po&list=PLYVy5iVqMaZAsn7wqJlmvJsJmnv2JN42t&index=5>

Medicina regenerativa i bioimpressió

Jones, T. (17-10-2019). "How to 3D Print Human Tissue". https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=uHbn7wLN_3k

V. NOTÍCIES

Medicina regenerativa i bioimpressió

"¿Qué es la bioimpresión y qué utilidad tiene?" (s. d.). [Consulta: 9 d'agost de 2022]. <https://www.aecoc.es/innovation-hub-noticias/que-es-la-bioimpresion-y-que-utilidad-tiene/>

"Desarrollan un nuevo método de reprogramación celular más seguro y rápido" (2012). [Consulta: 18 d'agost de 2022]. <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Desarrollan-un-nuevo-metodo-de-re-programacion-celular-mas-seguro-y-rapido>

"Simplifican el proceso para generar células madre a partir de células adultas humanas" (2013). [Consulta: 18 d'agost de 2022]. <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Simplifican-el-proceso-para-generar-celulas-madre-a-partir-de-celulas-adultas-humanas>

ANNEX I. DISSECCIÓ DEL COR D'UN PORC

Per tal de complementar i documentar amb imatges pròpies la part teòrica d'aquest treball, concretament l'apartat d'anatomia cardíaca, s'ha realitzat la dissecció d'un cor de porc. En aquest informe s'explica el procediment seguit.

1. Orientar el cor identificant-ne la cara dorsal i la cara ventral. La cara plana és la dorsal i la còncaua és la ventral. A més, en aquesta última s'observa l'artèria coronària, que delimita el ventricle esquerre.

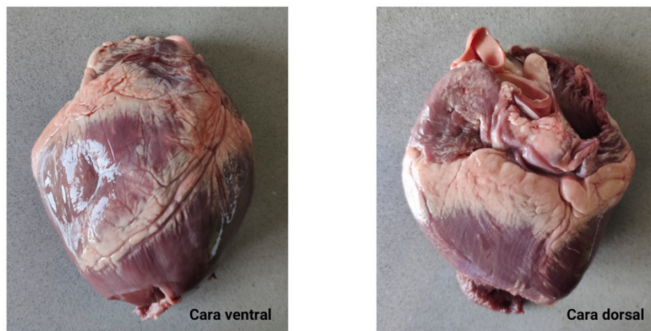


Figura 67. Fotografies d'un cor de porc on es mostren les cares ventral i dorsal. (Imatge d'elaboració pròpia)

2. Localitzar exteriorment els ventricles i les orelles de les aurícules.

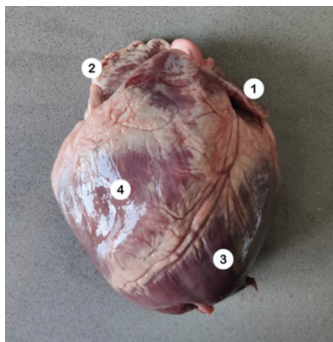


Figura 68. Fotografia d'un cor de porc on es pot observar l'exterior de les cavitats cardíques. (Imatge d'elaboració pròpia)

3. Identificar exteriorment els grans vasos, és a dir l'artèria aorta, les artèries pulmonars, les venes caves i les venes pulmonars.

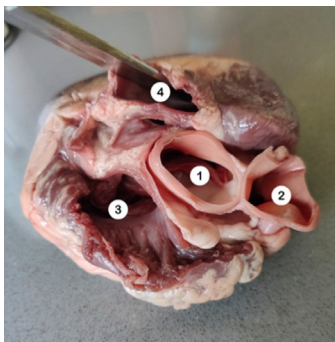


Figura 69. Fotografia d'un cor de porc on es poden observar els grans vasos. (Imatge d'elaboració pròpia)

A la figura 69 s'observa la diferència en el gruix de les parets de les artèries i les venes: és més gran a les artèries a causa de les grans pressions a què estan sotmeses. D'aquesta manera, els vasos que millor s'aprecien a la fotografia són precisament l'artèria aorta i el trunc arterial pulmonar. D'altra banda, les quatre venes pulmonars i les dues venes caves es mostren fusionades en dos únics vasos, ja que aquestes sovint es fan malbé durant l'extirpació del cor de l'animal.

4. Observar la comunicació de les quatre cavitats cardíques amb l'ajut d'una vareta de vidre. D'una banda, s'introdueix per l'artèria pulmonar i s'observa com aquesta connecta amb el ventricle dret. De l'altra, s'insereix per l'aorta, que va a parar al ventricle esquerre. Posteriorment, es repeteix el procediment amb les venes caves i les venes pulmonars, que es comuniquen amb l'aurícula dreta i l'aurícula esquerra, respectivament.
5. Comprovar aquesta comunicació entre cambres introduint aigua amb un flascó rentador. Quan s'introdueix per les venes caves, s'observa que surt per l'artèria pulmonar; en canvi, quan s'introdueix per les venes pulmonars, surt per l'aorta.
6. Mitjançant unes tisores, separar l'artèria aorta de la pulmonar, ja que a vegades presenten teixits fins que les uneixen. Posteriorment, obrir el cor seguint l'artèria coronària, fent que quedi a la vista l'interior del ventricle esquerre.

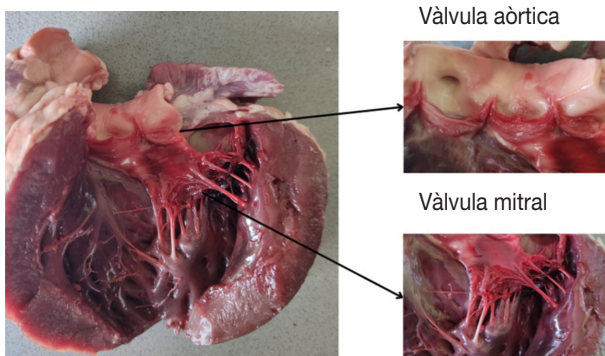
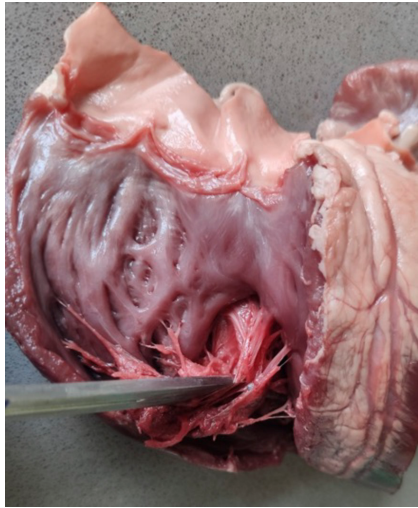


Figura 70. Fotografia de l'interior del ventricle esquerre d'un cor de porc, on s'observen les vàlvules aòrtica i mitral. (Imatge d'elaboració pròpia)

7. Obrir el cor tallant paral·lelament l'altre costat de la coronària, de manera que s'observi l'interior del ventricle dret.



Vàlvula pulmonar



Vàlvula tricúspide



Figura 71. Fotografia de l'interior del ventricle dret d'un cor de porc, on s'observen les vàlvules pulmonar i tricúspide. (Imatge d'elaboració pròpia)

8. Observar la diferència entre el gruix del miocardi de la paret dels ventricles dret i esquerre.

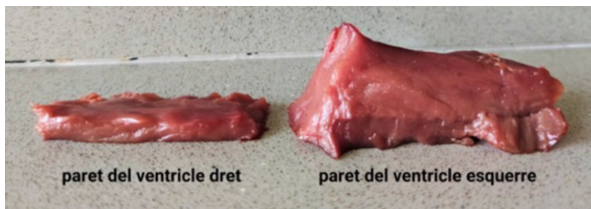
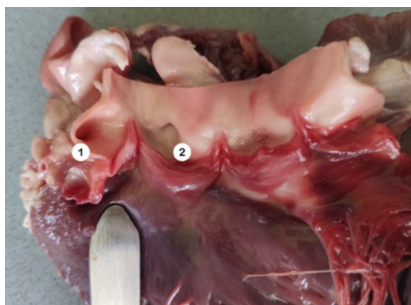


Figura 72. Fotografia comparativa del gruix de la paret dels dos ventricles. (Imatge d'elaboració pròpia)

9. Veure com la sang arriba als teixits cardíacs a través de dos vasos que emergeixen de l'aorta: l'artèria coronària dreta i l'artèria coronària esquerra. Observar la sortida d'aquestes dues coronàries.



1. Artèria coronària dreta
2. Artèria coronària esquerra

Figura 73. Fotografia de la vàlvula aòrtica oberta en un cor de porc que mostra les sortides de les artèries coronàries dreta i esquerra. (Imatge d'elaboració pròpia)

ANNEX II. SISTEMA DE CONDUCCIÓ ELÈCTRICA

El sistema de conducció es compon de diversos nòduls i feixos de fibres miocàrdiaques especialitzats, encarregats de produir, transmetre i distribuir els impulsos elèctrics a les masses miocàrdiaques auriculars i ventriculars.

Bàsicament, comprèn el nòdul sinusal, els tractes internodals, el nòdul auriculoventricular, el feix de His, les branques dreta i esquerra d'aquest i la xarxa de Purkinje.

El **nòdul sinusal**, també conegut com a **nòdul sinoauricular** o *nòdul de Keith i Flack*, consta d'un grup ben delimitat de fibres musculars especialitzades que es localitzen a la paret superior de l'aurícula dreta, al costat de la desembocadura de la vena cava superior. D'aquest nòdul surten tres feixos de fibres especialitzades, els **tractes internodals anterior, mitjà i posterior**, que travessen el miocardi auricular per diferents trajectes i tornen a coincidir en el **nòdul auriculoventricular**. Aquest nòdul, també anomenat *nòdul d'Aschoff i Tawara*, es troba a la base de l'aurícula dreta, proper a l'anell fibrós que voreja l'orifici tricúspide i l'envà interventricular. De l'extrem inferior d'aquest nòdul surt un altre fascicle de fibres especialitzades, el **feix de His**, que es dirigeix cap a l'envà interventricular. En travessar-lo, el feix de His es divideix en dues branques, la **branca dreta** i la **branca esquerra**. Les fibres del feix de His corren al llarg de l'envà interventricular, properes a les seves superfícies dreta i esquerra, respectivament, i finalment se subdivideixen en múltiples branques que abracen les parets internes d'ambdós ventricles i que es coneixen amb el nom de **xarxa de Purkinje**.

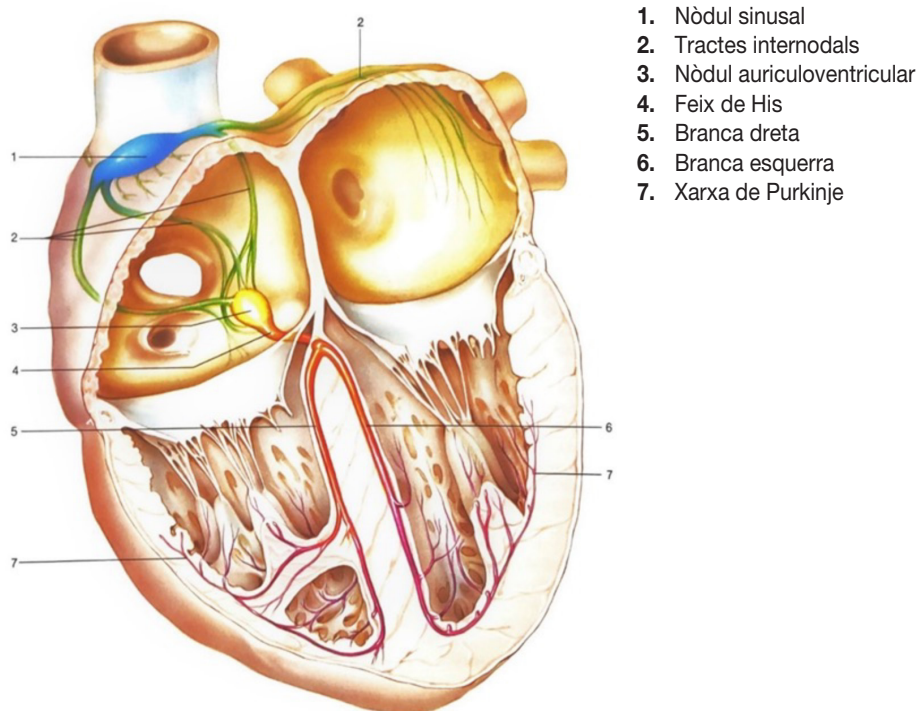


Figura 74. Il·lustració que mostra la distribució de les diverses estructures que componen el sistema de conducció elèctrica del cor. (Enciclopèdia de medicina i salut [1990], vol. 3. Dibuix: Joan Flors).

ANNEX III. ARTÈRIES I VENES CORONÀRIES

El cor té una irrigació sanguínia pròpia, destinada a subministrar oxigen i substàncies nutritives al teixit miocardiàc, que es desenvolupa per mitjà d'una complexa xarxa de vasos sanguinis **coronaris**. La sang arriba als teixits cardíacs a través de dos vasos que emergeixen de l'aorta: l'artèria coronària dreta (1) i l'artèria coronària esquerra (2). La major part de la sang retorna a la circulació per diverses venes, que aboquen el contingut en una gran vena anomenada *si coronari*, que acaba a l'aurícula dreta; uns vasos venosos petits, les venes cardíques anteriors i les venes de Thebesius ingressen directament a l'interior de les cambres cardíques.



Figura 75. Fotografia de la vàlvula aòrtica oberta en un cor de porc que mostra les sortides de les artèries coronàries dreta i esquerra. (Imatge d'elaboració pròpia)

A la figura 76 es poden identificar les diverses artèries i venes coronàries del cor. Les artèries es troben representades amb color vermell, i les venes, amb color blau.

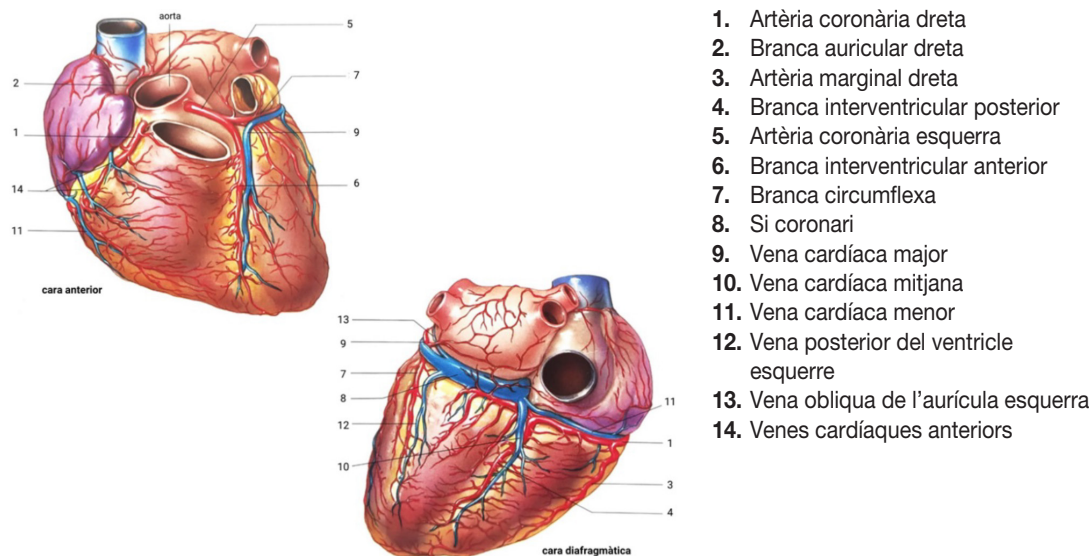


Figura 76. Il·lustracions de les cares anterior i diafragmàtica del cor, que mostren la distribució de les artèries i venes coronàries. (Enciclopèdia de medicina i salut [1990], vol. 3. Dibuix: Joan Flors).

ANNEX IV. CANALS PROTEICS

La membrana de la cèl·lula miocardiàcia té uns porus minúsculs a través dels quals es produeix el pas dels ions des del líquid intracel·lular fins a l'extracel·lular i viceversa. Els porus estan composts per **proteïnes de membranes cel·lulars integrals** que formen tubs a través de la membrana i que estan sempre oberts; aquests són els anomenats **canals proteics**. No obstant això, el diàmetre d'un porus i les seves càrregues elèctriques proporcionen una selectivitat que permet el pas de només unes certes molècules.

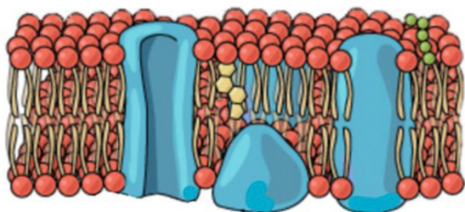


Figura 77. Il·lustració que mostra diversos tipus de proteïnes integrals. (Recuperada de <https://www.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-structure-and-function/plasma-membranes/a/structure-of-the-plasma-membrane-i-modificada>)

Així, els canals proteics es distingeixen per dues característiques importants: sovint són permeables de manera selectiva a unes certes substàncies, i molts dels canals es poden obrir o tancar per comportes que són regulades per substàncies químiques que s'uneixen a les proteïnes de canals (canals activats per lligands) o senyals elèctrics (canals activats pel voltatge), i aquestes últimes són essencials per a la generació dels potencials d'acció.

a. Permeabilitat selectiva dels canals proteics

Molts dels canals proteics són molt selectius per al transport d'un o més ions o molècules específics. Aquesta selectivitat es deu a les característiques del mateix canal, com ara el seu diàmetre, la seva forma o la naturalesa de les càrregues elèctriques i els enllaços químics que estan situats al llarg de les seves superfícies internes.

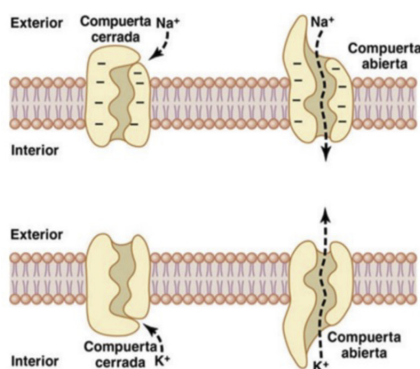


Figura 78. Il·lustració que mostra el transport dels ions sodi i potassi a través de canals proteics. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*)

Un exemple dels canals proteics més importants és l'anomenat **canal del sodi**, que mesura només de 0,3 a 0,5 nm de diàmetre. Les superfícies internes d'aquest canal estan revestides amb aminoàcids que tenen una càrrega intensament negativa i poden arrossegar petits ions sodi deshidratats cap a l'interior d'aquests canals, i separar així els ions sodi de les molècules d'aigua que els hidraten.

Una vegada que són al canal, els ions sodi es mouen en una direcció o l'altra segons les lleis habituals de la difusió²⁶. Així, el canal del sodi és altament selectiu per al pas d'ions sodi.

b. Activació dels canals proteics

L'activació dels canals proteics proporciona un mitjà per controlar la permeabilitat iònica dels canals. Aquest mecanisme es mostra a la imatge de la figura 78, on es poden observar els canvis de conformació de les molècules proteiques per obrir o tancar les “**comportes**” que recobreixen els canals. L'obertura i el tancament de les comportes estan controlats de dues maneres principalment:

Activació química (per lligands). Les comportes d'alguns canals proteics s'obren per la unió d'una substància química (un lligand) a la proteïna, que produeix un canvi de conformació o un canvi dels enllaços químics de la molècula de la proteïna que obre o tanca la comporta.

Activació pel voltatge. En el cas de l'activació pel voltatge, la conformació molecular de la comporta o dels seus enllaços químics respon al potencial elèctric que s'estableix a través de la membrana cel·lular.

Per exemple, a la imatge superior de la figura 78, una càrrega negativa intensa a l'interior de la membrana cel·lular podria fer que les comportes exteriors del canal de sodi romanguessin fermament tancades; per contra, quan l'interior de la membrana perdés la seva càrrega negativa aquestes comportes s'obrien sobtadament i permetrien que el sodi passés a través dels canals proteics. Aquest procés és el mecanisme bàsic per generar els **potencials d'acció** nerviosos, que són responsables dels senyals nerviosos. A la imatge inferior de la figura 78, les comportes de potassi estan en els extrems intracel·lulars dels canals de potassi, i s'obren quan l'interior de la membrana cel·lular adquireix càrrega positiva. L'obertura d'aquestes comportes és responsable, en part, de posar fi al potencial d'acció.

²⁶ Segons la **lei de l'osmolaritat**, els ions tendeixen a passar d'un líquid en què es troben en una concentració més alta a un altre en què la concentració és més baixa, sempre que la membrana que els separa sigui permeable. D'altra banda, segons la **lei de càrregues elèctriques**, els ions d'igual càrrega elèctrica es rebutgen, mentre que els de càrrega elèctrica contrària s'atreuen; també en ambdós casos poden passar d'un líquid a l'altre, si la membrana que els separa és permeable.

ANNEX V. MECANISME MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓ MUSCULAR CARDÍACA

El mecanisme molecular de la contracció muscular cardíaca es produeix gràcies a la interacció de dos tipus de filaments (els filaments gruixuts de miosina i els filaments prims d'actina), que per tal d'exercir aquesta funció presenten una estructura molecular molt particular.

a. Filaments de miosina

La molècula de miosina està formada per sis cadenes polipeptídiques, dues de pesades i quatre de lleugeres. Les dues cadenes pesades s'enrotllen entre si en espiral per formar una hèlix doble, que es denomina **cua** de la molècula de miosina. Un extrem de cadascuna d'aquestes cadenes es plega bilateralment per formar una estructura polipeptídica globular anomenada **cap** de la miosina. Així, s'observen dos caps lliures en un dels extrems de la molècula. Les quatre cadenes lleugeres també formen part del cap de la miosina, dues en cada cap.

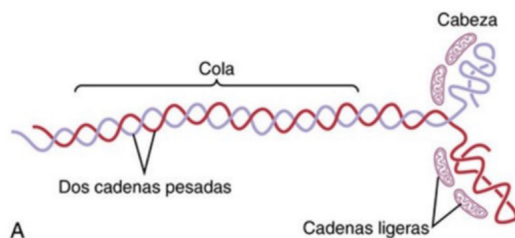


Figura 79. Il·lustració esquemàtica d'una molècula de miosina. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*)

Un filament de miosina està format per 200 o més molècules individuals. Les cues de les molècules de miosina s'agrupen entre si per formar el **cos** del filament, mentre que molts dels caps de les molècules queden per fora dels costats del cos. A més, una part del cos de cadascuna de les molècules es prolonga cap a la regió lateral al costat del cap, formant un braç que separa el cap del cos. Els braços i els caps que sobresurten es denominen en conjunt **ponts creuats**.

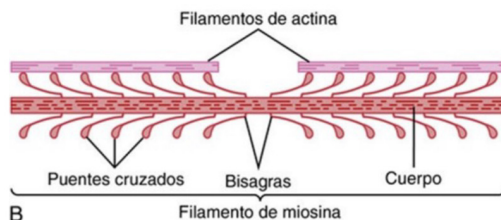


Figura 80. Il·lustració esquemàtica d'un filament de miosina. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*)

Cada pont creuat és flexible en dos punts denominats **frontisses**, una en el punt on el braç surt del cos del filament i l'altra en el punt on el cap s'uneix al braç. Així, aquests braços articulats permeten que els caps se separin del cos del filament o que s'hi aproximïn.

b. Filaments d'actina

L'esquelet del filament d'actina és la proteïna F-actina, que forma una doble hèlix. Aquesta proteïna està composta per molècules de G-actina polimeritzades, a les quals s'uneix una molècula d'ADP. Aquestes molècules d'ADP formen els **punts actius** dels filaments d'actina amb els quals interactuen els ponts creuats dels filaments de miosina per produir la contracció muscular.

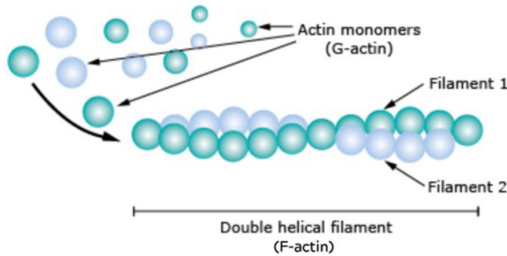


Figura 81. Il·lustració de la proteïna F-actina que mostra la seva disposició en doble hèlix i la seva composició. (Recuperada de <https://www.hypemol.com/FAQs/> i modificada)

A més, els filaments d'actina contenen dues altres proteïnes: la tropomiosina i la troponina. Les molècules de **tropomiosina** es troben enrotllades en espiral al voltant dels costats de l'hèlix d'F-actina. En estat de repòs, recobreixen els punts actius dels filaments d'actina, de manera que no es pot generar l'atracció entre els filaments d'actina i miosina per produir la contracció.

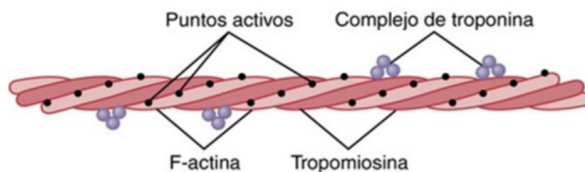


Figura 82. Il·lustració esquemàtica d'un filament d'actina. (Extreta de Guyton, A. i Hall, J. E. [2016], *Tratado de fisiología médica*)

D'altra banda, unides de manera intermitent al llarg dels costats de les molècules de tropomiosina hi ha unes altres molècules proteiques, anomenades **troponines**. Aquestes molècules són en realitat complexos de tres subunitats proteiques unides entre si, cadascuna de les quals té una funció específica en el control de la contracció muscular. Una de les subunitats (troponina I) té una gran afinitat per l'actina; una altra (troponina T), per la tropomiosina; i la tercera (troponina C), pels ions calci. Aquest complex uneix la tropomiosina a l'actina, i la intensa afinitat de la troponina pels ions calci inicia el procés de la contracció.

c. Interacció entre els filaments d'actina i miosina i els ions calci per produir la contracció

En condicions de repòs, els **punts actius** del filament d'actina són inhibits o coberts físicament per les proteïnes troponina i tropomiosina i, per tant, aquests punts no es poden unir als caps dels filaments de miosina per produir la contracció. Per aquest motiu, abans que es produeixi la contracció, s'ha d'inhibir l'efecte bloquejant d'aquestes proteïnes. Aquest procés és possible gràcies a la presència de grans quantitats d'**ions calci**; quan aquests ions es combinen amb la troponina C, el complex de troponina experimenta un canvi de conformació que tira de la molècula de tropomiosina i la desplaça.

Aquesta acció descobreix els punts actius de l'actina i permet que atreguin els caps del pont creuat de la miosina.

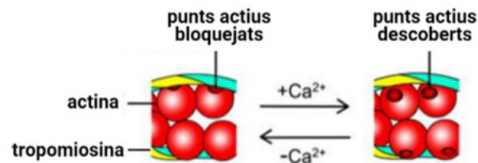


Figura 83. Il·lustració esquemàtica que mostra el desplaçament de la tropomiosina per descobrir els punts actius. (Recuperada de <https://eltamiz.com/elcedazo/2019/09/29/hablemos-de-musculos/> i modificada)

Quan un cap s'uneix a un punt actiu, es produeixen canvis en les forces intramoleculares entre el cap i el braç d'aquest pont creuat, que fan que el cap es desplaci cap al braç, doblegant-se 45° i arrossegant el filament d'actina. Aquest desplaçament del cap s'anomena **cop actiu**.

Immediatament després d'aquest desplaçament, el cap se separa automàticament del punt actiu i recupera la inclinació inicial. En aquesta posició, es combina amb un nou punt actiu i es doblega (cop actiu), fet que provoca el desplaçament del filament d'actina. Així, els caps dels ponts creuats es corben cap endarrere i cap endavant i pas a pas recorren el filament d'actina, amb la qual cosa desplacen els extrems de dos filaments d'actina successius cap al centre del filament de miosina i generen la **contracció** del múscul cardíac.

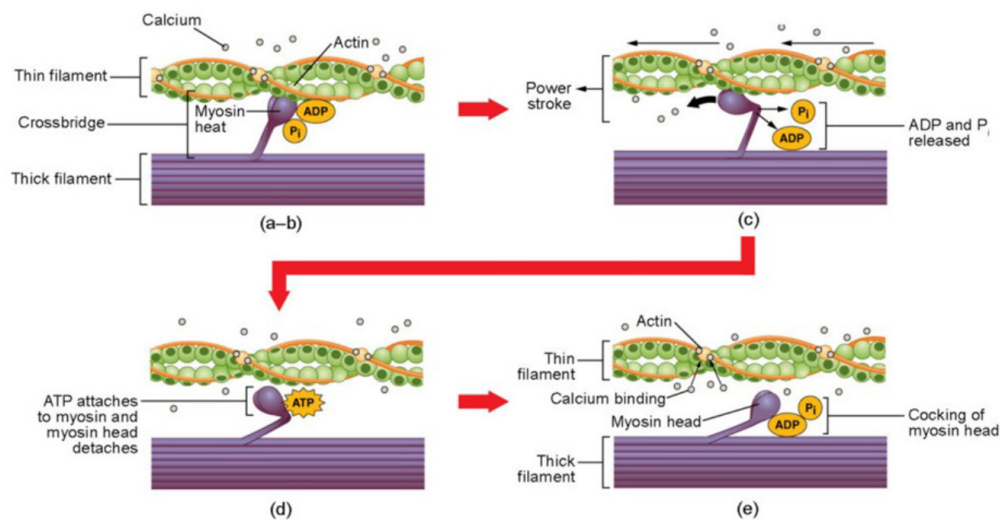


Figura 84. Il·lustració esquemàtica que mostra un cop actiu. (Recuperada de <https://www.coursehero.com/study-guides/fitness/muscle-fiber-contraction-and-relaxation/>)

ANNEX VI. CIRCUIT SISTÈMIC I CIRCUIT PULMONAR

L'aparell cardiovascular, si bé constitueix un circuit tancat, en realitat es compon de dos circuits diferents: el sistèmic i el pulmonar. La funció del primer és conduir l'oxigen i les substàncies nutritives als teixits de l'organisme; la del segon és, principalment, transportar la sang fins als alvèols pulmonars, perquè s'hi oxigeni i s'alliberi el diòxid de carboni.

En el **circuit pulmonar**, la sang desoxigenada surt del ventricle dret i passa a través del tronc de l'arteria pulmonar, que es divideix en les artèries pulmonars dreta i esquerra. Aquestes artèries transporten la sang desoxigenada a les arterioles i els capil·lars dels pulmons, on s'allibera el diòxid de carboni i s'absorbeix oxigen. Després, la sang oxigenada passa dels capil·lars, per les vènules pulmonars, a les venes pulmonars, que la transporten a l'aurícula esquerra del cor. Les artèries pulmonars són les úniques artèries que transporten sang desoxigenada, i les venes pulmonars són les úniques venes que transporten sang oxigenada.

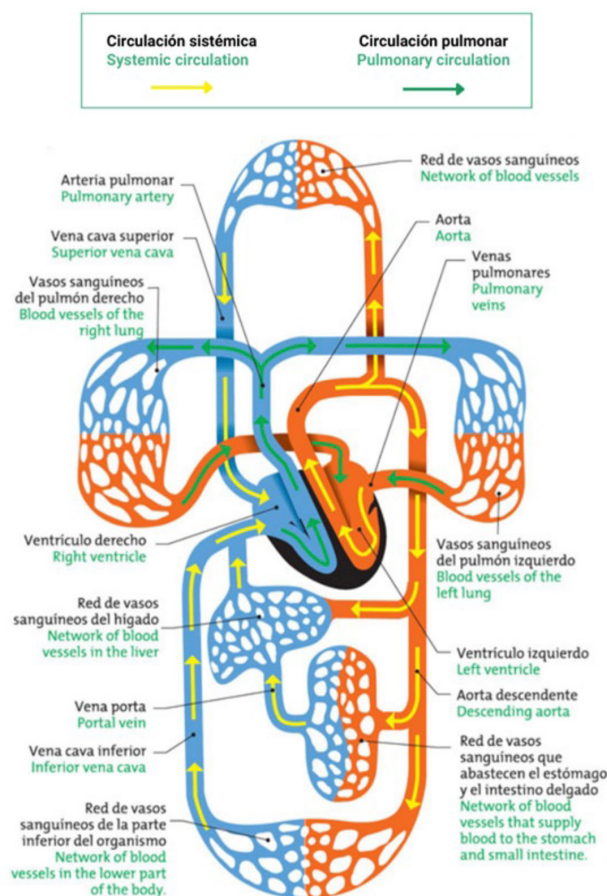


Figura 85. Il·lustració esquemàtica de l'aparell cardiovascular, on s'observen el circuit sistèmic (groc) i el circuit pulmonar (verd). (Recuperada de <https://www.purotip.com/2012/07/el-aparato-circulatorio.html> i modificada)

En el **circuit sistèmic**, la sang oxigenada del ventricle esquerre passa a l'aorta, l'artèria més gran del cos. Posteriorment, es desplaça de l'aorta a les artèries sistèmiques, i després a les arterioles i els capil·lars que irriguen els teixits del cos, on s'alliberen l'oxigen i els nutrients i s'absorbeixen el diòxid de carboni i altres substàncies de rebuig. Després, la sang desoxigenada passa dels capil·lars, per les vènules, a les venes sistèmiques, que desemboquen en les venes caves inferior i superior, les venes més grans del cos. Finalment, aquestes venes transporten sang desoxigenada a l'aurícula dreta del cor, que després passarà al ventricle dret i tornarà a iniciar el circuit.

El sistema cardiovascular constitueix un circuit continu, del qual la sang només pot sortir en petites quantitats. Gràcies a això, el miocardi, mitjançant contraccions rítmiques i constants, actua com una bomba impulsora. Cada vegada que el cor expulsa una determinada quantitat de sang cap a les artèries, un volum similar de sang avança des de cadascun dels segments que formen el circuit pulmonar i el sistèmic cap als segments que hi ha immediatament davant seu.

ANNEX VII. INDICACIONS DEL TRASPLANTAMENT CARDÍAC

a. Indicacions classificades dins la categoria “altres”

Com s’ha vist, les indicacions més freqüents incloses en la categoria “altres” són les cardiopaties hipertròfica, restrictiva i congènita; la incidència en aquestes constitueix el 91,9% del total en aquesta categoria. La resta d’indicacions es troben representades a la taula 1.

	Homes		Dones		Global	
	n	%	n	%	n	%
C. hipertròfica	35	(33,7%)	31	(33,0%)	66	(33,3%)
C. restrictiva	28	(26,9%)	28	(29,8%)	56	(28,3%)
Malaltia congènita	35	(33,7%)	25	(26,6%)	60	(30,3%)
Displàsia arritmogènica VD	5	(4,8%)	9	(9,6%)	14	(7,1%)
Sarcoïdosi	1	(1,0%)	-		1	(0,5%)
Malaltia de Danon	-		1	(1,1%)	1	(0,5%)
Total	104	(100%)	94	(100%)	198	(100%)

Taula 1. Indicacions incloses en la categoria “Altres indicacions”. 1984-2020. (Recuperada de l’informe cardíac de l’OCATT del 2020)

b. Diferència entre l’angina de pit i l’infart de miocardi

L’angina de pit i l’infart de miocardi presenten moltes similituds; tanmateix, aquests dos conceptes no són sinònims.

Angina de pit

Quan l’artèria coronària es troba obstruïda de forma significativa (habitualment, amb una reducció de més del 75% de la seva llum, és a dir, de la seva secció interior), poden començar a aparèixer símptomes secundaris a la manca d’oxigen en les cèl·lules del múscul cardíac. Aquesta falta d’irrigació sanguínia es tradueix en forma de dolor al pit, que apareix, normalment, quan es fa un esforç. Si la isquèmia és lleu o poc prolongada en el temps, les cèl·lules del miocardi hi poden sobreviure.

Infart de miocardi

Si la falta d’oxigen és més greu o perllongada, algunes cèl·lules del cor poden arribar a morir; és el que es coneix amb el terme *necrosi o infart de miocardi*. Encara que els símptomes poden ser molt semblants als de l’angina de pit, en el cas de l’infart, el dolor acostuma a ser més intens o durador.

ANNEX VIII. GRUP SANGUINI

Els grups sanguinis serveixen per classificar la sang de les persones segons la presència d'uns **antígens** (proteïnes) en la superfície dels **eritròcits** (glòbuls vermells) i la compatibilitat amb la sang d'altres persones.

Hi ha diversos sistemes per establir els grups sanguinis, però actualment el més important és el sistema **ABO**. Segons aquest sistema, existeixen quatre grups sanguinis: A, B, AB i O, en funció de si presenten a la superfície dels eritròcits els antígens A, els B, tots dos o cap.

Quan una persona no té un d'aquests antígens, és probable que la seva sang contingui **anticossos** dirigits contra aquest antigen que manca; i quan rebi sang d'una altra persona no compatible, els anticossos s'uniran als antígens corresponents en la superfície dels eritròcits, fet que causarà aglutinació i hemòlisi (destrucció dels glòbuls vermells) i provocarà reaccions adverses greus que poden arribar a motivar la mort.

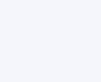
	A	B	AB	O
Antígens presents en eritrocitos				
Anticuerpos presentes en plasma				
	Anticuerpos anti-B	Anticuerpos anti-A	Sin anticuerpos	Anticuerpos anti-A Anticuerpos anti-B

Figura 86. Il·lustració en forma de taula que mostra les diferències principals entre els diversos grups sanguinis. (Recuperada de <https://www.melio.es/blog/por-que-es-importante-conocer-el-grupo-sanguineo>)

Un altre sistema de classificació és l'**Rh** (o **factor de Rheus**). Les persones Rh positiu presenten una proteïna en la superfície dels seus glòbuls vermells, mentre que les Rh negatiu presenten aquesta mateixa proteïna però amb certes modificacions. Així, les persones Rh negatiu desenvolupen anticossos que reaccionen contra els eritròcits Rh positiu, però a la inversa aquest fet no es produeix.

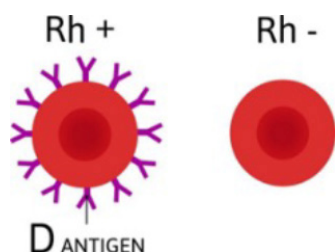


Figura 86. Il·lustració en forma de taula que mostra les diferències principals entre els diversos grups sanguinis. (Recuperada de <https://www.melio.es/blog/por-que-es-importante-conocer-el-grupo-sanguineo>)

En la majoria de tipus de trasplantaments, la compatibilitat del grup sanguini entre el donant i el receptor és una estratègia clau per reduir el risc de rebuig. No obstant això, la compatibilitat de grups sanguinis no sempre és necessària per als trasplantaments. Per exemple, en el cas de nens molt petits amb sistemes immunitaris immadurs, es poden fer trasplantaments incompatibles en el grup sanguini ABO sense que hi hagi un risc de rebuig alt.

ANNEX IX. SISTEMA HLA

La funció del **sistema HLA** (*human leucocyte antigens*), situat al braç P del cromosoma 6 humà, és codificar les molècules (concretament, glucoproteïnes) denominades **antígens leucocitaris humans** o **antígens d'histocompatibilitat**, que es troben a la superfície de totes les cèl·lules i actuen com a “marcadors propis”, que indiquen al sistema immunitari que no ha de desencadenar una resposta.

Hi ha dues classes de molècules HLA: les de **classe I** (formades pels antígens HLA-A, HLA-B i HLA-C) i les de **classe II** (que inclouen els antígens HLA-DR, HLA-DQ i HLA-DP).

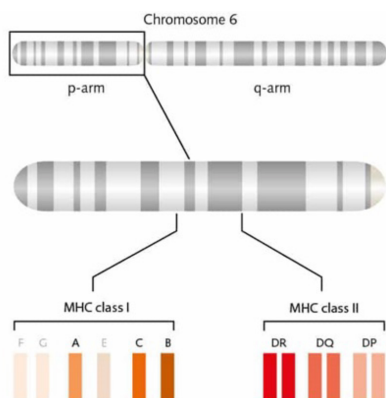


Figura 88. Il·lustració esquemàtica que mostra la ubicació del sistema HLA en el cromosoma 6 humà. (Recuperada de <https://promocell.com/cells-in-action/histocompatibility-piecing-together-the-immunotherapy-puzzle/>)

Les molècules HLA de la classe I es coneixen com a *antígens típics de trasplantament*, ja que són les primeres que es van descobrir durant l'estudi de la resposta a aquest procediment. Tanmateix, les molècules de la classe II, descobertes després, són les de més importància per assegurar una adequada histocompatibilitat i supervivència al trasplantament.

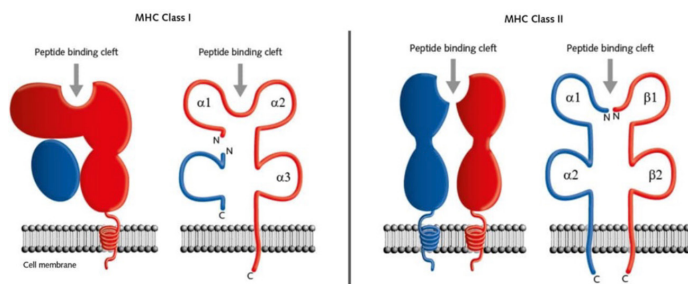


Figura 89. Il·lustració esquemàtica que compara les dues classes de molècules HLA. (Recuperada de <https://promocell.com/cells-in-action/histocompatibility-piecing-together-the-immunotherapy-puzzle/> i modificada)

Cada persona presenta el seu propi conjunt específic de glucoproteïnes HLA, basat en la seva composició genètica única, al qual el sistema immunitari haurà après a no reaccionar. Qualsevol cèl·lula que no mostri aquestes molècules HLA específiques serà identificada com a “no pròpia” pel sistema immunitari i tractada com una cèl·lula invasora.

ANNEX X. MODELS UTILITZATS COM A REFERÈNCIA DEL DISSENY 3D

Principalment, es van utilitzar tres referències durant el disseny del model 3D: dos models tridimensionals digitals i un model anatòmic físic. El primer model tridimensional, més esquemàtic, va permetre crear l'estructura del cor (figura 90), mentre que el segon, més realista, va ajudar a acabar de perfeccionar els últims detalls (figura 91). El model anatòmic físic es mostra a la figura 92.

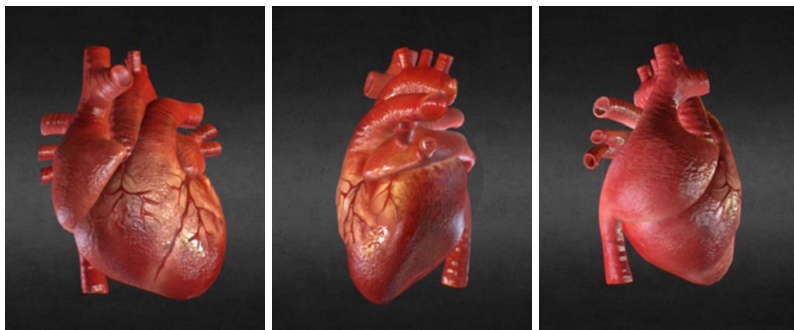


Figura 90. Imatges del model tridimensional utilitzat com a primera referència. (Recuperades de <https://sketchfab.com/3d-models/animation-human-heart-775d6629622740de8a5ed61a959c7506>)

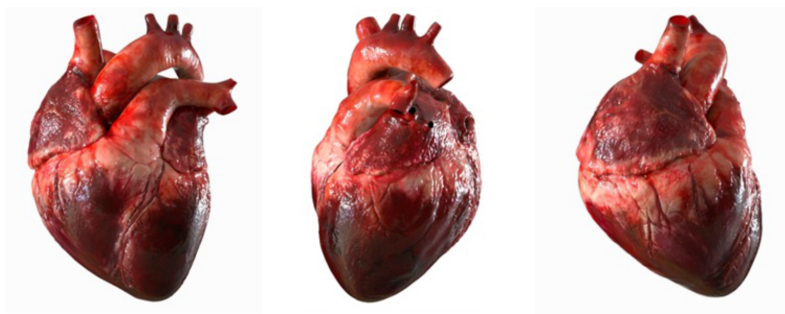


Figura 91. Imatges del model tridimensional utilitzat com a segona referència. (Recuperades de <https://www.turbosquid.com/es/3d-models/3d-human-heart-anatomy-model-1283134>)

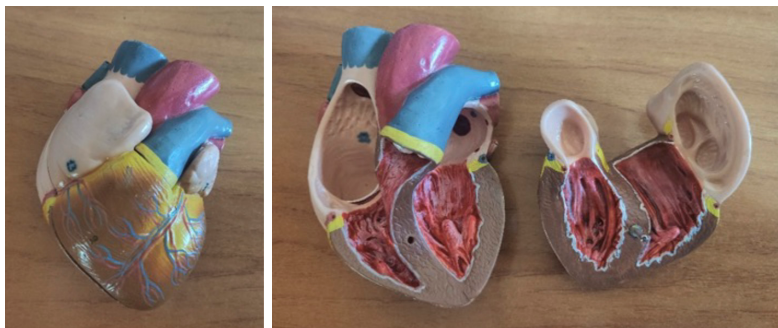


Figura 92. Fotografies del model anatòmic del cor cedit pel Departament de Ciències. (Imatges d'elaboració pròpia)

ANNEX XI. COMPLICACIONS DURANT EL DISSENY 3D DEL MODEL

A banda de la dificultat inicial d'aprendre des de zero a utilitzar el programa, la principal complicació va ser l'aparició d'arrugues a la figura.

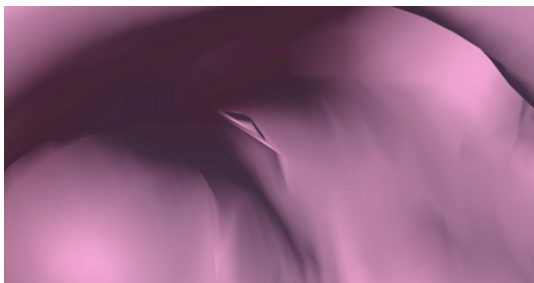


Figura 93. Imatges que mostren una arruga en la superfície del model tridimensional dissenyat. (Imatge d'elaboració pròpia)

Aquestes arrugues apareixien en intentar imitar els plecs o relleus del cor. Per solucionar aquest problema va ser necessari modificar la disposició dels vèrtex del model, és a dir, “endreçar-los”, mitjançant l'eina *Smooth vertices*.

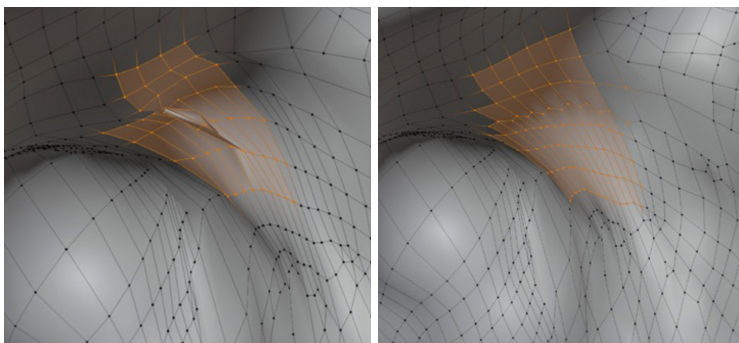


Figura 94. Imatges que mostren la comparació de la disposició dels vèrtex que formen l'arruga, abans i després d'aplicar l'eina *Smooth vertices*, respectivament. (Imatges d'elaboració pròpia)

ANNEX XII. MATERIALS UTILITZATS DURANT LA IMPRESSIÓ 3D

Durant la impressió 3D realitzada al centre es va utilitzar com a material la **resina fotopolimeritzable**, una classe de resina fotosensible que se solidifica quan s'exposa a la llum ultraviolada.

En canvi, les impressores 3D del col·legi Regina Carmeli, de tecnologia FDM, van requerir un material diferent: filaments de termoplàstic. En particular, es van fer servir dos tipus de filaments: àcid **polilàctic** (PLA) i **elastòmer** (Filaflex).

Les figures 95, 96 i 97 mostren aquests tres materials, així com la parametrització que requereixen.



Temperatura d'impressió: 20-25 °C

Aquest material no presenta una velocitat d'impressió sinó un temps d'exposició lumínica per capa. Tanmateix, aquest temps varia en funció de la capa; normalment, les primeres requereixen de més segons d'exposició per tal d'endurir la base i, posteriorment, aquest temps es redueix.

Figura 95. Fotografia de la resina utilitzada durant les proves d'impressió. (Imatge d'elaboració pròpia)



Temperatura d'impressió: 215 °C

Velocitat d'impressió: 60 mm/min

Figura 96. Fotografia del filament PLA utilitzat durant les proves d'impressió i en el model definitiu. (Imatge d'elaboració pròpia)



Temperatura d'impressió: 200 °C

Velocitat d'impressió: 10 mm/min

Figura 97. Fotografia del filament Filaflex utilitzat durant les proves d'impressió. (Imatge d'elaboració pròpia)

ANNEX XIII. TRANSCRIPCIÓ COMPLETA DE L'ENTREVISTA AL DR. MANEL TAURON (HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, BARCELONA)

CAS CLÍNIC 1. TRASPLANTAMENT DE COR

M'agradaria començar l'entrevista amb un cas clínic real, com t'he explicat abans. Quina era l'edat d'aquest pacient quan es va operar?

Aquest pacient tenia 37 anys quan es va trasplantar.

I quina va ser la causa del trasplantament?

La causa era una cardiopatia congènita que s'anomena hipoplàsia de les cavitats dretes.

D'acord. He vist que els trasplantaments normalment es deixen com a última opció, com a últim recurs. En aquest cas s'havia provat algun altre tractament abans de realitzar el trasplantament de cor?

Sí. De fet, aquest pacient tenia diverses cirurgies prèvies per intentar allargar el màxim possible el moment del trasplantament. És a dir, aquest noi, des que era petit, ja tenia necessitat de fer-se alguna cosa, ja que l'oxigen en sang era molt baix, i es van realitzar tres o quatre cirurgies per intentar reconduir la sang cap als pulmons d'alguna forma, ja que quan un pacient es trasplanta és com gastar l'última bala, de manera que intentem sempre fer tots els procediments que es pugui abans.

Aleshores, el procediment pel qual va passar el pacient abans del trasplantament va consistir a fer-se aquestes tres o quatre cirurgies prèvies, no?

Normalment, els pacients quan es trasplanten... És clar, és que són casos diferents. Aquest pacient en concret és un pacient congènit. Els pacients congènits ja se sap de sempre que estan malalts; quan neixen, ja es veu que hi ha alguna cosa que no funciona com hauria de funcionar. Aquests pacients estan sempre en control, primer pels pediatres o pels cardiòlegs pediàtrics i després pels cardiòlegs adults; quan arriba el moment en què el seu cor no els permet fer esforç, no els permet fer vida normal, és quan es planteja el trasplantament. La resta de pacients, normalment, fan vida normal fins que arriba un problema, que acostuma a ser un ingrés, en el qual es detecta que aquell cor no funciona i aleshores es mira quines opcions hi ha i s'intenten gastar totes les que es poden fins que només queda la de trasplantar-se.

D'acord. I en aquest cas concret, quant de temps va passar el pacient en llista d'espera per accedir a aquest nou cor?

Ho puc mirar, però segurament menys d'un any. Això depèn molt dels pacients, del grup sanguini i de la mida. Quan s'ha de trasplantar el cor s'han de tenir en compte dues coses: el pacient ha de ser compatible en grup sanguini i mida; no li pots posar un cor molt petit a una persona molt gran, i al revés, no pots posar un cor molt gran a una persona molt petita. És a dir, entre el donant i el receptor hi ha d'haver com a molt una diferència del 20% de la superfície corporal, del pes, perquè ens entenguem.

Si el pacient que s'ha de trasplantar, m'ho invento, pesa 100 kg, se li ha de posar un cor d'un donant de com a mínim 80 kg i com a màxim 120 kg. I això també fa que hi hagi pacients que s'hagin d'esperar més o menys, perquè la població general pesa aproximadament entre 50 i 80 kg, de manera que si tu peses 100 kg és més difícil trobar-te un donant.

Entenc. Has dit que la compatibilitat entre donant i pacient depenia del grup sanguini i la mida, no?

Sí, encara que l'única compatibilitat 100% imprescindible en cor és el grup sanguini, ABO.

D'acord, però tot i que coincideixin en grup sanguini, en molts casos no s'espera un cert rebuig igualment?

Sí, és que a més de mirar que es coincideixi en grup sanguini, s'agafa una mostra de sang del donant i una del receptor i es creuen per veure que no hi ha cap cosa rara. Si ho fas així, la possibilitat de rebuig agut, de rebuig just en el moment del trasplantament, és molt baixa. Perquè els receptors, a més, es prenen una medicació que es diu immunosupressió, que disminueix molt la seva capacitat de rebutjar el cor, de manera que la probabilitat de rebuig és molt, molt baixa. Tot i això, existeix un rebuig al cap de molt de temps que es diu rebuig crònic, que fa que el cor trasplantat emmalalteixi més aviat que un cor normal. Per això, els pacients trasplantats presenten més malalties cardíques, sobretot al cap de 10 o 15 anys, i aquestes no sabem què les causa ni com resoldre-ho. Es tracta la malaltia concreta que es produeix, però no sabem prevenir-la. Per què passa això no se sap encara.

I, en aquest cas concret, la compatibilitat i el rebuig que s'esperaven eren els normals?

Sí, totalment normals. Els esperables.

D'acord. No sé si podries explicar el procediment de l'operació, així a grans trets...

Sí, és clar. El procediment és el mateix en aquest cas i en qualsevol altre trasplantament de cor.

Primer de tot ve una part que no està dins del procediment de la operació, però que és una de les més importants perquè el trasplantament surti bé: sincronitzar molt bé l'equip de companys que van a buscar el cor amb l'equip de companys que realitzen la cirurgia aquí. El temps en què el cor del donant està fora, és a dir, des que tu el treus del donant fins que el poses en el receptor i es posa en marxa, ha de ser el més curt possible. Com més curt és, millor funciona. Per tant, la part més difícil dels trasplantaments és coordinar-se molt bé amb aquests companys que van a buscar l'òrgan; perquè no sempre van molt a prop, a vegades van amb avió i pot ser que triguin dues o tres hores. De manera que és molt important coordinar bé aquests temps, el que ells triguin a fer allà l'extracció, el de tornar i el que nosaltres aquí triguem a començar la cirurgia per minimitzar el temps en què el cor està fora. A això nosaltres li diem temps d'isquèmia.

Després, en general, sempre és el mateix. Quan els companys que han anat a treure el cor ens diuen que el cor és bo (és a dir, que han arribat allà, l'han vist, l'han tocat i han vist que és vàlid), nosaltres aquí comencem. S'entra el pacient a quiròfan, s'adorm, s'anestesia i es posa una cosa que nosaltres diem monitoratge, que són tots els controls, tots els monitors, tots els tubs, catèters..., per controlar molt bé el pacient tota l'estona, és a dir, la pressió arterial, l'oxigen en sang, l'electrocardiograma, la diüresi i la funció del cervell i tots els òrgans.

Un cop està fet això, comença la cirurgia. La cirurgia en general consisteix a obrir el tòrax, obrir l'estern (es fa una esternotomia), accedir al cor (dins del pericardi) i tenir molt ben aïllades les grans artèries i els grans vasos que després haurem de tallar per posar el cor del donant. Bàsicament, això vol dir que nosaltres controlarem les dues caves (la cava superior i inferior), l'aorta, l'artèria pulmonar i les aurícules (l'aurícula esquerra, sobretot). Aleshores, quan ho tenim tot controlat, el que es fa és connectar el pacient a una màquina que es diu màquina de circulació extracorpòria i aquesta es posa en marxa. Es pincen l'aorta i les dues caves, de manera que el cor ja no rep sang per les caves ni treu sang per l'aorta i ara sí, es tallen la cava superior, la cava inferior, l'aorta, l'artèria pulmonar i l'aurícula esquerra i quan ve el receptor se sutura. La seqüència de sutura és sempre la mateixa: aurícula esquerra, cava inferior, cava superior, pulmonar i aorta. Es torna a despinçar, tant l'aorta com les caves, torna a entrar sang al cor nou i aquest es posa en marxa. Quan el cor nou es recupera, es desconnecta de l'extracorpòria, es tanca i ja està.

D'acord. I pot haver-hi moltes complicacions?

Moltíssimes. Normalment, la majoria de trasplantaments tenen molt poca complicació si el pacient arriba estable, que és el que s'intenta, que quan el pacient entri en llista d'espera estigui suficientment estable com per aguantar el temps que li toqui en llista i a més a més aguantar la cirurgia. Si el pacient ve de casa i està estable, normalment el trasplantament té relativament poques complicacions; això vol dir que, bàsicament, ens interessen molt el rebuig i la medicació del rebuig, la immunosupressió. Quan a un pacient li poses medicació pel rebuig, com que el que fas és baixar les defenses, s'han de vigilar molt les infeccions. De manera que, els primers dies o setmanes, unes de les complicacions greus són o bé que el pacient et faci rebuig si no dones prou medicació, o que et faci infecció si et passes. I l'altra complicació important de les primeres hores o dies del trasplantament és que el cor nou disfuncioni, no funcioni bé. Bàsicament, el cantó dret, el ventricle dret.

I aquesta disfunció del ventricle dret, i no de l'esquerre, és per algun motiu en concret?

Sí. Els pacients, normalment, quan entren en llista d'espera, necessiten el trasplantament perquè tenen disfunció del cor esquerre i dret. El cor esquerre, si recordes, és el que rep tota la sang de les venes pulmonars. Quan aquest no funciona bé, no és capaç de bombar tota la sang cap endavant, de manera que s'acumula sang enrere. Això vol dir que, com que hi ha més sang en una cavitat que no es pot fer més gran, la pressió a les cavitats esquerreres augmenta. Quan augmenta la pressió a les cavitats esquerreres cap enrere, augmenta la pressió també a la circulació pulmonar, a l'artèria pulmonar i, per tant, el cor dret ha d'acabar lluitant també contra més pressió.

En un donant, la pressió pulmonar és baixa, perquè el donant té un cor sa. De manera que, quan tu col·loques el cor dret del donant contra la pressió pulmonar alta del receptor, el cor dret falla, li costa treballar. El cor esquerre s'adapta molt bé a canvis de pressió gràcies al seu gruix. Encara que el donant, m'ho invento, tingui la pressió de l'aorta sistèmica baixa i el receptor alta, el cor esquerre, com que és molt gruixut, té molta capacitat de lluitar contra la pressió, però el dret no. El dret està acostumat a treballar amb pressions baixes, de manera que si tu col·loques el cor d'un donant que té una pressió normal en un pacient en què, quan tu treus el seu cor, la pressió pulmonar està alta, quan es torna a posar en marxa, a aquell cor dret li costa treballar. I es una de les coses que ens costa molt o que vigilem molt, molt, molt, les primeres hores. Quan passen unes hores o uns dies (posem-ne uns deu), el cor dret s'adapta i, com que el cor esquerre nou funciona bé, la pressió pulmonar baixa i aquest risc també baixa. Però els primers dies bàsicament és disfunció dreta o infeccions i rebuig.

D'acord. I en aquest cas concret hi va haver alguna complicació?

Els primers dies vam necessitar una medicació que nosaltres diem *inòtrops*, que augmenta la capacitat de contreure's del cor, perquè la pressió pulmonar del pacient era molt alta i volíem prevenir que fes disfunció dreta, però en va acabar fent molt poca. Vam necessitar una dosi d'inòtrops relativament baixa.

I del procediment del trasplantament d'aquest pacient, en destacaries alguna cosa?

En el seu cas, com que ell congènitament no tenia artèria pulmonar, en el donant nosaltres vam haver de treure no només el cor sinó també totes les artèries pulmonars i vam trasplantar-ho tot sencer. I l'altra cosa que tenia de dificultat aquest cas és que com més vegades està operat un pacient prèviament, més complicada és l'operació, i ell estava operat moltes vegades. Per a nosaltres, tres o quatre operacions és molt.

I després de l'operació, la recuperació va ser també l'esperada?

La veritat és que, com que els pacients congènits estan molt acostumats, pobres, a anar molt justos, després de l'operació noten molta millora. De fet, aquest pacient anava amb uns nivells d'oxigen en sang molt baixos. Nosaltres, si agaféssim una mostra de sang i li miréssim quin oxigen té, la saturació més o menys hauria d'estar al voltant del 99% o el 100%, i aquest pacient anava amb saturacions al voltant del 70%, que és un nivell molt, molt baix. Quan tu tornes a fer que el cor sigui normal estructuralment, la saturació millora instantàniament, de manera que el pacient també va notar una millora instantània. Era un noi que, per exemple, mai a la vida havia pujat un pis d'escaleres d'una tirada. Aleshores, és clar, noten molta millora perquè són pacients amb una limitació brutal: no poden fer les coses de casa, caminar, sortir al carrer sense cansar-se, no poden fer vida normal. Ara aquest pacient fa esport. O sigui que la veritat és que ells noten molta millora.

D'acord. I el que hem parlat abans dels medicaments d'immunosupressió, són de per vida o a mesura que passa el temps se'n va reduint la dosi?

La immunosupressió és de per vida perquè el cos rebutjarà el cor sempre, perquè sempre el veurà com una cosa estranya. Aleshores tu has de mantenir un nivell d'immunosupressió mínim durant tota la vida. El primer any sol ser més alt i després anem baixant la dosi, però mai es pot retirar. De fet, és una cosa que es diu sempre als pacients, perquè si no fan bé el tractament supressor el cor fracassa, fracassa molt ràpid i tornen a ingressar. Jo diria que, en general, com a recuperació, entre tres i sis mesos més tard solen estar molt recuperats, fent vida molt normal, excepte aquesta medicació, que l'han de prendre per sempre.

I aquesta medicació té efectes secundaris?

Sí, així, de primeres, ser més propens a les infeccions. D'altra banda, una altra cosa que sabem avui dia que fa el nostre sistema immune és defensar-nos del càncer. El sistema immune ataca qualsevol cosa que ell veu estranya, tant si és una bactèria com si és una cèl·lula rara, i per això ataca les cèl·lules cardíques, perquè veu que són rares, que no són seves. D'aquesta manera, també detecta que les cèl·lules del càncer són estranyes i les destrueix. Per aquest motiu, els pacients que van immunosuprimits a llarg termini tenen més risc de càncer que els pacients normals. De fet, això es mira sempre

que venen als controls, es vigila molt. D'aquesta manera, una de les causes de mort dels pacients trasplantats és el càncer.

I pel que fa a la qualitat de vida?

Són pacients que, si fan bé la medicació, en principi han de tenir una qualitat de vida normal. De fet, l'hospital organitza una cursa on poden córrer. D'aquest noi, en concret, després en podem buscar dades, ja que es deu venir a visitar. Aquests pacients sempre venen a visites, es controlen sempre. L'última vegada que va venir a fer-se una prova jo me'l vaig trobar i estava jugant a tennis o alguna cosa d'aquestes, fent esport, o sigui que la qualitat de vida és bastant normal.

D'acord. L'esperança de vida en casos de trasplantament de cor varia o també és la normal?

No, l'esperança de vida dels trasplantats no és normal, no tenen mai una esperança de vida normal. De fet, perquè te'n facis una idea, l'Organització Nacional de Trasplantaments diu que aproximadament al cap de deu anys de trasplantar-se, al voltant del 70% dels pacients estan vius, però el 30% estan morts o han necessitat un altre procediment (en algun cas, un retrasplantament). Tot i això, l'esperança de vida dels trasplantats l'has de mirar amb relació a quina esperança de vida tindrien si no s'haguessin trasplantat. També, perquè te'n facis una idea, quan nosaltres posem un pacient en llista de trasplantament, en general vol dir que no té una esperança de vida que superi un o dos anys i canvies això per 10 o 15 anys. De fet, tenim pacients trasplantats de fa 35 anys que estan bé, però no és el cas habitual.

I en aquest cas en concret, hi ha alguna cosa que no apunti a una esperança de vida normal?

No, en principi tindrà la mateixa esperança de vida que un pacient trasplantat normal, no té res extra que faci que n'hagi de tenir menys. L'altra cosa és que, en general, quan trasplantes pacients molt joves viuen més que no els més grans, perquè aquests últims moltes vegades tu els trasplantes però tenen alguna altra cosa en alguna altra banda: tenen un ronyó que no va, tenen un pulmó que tampoc està molt bé..., i aleshores de vegades tenen problemes per altres causes. L'avantatge dels pacients congènits joves és que el cor està malalt però la resta està bé. De manera que, quan tu canvies el cor, l'esperança de vida és més alta i no hi ha tantes complicacions o problemes greus. Tanmateix, aquest noi no té una esperança de vida normal; una persona normal hauria de viure 80 o 85 anys i aquest noi probablement no tindrà aquesta esperança de vida o com a mínim necessitarà tornar-se a trasplantar una altra vegada per arribar a aquestes edats.

D'acord. Ara passaré a fer algunes preguntes sobre el trasplantament de cor, però ja més generals. Per començar, quina és la incidència de trasplantament de cor?

A Catalunya, que són les dades que tinc més al cap, perquè te'n facis una idea, es fan entre 50 i 60 trasplantaments de cor a l'any.

I en aquest hospital?

A Catalunya trasplantem en tres hospitals: l'Hospital Clínic, el de Bellvitge i nosaltres, el de Sant Pau. I si fem entre 50 i 60 en total, vol dir que cadascun fa entre 15 i 20, més o menys. L'any que en fem

menys, en fem 12 o 15, i l'any que en fem més, 25. Va variant, perquè depèn de receptors, donants i aquestes coses, però més o menys va per aquí.

D'acord. Quines són les causes principals que porten a un trasplantament de cor?

Avui en dia, la causa més habitual és el que nosaltres anomenem cardiopatia isquèmica, la malaltia de les artèries coronàries, els infarts. Quan un pacient té molts infarts, un de molt gros o molts de molt petits, al final hi ha molt tros del miocardi, el múscul del cor, que no funciona bé i llavors el pacient fa una insuficiència cardíaca. Tots els pacients que es trasplanten ho fan quan tenen insuficiència cardíaca, que vol dir que el cor no té capacitat de bellugar la sang. La causa més habitual d'arribar a aquesta insuficiència avui en dia encara és la isquèmia.

I causes secundàries que també siguin importants?

Altres causes poden ser una patologia de les vàlvules, els pacients congènitament malalts... i després hi ha tot un grup de pacients del que diem miocardiopaties dilatades idiopàtiques. No se sap encara la causa, però és un grup relativament gran. I després hi ha causes rares, genètiques...

De la compatibilitat donant-pacient ja n'hem parlat abans, però he vist que hi ha una cosa que es diu antígens d'histocompatibilitat, no sé si me'n podries parlar una mica.

És clar. Hi ha dues coses, el que parlàvem abans: tu necessites, per trasplantar-l'hi a un pacient, un cor que sigui compatible des del punt de vista ABO, grup sanguini, i que no presenti una gran desproporció de mida. Tanmateix, després, a tots els receptors de la llista d'espera els fem una analítica i els mirem si tenen anticossos contra això que tu dius, que és el sistema major d'histocompatibilitat (HLA). Els HLA són uns marcadors que tenen les cèl·lules del nostre cos que diuen que allò són cèl·lules humanes del nostre cos en concret.

En general, les persones no tenen anticossos anti-HLA perquè no han estat en contacte amb antígens d'altres persones. L'única situació en què es barregen suficientment sangs com per estar en contacte amb antígens d'altres persones és l'embaràs. De manera que haver tingut molts fills, haver tingut molts embarassos, és un factor de risc per tenir anticossos anti-HLA. Quan tu entres en llista de trasplantament et fan una analítica i et miren si tens anticossos anti-HLA; si tu no tens aquests anticossos i tens compatibilitat de grup i no hi ha desproporció de mida, et pots trasplantar qualsevol cor perquè no el rebutjaràs d'entrada (com que no tens anticossos anti-HLA, no rebutjaràs els antígens HLA de l'altra persona). El problema es presenta quan hi ha pacients, alguns pacients, que quan tu els fas l'analítica sí que tenen aquests anticossos, perquè aleshores, si tu poses un cor, encara que sigui compatible en grup sanguini i en mida, els seus anticossos atacaran aquell cor.

Ah, d'acord. Jo pensava que això es produïa en la majoria de casos.

No, és la minoria. Tothom té antígens HLA, totes les nostres cèl·lules tenen antígens HLA, però normalment no tenim anticossos. Per tal que es produeixi el rebuig agut de què parlàvem abans, necessites tenir anticossos previs contra els antígens que has de rebutjar.

I aquests anticossos no es fabriquen quan s'entra en contacte amb el nou cor?

Sí. I això és el que fem amb la immunosupressió. Com que jo t'estic posant uns antígens d'un sistema HLA que no és el teu, el teu cos els rebutjarà. Si jo no faig res, tu generaràs anticossos i aquells anticossos atacaran el cor nou i el rebutjaran. Perquè no ho facis, nosaltres el que fem és donar-te immunosupressió, bàsicament immunosupressió contra els limfòcits que generen anticossos contra el sistema HLA.

D'acord. Llavors la immunosupressió el que fa és impedir que es fabriquin aquests anticossos, perquè si ja els tens no pot fer res, no?

Si ja els tens, de fet, hi ha algunes tècniques que es poden fer, són com una mena de diàlisi que neteja tots els anticossos, neteja tots aquest limfòcits. La idea és netejar, posar-te el cor nou de seguida i posar-te una immunosupressió molt més intensa perquè no el rebutgis. És un procés bastant més complicat, però en general tu, si no tens anticossos, no rebutjaràs el cor d'entrada, necessites un temps fins que el teu cos els creï, i aquest és el temps que tenim nosaltres per donar-te medicació immunosupressora i evitar-ho. Per això, si mai la deixes, acabes creant anticossos i rebutges el cor. És igual que estiguis trasplantat de fa un mes o de fa 15 anys.

Entenc, perfecte. Després, tema llista d'espera, com es decideix cap a qui va cada cor? Hi ha unes prioritats?

Sí. La llista d'espera ha de tenir diverses funcions, i una de molt important és prioritzar quins pacients s'han de trasplantar i quan, perquè tothom que entri en llista d'espera tingui les mateixes probabilitats de trasplantar-se i no puguis afavorir mai uns pacients o uns altres. De fet, la llista d'espera és una cosa que està molt ben controlada i molt ben regulada perquè no hi hagi forma mai d'interferir; aquí la controla una institució que es diu OCATT, Organització Catalana de Trasplantaments.

La llista d'espera actualment a Catalunya i a Espanya té dos "estadis", diguéssim. D'una banda, la llista d'espera normal, que va per ordre d'entrada; quan arriba un donant, es mira qui té el mateix grup i és compatible en mida, i al pacient més antic és a qui se li trasplanta el cor. També s'ha de mirar si aquell pacient està suficientment bé com per aguantar la operació, i si no és així es passa al següent. Aquesta és la llista normal. D'altra banda, hi ha una situació especial, la situació d'urgència, que és quan un pacient no pot esperar tant de temps com li tocaria pel temps que fa que està en llista; per exemple, un pacient que està inestable. Imagina't un pacient que estava en llista normal, però va passant el temps i no es trasplanta i arriba un dia que ingressa a l'hospital perquè aquell cor fa una insuficiència cardíaca molt gran, no té capacitat ell sol de funcionar. Nosaltres li hem de posar una medicació, fins i tot algunes màquines per ajudar aquell cor a treballar, i aquell pacient no pot esperar. Aleshores, s'envien uns informes a aquesta organització, l'OCATT, i a l'ONT; i, si compleix uns criteris, que estan molt ben establerts, aquell pacient entra en llista urgent i passa al davant. De manera que qualsevol cor que apareix a Espanya compatible en grup i mida amb aquell pacient aniria primer per a ell i així no s'hauria d'esperar, perquè si no moriria en llista.

D'acord. I a part d'aquestes dues llistes independents, no hi ha distincions per gravetat?, només es prioritzen per data d'entrada?

Dintre de la situació urgent hi ha diferents graus en funció de quant de suport necessiten els pacients

per aguantar. Si només portes, per exemple, una medicació, és urgent. Si portes una màquina, un dispositiu temporal que fa com de cor artificial, és més urgent. Si portes un cor artificial i està disfuncionant per algun motiu, encara és més urgent. La situació més urgent de totes és que t'hagin posat un cor i tinguis rebuig, aquell cor aguanta hores. Però, en general, hi ha dues llistes: la llista normal i la d'urgència. Dins de la d'urgència sí que hi ha graus i són bàsicament en funció d'això.

I en la llista normal no hi ha graus?

No, la llista normal va per ordre d'entrada i per compatibilitat. Hi ha pacients que triguen més a trasplantar-se que d'altres. Per exemple, si el teu grup sanguini és poc comú, trigues més.

D'acord. I si el pacient presenta els anticossos de què hem parlat abans, això influeix en la seva entrada en llista?

Si el pacient presenta anticossos anti-HLA, el sistema té una classificació especial. Tu pots fer-li el tractament que deia, aquesta mena de diàlisi, que es diu plasmafèresi, neteges els anticossos i aleshores el pacient és com si no els tingués. Si tu no fas res, el seu cos els torna a generar de manera que des que tu fas aquest procediment fins que tornen a aparèixer anticossos tens una finestra en què, si tu trasplantes, el pacient no farà rebuig. Aquests pacients es poden posar en llista urgent, a la llista de prioritat màxima; tu avises l'ONT o l'OCATT, i dius "Li faré plasmafèresi tal dia a una pacient perquè té aquests tipus d'anticossos" (has d'enviar els anticossos), i després de la plasmafèresi mires l'anàlítica i, si els anticossos ja no hi són, avises que ha funcionat, que ja no té anticossos, i el pacient entra a la llista d'urgència màxima.

De totes maneres, encara que no tingui anticossos en el moment en què tu el poses en llista urgent, quan apareix un donant es fa una cosa que es diu un crossmatch: s'agafen els antígens d'aquell donant i els anticossos de l'anàlítica després de la plasmafèresi del receptor i es creuen. Si és totalment compatible, aleshores es trasplanta. És un procediment una mica més complicat, però molt poc freqüent.

És clar. Canviant ara de tema, en quines condicions ha de morir el donant perquè s'accepti el cor?

La situació més habitual és el que es diu mort encefàlica: la d'un pacient que, pel motiu que sigui, els metges que el porten poden demostrar que el cervell no té cap activitat, que el cervell està mort. Hi ha tota una sèrie de funcions, que són el batec cardíac o la respiració, per exemple, que són automàtiques, de manera que encara que el cervell estigui mort, els òrgans poden funcionar igualment. Així, aquests pacients tècnicament estan morts perquè no tenen aquesta activitat cerebral, però els altres òrgans continuen funcionant. Per declarar un pacient en mort encefàlica hi ha uns criteris, hi ha unes condicions que s'han de complir. Fas tota una sèrie de proves, que són moltes i a més es repeteixen diverses vegades, per assegurar que aquell pacient no té cap activitat cerebral, que el que ha provocat que no la tingui és irreversible i que encara que tu poguessis revertir-ho no es recuperaria mai. Normalment, aquests pacients estan intubats, és a dir, tenen un suport respiratori que, si tu li retiressis, aquell pacient es moriria. Aleshores hi ha un procediment en el qual es demana un consentiment familiar. Uns equips molt especialitzats que tenen tots els hospitals, els equips de donació d'òrgans, quan detecten un pacient d'aquests miren si pot ser donant o no, i són ells els que s'encarreguen d'informar les famílies, demanar consentiment i mirar que tots els òrgans d'aquell pacient siguin bons per poder-se trasplantar.

I el cor d'aquest donant com ha de ser, perquè s'accepti? Si s'ha operat prèviament, serveix?

El cor ha de ser un cor normal, sense cirurgies cardíaques prèvies; si en té alguna, segur que es descartaria. Normalment es fan una ecografia i un electrocardiograma per assegurar que tot estigui correcte; fins i tot en alguns pacients es pot fer un cateterisme, que és mirar les artèries coronàries per dins. Ha de ser un cor amb una funció dels dos ventricles normal, en què les vàlvules siguin normals, la mida del cor no tingui res estrany i els grans vasos (aorta, pulmonar, caves) siguin normals. Ens costa, en general, agafar cors per sobre de 65 o 70 anys; és cert que si tu, per exemple, tens un receptor molt gran però fas totes les proves aquestes que et deia i resulta que és un cor normal, el pots agafar. Sobretot per a receptors que també siguin una mica més grans o per a pacients que estiguin en una situació clínica en què no poden esperar de cap manera i la seva única opció és aquella. Tanmateix, per a altres òrgans s'agafen donants molt grans; els companys de ronyó agafen òrgans de gairebé 80 anys.

D'acord. I la duració de l'operació aproximadament quina és?

La cirurgia, en general, si va bé, amb un pacient normal, acostuma a durar entre quatre i sis hores, però pot ser una mica més curta, si vas molt ràpid; o infinitament llarga, si es complica, pot arribar a les 10 o 15 hores..., moltes hores.

He sentit a dir que els òrgans vitals del pacient pateixen en certa manera durant el trasplantament de cor. És cert?

Sí. En general, quan tu fas qualsevol cirurgia major, no només cirurgia de trasplantament, si fas una cirurgia cardíaca normal o neurocirurgies o una gran cirurgia abdominal i et treuen un tros de fetge o un tros de colon, tot el cos pateix. Perquè al final la cirurgia és una agressió molt gran. A més a més, en el cas de la cirurgia cardíaca, del trasplantament però també de totes les altres, això que fem de la circulació extracorpòria també fa que, per exemple, els ronyons i els pulmons pateixin una mica. Tot i que la circulació extracorpòria avui dia fa molt poc mal. Després, la immunosupressió també fa patir els altres òrgans: el ronyó, el fetge...

D'acord. L'operació està molt mecanitzada o avui dia encara és tot feina manual?

El procediment tècnic i les sutures són molt manuals encara. No hi ha màquines avui en dia que puguin fer la sutura que es necessita en els trasplantaments de manera automàtica.

Però ho veus possible en un futur proper?

Em costa. És que és molt variable... Jo veig difícil que s'aconsegueixi tan ràpid.

És clar. I quan el cor del donant s'ha col·locat en el receptor, com es lliquen els nervis?

No es lliquen. El cor nou queda el que nosaltres diem enervat, sense innervació. No sé si recordes que la innervació del cor, els nervis del cor, serveix bàsicament per a dues coses. Primer, per controlar la freqüència cardíaca; el nervi principal del cor és un nervi que es diu vague (vago en castellà) i que el que fa és mantenir el cor frenat. Si tu no tens nervi vague, el cor va més ràpid i, per aquest motiu, els cors trasplantats van més taquicàrdics. Perquè te'n facis una idea, nosaltres anem a 60 o 80 per minut

i els pacients trasplantats, sobretot els primers dies, solen anar a 100 o 110. I l'altra cosa per a la qual serveix la innervació del cor és el dolor. Així, per exemple, els pacients trasplantats no fan angina de pit, no tenen dolor. Això és un problema, perquè si fan un infart, no se'n adonen.

I un cop s'ha trasplantat el nou cor, aquest comença a bategar automàticament o necessita algun tipus de primer estímul?

El cor batega automàticament, no s'ha de fer res. Quan tu poses el nou cor, aquest està buit, no hi ha sang; tu tens pinçades l'aorta, de manera que no entra sang per les artèries coronàries, i les caves, de manera que no entra sang a l'aurícula dreta. Quan tu despines l'aorta i les dues caves, torna a entrar sang al cor i, per tant, entra sang a les artèries coronàries, i arriba al nòdul sinusal, que de manera automàtica es posa en marxa. Així, no fa falta cap estímul. De vegades, quan el cor comença la seva activitat, els primers minuts o les primeres hores va més a poc a poc. Aleshores tu pots posar uns cables, que són marcapassos temporals, que estimulin durant una estona, uns dies o unes hores, el que faci falta. Però la majoria de vegades el cor es posa en marxa sol i no fa falta res més. De vegades pot fer alguna arrítmia, i tu pots desfibril·lar-lo, que és això que fan a les pel·lícules, ja que, quan tu tens una arrítmia, una manera de parar-la és fer un estímul elèctric, que fa com un reset i para tots els estímuls elèctrics del cor (desfibril·lació), de manera que el nòdul sinusal torna a començar des del principi. Però això passa et diria que potser en un 10% dels casos, el 80-90% dels pacients surten sense fer-hi res.

Parlant de percentatges, quin percentatge d'èxit tenen els trasplantaments de cor, aproximadament?

En el 95% dels pacients van bé. El 90-92% dels pacients al cap d'un any estan vius i bé. Al cap de cinc anys, el 75-80%. Al cap de deu anys, el 70%.

D'acord. Quina és la relació entre el nombre de donants i el nombre de pacients que necessiten un trasplantament de cor?

Aquí a Espanya funciona bastant bé. La relació entre el nombre de donants i el nombre de receptors ens interessa sobretot perquè no hi hagi receptors que se'ns morin esperant. A Espanya hi ha molt poca mortalitat en llista d'espera, poquíssima. I la majoria de vegades no és perquè el pacient no tingui un donant a temps, sinó perquè apareix un problema d'una altra causa que fa que s'exclouï de la llista i aleshores el pacient es mori. Per exemple, si tu tens una infecció, no et pots trasplantar, i en aquell temps que tu estàs exclòs et pot passar alguna cosa.

Tanmateix, això passa aquí a Espanya perquè tenim la sort de tenir moltíssima donació d'òrgans, moltíssima. A altres països tenen més problemes i tenen més mortalitat en llista; per exemple, Alemanya o Estats Units. I per aquest motiu allà hi ha molta cirurgia amb uns dispositius anomenats assistència ventricular, que són bàsicament cors artificials. Als pacients que no arriben a trasplantar-se se'ls posa una màquina que fa el treball del cor mentre arriba el donant.

D'acord. Ara ja passem a la part de la relació amb la medicina regenerativa. En la teva opinió, en el cas hipotètic que la medicina regenerativa fos una realitat, com hauria canviat el cas clínic que hem comentat abans? No s'esperaria cap rebuig per part del pacient, no?

La idea de la medicina regenerativa, o de coses genètiques, com per exemple la notícia del cor de porc, és que tu puguis tenir un òrgan que funcioni igual que un cor normal i que no tingui antígens de cap manera, per tal que el teu cos no el rebutgi. El que passa és que això és molt complicat perquè avui dia nosaltres només coneixem una petita part del món dels antígens i de la immunitat; sembla que passen més coses de les que nosaltres sabem.

Per exemple, parlant de la notícia d'aquest cor de porc modificat genèticament, el pacient no va viure gaire temps. De fet, una de les coses que van passar durant les primeres hores és que va necessitar suport perquè no va fer rebuig però el cor no va acabar de funcionar del tot com havia de funcionar. Probablement, això té a veure amb el fet que no només la histocompatibilitat tal i com l'entendem avui dia participa en aquests processos de rebuig, sinó que la immunitat és un procés molt més complicat. Deu haver-hi altres coses que fallen i encara no sabem el com ni el perquè.

I si s'utilitzessin les mateixes cèl·lules de l'individu per fer créixer el cor, penses que la situació canviaria?

Si fossin les mateixes cèl·lules seria més fàcil, i, de fet, els companys d'hematologia en trasplantaments de medul·les òssies moltes vegades fan servir cèl·lules del mateix individu o d'un germà bessó que tracten i després reinjecten. El cor no es pot trasplantar d'un bessó perquè el bessó no ho aguantaria, però en el cas del ronyó o de cèl·lules de medul·la òssia sí que és possible i no hi rebuig. És a dir, una opció seria que tu poguessis agafar cèl·lules d'un pacient i a partir d'aquelles cèl·lules generar tot un cor sencer. Però no sé si estem molt a prop de fer tot això perquè és molt complicat, sobretot el procés pel qual una cèl·lula decideix que ha de ser miocardi, l'altra ha de ser artèria, l'altra ha de ser una vàlvula i no una altra...

Sí, crec que el màxim que s'ha aconseguit fins ara és fabricar un cor petit.

Sí, molt petit i que batega una mica, però fer això a gran escala no sé si és tan fàcil. No sé si estan tan a prop. Penso que abans anirem cap a màquines. Està relativament a prop, penso, que a tu et puguin posar una mena de cor artificial total que pugui substituir el teu, que el portis intratoràcic i que des de fora puguis controlar els paràmetres de funcionament d'aquella màquina. A més, hauria de ser prou biocompatible com perquè la sang passi per dins i no el rebutgi, o s'hauria de recobrir de cèl·lules pròpies per evitar-ho. No ho sé, però penso que igual serà més ràpid. Si s'aconsegueix, després de les màquines anirem cap allà, cap a la generació d'un cor sencer amb les cèl·lules del pacient. Aquesta seria la solució última, perfecta.

I seguint aquest cas hipotètic, la recuperació i l'esperança de vida no serien les mateixes, no?

Exacte. Avui dia, el problema de la baixa esperança de vida dels trasplantats es deu o bé al fet que hi ha rebuig i el cor falla, al cap de molt anys, no sabem per què, o bé a les conseqüències de la immunosupressió. Probablement, si no rebutgessis mai el cor i no necessitessis immunosupressió, mecànicament seria el teu cor normal, no es notaria la diferència. Tanmateix, hauríem de veure què passa amb la malaltia que ha causat que el teu cor falli; potser quan poséssim un cor nou genèticament exactament igual tornaria a fallar. No ho sé. Si tu tens una malaltia, la que sigui, que fa que el teu cor falli, què passa si poses un cor exactament igual? No sé si tornaria a fallar o no. Potser es podria modificar perquè no l'afectés de nou. No en tinc ni idea. Però teòricament hauria de ser millor.

D'acord. I quin impacte tindria aquesta entrada hipotètica de la medicina regenerativa al món de la medicina actual?

Canviaria molt, la cosa. La capacitat de regenerar teixits danyats obriria moltes portes. Segurament, el canvi respecte a la medicina d'aquí 100 anys, m'ho invento, o 150, serà igual que el que es va produir fa 150 anys, quan encara no hi havia antibiòtics ni cirurgies ni res. El que facin d'aquí 150 anys, nosaltres avui dia no ho podem ni imaginar. Perquè al final, si ho penses, la idea de regenerar un cor nou per trasplantar-lo és el primer pas, però el següent pas seria, des de fora, sense necessitat d'operar-te, injectar-te unes cèl·lules i que aquelles cèl·lules regeneressin tot el teixit danyat sense que jo hagués de fer res més. No ho sé. Vull dir que generar un cor és el primer pas però el següent seria que ja no t'hagin ni de trasplantar; jo et poso unes cèl·lules, te les injecto com una analítica, com una transfusió, i les cèl·lules ja saben que han d'anar allà i reconstruir aquell teixit elles soles. Això ja seria... , s'acabarien les cirurgies.

Sí, la veritat és que sí, seria un gran canvi. Actualment l'ús clínic de la medicina regenerativa és gaire freqüent?

La medicina regenerativa a l'hospital es fa servir, en la pràctica clínica, vull dir, en alguns serveis molt concrets. Els hematòlegs fan servir molta medicina regenerativa, per regenerar medul·les òssies, per exemple, però, que jo sàpiga, es fa molt poca cosa pràctica més. Hi ha molta recerca, això sí, en cardiologia hi ha molta recerca en aquest àmbit, però aplicació pràctica, poca, de moment. Sé que hi ha gent que reconstrueix pell, per exemple en cremats, i aquí els cirurgians plàstics de vegades també fan servir alguna cosa d'aquestes. Alguns oftalmòlegs, per a còrnia i teixits de l'ull... Els teixits de l'ull són més fàcils perquè no els rebutgen mai, ja que hi ha parts de l'ull que no estan en contacte amb el torrent sanguini. Però a la pràctica habitual en cardiologia o cirurgia cardíaca n'hi ha poquíssima, per no dir res.

I en trasplantament de cor, quin és el canvi més imminent que tu veus?

Les màquines. Això ho veurem en els pròxims 10 o 20 anys. Nosaltres avui dia ja estem posant uns dispositius, unes màquines, que són capaces de fer tot el treball del cor esquerre. És una màquina que va dins del tòrax i el pacient només té un cable petit que va connectat a una bateria, que és la que fa funcionar la màquina i amb la que nosaltres podem ajustar els paràmetres. Aquests pacients viuen anys amb aquest dispositiu col·locat. I ja estan en proves dispositius iguals que aquests però que no tinguin cap cable que surti per fora, de manera que tot et quedi dins del cos i tu des de fora puguis amb tecnologia sense cables programar i carregar les bateries. Això passarà, espero, en els pròxims 8 o 10 anys, i en 20 o 25 segur que tenim ja cors artificials que poden fer tot el treball, el dret i l'esquerre. De manera que, en lloc de trasplantar un cor d'un donant, puguis trasplantar una màquina. Jo penso que això és relativament més proper.

I ja per acabar, m'agradaria parlar del disseny 3D. Quines aplicacions i usos té actualment en el món de la medicina?

Pel que fa a la cardiologia, nosaltres fem molta impressió 3D i reconstrucció 3D per a planificació. En cirurgies molt complicades ens permet prendre mesures i saber exactament on està cada cosa, perquè a vegades hi ha cors que són molt complicats i tu no saps ben bé on és l'aorta, per exemple. Aleshores, necessites saber exactament on estan les coses i planificar com quedarà el cor després de l'operació.

Així tu pots reconstruir el cor del donant i veure com quedarà dins, com l'hauràs de posar...

Després també es fa molta planificació de dispositius; per exemple, d'una vàlvula. Com quedarà una vàlvula que he de posar dintre d'un pacient? Doncs, com tu ja saps, amb les mides de la vàlvula la pots imprimir i provar.

També es fa servir molt avui en dia per a formació, per entrenar residents o ensenyar estudiants. Amb un cor reproduït que és exactament igual a un de real, tu pots simular una cirurgia, de manera que és més fàcil que, el dia que ho facis en un pacient, estiguis més entrenat.

Aquestes són bàsicament les coses que avui dia fem. En altres camps, per exemple: els traumatòlegs ja estan imprimint algunes pròtesis amb materials concrets que es poden col·locar al genoll o al turmell..., peces concretes. En el cor això avui dia encara no funciona. I té dos problemes, jo penso: un, que ha de ser molt mòbil tot, de manera que els materials no sé si estan encara suficientment preparats; i, segon, que tot ha de ser estèril. Tu no pots imprimir amb una impressora normal perquè tot ha de ser estèril, ja que ho implantem dins del torrent sanguini; allò no pot estar de qualsevol manera.

I com veus la impressió de només trossos del teixit cardíac?

De trossos, n'imprimirem molt ràpid. Això també ho veig més proper. No ho sé, però en 20 o 30 anys segur que tu, m'ho invento, trauràs una vàlvula i en aquell moment prendràs unes mides i diràs: "Vull una vàlvula d'exactament 23,4 mm i que aquest tros sigui exactament de tant i de tant". I en aquell moment podràs imprimir molt ràpid un material estèril i podràs posar a cada pacient la vàlvula que li falta, mesurada exactament.

D'aquesta manera, penses que un canvi d'una part del teixit cardíac podria substituir el trasplantament? És a dir, que no arribés a fer falta la impressió del cor sencer sinó que amb imprimir la part del teixit danyat ja fos suficient.

En el miocardi és molt difícil, perquè el miocardi no és una peça, és un múscul. T'has d'imaginar que vols canviar un tros de bíceps, com en canvis només un tros? O canvis el bíceps sencer o no el pots canviar. En el cas de les vàlvules, sí, perquè tu pots treure la vàlvula sencera i posar una vàlvula nova. El miocardi són unes fibres, van enllaçades les unes amb les altres, com les enllaçaries? Perquè són unes fibres microscòpiques, jo no podria enllaçar-les. Jo penso que al miocardi el que acabarà passant és allò de què parlàvem abans, que tu podràs injectar allà unes cèl·lules i aquelles cèl·lules reconstruiran aquell tros. Però tu imprimir un tros i enganxar-lo..., ho veig molt difícil. És més fàcil imprimir, per això els que ho fan són traumatòlegs; les parts mecàniques del cor: l'aorta (un tub, doncs imprimeixes un tros de tub), una vàlvula..., però el miocardi és el múscul, ho trobo més difícil. No ho sé, potser es farà, és que no en tinc ni idea. El que sí que està clar és que d'aquí 100 anys faran coses que no podem ni imaginar.

CAS CLÍNIC 2. INFORMACIÓ PRÈVIA A L'OPERACIÓ DE RECANVI DE VÀLVULA AÒRTICA

Aquest pacient, en lloc de tres valves, en té dues. Això el que provoca és que el flux de sang surti diferent, és més turbulent. També normalment comporta una certa patologia al que és l'aorta en si, pot donar més dilatació de l'aorta per aquest flux més turbulent i a part té més tendència a degenerar. Les vàlvules normals, amb l'edat, es van calcificant, fins que al final poden funcionar malament. Això és una patologia molt normal en gent de 80 anys; quan és en gent més jove, acostuma a haver-hi una altra cosa. Aquest senyor té en principi una vàlvula bicúspide amb més predisposició a la calcificació i la degeneració de la vàlvula aòrtica. Es va calcificant fins que al final no es pot obrir suficientment bé per deixar passar al sang (estenosi aòrtica); és com si hi hagués un tap, la sang no passa bé. I això fa que la sang no li arribi bé a tot el cos.

Aquí tenim la història clínica que més o menys ens explica això. És un senyor de 58 anys derivat des de Cardiologia. Això normalment és una malaltia que, un cop la detecten, no és que s'hagi d'operar en aquell moment. Tot depèn una mica dels símptomes que tingui, de la gravetat i tot. Els símptomes més comuns són que costi respirar (dispnea) i dolor de pit, igual que si tens un infart, però és perquè no li arriba prou sang al cor; no és perquè les artèries coronàries estiguin malament, sinó perquè per la vàlvula no li arriba, i té síncope, pel mateix: no li arriba prou sang, i quan fas un esforç en què el cervell potser en necessita més, no t'arriba prou sang i et mareges. Llavors, normalment, els cardòlegs van fent controls; amb l'ecografia tenen unes maneres de mesurar amb les quals van veient com progressa, i quan arriba a un nivell que ja és sever pel que fa a la gravetat de l'estenosi, o també pels símptomes que tingui i per tot, ens el deriven a nosaltres per operar.

Nosaltres fem diverses proves abans de l'operació: mirem una ecografia del cor per veure com està; una coronariografia, que es per veure les artèries coronàries, perquè pot ser que a part també tinguin lesions; un TAC... El cas és bastant senzill.

De cara a la cirurgia, nosaltres hem de canviar la vàlvula que va des del ventricle esquerre fins a l'aorta. Llavors, per poder obrir les cavitats i poder treballar, el que fem és posar una cànula, un tub, a l'aùricula dreta, que el que fa és agafar tota aquesta sang i portar-la a una màquina que l'oxigena i la torna a portar a l'aorta, que la dirigeix cap a la resta del cos. Així, aquesta màquina (màquina de circulació extracorpòria) fa la funció del cor i dels pulmons i mentrestant així nosaltres podem deixar de ventilar els pulmons i parar el cor. Posteriorment, es col·loca un clamp, es pinça l'aorta i a més, a l'aorta, a part d'aquesta cànula hi posarem una altra de petita des d'on podem posar un líquid (procés que es diu *cardioplègia*), un líquid fred i amb potassi que va a les coronàries i para el cor (el potassi para el cor i és fred perquè en aquesta estona en què no li estarà arribant sang al cor li posem sang que ja està oxigenada i consumeix menys, en un estat com d'hibernació). Estarà buit, fred. Quan es para, nosaltres podem obrir per l'aorta i accedir a la vàlvula. Aquesta vàlvula, la tallem tota, i anem posant punts a tot el voltant de la vàlvula amb un tros de teflon perquè aguantí millor, i es cus la nova vàlvula, una vàlvula aòrtica protèsica, que està feta de pericardi de vaca. També hi ha vàlvules que són de porc.

I també hi ha altres tipus de vàlvules; aquestes són biològiques i hi ha unes altres que són mecàniques, el que passa és que aquestes pròtesis han d'anar amb anticoagulació, amb Sintrom, una medicació per fer la sang més líquida i amb la qual t'has d'anar fent controls i has de vigilar amb els cops forts... A la gent jove li fa més pal, perquè has d'estar prenent-te la pastilla cada dia, anant a controls, les limitacions, potser un determinat esport no el pots fer... El problema de la biològica es que degenera més ràpid. Potser al cap de deu anys ja no et va bé. Si tens 80 anys, t'és igual (a més, com més vell ets, més et dura). Aquesta persona, per exemple, si als 70 ja no li va bé, el podem tornar a operar, no hi ha tant

de risc, podem fer una altra cirurgia i així s'estalvia prendre aquesta pastilla.

Es passen els punts per la pròtesi i l'anell de la vàlvula i la baixem i els nuem, tanquem el forat que havíem fet a l'aorta per poder accedir a la vàlvula i traiem el clamp que s'havia posat a l'aorta. I quan el cor comença a rebre sang un altre cop, es posa en marxa sol.

PREGUNTES PER CORREU ELECTRÒNIC

Et volia fer una última pregunta sobre les vàlvules de l'operació d'ahir, que no em va acabar de quedar clara. Si són biològiques (de pericardi de vaca), per què no presenten antígens? És a dir, si a una persona li poses un cor fet d'aquest material, el rebutjarà, no? Sé que vas dir que no era el mateix cas un canvi de vàlvules que un trasplantament i que aquest rebug només es produïa en trasplantaments, però no acabo d'entendre el perquè. I, d'altra banda, vas dir que l'avantatge que presentarien les vàlvules bioimpreses seria principalment que es podrien fer a mida. Per què les vàlvules actuals no són a mida? Si ja s'ha trobat un material que funciona, què impedeix fer-les amb altres dimensions?

Les pròtesis biològiques no tenen antígens perquè es tracten químicament per eliminar-los (amb diferents substàncies; la més freqüent, el glutaraldehid). Com que se n'eliminen els antígens, s'elimina la possibilitat que el cos les rebutgi com ho fa amb els òrgans. Els òrgans vius no es poden tractar amb glutaraldehid o substàncies similars, perquè seria tòxic per a les cèl·lules vives.

Respecte a la mida, les vàlvules actuals les fabriquen i les venen cases comercials fabricants de vàlvules. Igual que passa, per exemple, amb la roba o les vambes, les cases comercials fabriquen i comercialitzen només unes mides determinades (com les talles de la roba) i nosaltres al quiròfan mirem quina s'adapta millor al pacient que estem operant en aquell moment. Poder bioimprimir-les representaria que es prendrien les mides exactes al quiròfan i llavors s'imprimiria la vàlvula allà mateix i al moment.

ANNEX XIV. TRANSCRIPCIÓ COMPLETA DE L'ENTREVISTA A STEVEN MORRIS (BIOLIFE4D, ILLINOIS)

I'd like to start this interview establishing the basics on 3D bioprinting. I've seen it's quite similar to conventional 3D printing, so my first question is what makes 3D bioprinting different from conventional 3D printing. Is it just the bioink used?

Bioprinting is actually a hybrid or a specialized type of 3D printing. 3D printing is called *additive manufacturing* because you build your object by adding a layer to a previous layer. Typically, when you are doing that with a normal 3D printing, what you are really doing is you lay down your first layer, then you melt the bottom of the second layer to the top of the first layer, then you melt the bottom of the third layer to the top of the second layer, and so on and so forth.

We can't do that when we are working with cells, because we'd kill all the cells, so what we do is we use a specialized type of 3D printer called a *bioprinter* that is designed to help you go through the process without killing the cells. It's really more of a pick and place type of operation than really traditional 3D printing. So, when we go to construct something ourselves, let's say it's a miniheart or something like that, what we'll do is we'll lay it down layer by layer. So, we'll do the first layer but, because we are not gonna be melting the second layer to the first layer, we need to keep that in place, so we put what we call a *scaffolding* or a sacrificial type of material to hold everything in place. So, just like if you were building a house, you put up a structure and things to hold your walls till you have enough of the main structure built. We do the same thing, we hold everything in place and we just use the bioprinter, layer by layer, to put all the cells where we want them. Then, what happens is, after about a three-day period or so, the natural biologic process, Mother Nature, takes over and goes through the step called the *self-assembly process*. It's the same biologic process that everybody has gone through, every living creature, every human being. So, we put everything where it belongs, we hold it in place and the natural biologic process takes place.

In our case, we use cells that used to be white blood cells and we reprogram them to become cardiac cells, heart cells. They'll all join together now that they know that they are heart cells and what their job is. They'll join together and network together and the cardiomyocytes, which are the cells that create the contraction, the beating, they'll start beating and all the cells will start doing whatever their job as a specialized cell is.

A bioprinter is just a specialized type of 3D printer that's designed to protect the cells during the printing process, and not destroy them like a traditional 3D printing would.

So, let me see if I understood it well. First, you put the scaffold and then, using the bioprinter, you print the cells in it, is that it?

Well, there's a couple of different ways that we bioprint. Let me take a step back and I'll tell you briefly what our process is.

A patient would go to a doctor and the doctor would say: "Unfortunately, you have late-stage heart failure, a heart transplant might save your life but right now we can't get you a donor heart". So, what the doctor would do is he'd take samples of the patient's blood and he'd take an MRI scan of the heart. The MRI scan of the heart is just so that, when we are printing, we can scale the heart accordingly so it's a perfect fit back in the patient's chest. What we'd do is we'd take the blood sample that the doctor

would send us and we'd separate out the white blood cells. We'd do that because the red blood cells don't have nuclear DNA, so they can store more oxygen, while the white blood cells do. So, we take these white blood cells which, like all cells, originally started out as stem cells till at some point the body communicated to those stem cells and said "Hey, we need heart cells", so they changed themselves into the different cells of the heart. They were stem cells and now they are specialized cells. So, what we do is we take these white blood cells and we reprogram them again. We trick them to think we are the body communicating to them and we say: "Thank you for being a white blood cell but we want you to go back and be a stem cell again". Those are called *induced pluripotent stem cells* (iPSC).

This way, we've tricked them and we've induced them to go back to become stem cells and, once they are stem cells, they propagate. We are able to divide them and make more and more cells till we have the right amount of volume, the right quantity of cells, so we can go print whatever it is we are gonna print. You don't have a lot of cells to start out with, just the white blood cells, so we need more. Then, what we do is we take those cells, we separate them into groups and then we reprogram them again. We say: "Thank you for being a stem cell again but now we want you to be a smooth muscle cell for the heart or a cardiomyocyte or whatever type of cell we need".

So, now we have all of these cells, the building blocks of the heart, made out of the patient's own cells. Then, what we do is we take these cells and we put them into little bowls of hydrogel. Think of it almost like a snowball, you shake it and the cells will be floating around. In there, we also have growth factors and things to protect the cells during printing, and we put those bowls of hydrogel together into what we call the *bioink*. Then, we use that bioink in order to lay the layers down, layer by layer, to construct the heart, holding everything in place with that sacrificial scaffolding. After three days of it being in a bioreactor and through all the different things that we do, when it's gone through the self-assembly process and that solid organ has started beating and we've strengthened it electrically and mechanically, theoretically we would send it back to the surgeon.

That way, we address the supply issue, because there's a lack of supply, and, at the same time, we avoid rejection. The major drawback of people that are fortunate enough to have a heart transplant is rejection, so you have to shut down your immune system to prevent it. Because we are making this replacement heart out of their own cells, they won't have that rejection, they won't have to shut down their immune system.

In the United States, we do about 3500 donor heart transplants every year and, outside the United States, including Spain and every other country in the whole world, only 15,000 heart transplants take place. Everyone else whose life could potentially be saved just die, because there aren't donors available. If you think about it, cardiovascular disease is the number one killer not just in the United States but in every developed country in the world. One out of three people die of cardiovascular disease, there's seven billion people on Earth, there's a lot of people that die of cardiovascular disease. Even in the cases where the person is lucky enough to get to have a transplant done, the heart transplant surgeon has to tell them: "The good news is that it'll save your life for a while, but the bad news is we are really just trading one disease for another because we'll have to shut down your immune system and you could be subject of cancers and thing like that". The typical donor heart transplant only lasts about ten years, so what we are working on is a long-term solution for good quality of life with none of the negative effects of a donor heart transplant and providing supply to, theoretically, the whole world, where right now there's just not that supply of donor heart for transplantation.

Okay, I get in now. And these scaffolds you were talking about are made of hydrogel too?

There are different methods, not just hydrogels, that we use, depending on what we are trying to do, but you always need to have some sort of scaffolding, like the extracellular matrix, a network (a sort of *jello*) that combines all the cells and allows them to communicate. In this case, it's really important for the beating.

One of the main difficulties that we have is keeping everything in place and that's why doing it in this *jello* is really important, it solves that problem pretty easily. One of the brands names of the *jello* we use is FRESH, they're kind of proprietary, nobody wants to tell you exactly what it is made of because they're trying to sell it.

And which is the bioprinting technic you use?

Extrusion-based is the one we use the most, but there are these other methods that are available now that give you different alternatives. We've looked at decellularizing, we've looked at all different types of technology and that's the one that makes more sense for what we are trying to accomplish here. In our labs, we do use different methods but extrusion-based is just the one we rely on the most.

We are pretty unique because most people are trying to bioprint right now either flat tissue or organoids, which are basically just small groupings of cells, small groupings of heart cells or liver cells or kidney cells or things like that. Most people are not trying to do a solid three-dimensional construct like we are doing, so there's all different techniques to use. It really depends on what your application is and what makes the most sense for what you are trying to accomplish.

Okay. Now I'd like to move on to the iPSC you mentioned before. Could you tell me a little bit more about them? How are you able to transform a specified cell into an iPSC? Is there a chemical process involved?

So, there's the natural biologic process upon conception, the sperm and the egg and then the zygote, which splits and splits and splits... Those are stem cells, those are neutral cells. Once the body communicates to them, they turn into specialized cells. It could be a heart cell or an eyeball cell or a skin cell or whatever it may be, it turns into that.

Up until about 15 years ago, the whole world of science thought that, once cells go from stem cells to specialized cells they cannot go back. They thought it was a one direction process and that cell was gonna be that specialized cell for the rest of its life. Well, about 15 years ago, a Japanese researcher won the Nobel Prize in science because he discovered that we could communicate to the cells, just like the body can, and we could tell these cells to change. So, what we do is we take the patient's blood, so there's previous stem cells than the body converted into white blood cells, we then get those white blood cells and we communicate through a chemical process to the cells. And our process isn't really as incredible as people think it is, all we are really doing is recreating the natural biologic process that happens every time a human being is created. We are just doing it outside of the body instead of inside, and we are tricking the cells to think the body is communicating to them instead of us. So, once we take this specialized white blood cells, we put them in a bath of chemicals and things like that that are specifically designed to make those cells think that is the body saying: "You know what, thank you for being a white blood cell but we now need you to become a stem cell again". So, because every cell has those little strains of DNA, they can essentially change themselves into whatever type of cell the body needs.

Specialized heart cells don't reproduce. If someone has a heart attack and part of their blood stops going to a part of their heart and that part is deprived of oxygen and those cells die, they don't regenerate. Unlike your skin, that if you scratch it, it regenerates, your heart cells don't. By obtaining those stem cells, we can get a large enough volume and, when we get enough of them, we put them in another chemical bath and we introduce different chemicals to now make them become specialized heart cells completely able to perform their function.

Okay. What about the bioreactor? What's its function?

In our case, after we print it, we do put it in a bioreactor. That way, we can make sure that we are continually giving it oxygen and nutrients and things like that, because otherwise the cells would die. It's making the function that, in a normal case scenario, blood would do. Also, we electronically and mechanically stimulate it in order to strengthen it and then, after a week or so, it should be good to go to that heart transplant surgery.

How long does it take to accomplish this whole process?

Let me see. You've got the part of the process of collecting the blood. Once we receive it, the long part of our process, which takes a few weeks, is converting those white blood cells into the iPSC and then working with those till we create enough volume. We need to go from millions of cells to billions of cells, we need to really scale up. That's what takes the most amount of time in our entire process. Once we have all those cells done, after two or three weeks, the rest of the process is really quick. The printing itself only takes a couple of hours, and then you have the post printing processing, keeping the scaffold in place, melting it away and the bioreactor. That's about a week-long process.

What makes the heart such a difficult structure to mimic?

The heart, even though at the end of the day its sole function is just a pump, involves electrical signals, that get sent from the top down. There are nerves that are attached normally from your body to your heart so that your brain and your nervous system are able to say "Start beating" or "Beat faster", all that type of things. So, there's a lot of complexity in any organ; whether it's a pancreas or a heart, each organ has its own set of complications. Each of them has a really big market to sell, but none of them has a market like a heart. If we are able to start pushing those things out, as many as we could push is how many lives we would be able to save, literally millions.

And how far are we from this reality? What have we accomplished?

We feel, we don't know for sure because you don't know what you don't know, but we think that, by before the end of next year, we can have our miniheart out to the market.

One of the reasons I chose the heart to do is not just because it'll save so many lives, but also for a commercial reason. With a kidney or a liver, until you have the full organ, you don't really have anything, but with the heart it's different. There's already a multi-billion-dollar market for heart valves replacement and for grafts for bypass surgeries. So, on our way to our ultimate goal, to this whole heart viable for transplantation, we'll have all those opportunities along the way.

Bioprinting has really been around since around 2000 or even a little bit earlier, but now it has just matured to a level that we are able to do, or to attempt to do, this type of things. One of the major complications as you get bigger is vascularization. No matter what organ it is, it has to have vascularization for the blood to get through, into and around it, so that it can nourish all the cells and kick away the waste products from the cells. When you're working with a flat plane tissue like what people are working on now, think of skin or something like that, it's easier to do because you don't need much vascularization. But, when you start working on a solid organ like ours, you have that vascularization and, as you scale up, the larger you get the more complicated that vascularization becomes. It's probably the number one major difficulty that has to be overcome as everybody starts scaling up. So, it's gonna be a major challenge going forth for everybody. The bigger the organ, the more vascularization you need, and it's really hard to do it right now, because as far as bioprinters have evolved, there's still a long way to go before the precision we need is achieved. Because, if you wanna try and put down this little microarteries and veins into the construct, you need very high resolution and a large amount of accuracy and, for the most part, that's very difficult to achieve right now with most of the bioprinters that are on the market.

I see. So, how long do you think the bioprinting of a heart will take?

Like I said, our miniheart is literally a human heart but a scaled down version. We think we'll be able to have that done before the end of next year and, hopefully, out to the market. We're gonna push that out to pharmaceutical companies so that they can use it for drug testing, cardiotoxicity testing, vaccines and drugs and things like that.

A full heart viable for transplantation realistically will take a minimum of probably three years and it could take up to five. It's hard to tell. One of the main reasons it's hard to tell is you don't know what you don't know. The things that we do know, like vascularization, we got plans in order to solve them, we have lots of ways to chop that mountain down, that obstacle down. But we don't know what's in store for us. Mother nature took millions and millions of years of evolution to get the heart to work as right now, so we don't know all the little secrets that we'll find out about going forward.

That's impressive! I'd like to know more about the miniheart project. Could you tell me some basics on the process?

From the very beginning, when I started the company, I knew we'd need to have the stepping stones and I also knew that to do a big heart was a lot harder than a small one. So, I said: "We're going to work on this miniheart and this miniheart is going to be our in-between step between starting and our full heart viable for transplantation". It will be a good milestone for us to achieve.

Anytime a new drug goes to the market in the United States, it has to go through the FDA process and that involves making sure it works in your lab first, then small animal testing, large animal testing and human trials. Prior to the human trials, the FDA requires everybody to do cardiotoxicity testing on animals and essentially that's because it's the best predictive model that the FDA currently has. The problem is it isn't a really good predictive model. Once they go through this animal testing and the animal model says it should be safe for humans, the FDA allows it to go to the human trials. Inexpensive human trials are tens of millions of dollars, expensive ones are hundreds of millions of dollars, and most of them fail. The FDA only approves less than 20 drugs a year; most of the new drugs end up failing because they had a negative effect on the human heart. So, the animal model, the best model they have, isn't highly predictive. What we're gonna do is we are going to provide these companies our miniheart in order to

do a cardiotoxicity test to see whether or not it's actually hurtful to a human heart. It'll be something that will be in huge demand by pharmaceutical companies.

And what's your opinion on machines? Don't you think they could offer a solution to the lack of donor hearts before bioprinting does?

I don't think so. There's not really a good machine that does the function of the heart, that's the problem. There are the LVADs, which are left ventricle assist device. They keep people alive for a certain period of time but it's not a long-term solution. You have the mechanical hearts, but those have huge amounts of problems. Many times, they don't work and, also, you have to go under a massive amount of immunosuppressive meds, with all the consequences that means. They just have never completely worked out, that's one of the main reasons there's such a huge demand. There's never been anything in the market that's a good alternative, a long-term alternative for the heart.

It's been several decades since the mechanical heart has come out and there's been very few new promising things that have come out as far as machines to take the place of the heart. Also, I've not read about anybody who is working on a mechanical machine to do its function, maybe there are and I'm not aware of it.

It's hard to tell, and anybody that gives you a "will be this" or "will be that" kind of answer either doesn't understand the topic or isn't telling the truth, because you just don't know. All of a sudden, we might be going really quickly or we might run into something that takes us years to solve, we just don't know what we don't know.

ANNEX XV. TRANSCRIPCIÓ COMPLETA DE L'ENTREVISTA A ELISA-BETH ENGEL (IBEC, BARCELONA)

Buscant informació, vam trobar diversos projectes vostres enfocats en la regeneració cardíaca. Ens podries parlar una mica d'ells?

És clar. Nosaltres som un grup centrat en els biomaterials, tot i que jo soc biòloga, i el que sempre hem intentat és entendre què passa quan posem aquests biomaterials dins del cos. Quan va començar tot el tema dels biomaterials als anys 50, es va dir que hi havia biomaterials que eren inerts, tot i que després s'ha vist que això no és veritat. Tot el que tu posis dins del cos farà una reacció. Llavors nosaltres ens hem focalitzat molt a entendre quina és aquesta reacció per part del cos. Una vegada sapiguem com funciona, podrem modificar el material perquè liciti la resposta que nosaltres estem buscant, que és la de regeneració.

Amb el tema del cor, nosaltres fa molt de temps havíem començat una col·laboració amb gent del Bellvitge que feia neurobiologia del desenvolupament del cervell, i ens va cridar l'atenció un polímer, un polilàctic, que s'utilitza moltíssim en medicina. Sobretot es fa servir per a sutures i ara també s'està utilitzant per a *stents* cardiovasculars biodegradables. Doncs nosaltres vam veure que quan posàvem el nostre polilàctic en forma de fibres, la glia de les neurones es desdiferenciava, es tornava progenitora i donava lloc a noves neurones perquè s'alimentava: el polilàctic és un polímer biodegradable i el seu producte de degradació és l'àcid làctic; aleshores utilitzaven l'àcid làctic com a part del seu metabolisme per obtenir energia.

Aleshores jo un dia vaig pensar: "Quines altres cèl·lules poden utilitzar l'àcid làctic?". Vaig començar a llegir i a buscar informació i vaig trobar que les cèl·lules musculars són capaces d'utilitzar l'àcid làctic com a font d'energia quan no tenen suficient glucosa i no hi ha oxigen. I una d'aquestes cèl·lules musculars són els cardiomiòcits. Llegint més, vam trobar que, durant el desenvolupament embrionari, la placenta està plena d'àcid làctic; llavors, aquests cardiomiòcits poden agafar l'àcid làctic per dividir-se i d'aquesta manera aconsegueixen formar el cor. El problema que tenim amb el cor és que les cèl·lules que el formen ja són terminals, ja no es divideixen. I vam pensar: imagina't que podem fer el mateix que feiem amb una glia i podem reprogramar aquests cardiomiòcits i fer que després d'un atac al cor, un infart de miocardi, posant un material que alliberi lactat, aquests cardiomiòcits es tornin cèl·lules progenitores i puguin donar lloc a nous cardiomiòcits. D'aquesta manera, vam començar a treballar en això. La veritat és que ens ha costat molt, ja que comences una cosa nova i vas en contra de tot el que està escrit i publicat. Ningú diu que puguis reprogramar les cèl·lules cardíques amb un material, però tenim uns resultats molt bons; ara fins i tot hem publicat un article.

Vull aclarir que és veritat que quan es vol saber el pronòstic d'un infartat, una de les coses que es fan és mirar els nivells d'àcid làctic en sang. Si són molt alts, veuen que aquella persona no tirarà endavant, però això no té res a veure amb alliberar àcid làctic concretament al cor per fer aquesta reprogramació i produir aquest estímul de la proliferació de les cèl·lules.

Perquè tot això seria *in situ* o *ex vivo*?

In situ. Aquesta és la idea. El que ja seria increïble és que poguéssim injectar un material que es degrada en polilàctic, en àcid làctic, a una persona que acaba de patir un infart de miocardi i que això donés lloc a un procés de regeneració.

Hi ha dues estratègies per a la regeneració d'un teixit cardíac. Una és estimular les poquetes cèl·lules progenitores que tenim. Hi ha molta gent que intenta fer això, que intenta que aquestes poques s'activin i donin lloc als nous cardiomiòcits. D'altres pretenen aplicar coses que facin que les cèl·lules es reprogramin. Per exemple, hi ha molta gent que està utilitzant micro-RNA, que s'ha vist que es troba augmentat després d'un infart de miocardi. Per tant, aquesta gent diu: "Els injectem directament al cor i esperem que hi hagi proliferació de les cèl·lules". Nosaltres això ho volem fer amb un biomaterial.

D'acord. Quins són els principals inconvenients o dificultats que esteu trobant en aquests projectes?

Primer, el nostre propi desconeixement. Això és el que ens ha costat més. Hem llegit molt, hem intentat, per exemple, utilitzar protocols d'altres grups per com a mínim tenir les cèl·lules en cultiu en el nostre laboratori per poder fer tots els assajos *in vitro*, veure la biocompatibilitat i veure si podíem reprogramar aquestes cèl·lules. Llavors, és clar, ens hem hagut d'espavilar sols.

L'altra pega és que les cèl·lules que pots utilitzar són cèl·lules de ratolí o de rata postnatal. Les cèl·lules de ratolí s'ha descrit que durant set dies tenen la capacitat d'utilitzar el lactat, perquè els ratolins encara acaben de néixer i encara s'han d'adaptar a la nova situació de la vida a fora de la placenta: han de respirar per ells sols, han de nodrir-se per ells sols... Això ha sigut una gran pega perquè quan nosaltres hem volgut publicar ens han dit: "D'acord, molt bé. Ho heu aconseguit, però aquestes cèl·lules ja són immadures de per si, tornar-les enrere és més fàcil". D'altra banda, els de Cardiologia estan utilitzant iPS, que encara que tu les hagis diferenciat a cardiomiòcit tampoc són cardiomiòcits madurs del tot, no expressen tots els marcadors de cèl·lula madura.

Després està l'altra, la que més em desespera, que és que no trobem cardiòlegs. Aquí a Espanya només hi ha dues o tres persones que fan regeneració cardíaca i són molt reticents. Si no poses molècules biològiques, no ho volen provar. Sembla mentida que els científics a aquestes alçades siguem reticents a noves idees, però és així. Sí que tenim un col·laborador a Vall d'Hebron, que es dedica a la cardiologia, tampoc és de la branca de la regeneració, però ha decidit creure en nosaltres. De fet, ell no és metge ni cardiòleg, és veterinari. A més, al final hem convençut un important cardiòleg a Londres, al qual li arriben cors humans, infartats i sans. Aleshores, juntament amb una estudiant que tinc allà, fan com uns talls de teixit i mitjançant un sistema de sensors i d'estimulació elèctrica poden aconseguir moltes dades del teixit. D'aquesta manera, els estem posant lactat i ja m'ha dit ella que els resultats eren boníssims. I ell, aquest metge científic, que es dedica sobretot a la investigació però és un cardiòleg, està encantat. És l'únic que ens ha obert les portes. Això és el que a mi més em costa d'entendre.

Pel que estic veient, us centreu més en la regeneració del teixit cardíac que no pas en la bioimpressió? Per què és això?

Nosaltres veiem la bioimpressió com un mètode de fabricació. Ens agrada molt més el tema de la regeneració *in situ* sense cèl·lules perquè de cara a poder tenir un producte és molt més fàcil i ràpid. Perquè, és clar, tots els productes que tinguin cèl·lules han de passar per un sistema d'avaluació i de validació similar al dels fàrmacs. O sigui, que poden estar 10 o 15 anys per rebre l'aprovació.

La bioimpressió implica que tu tens un constructe que has fet al laboratori i que això ho has d'implantar, però nosaltres tampoc ho descartem. En una de les parts del projecte que estem fent estem utilitzant matriu extracel·lular de teixit cardíac de porc. Agafem el teixit de porc, el descel·lularitzem i fem una

tinta, un gel, amb la matriu extracel·lular. La nostra idea és cultivar les cèl·lules i posar polilàctic. Ho hem provat, per exemple, amb el polilàctic sol i resulta que és molt rígid. En canvi, al posar fibres, aquestes sí que han permès que els cardiomiòcits creixessin entre elles; a aquestes cèl·lules els agrada molt aquesta estructura perquè al final la proteïna principal del teixit cardíac és el col·lagen. Tanmateix, és massa rígid i els cardiomiòcits no poden fer-lo bategar.

Aleshores, hem pensat que una cosa que podríem fer és fabricar com un pegat (un *parche*, en castellà) cardíac amb la matriu extracel·lular del teixit cardíac carregat amb les nostres partícules. Si volem, li podem posar les cèl·lules, i si no volem, no, però podria ser un pegat per a la regeneració cardíaca. O sigui, que sí que estem explorant la impressió 3D i la bioimpressió, també com a models de testatge, ja que nosaltres hem de testar els nostres materials. Una bioimpressió ens pot obrir la porta a posar no només dos cardiomiòcits sinó també els fibroblasts cardíacs, les endotelials cardíques..., i llavors avaluar el nostre material amb totes les cèl·lules que formen part del cor.

D'acord, però sempre parlant d'un pegat, mai de l'òrgan sencer.

No, no. L'òrgan sencer és molt complicat. Pensa que per fer impressió 3D o bioimpressió necessitem fer com un gel que ha de tenir una consistència específica per poder ser extruït a través de les agulles de la impressora. Al final, això és una fabricació capa a capa, el gel ha de ser prou viscosos perquè quan tu posis la primera capa es pugui formar l'estructura, però prou resistent perquè quan diposis la següent pugui aguantar el pes. Si hem de fer un òrgan com un cor, són moltes capes i estem parlant d'un gel que podríem comparar amb un condicionador de dutxa pel que fa a la viscositat, és una mica més viscosos que aquest, però no gaire. Allò, amb moltes capes, col·lapsa. Per aquest motiu, hi ha un programa de la Unió Europea que consisteix a portar la bioimpressió a l'espai, perquè tu puguis imprimir sense gravetat, de manera que no col·lapsi.

O sigui que estem bastant lluny de fabricar òrgans a la carta, no?

I tant. Molt lluny. Jo no sé si hi arribarem, o com a mínim no crec que jo ho vegi. Jo crec que sí que podrem fer coses que més o menys s'assimilin i que podrem integrar això en el teixit. Però poder crear un cor, un cervell o fins i tot un tendó...? És molt complex com a tal.

Bé, però he vist que han fet pell, ja que com que és plana és més senzill.

Bé, dos matisos aquí. El primer, ningú ha imprès cap teixit. Quan tu imprimeixes, tu el que estàs posant és unes tintes que poden ser més o menys naturals, més o menys similars a les de teixit i unes cèl·lules. Però això tu necessites tenir-ho en una incubadora durant dies i setmanes perquè les cèl·lules facin el que han de fer: unir-se, fer connexions, produir la seva pròpia matriu extracel·lular, remodelar la que ja tenen... El segon és que hem imprès col·lagen, uns fibroblasts i uns queratinòcits allà sobre. Sense receptors, ni glàndules, ni pèls, ni vasos sanguinis... El que passa és que jo soc molt crítica i m'agrada sempre dir les coses pel seu nom.

És una mica difícil de dir perquè és veritat que les coses canvien ràpidament. De cop i volta es fa un descobriment i les coses van ràpides. Jo no ho sé. No et podria dir d'aquí 5, 10, 15 o 20 anys. No en tinc ni idea. Jo crec que encara hi ha molt recorregut per fer, però és veritat que s'estan fent noves impressores, nous sistemes d'impressió, que poden ajudar a això, a impedir que col·lapsin, utilitzar altres materials o altres sistemes de dipositar... Per tant, potser jo estic dient que estem llunyíssim i d'aquí

quatre o cinc anys, perquè hi ha una tecnologia nova que ens ho permet fer, la cosa va més ràpida. Però ara per ara no hem pogut imprimir res funcional encara.

I fabricar un òrgan amb la finalitat d'utilitzar-lo com a sistema de testatge per a les empreses farmacèutiques...?

Sí, aquesta és l'aplicació més immediata. Això és un gran negoci i una gran oportunitat per a les farmacèutiques, perquè fins ara tot el que es testava en l'àmbit dels fàrmacs era en una placa de Petri amb una capa de cèl·lules i això és zero representatiu del que passa en el cos humà. Llavors hi ha totes aquestes estratègies en què nosaltres també estem treballant. Nosaltres ho fem fet amb el càncer de mama i hem utilitzat la impressora 3D perquè ens permetia posicionar les cèl·lules d'una manera determinada: les cèl·lules de teixit en el centre i les cèl·lules mare mesenquimals al voltant. A l'hora de fer un cor, la impressió 3D et permet generar on aniran les cèl·lules endotelials per fer tots els vasos sanguinis, l'organització de les cèl·lules cardíques. Llavors, un òrgan en mida petita et pot permetre fer un cribratge de fàrmacs i això sí que jo veig que en poc anys les farmacèutiques ho faran i serà un gran avenç, perquè podrem testar amb cèl·lules humanes. No caldrà recórrer als ratolins, que s'assemblen a nosaltres en el genotip però metabòlicament són molt diferents.

La impressió 3D d'un òrgan també pot utilitzar-se per assajar intervencions quirúrgiques difícils. Això està molt bé perquè et permet recrear, a partir d'una imatge d'un pacient, aquell òrgan amb la malformació que tingui i llavors els cirurgians poden practicar. Però encara ens falta aconseguir el tacte del tall. Una cosa és la representació gràfica en 3D de l'òrgan, això ja es fa i està molt bé, però ells també volen veure com tallar i les diferències en les propietats mecàniques, per exemple, del teixit connectiu o un os o un tumor.

D'acord. I com de propera veus la regeneració?

Suposo que, també perquè nosaltres estem intentant solucionar coses que ara per ara encara no tenen solució, soc bastant pessimista i la veig molt lluny. Penso que hem deixat molt de banda tot el tema del sistema immunitari, en la meua opinió, ja que jo tampoc ho conec gaire, i ara sí que està agafant molta força, i té un paper molt important. Cal que entenguem bé com és aquesta informació entre les nostres cèl·lules del teixit i totes les cèl·lules del sistema immunitari, perquè estan produint constantment moltes citosines i interleuquines, senyalitzadors d'inflamació, de reparació, de regeneració..., i tot això no ho coneixem molt encara. Tenim una caixa negra que està encara per descobrir, per a mi, penso.

Ara ja per acabar, en quina situació es troba Catalunya respecte a la resta del món en aquest àmbit?

Situar-nos en el món es una mica complicat. Catalunya, i Espanya en general, té una força de recerca molt important, molt gran. El problema és el finançament. Hem estat molts anys infrafinançats, però tot s'ha mogut i s'han aconseguit moltes coses per la dedicació de la gent i el fet de voler tirar les coses endavant i fer coses amb pocs diners. L'altre dia ho comentava amb algú: penso que és un model que cal patentar, perquè amb quatre duros fem molta cosa. Llavors, jo crec que som molt punters, estem fent coses molt punteres, però no ens podem comparar amb Estats Units, i ara també et diré amb la Xina, perquè estan dedicant una quantitat de diners espectacular. Ja vam patir un sotrac molt gran el 2008 amb la gran crisi econòmica que va haver-hi, i no hem recuperat els nivells de finançament d'abans

del 2008 encara. Sí que hi ha nous instruments, però al final el que acabem fent és partir en petits bocinets aquest finançament, que és absolutament insuficient. Però som molt bons. Si tu mires centres de recerca punters al món, sempre n'hi ha d'espanyols i catalans per allà. I això és perquè la nostra educació és molt bona, l'educació que rebem a la universitat és molt bona. Tanmateix, estem perdent talent perquè al final els investigadors marxen perquè aquí no troben un bon lloc per fer recerca amb un bon finançament, i acaben estant a altres països on reben més finançament i més suport investigador.

No sé si heu sentit a parlar d'aquest nou institut que ha creat Bezos, el fundador d'Amazon, juntament amb algú més. Doncs han creat un institut per combatre la vellesa i han contractat els millors investigadors del món en envelliment. Hi ha dos espanyols. Un és Manuel Serrano, investigador de l'IRB, i un altre és Juan Carlos Izpisua. Perquè són bons, tenim una molt bona formació i treballem bé, però ens falta finançament.

Hem viscut bastant d'Europa, hi ha hagut bastant finançament per la seva part, però ara han començat a retallar-lo, també. A veure què passarà en els pròxims anys, perquè això es nota. Ara comencem a notar l'infr finançament, perquè fins ara érem un dels països d'Europa que més publicàvem i on es feia recerca de molta qualitat. Ara ja s'està veient que tot això està minvant, els articles que som capaços de treure... I després també ens falta una mica més d'impacte, de vendre'ns. Els americans són molt bons en això i nosaltres som més dolentots.

No sé si he acabat de respondre la teva pregunta. Fem bona recerca i tenim investigadors molt bons. Com ens situem en l'àmbit de la regeneració? És clar, jo crec que ens falta que també ens reconguin; per exemple, amb un Nobel. Vam estar molt a prop que li donessin a Mojica pel CRISPR, però al final el comitè del Nobel va decidir que no, però en algun moment arribarà.

COL·LECCIÓ JOVES INVESTIGADORS



Ajuntament de Rubí