



BIOIMPRESSIÓ 3D
PEL TRACTAMENT
DE MALALTIES
CARDÍAQUES

EXTRACTE en castellà:

La bioimpresión 3D consiste en la creación de figuras tridimensionales mediante bioimpresoras que utilizan biotintas, es decir, polímeros con vida, normalmente formados por células de diversos tipos.

Esta técnica aún está en proceso de desarrollo, pero destaca por su potencial sobre todo en el ámbito de la medicina regenerativa, gracias a la capacidad de generar tejidos a medida a partir de células del paciente.

En este trabajo se estudia la posibilidad de tratar enfermedades cardíacas mediante esta técnica, especializándose en el infarto de miocardio y la insuficiencia valvular.

He estudiado las enfermedades e investigado un tratamiento para cada una directamente relacionado con la bioimpresión. En el caso del infarto de miocardio, he desarrollado el hidrogel utilizado para bioimprimir parches de regeneración cardíaca. Por otro lado, he diseñado y creado un modelo propio de válvula aórtica en 3D y he probado su eficacia.

Después de todo el trabajo de investigación y de experimentación he llegado a la conclusión que en un futuro no muy lejano será posible el tratamiento de algunas enfermedades cardíacas mediante la técnica estudiada. No obstante, tratamientos que solo requieran de impresiones sencillas como ahora el parche serán los primeros en ver la luz, ya que hoy en día la tecnología de bioimpresión no está suficientemente desarrollada para tratamientos más complejos, aunque el potencial es muy notable.

EXTRACTE en anglès:

3D bioprinting consists in the creation of three-dimensional figures using bioprinters that use biotinks, that are living polymers, usually made up of cells of various types.

This technique is still in the process of development but stands out for its potential, especially in the field of regenerative medicine, thanks to the ability to generate customized tissues from patient cells.

In this project, I have studied the possibility of treating heart diseases using this technique, more specifically myocardial infarction and valve insufficiency.

I have studied the diseases and investigated a treatment for each directly related to bioprinting. In the case of myocardial infarction, I have developed the hydrogel used to bio-imprint cardiac regeneration patches. On the other hand, I have designed and created my own 3D aortic valve model and tested its effectiveness.

After all the research and experimentation work, I have concluded that in the not too distant future it will be possible to treat some heart diseases using the technique studied. However, treatments that only require simple impressions such as the cardiac regeneration patch will be the first to see the light, since nowadays bioprinting technology is not sufficiently developed for more complex treatments, although the potential is very remarkable.

1. ÍNDEX	1
2. INTRODUCCIÓ	4
3. IMPRESSIÓ 3D	6
3.1 CONCEPTE	6
3.2 TIPUS D'IMPRESSORES 3D	6
3.3 PARTS D'UNA IMPRESSORA 3D PER DEPOSICIÓ	8
3.4 POLÍMERS EMPRATS EN LA IMPRESSIÓ 3D	10
3.5 PROCÉS D'IMPRESSIÓ 3D	12
3.6 IMPRESSIÓ 3D EN L'ÀMBIT DE LA MEDICINA	13
4. BIOIMPRESSIÓ	16
4.1 BIOIMPRESSORES 3D	16
4.2 PROCÉS DE BIOIMPRESSIÓ 3D	19
4.21 TÈCNICA DE BIOIMPRESSIÓ "FRESH"	20
4.3 AVENÇOS FINS L'ACTUALITAT	21
5. MEDICINA REGENERATIVA	24
5.1 CONCEPTE I RELACIÓ AMB BIOIMPRESSIÓ 3D	24
5.2 CÈL·LULES MARE	25
5.21 TIPUS SEGONS LA FONT D'ON S'OBTENEN	25

5.22 TIPUS SEGONS LA SEVA CAPACITAT DE DIFERENCIACIÓ	27
5.23 TRACTAMENT D'ENFERMETATS CARDIOVASCULARS A PARTIR DE CÈL·LULES MARE	28
5.3 REGENERACIÓ CEL·LULAR CARDÍACA	29
6. EL COR	32
6.1 ANATOMIA I HISTOLOGIA CARDIOVASCULAR	32
6.12 ANATOMIA MACROSCÒPICA	32
6.13 ANATOMIA MICROSCÒPICA	34
6.14 VASOS SANGUINIS	35
6.2 IMPRESSIÓ DE L'APARELL CARDIOVASCULAR	36
6.21 BIOIMPRESSIÓ DE VASOS SANGUINIS	36
6.22 BIOIMPRESSIÓ D'UN COR EN MINIATURA	37
6.23 BIOIMPRESSIÓ DE "PARCHES" REGENERATIUS PEL COR	37
6.24 IMPRESSIÓ DE CORS DE PLÀSTIC A PARTIR DE RESSONÀNCIES MAGNÈTIQUES	38
6.3 MALALTIES ON LA IMPRESSIÓ 3D PODRIA TENIR UN GRAN PAPER	39
6.31 INFART DE MIOCARDI	40

6.32	TROMBOSIS, EMBÒLIES PULMONARS	41
6.33	INSUFICIÈNCIA VALVULAR AÒRTICA	41
7.	BIOÈTICA	43
7.1	BIOÈTICA EN LA CREACIÓ D'ÒRGANS AL LABORATORI	43
8.	DISSENY EXPERIMENTAL	46
8.1	INTRODUCCIÓ	46
8.2	TREBALL PREVI	46
8.3	BIOIMPRESSIÓ 3D D'UN PEGAT DE REGENERACIÓ CARDÍACA	47
8.31	VISITA A LA FACULTAT DE MEDICINA DE LA UB I CREACIÓ D'UN HIDROGEL DE COL·LAGEN	48
8.32	PROCÉS DE CREACIÓ D'UN PEGAT DE REGENERACIÓ CARDÍACA	48
8.33	PRÀCTICA: CREACIÓ D'UN HIDROGEL A PARTIR DE COL·LAGEN	50
8.4	DISSENY I CREACIÓ D'UNA VÀLVULA ARTIFICIAL MITJANÇANT IMPRESSIÓ 3D	53
9.	DIARI DE CAMP	58
10.	CONCLUSIONS	76
11.	WEBGRAFIA	78

12.	ANNEXOS	86
12.1	ANNEX 1: Entrevista amb Bruno García del Blanco	87
12.2	ANNEX 2: Entrevista amb Hector Sanz Fraile	91
12.3	ANNEX 3: GLOSSARI	92

2- INTRODUCCIÓ:

MOTIVACIÓ:

Sempre m'han atret molt les ciències de la biologia i més especialment les de la medicina i les ciències aplicades a la salut. L'enginyeria biomèdica sempre ha sigut el meu focus de cara al futur i la carrera que m'encantaria fer. Aquesta afició sempre m'ha fet estar al cas de descobriments i de les tècniques més punteres en l'àmbit mèdic. Un dia, vaig sentir parlar de la bioimpressió, una nova tecnologia que ens permetrà fer impressions en 3D de qualsevol part del cos. Des d'aquell moment, vaig tenir molt clar que dedicaria el meu TDR a aquesta nova tecnologia.

HIPÒTESI I OBJECTIUS:

Aquest és un treball d'investigació que enfoco a aquesta nova tecnologia i tot el que la rodeja. L'objectiu principal d'aquest, és aprofundir-me en el món de la bioimpressió i del cor per tal de demostrar la validesa de la meva hipòtesi: "En un futur serà possible tractar malalties cardíques mitjançant bioimpressió 3D". Altres objectius són aprofundir en la medicina regenerativa, estudiar el cor, les malalties més freqüents relacionades amb aquest, donar la meva opinió sobre la bioètica d'aquesta nova tècnica e investigar tractaments en els quals s'utilitzi la bioimpressió.

En quant al treball de camp, per una banda un dels objectius principals ha estat dissenyar un model de vàlvula semilunar artificial, fer la impressió d'aquesta en 3D i establir un paral·lelisme entre els materials emprats i biomaterials per poder extrapolar-ho a la bioimpressió.

Per altra banda, el segon objectiu ha estat investigar sobre els pegats de regeneració cardíaca i el seu procés de creació.

LÍMITS:

Tot i ser un treball sobre la bioimpressió 3D, no he pogut aprofundir molt sobre la impressió 3D com a tal, ja que he considerat que era poc rellevant i vull que el treball tingui un enfocament científic. També m'he vist obligat a passar molt per sobre malalties cardíaques com ara la trombosi o embòlies pulmonars i m'he centrat en les que treballa a la part pràctica: la insuficiència valvular i l'infart de miocardi.

Per altra banda, en quant a la pràctica del disseny, creació i aplicabilitat a la bioimpressió 3D d'una vàlvula aòrtica, he hagut de deixar per pròximes investigacions el mètode d'implementació d'aquesta a l'organisme, degut a que amb les tècniques actuals no ha estat possible presentar una proposta sòlida.

METODOLOGIA I ETAPES:

L'estructura del treball en l'àmbit teòric l'he conservat des que vaig fer el primer guió. La primera part s'ha basat en feina d'investigació. L'eina principal emprada en aquesta primera part ha estat l'Internet, d'on he pogut extreure articles o conferències de professionals. L'estudi de casos particulars també ha sigut una part essencial en la cerca d'informació per dur a terme el treball teòric.

Seguidament, per dur a terme la segona etapa, que ha consistit en l'elaboració d'idees de possibles treballs de camp i la selecció dels més adients, m'he basat en fonts orals. Totes les entrevistes i professionals als quals he acudit m'han sigut de gran ajuda per donar cara i ulls al meu treball de camp i donar-li una relació amb la temàtica del treball.

En tercer lloc, a nivell pràctic, per demostrar la meva hipòtesi he fet dos experiments. Primerament, he estudiat un pegat de regeneració cardíaca fet per bioimpressió, juntament amb el Dr. Jordi Otero, i he desenvolupat l'hidrogel utilitzat per aquest pegat amb l'estudiant Hector Sanz Fraile. Aquesta part del treball de camp ha estat més enfocada a realitzar un estudi i fer una tasca d'investigació envers aquest tractament.

Per altra banda, he dissenyat i imprès la meva versió d'una vàlvula semilunar artificial i he estudiat les possibilitats d'una possible bioimpressió d'aquesta en un futur. Aquesta part del treball de camp, podria ser definida com un projecte tecnològic, ja que he dissenyat i creat un prototip per extreure'n unes conclusions. El mètode emprat durant el disseny i elaboració de la vàlvula ha estat el de prova-error; ja que he creat fins a 9 prototips cada un amb l'objectiu de millorar l'anterior. Per documentar tot el procés, per una banda he anat desenvolupant un diari de camp, on es pot veure una explicació de tot el transcurs i llavors he redactat els dissenys experimentals de les dues pràctiques.

3- IMPRESSIÓ 3D:

3.1- CONCEPTE:

Què és una impressora 3D?

Una impressora 3D és una màquina de precisió capaç d'imprimir figures amb volum, és a dir, en 3D. El disseny d'aquestes es fa amb programes informàtics. En l'actualitat, el més comú és fer impressions amb diferents tipus de plàstics, encara que en el futur s'espera que es pugui imprimir gairebé qualsevol cosa.

3.2- TIPUS D'IMPRESSORES 3D:

1- Impressora per estereolitografia:

Aquesta va ser la primera a ser emprada. El seu funcionament consisteix en l'ús de llum ultraviolada a una resina líquida fotosensible que es troba dins un cub i es va solidificant capa per capa.



Imatge 1. Impressió per estereolitografia. Extret de www.3Dnatives.com

2- Impressora de sinterització selectiva per làser:

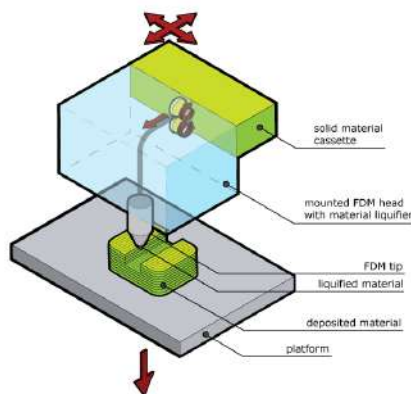
Per aquest tipus d'impressora s'empren materials en pols com ara ceràmica o cristall. El seu funcionament es basa en l'ús d'un làser per la solidificació del material.



Imatge 2. Impressora de sinterització selectiva per làser. Extret de www.3Dnatives.com

3- Impressora per injecció:

Aquesta també es pot anomenar per addició. El seu funcionament és molt semblant al de les impressores rudimentàries, amb la diferència que s'injecten fotopolímers o gotes de cera que es curen amb l'exposició a la llum a una placa de construcció.



Imatge 3. Explicació gràfica impressió per injecció. Extret de www.researchgate.net

4- Impressora per deposició de materials fosos:

Aquest tipus d'impressora és la més utilitzada en l'àmbit domèstic o no professional. El seu funcionament consisteix a dipositar un polímer fos que inicialment es troba en estat sòlid capa a capa. D'aquesta manera es poden modelar diferents figures. En

aquest tipus d'impressora es fa molt d'ús de plàstics. D'aquestes impressores n'existeixen 3 variants principals. Les cartesianes, que fan ús de les coordenades cartesianes per moure el capçal. Llavors hi ha les impressores delta, que utilitzen coordenades cartesianes també. La diferència entre aquestes dos és que les impressores delta tenen el llit d'impressió circular i l'extrusor penja de braços robòtics. Finalment hi ha les impressores polars, que fan servir coordenades polars per moure l'extrusor, i tenen la plataforma d'impressor circular i mòbil, cosa que agilitza la impressió, ja que pot donar voltes.

3.3- PARTS D'UNA IMPRESSORA 3D PER DEPOSICIÓ:

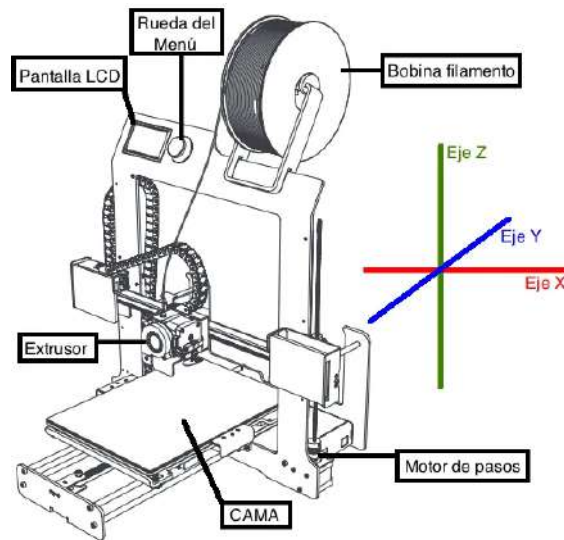
- Capçal: Aquest està format per extrusor, el hotend i el ventilador de capa. La funció de l'extrusor és introduir el filament de polímer des de la bobina fins al hotend. Està compost per un motor pas a pas que incorpora un engranatge de tracció. Una politja de pressió permet que el filament faci contacte amb l'engrenatge de pressió i pugui arribar fins al hotend. Aquest és l'encarregat d'aplicar calor al filament fins que aquest arribi a un estat semilíquid i pugui passar pel nozzle. Aquest es troba a l'extrem del capçal i té forma de punta amb un petit orifici per on surt el polímer. Finalment podem trobar el bloc calefactor, conformat per la resistència que escalfarà el filament fins a assolir la temperatura d'impressió i el sensor de temperatura que serà l'encarregat de mantenir la temperatura idònia constant enviant aquestes dades a l'electrònica de la impressora.



Imatge 4. Capçal d'una impressora 3d. Extret de 3dwork.io

- Llit o plataforma d'impressió: Aquesta peça plana és on s'imprimeix l'objecte. Normalment aquest està fred, però cal remarcar que n'hi ha de calefactats (Heatbed) per altres tipus de filaments que necessiten calor per adherir-se al llit (per exemple el filament ABS).
- Estructura mecànica: Una impressora 3D cartesiana, anteriorment s'ha explicat què és, compta amb tres eixos ortogonals (X, Y, Z) que permeten que el capçal es pugui posicionar en qualsevol punt de l'espai d'impressió. L'eix X determina el moviment de dreta a esquerra, l'eix Y correspon al desplaçament de davant a darrere i finalment l'eix Z al moviment vertical. A partir d'aquests eixos, es poden veure dues configuracions mecàniques diferents en impressores cartesianes. La primera consisteix en el fet que el capçal es desplaça pels eixos X i Z, mentre que el llit d'impressió es desplaça per l'eix Y. La segona configuració varia en el fet que el capçal es mou pel pla format pels eixos XY mentre que la plataforma es mou verticalment per l'eix Z.
- Estructura electrònica: Tot i semblar molt complexa, l'estructura electrònica d'una impressora 3D és prou simple. Primerament hi ha els motors pas a pas. Aquests s'utilitzen quan es necessita un control molt precís de desplaçaments i velocitats. Per cada impuls que rep, el seu eix es desplaça un nombre determinat de graus. Aquests es fan servir per desplaçar el capçal principalment. Llavors hi ha el driver del motor. Aquest controla els passos del motor pas a pas i és capaç d'expressar-los en micropassos, cosa que li otorga molta precisió al motor per fer figures més complexes. Seguidament tenim el termistor, que és una resistència que varia amb la temperatura, perquè no es sobreescalfi el motor. Llavors tenim les resistències calefactores, que transformaran l'energia del corrent en calor, cosa que serà útil sobretot en el hotend. Els finals de carrera són interruptors situats a la part negativa de cada eix que serveixen per trobar el punt d'origen quan s'encén la impressora. La font d'alimentació proporciona l'energia necessària. Les més comunes són les de corrent continu a 12 V i 100 W de potència. Finalment tenim la placa controladora. Aquesta és el centre de control de la impressora 3D. Tots els components electrònics hi estan connectats. El seu component principal és el

microprocessador que segueix ordres de l'arxiu gcode. El micro per si sol no sap interpretar els ordres de l'arxiu gcode, per la qual cosa necessita un programa anomenat *firmware*.



Imatge 5. Parts i eixos d'una impressora 3d. Extret de www3.gobiernodecanarias.org

3.4- POLÍMERS EMPRATS EN LA IMPRESSIÓ 3D

Els polímers més comuns en la impressió 3D són els plàstics. Això es deu a la seva accessibilitat, flexibilitat i resistència. Els principals en el món de la impressió 3D són els següents:

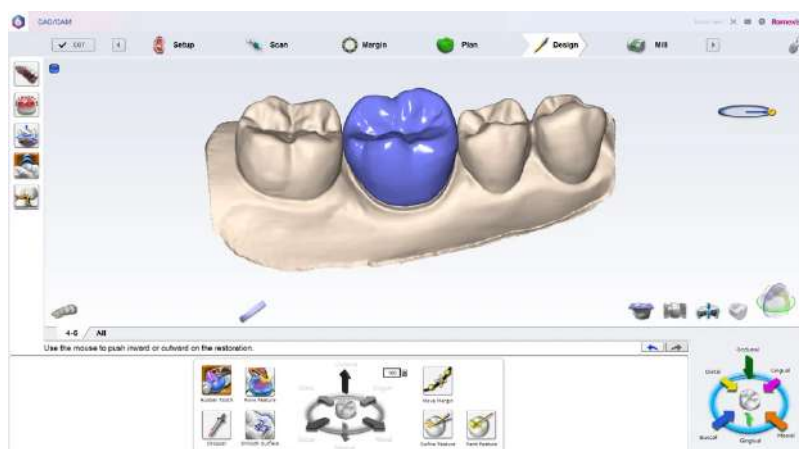
- ABS: El filament ABS és el més comú en el món de la bioimpressió. És un termoplàstic que conté una base d'elastòmers a base de polibutadiè, que el fa més flexible i resistent als cops. El seu punt de fusió és de 230°C. A part de la seva resistència, aguanta perfectament temperatures de fins a -20°C.
- PLA: Aquest material té la ventatja de ser biodegradable, ja que està compost de matèries primeres com ara el midó de blat de moro. No obstant això, aquest material presenta limitacions a l'hora de ser manipulat a causa de la seva alta velocitat per solidificar-se. El seu punt de fusió és d'uns 190°C.

- ASA: L'acrilonitril estirè acrilat (ASA) és un material que té propietats similars a l'ABS, però té una major resistència als raigs UV.
- PET: El tereftalat de polietilè (PET), es veu molt sovint en ampolles de plàstic d'un sol ús. És el plàstic ideal per estar en contacte amb aliments gràcies a la seva resistència química.
- PETG: El polièster glicolitzat és un termoplàstic utilitzat en el mercat de fabricació additiva, ja que combina la simplicitat d'impressió del PLA i la resistència de l'ABS. És un plàstic amorf, per la qual cosa pot ser 100% reciclat. Té la mateixa composició química que el PET.
- PC: El policarbonat és un material molt resistent i molt usat en l'àmbit de les enginyeries. L'aspecte negatiu d'aquest plàstic és que tendeix a absorbir la humitat, cosa que pot afectar a la seva resistència.
- PEEK, PEKK, ULTEM: Aquests són els anomenats polímers de resistència. Aquests són coneguts per les seves excel·lents propietats. No obstant això, només poden ser usats per impressores amb plaques calefactores capaces d'arribar a 230°C o amb extrusors capaços d'assolir els 350°C.
- PP: El polipropilè és un termoplàstic molt usat en el sector automobilístic. És conegut per la seva resistència als impactes. La seva debilitat són les temperatures baixes, ja que disminueixen la seva resistència.
- Materials híbrids: Un material híbrid consisteix en una barreja entre plàstics base amb un altre material que proporciona un color, acabat o textura especial. Un exemple seria pols de fusta o bambú.
- Alumina: Aquesta consisteix en una combinació entre un plàstic base i pols d'alumini. Aquest material és conegut per ser molt rígid, tenaç i resistent a baixes temperatures.

- Materials solubles: Els materials solubles més utilitzats són el HIPS, que és soluble amb limonè i el PVA, que és soluble amb aigua.
- Materials flexibles: Aquests són cada vegada més famosos perquè permeten fer moltíssims objectes i aquests poden tenir moltes utilitats. Normalment es fan servir filaments de TPE o TPU per la impressió de materials flexibles.

3.5- PROCÉS D'IMPRESSIÓ 3D:

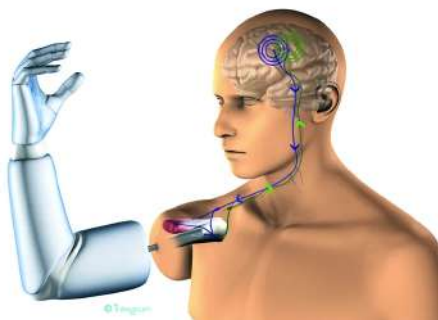
El procés de crear una peça en 3D consta en varies parts. No obstant això, hi ha casos en els quals els processos siguin diferents. Normalment s'inicia pensat en què vols crear per llavors fer un dibuix o croquis. Seguidament es crea el disseny en un programa de disseny 3D. Un cop tenim el disseny acabat, és important exportar-lo a format "stl", que és l'estàndard per impressions en 3D. Finalment s'ha d'obrir l'arxiu amb un programa laminador per especificar aspectes rellevants com ara la temperatura d'impressió o la posició de la figura en el pla d'impressió. Finalment, s'ha d'exportar l'arxiu a format gcode perquè la impressora ho pugui interpretar i exportar-lo a la impressora en si.



Imatge 6. Disseny CAD d'un queixal. Extret de topdoctors.es

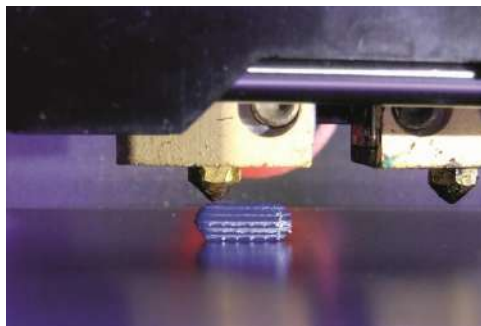
3.6- IMPRESSIÓ 3D EN L'ÀMBIT DE LA MEDICINA:

1- Avanç en la creació de pròtesis: Crear una pròtesi no és un procés gens fàcil i encara menys econòmic. Cada cas és diferent i és imprescindible que aquesta s'adapti correctament al pacient. Anteriorment, per fabricar-ne una era necessari fer un motlle amb cera i fabricar la peça des d'aquest. No obstant això, amb l'aparició de les impressores 3D en l'àmbit mèdic, aquest procés ha canviat dràsticament. Avui dia, només cal fer un escaneig de la zona desitjada, i fer el disseny de la pròtesi amb ordinador. A part de ser més àgil, aquest procés és menys costós i les pròtesis són més precises.



Imatge 7. Pròtesis de braç connectada al sistema nerviós. Extret de www.dicyt.com

2- Fabricació de fàrmacs en 3D: Per molt que soni ciència-ficció, això podria ser una realitat en un futur no molt llunyà. Les impressores d'injecció tèrmica permeten fabricar fàrmacs a partir de pols. Aquests nous fàrmacs serien de gran ajut per les persones que hagin de prendre diversos medicaments al dia. Un aspecte negatiu seria que es podrien falsificar, cosa que portaria molta desconfiança als pacients. També es creu que els organismes reguladors hauria d'aprovar cada fàrmac que s'imprimís, cosa que comporta un procés molt lent.



Imatge 8. Impressió d'un fàrmac. Extret de www.xataka.com

3- Fabricació d'equipament mèdic en zones de difícil accés: Un dels grans problemes de la societat actual és la cobertura mèdica. De la mateixa manera que en zones del món si necessites atenció mèdica la pots rebre instantàniament, n'hi ha d'altres que són necessaris viatges d'hores per poder ser atès. És per això que la possibilitat d'imprimir equipament mèdic seria idoni, sobretot en zones més precàries. “Médicos Sin Fronteras” ja ha utilitzat aquest mètode en més d'una ocasió, sobretot en situacions de necessitat d'equipament molt específic.

4- Impressió de models d'òrgans per planificacions de cirurgies: La planificació és una part essencial de la cirurgia. En aquesta, l'especialista es prepara i pensa com actuarà. Les impressores 3D permeten crear rèpliques d'òrgans específics a partir de ressonàncies magnètiques. Això suposa un gran ajut pel cirurgià, ja que aquest podrà fer una planificació molt més precisa i de manera visual.



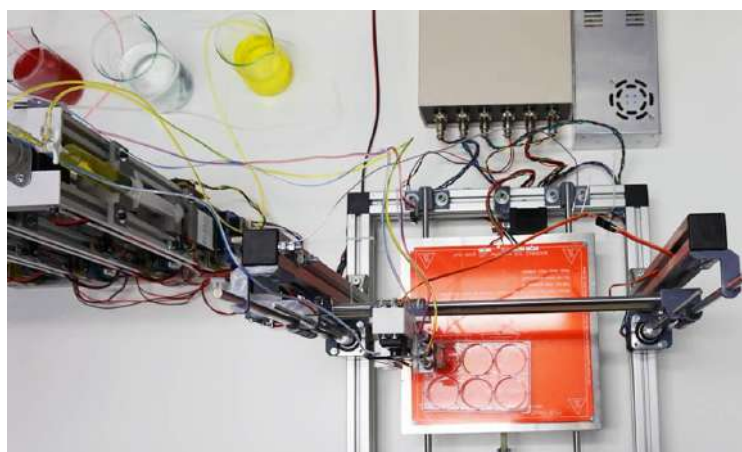
Imatge 9. Impressió per la planificació d'una operació de ronyons. Extret de www.elhospital.com

4- BIOIMPRESSIÓ:

La bioimpresió 3D consisteix en l'aplicació de la biologia a la impressió 3D. La metodologia no varia, simplement els polímers passen a ser materials biològics, també coneguts com a biopolímers.

El mètode d'impressió més emprat o més comú és el d'addició o deposició, en el qual es van acumulant capes de biotinta una sobre de l'altra. Això pot arribar a fer pensar que una impressora i bioimpressora 3D són idèntiques, cosa que és falsa. Les bioimpressores 3D d'extrusió, per exemple, compten amb una xeringa en comptes del hotend per expulsar la biotinta i uns tubs que connecten amb la xeringa. La biotinta està formada per cèl·lules, sals minerals, medis de cultiu cel·lular i biomaterials necessaris perquè les cèl·lules puguin sobreviure.

Existeixen moltes aplicacions per la biomedicina, però les més importants són la investigació mèdica, les proves de medicaments in vitro i el trasplantament in vivo.



Imatge 10. Bioimpresió de teixit epitelial. Extret de [nature.com](https://www.nature.com)

4.1- BIOIMPRESSORES 3D:

Tot i que el mètode per addició és el més comú, actualment s'experimenta amb molts altres, cosa que deriva a molts models d'impressores. Aquests són els més destacats:

1- Tissue Scribe: Aquesta bioimpressora creada per 3D Cultures és una de les més comunes a EUA. Funciona per deposició i conté 3 mides diferents de xeringues que es poden canviar depenent del que es vulgui imprimir.



Imatge 11. Bioimpressora Tissue Scribe. Extret de www.3dnatives.com

2- Aether 1: Aquesta revolucionària bioimpressora creada per Aether que és optimitzada per IA. És la primera bioimpressora del món que funciona per IA, cosa que li permet fer més d'una tasca alhora amb les 8 xeringues que té implementades.



Imatge 12. Bioimpressora Aether 1. Extret de www.xatakaciencia.com

3- BIO X: Cellink és possiblement la companyia que fabrica bioimpressores més coneguda del món. BIO X és un dels seus últims models. El que m'ha sorprès d'aquesta bioimpressora és que compta amb 3 capçals amb mètodes d'impressió

diferents que et proporcionen un ventall molt ampli d'opcions. Uns exemples dels capçals que hi pots equipar serien el capçal d'impressió de gota electromagnètica o amb control de temperatura.



Imatge 13. Bioimpresora BIO X. Extret de www.medicaexpo.es

4- Novogen MMX: Aquesta bioimpresora creada per Organovo ha sigut utilitzada per crear una gran varietat de teixits vius. La peculiaritat d'aquesta és que compta amb 2 capçals: un per extreure cèl·lules i l'altre per proporcionar un medi segur per les cèl·lules com ara un *scaffold*, hidrogel o matriu de suport.



Imatge 14. Bioimpresora Novogen MMX. Extret de www.3dnatives.com

5- NGB: També coneguda com a Next Generation Bioprinting és una bioimpresora que actualment està en procés de creació. Poietis és l'empresa que està actualment treballant en el que possiblement serà la primera bioimpresora en 4D. Això comporta que el seu mètode d'impressió es basarà en 4 tecnologies de resolució cel·lular: disseny assistit per ordinador, automatització amb IA, bioimpresió robòtica i modelat en formació de teixits.

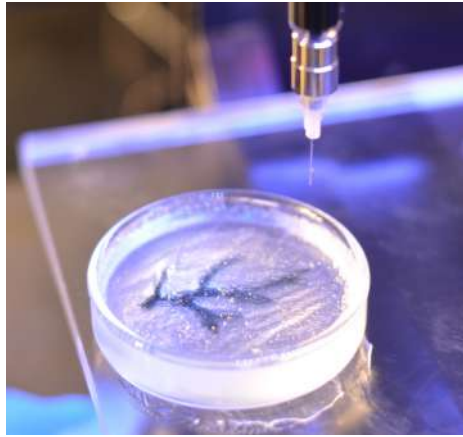


Imatge 15. Bioimpressora NGB. Extret de www.3dnatives.com

4.2- PROCÉS DE BIOIMPRESSIÓ 3D:

Els sistemes de bioimpressió 3D poden ser categoritzats en bioimpressió amb andamis i bioimpressió lliure. Cada un d'aquests pot utilitzar diferents mètodes com ara seria l'extrusió, injecció de biotinta o basats en làser.

La bioimpressió amb bastides, o *scaffolds*, es pot fer de moltes maneres diferents. Un *scaffold* es podria definir com una peça formada per cèl·lules, biomaterials i factors de creixement que proporcionen l'ambient perfecte per la formació d'un teixit viu. el *scaffold* proporciona una estructura, però la seva forma variarà depenent del resultat desitjat. Hi ha dues tècniques principals en la bioimpressió amb *scaffolds*. La primera consisteix en imprimir el *scaffold* primerament amb biomaterials per després anar afegint les cèl·lules per capes. La segona tècnica consisteix en imprimir el *scaffold* amb les cèl·lules o biomolècules simultàniament. El problema de l'ús dels *scaffolds* és que un cop han fet la seva funció i el teixit s'ha desenvolupat correctament, aquests han de ser degradats. Això podria comportar una resposta immune contra aquests, cosa que perjudicaria tot el teixit.



Imatge 16. Bioimpressió amb scaffold. Extret de descubrearduino.com

Per altra banda, la bioimpressió lliure consisteix en imprimir directament les cèl·lules individuals en forma d'esferes tissulars sobre el substrat. Per aquesta tècnica s'utilitzen tres tipus de materials. Primerament naturals com ara gelatina, col·lagen o fibrina. També se'n fan servir de sintètics com ara l'àcid glicòlic, la policaprolactona o l'àcid làctic. Finalment s'usen materials híbrids que combinen materials naturals, sintètics i metàl·lics.

El tipus de cèl·lules utilitzades variarà depenent de la funció del teixit, encara que les més utilitzades són les cèl·lules mare embrionàries o adultes i les cèl·lules mare pluripotents induïdes, gràcies a la seva capacitat de diferenciació.

4.21- TÈCNICA DE BIOIMPRESSIÓ "FRESH":

Una de les grans dificultats que presenta bioimpressió 3D és la impressió de teixits tous. Quan es bioimprimeix un biopolímer tou com ara el col·lagen o l'alginat, aquest surt en forma de fluid, pel que s'escampa per tota la plataforma d'impressió. Per solucionar aquest inconvenient, uns investigadors de la Universitat Carnegie Mellon de Pittsburgh, Pensilvania, han desenvolupat un mètode anomenat FRESH.

Aquest consisteix en la preparació d'un material de suport format per gelatina i gel hialurònic que actua com a matriu extracel·lular. Com diu el codirector de la investigació (Andrew Hudson, 2019), «El colàgeno es un biomaterial perfecto para la impresión en 3D porque constituye literalmente todos los tejidos del cuerpo. Sin embargo, lo que hace que sea tan difícil de imprimir en 3D es que comienza como un fluido, por lo que si se intenta imprimir en el aire, se forma un charco en su plataforma de construcción. Así que desarrollamos una técnica que evita que se

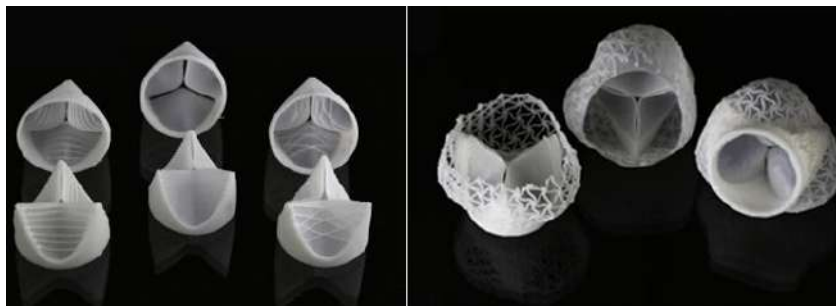
deforme. El método *FRESH* de bioimpresión en 3D permite que el colágeno se deposite capa por capa dentro de un baño de gel soporte, dándole así la oportunidad de solidificarse antes de retirarle baño soporte.

Con *FRESH*, el gel soporte se puede derretir fácilmente al calentarlo desde la temperatura ambiente hasta la temperatura corporal una vez completada la impresión. De esta manera, los investigadores pueden eliminar el gel soporte sin dañar la estructura impresa hecha de colágeno o células.»

4.3- AVENÇOS FINS L'ACTUALITAT:

Tot i ser una tecnologia relativament nova i en gran part en procés d'experimentació, la bioimpresió 3D de teixits ja ha fet avenços molt importants per la medicina. Els següents són els teixits i estructures que la seva impressió és possible avui en dia:

1- Vàlvula cardíaca: Per aquesta impressió s'empra la tècnica d'extrusió. Les cèl·lules usades són cèl·lules intersticials de la vàlvula aòrtica i cèl·lules del múscul llis de l'arrel aòrtica. Els materials de suport utilitzats són el gel hialurònic, la gelatina i l'alginat.



Imatge 17. Vàlvules cardíques impreses en 3d. Extret de nanova.org

2- Miocardi: Aquest teixit és imprès emprant la tècnica d'extrusió. Les cèl·lules utilitzades són les progenitores de cardiomiocits. Finalment s'utilitza l'alginat com a material de suport.

3- Vas sanguini: Els vasos són impresos mitjançant la tècnica d'injecció de biotinta. Les cèl·lules emprades són cèl·lules endotelials, cèl·lules musculars llises i cèl·lules mare mesenquimàtiques. El material de suport és la fibrina.

3.2- Vas sanguini (2): La segona variant per la impressió de vasos sanguinis emprava la tècnica d'extrusió. Fa servir cèl·lules endotelials, cardíques, musculars llises i fibroblasts. Els materials de suport són el col·lagen, l'agarosa i l'alginat.

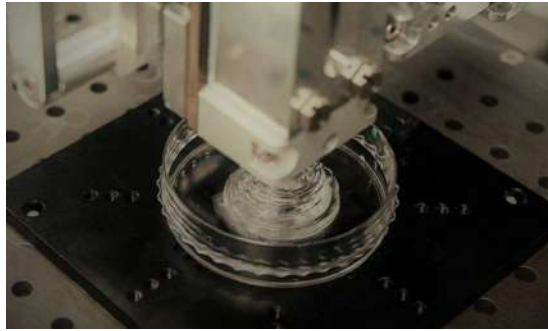
4- Teixit musculoesquelètic: El mètode emprat és el d'injecció de biotinta. Les cèl·lules que s'utilitzen són cèl·lules mare derivades del múscul i fibroblast mesenquimàtic. Per aquesta impressió també és comú l'ús dels factors de creixement BMP-2 i FGF-2. Finalment el material de suport és la fibrina.

4.2- Teixit musculoesquelètic (2): La segona variant d'impressió d'aquest teixit és amb la tècnica d'extrusió. Les cèl·lules emprades són la cèl·lula estromal de medul·la òssia, la cèl·lula progenitora endotelial i la cèl·lula mare endògena. El factor de creixement emprat és el TGF- β i els materials de suport l'agarosa, l'alginat, l'hidroxiapatita i la policaprolactona.

5- Teixit nerviós: La tècnica emprada és la injecció de biotinta. Els tipus de cèl·lula emprats són cèl·lules motor neuronals embrionàries, cèl·lules hipocampals, cèl·lules corticals, cèl·lules precursoras neuronals i cèl·lules mare neuronals. Com a factors de creixement s'utilitza CNTF i VEGF i com a materials de suport col·lagen i fibrina.

5.2- Teixit nerviós (2): Es fa servir la tècnica d'extrusió, cèl·lules mare de medul·la òssia i cèl·lules de Schwann. Com a material de suport es fa servir l'agarosa.

5.3- Teixit epitelial: La tècnica utilitzada és la d'injecció de biotinta. Els biomaterials són el fibroblast dèrmic i el queratinòcit epidèrmic i el material de suport el col·lagen.



Imatge 18. Bioimpressió teixit epitelial. Extret de www.3dnatives.com

5- MEDICINA REGENERATIVA:

5.1- CONCEPTE I RELACIÓ AMB BIOIMPRESSIÓ 3D:

La medicina regenerativa és una branca de la medicina que es basa l'autocuració, és a dir, utilitzar els mateixos mètodes de curació del nostre sistema potenciant-los amb materials biològics, factors de creixement o cèl·lules mare, per exemple. La bioimpressió 3D es podria dir que avui dia té 2 aplicacions.

La primera es basa en la impressió d'òrgans i teixits. La segona gira al voltant de la medicina regenerativa. En aquest camp, es distingeixen la bioimpressió ex vivo i la bioimpressió in situ.

En primer lloc, la bioimpressió ex vivo implica la creació de productes d'enginyeria de teixits usant bioimpressores. Amb aquesta tecnologia es poden reconstruir diversos teixits de diversa complexitat. Requereix l'ús de bioimpressores complexes de múltiples capçals per imprimir diferents biotintes alhora. La producció d'òrgans complexos com el ronyó és una realitat llunyana, però actualment diversos grups són capaços de produir pell.

A mitjà termini, els vasos sanguinis podran ser parcialment bioimpresos. Un dels objectius actuals de l'enginyeria de teixits és la producció d'una xarxa venosa, arterial i capil·lar associada amb òrgans impresos. Els gots es poden crear mitjançant impressió 3D mitjançant la impressió de cèl·lules endotelials, fibroblasts i fibrina en un gel de col·lagen tunelitzat, emprant tinta termolàbil. No obstant això, la producció d'una xarxa venosa completa és una fita encara llunyana.

Seguidament, la bioimpressió in situ consisteix bàsicament en introduir una biotinta de cèl·lules, factors de creixement i matriu cel·lular directament a la pèrdua de teixit. D'aquesta manera, s'accelera bruscament la regeneració d'aquest. En aquesta tècnica, les cèl·lules mare tenen un gran paper, gràcies a la seva capacitat de diferenciació. L'objectiu d'aquesta és en un futur poder imprimir biotinta regenerativa

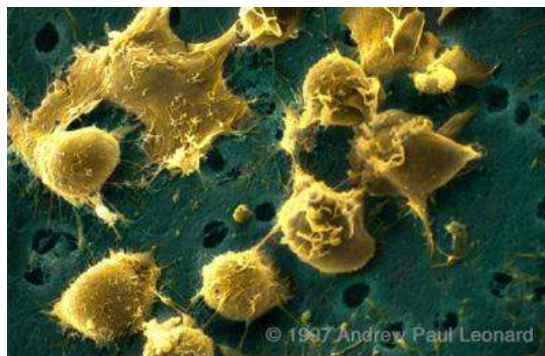
durant una operació en el mateix quiròfan. De totes maneres, és un objectiu bastant ambiciós, ja que avui dia es prescindeix de tècniques de maduració in-vitro perquè la tinta pugui ser efectiva.

5.2- CÈL·LULES MARE:

Com ja he explicat anteriorment, les cèl·lules mare o stem cells, tenen un paper fonamental a la medicina regenerativa. Això és degut a la seva capacitat de diferenciació en diferents tipus de cèl·lules específiques.

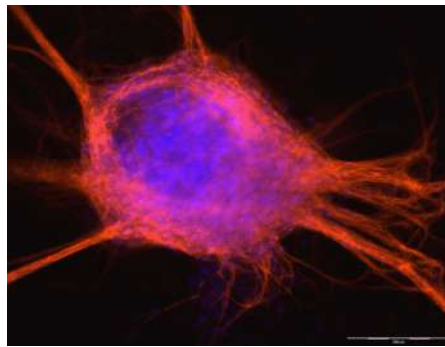
5.21- TIPUS SEGONS LA FONT D'ON S'OBTENEN:

1- Cèl·lules mare adultes: L'organisme d'una persona conté cèl·lules mare durant tota la seva vida. Les cèl·lules mare adultes, també anomenades somàtiques, existeixen en el nostre cos des del moment en què es desenvolupa l'embrió. Aquestes es mantenen en estat inespecífic fins que es necessiten en qualsevol situació, com ara seria un teixit danyat. Aquestes, a part de la seva capacitat de diferenciació, poden replicar-se indefinidament per meiosi, cosa que comporta que sempre estiguin presents al nostre cos. Aquest procés de mitosi és dut a terme als intestins i a la medul·la òssia.



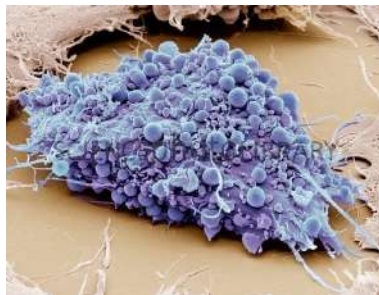
Imatge 19. Cèl·lules mare adultes. Extret de www.biologia.edu.ar

2- Cèl·lules mare embrionàries: Des de l'etapa més precoç de l'embaràs, després que l'esperma fertilitzi l'òvul, es forma un zigot. Aquest es va dividint fins a formar l'embrió. Aproximadament de 3 a 5 dies després de la seva formació, l'embrió pren la forma d'un blastocist o bola de cèl·lules. Aquest està format per una part externa que acabarà formant part de la placenta i una part interna que es convertirà en un organisme funcional. En aquesta massa cel·lular interna és on es troben les cèl·lules mare embrionàries, que són les que tenen la major capacitat de diferenciació.



Imatge 20. Cèl·lula mare embrionària. Extret de www.eurostemcell.org

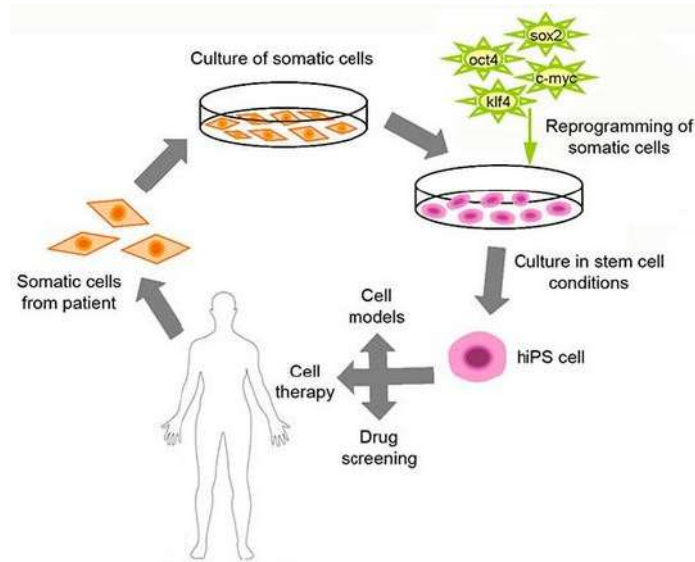
3- Cèl·lules mare mesenquimals (MSC): Aquestes provenen únicament del teixit connectiu o de l'estroma d'alguns òrgans. Aquestes han sigut utilitzades per la creació de teixits com ara l'òssi o el connectiu.



Imatge 21. Cèl·lules mare mesenquimals. Extret de www.news-medical.net

4- Cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPS): A diferència de la resta de stem cells, aquestes són úniques en el sentit que són creades en un laboratori. Aquestes s'obtenen a partir de la reprogramació genètica de cèl·lules somàtiques especialitzades. Aquest procés consisteix en afegir gens embrionaris a cèl·lules somàtiques, de manera que aquestes actuïn com a

cèl·lules mare pluripotents. El 2006, Shinya Yamanaka i el seu equip van ser els primers a generar cèl·lules IPS. Per a produir-les van utilitzar fibroblasts de ratolí (cèl·lules del teixit conjuntiu) utilitzant també com a vectors retrovirus. Aquest és un procés lent i costós, però molt prometedor. Es creu que aquest és el futur de la medicina regenerativa.



Imatge 22. Creació de iPS. Extret de www.eurostemcell.org

5.22- TIPUS SEGONS LA SEVA CAPACITAT DE DIFERENCIACIÓ:

1- Cèl·lules mare totipotents: Aquestes són les primeres cèl·lules embrionàries. Tenen la capacitat d'especialitzar-se en qualsevol tipus de cèl·lula.

2- Cèl·lules mare pluripotents: Aquestes provenen de l'embrió i es poden diferenciar en gairebé qualsevol tipus de cèl·lula.

3- Cèl·lules mare multipotents: Les cèl·lules mare adultes són multipotents. Aquestes només es poden diferenciar en la família de cèl·lules en què estiguin relacionades. Per exemple, una cèl·lula mare hematopoètica podrà diferenciar-se en glòbuls blancs, vermells, plaquetes...

4- Cèl·lules mare oligopotents: Les cèl·lules mare com ara les mieloides s'anomenen oligopotents perquè només produeixen alguns tipus de cèl·lules, per exemple, neutròfils i eosinòfils.

5- Cèl·lules mare unipotents: Són les cèl·lules mare amb la capacitat de diferenciació més baixa. Un exemple en són les de l'epiteli.

5.23- TRACTAMENT D'ENFERMETATS CARDIOVASCULARS A PARTIR DE CÈL·LULES MARE:

El 2013, un equip d'investigadors de l'Hospital General de Massachusetts va informar que havien creat vasos sanguinis en ratolins de laboratori utilitzant cèl·lules mare humanes.

Dues setmanes després de la implantació de les cèl·lules mare mitjançant el mètode de bioimpressió in situ, s'havien format xarxes de vasos sanguinis perfundits. La qualitat d'aquests nous vasos sanguinis era tan bona com la dels originals.

5.3- REGENERACIÓ CEL·LULAR CARDÍACA:

L'objectiu de la teràpia cel·lular amb cèl·lules mare per regenerar teixits danyats és regenerar el teixit, reduir l'apoptosi, augmentar l'expressió del col·lagen intersticial i induir la generació de nous teixits. Aquesta podria ser molt beneficiosa o prometedora per malalties com ara la insuficiència cardíaca d'origen isquèmic.

Diversos tipus de cèl·lules han mostrat la seva capacitat funcional per regenerar teixits cardiovasculars. Els mioblasts són resistents a la isquèmia, milloren la funció sistòlica ventricular, redueixen la fibrosi, regeneren cèl·lules musculars i indueixen angiogènesis. No obstant això, els mioblasts i les cèl·lules derivades de la medul·la òssia adulta no tenen la capacitat d'integrar-se electromecànicament al cor receptor, per la qual cosa la seva supervivència i posterior diferenciació encara no és viable avui en dia.

Taula de cèl·lules amb potencials propietats de regeneració cardíaca:

Miogènesi i cardiomiogènesi (formació teixit cardíac)
- Mioblasts esquelètics
- Cèl·lules mare musculars
- Cèl·lules musculars llises
- Cardiomiòcits atrials com a marcapassos biològic
- Cardiomiòcits ventriculars adults
- Progenitors epicàrdics
- Cèl·lules multipotencials de l'estroma endometrial
Angiogènesi (formació vasos sanguinis)
- Medul·la òssia i la seva fracció de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica

- Medul·la òssia i progenitors endotelials de sang perifèrica
- Cèl·lules endotelials
- Cèl·lules mesotelials
- Cèl·lules mesenquimals de l'estroma del greix
Cèl·lules mare pluripotents
- Cèl·lules del cordó umbilical
- Cèl·lules mesenquimals de medul·la òssia
- Cèl·lules pluripotents adults de medul·la òssia (MAPC)
- Cèl·lules pluripotencials induïdes iPS

El tipus cel·lular per realitzar el trasplantament variarà en funció de la malaltia tractada. Per exemple, en els pacients amb antecedent d'infart agut de miocardi, la teràpia cel·lular es basarà en reduir la necrosi i induir l'angiogènesi. En la insuficiència cardíaca, les cèl·lules han de promoure la miogènesi i revertir l'apoptosi.

La proposta de trasplantar cèl·lules per incitar la regeneració del teixit cardíac és atractiva. La seva eficàcia depèn del tipus cel·lular, vascularització, nombre de cèl·lules i un procés complex en el qual participen senyals intracel·lulars, quimiocines, molècules d'adhesió, proteases, etc.

L'objectiu primari és assegurar la colonització i restauració del teixit miocàrdic que ha patit l'infart o disfuncionant no isquèmic, incrementant la viabilitat i millorant la funció sistòlica.

Fins ara, els resultats clínics mostren una millora molt limitada de la funció ventricular. Les raons d'aquests pobres resultats són l'escassa supervivència de les cèl·lules empeltades i la seva nul·la participació en la contracció cardíaca per l'absència d'unions gap entre el miocardi natiu i les cèl·lules implementades. És per

això que el desenvolupament d'estratègies per assegurar la supervivència d'aquestes és prioritari. Dins d'aquestes destaquen l'enginyeria tissular i les tècniques de condicionament com l'electroestimulació cel·lular *in vitro*.

6- EL COR:

6.1- ANATOMIA I HISTOLOGIA CARDIOVASCULAR:

6.12- ANATOMIA MACROSCÒPICA

Localització: El cor és un òrgan musculós format per 4 cavitats. La seva grandària és semblant a la d'un puny tancat i té un pes aproximat de 250-300 g.

Aquest està situat a l'interior de tòrax, per sobre del diafragma, a una regió anomenada mediastí.

Pericardi: El pericardi és una membrana que rodeja el cor i el protegeix. Evita que aquest es mogui del mediastí. Aquest consta de dues parts principals: el pericardi fibrós i el pericardi serós.

1. El pericardi fibrós, més extern, és un sac de teixit conjuntiu fibrós. Aquest descansa sobre el diafragma. La seva funció és evitar l'excessiu estirament de cor durant la diàstole, proporcionar protecció i fixar-lo al mediastí.

2. El pericardi serós és una fina membrana formada per dues capes:

a. la capa més interna s'anomena capa visceral, i està adherida al miocardi.

b. la capa més externa és la parietal, que es fusiona amb el pericardi fibrós.

Entre les capes parietal i visceral hi ha la cavitat pericàrdica, que conté una fina capa de líquid pericàrdic, que redueix la fricció entre les capes visceral i parietal durant els moviments del cor.

Paret cardíaca: Aquesta està formada per 3 capes:

1- Una capa externa, anomenada epicardi, que correspon a la capa visceral del pericardi serós.

2- Una capa intermèdia, anomenada miocardi, formada per teixit muscular

cardíac.

3- Una capa interna, anomenada endocardi, la qual recobreix l'interior del cor i les vàlvules cardíaques.

Cavitats cardíaques: El cor està format per 4 cavitats: dos superiors, les aurícules i dos inferiors, els ventricles.

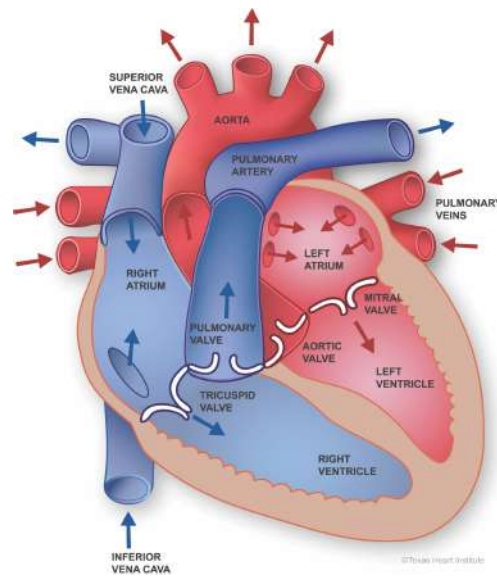
- Aurícula dreta: És una cavitat estreta, de parets fines que rep sang pobra en oxigen de la vena cava superior e inferior. Aquesta llavors fluirà al ventricle dret per la vàlvula tricúspide.
- Ventricle dret: És una cavitat allargada de parets gruixudes, que forma la cara anterior del cor. El tabic interventricular el separa del ventricle esquerre. L'interior del ventricle dret presenta unes elevacions musculars anomenades trabècules carnosos.
- Aurícula esquerra: És una cavitat rectangular de parets primes, que es situa per darrere de l'aurícula dreta i forma la major part de la base del cor. Rep sang dels pulmons a través de les quatre venes pulmonars.
- Ventricle esquerre: És una cavitat de parets gruixudes. Presenta cordes tendinoses, que fixen les cúspides de la vàlvula als músculs papil·lars. La sang oxigenada flueix del ventricle esquerre a través de la vàlvula semilunar aòrtica cap a l'artèria aorta.

Innervació: (Conjunt d'accions que exerceixen els nervis sobre els diferents òrgans.) El cor està innervat per fibres nervioses autònomes que formen el plexe cardíac. Les branques del plexe cardíac innerven el teixit de conducció, els vasos sanguinis coronaris i el miocardi auricular i ventricular.

Irrigació: (Mecanisme pel qual la sang, per mitjà del sistema vascular, arriba als teixits de l'organisme.)

A la part inicial de l'aorta ascendent neixen les dues artèries coronàries principals, l'artèria coronària dreta i l'artèria coronària esquerra.

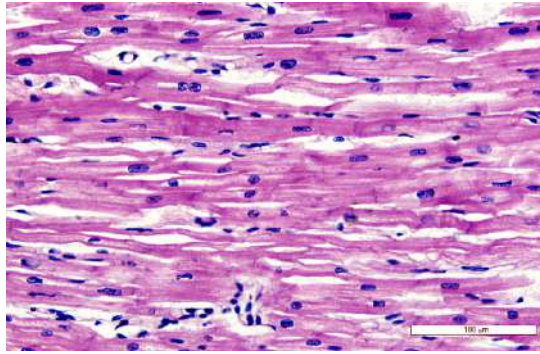
Aquestes artèries es ramifiquen per poder distribuir la sang oxigenada a través de tot el miocardi. La sang no oxigenada és drenada per venes que desembocen al si coronari, la qual desemboca en l'aurícula dreta.



Imatge 23. Cor amb les seves parts. Extret de www.texasheart.org/

6.13- ANATOMIA MICROSCÒPICA

Miocardi: El miocardi o múscul cardíac està format per fibres musculars estriades més curtes i menys circulars que les fibres del múscul esquelètic. Presenten ramificacions que permeten connexions amb les fibres veïnes. Aquest conté una xarxa abundant de capil·lars indispensables per cobrir les seves necessitats energètiques. El múscul cardíac generalment funciona involuntàriament i rítmicament, sense tenir estimulació nerviosa.



Imatge 24. Teixit de miocardi. Extret de <http://wzar.unizar.es/>

Sistema de conducció cardíac: Cada batec cardíac es produeix gràcies a l'activitat elèctrica inherent i rítmica d'un 1% de les fibres musculars miocàrdiques, les fibres autorítmiques o de conducció. El sistema de conducció garanteix la contracció coordinada de les cavitats cardíques i d'aquesta forma el cor actua com una bomba eficaç.

Els components d'aquest sistema som:

- El nòdul sinusal: També conegut com a marcapassos cardíac, es troba en la paret de l'aurícula dreta, per sota de la desembocadura de la vena cava superior. Aquest teixit té la capacitat d'autoestimular-se i així marcar el ritme dels batecs del cor.
- El nòdul auricoventricular: La seva funció és transmetre impulsos de les aurícules als ventricles, ja que és l'única connexió entre aquestes estructures.

6.14- VASOS SANGUINIS:

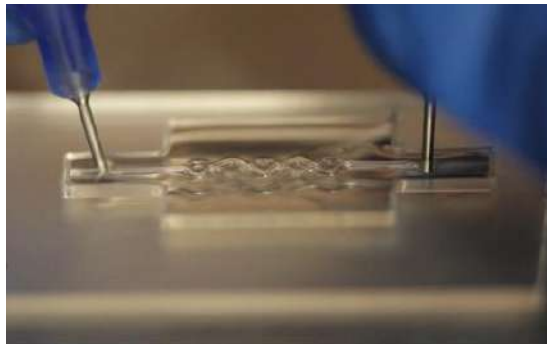
Aquests formen una xarxa de conductes que porten la sang del cor als teixits i viceversa. En primer lloc, les artèries distribueixen la sang del cor als teixits. Aquestes es van ramificant fins a ser arterioles. A l'interior dels teixits, les arterioles es ramifiquen en capil·lars, que es distribueixen entre les cèl·lules. Aquests s'uneixen en grups petits formant vènul·les, que es fusionen per formar venes, que tornaràn la sang al cor.

6.2- IMPRESSIÓ DE L'APARELL CARDIOVASCULAR:

6.21- BIOIMPRESSIÓ DE VASOS SANGUINIS

Els vasos tenen un paper molt important en el transport de nutrients, oxigen, residus metabòlics i en el manteniment de l'homeòstasi. La bioimpresió és una tecnologia prometedora, ja que és capaç de fabricar múltiples construccions cel·lulars específiques i complexes amb precisió. A més, la tecnologia actual permet deposicions precises de cèl·lules individuals, factors de creixement i senyals bioquímics per millorar el creixement vascular. La fabricació de xarxes vasculares s'ha mantingut com un repte principal fins ara, però es considera un pas important per portar l'enginyeria d'òrgans a un nivell superior.

Avui dia, la bioimpresió de vasos sanguinis és un repte per molt científics i enginyers de tot el món; complex degut a la seva forma i flexibilitat, difícils d'imitar. No obstant això, diverses companyies arreu del món afirmen poder bioimprimir un petit complex de vasos sanguinis amb l'ús de *scaffolds* i biotintes a partir de cèl·lules mare pluripotents.



Imatge 25. Vas sanguini bioimprès. Extret de <https://es.paperblog.com/>

6.22- BIOIMPRESSIÓ D'UN COR EN MINIATURA:

Un equip d'investigadors de la universitat de Tel Aviv, Israel han bioimprès el primer cor del món funcional. Aquest té la mida del d'un conill, d'uns 3 cm de diàmetre. Per fer la biotinta, primerament van fer una biòpsia d'el teixit gras d'un pacient i en van extreure el col·lagen i altres biomaterials. Seguidament van processar aquests per convertir-los en biotinta i van reprogramar les cèl·lules perquè fossin cèl·lules mares pluripotents induïdes. Aquestes les van diferenciar perquè es formessin cèl·lules cardíques i cèl·lules de vasos sanguinis.

Tot i no ser un cor funcional, els científics afirmen que és un gran avenç per la medicina regenerativa i que en un futur podria ser la solució al col·lapse de trasplants de cor mundial. El gran avantatge d'aquest procediment és que al ser produït amb les pròpies cèl·lules del pacient, el cor no produiria rebuig.



Imatge 26. Cor imprès per la Universitat de Tel Aviv. Extret de <https://actualidad.rt.com/>

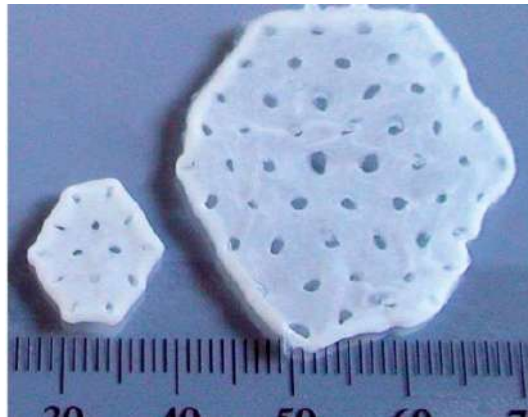
6.23- BIOIMPRESSIÓ DE “PARCHES” REGENERATIUS PEL COR:

Quan una persona pateix un infart cardíac, el flux de sang es perd i això causa que moltes cèl·lules morin. El nostre organisme és incapaç de reemplaçar aquestes cèl·lules musculars i per tant, forma un teixit cicatricial, cosa que fa augmentar el risc d'insuficiència cardíaca en el futur.

Per erradicar aquesta tendència, el 2017 uns investigadors de la Universitat de Minnesota van desenvolupar un pegat 3D per tal d'ajudar a la regeneració del cor d'una persona que hagi patit un atac cardíac.

Aquest està fet a partir d'una matriu de cèl.lules mare que se li afegixen cèl.lules cardíaques del pacient. Aquest pegat incita a la regeneració del teixit.

Avui dia, la impressió de parches és més comú i es fan servir una gran varietat de biotintes i tècniques d'impressió.

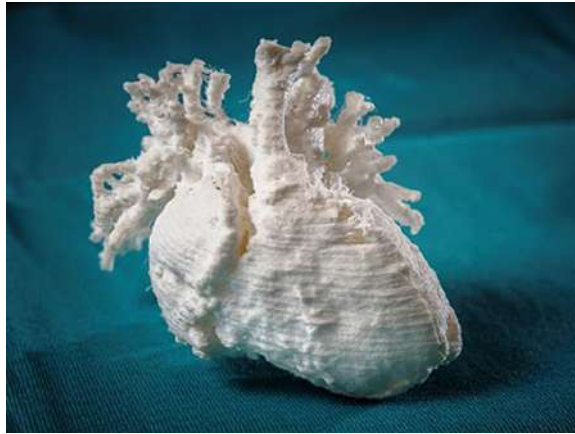


Imatge 27. Parches fets per la Universitat de Minnesota. Extret de <http://imprimalia3d.com/>

6.24- IMPRESSIÓ DE CORS DE PLÀSTIC A PARTIR DE RESSONÀNCIES MAGNÈTIQUES:

La ressonància magnètica ofereix una imatge amb una sèrie de seccions transversals d'un objecte tridimensional. De la mateixa manera que succeeix en una fotografia en blanc i negre, cada secció té zones clares i fosques, i els límits entre aquestes zones poden correspondre a les vores de les estructures anatòmiques. A partir d'aquestes imatges i gràcies a uns algoritmes és possible tenir un disseny CAD de la imatge de la RM.

Aquest tipus d'impressió s'utilitza sobretot per la planificació d'operacions, ja que permet al cirurgià veure l'òrgan en qüestió i així familiaritzar-se abans de la operació o buscar el millor mètode d'actuació.



Imatge 28. Cor d'un nadó de 3 anys fet a partir d'una RM. Extret de <http://imprimalia3d.com/>

6.3- MALALTIES ON LA IMPRESSIÓ 3D PODRIA TENIR UN GRAN PAPER:

Segons el INE (Instituto Nacional de Estadística), el 23% de les defuncions a Espanya els 5 primers mesos de 2020 van ser causades per malalties del sistema circulatori. Tot i trobar-nos enmig d'una pandèmia mundial, el percentatge de defuncions per malalties del sistema circulatori segueix sent major que el de les morts causades per COVID-19 (20.9%).



Imatge 29. Mortalitat cardiovascular a Espanya. Infografia realitzada per la Societat Espanyola de Cardiologia i la Fundació Espanyola del Cor.

<https://www.efesalud.com/mortalidad-cardiovascular-espana-mapa/>

6.31- INFART DE MIOCARDI:

Aquest és provocat per la insuficiència de sang al cor. Aquesta sol ser causada per obstruccions a les artèries coronàries de colesterol, lípids o cèl·lules inflamatòries. Al produir-se aquesta obstrucció, el miocardi no rep l'oxigen ni els nutrients suficients per funcionar adequadament, pel que les cèl·lules cardíaques van morint eventualment.

El teixit cardíac no té capacitat regenerativa, per la qual cosa després d'un infart es crea un teixit cicatricial a l'òrgan cardíac. Segons un estudi realitzat per l'Institut Català de la Salut, un 75% dels pacients que pateixen un infart agut de miocardi pateixen un reinfort durant els pròxims 3 anys.

La bioimpressió 3D podria ser de gran ajut en 2 mètodes o etapes en el tractament de l'infart de miocardi:

1- En primer lloc, s'està estudiant l'alternativa als bypass cardíacs. Aquesta tècnica consisteix en prendre un vas sanguini saludable de la cama, de braç o del pit i connectar-lo per sota i per sobre de les artèries obstruïdes del cor. A través d'aquesta nova via artificial, el flux sanguini cap al múscul cardíac millora.

Tot i aliviar els símptomes i en alguns casos evitar el col·lapse, aquesta tècnica no cura la malaltia. És per això que s'està estudiant la impressió de vasos sanguinis amb capacitat regenerativa per reemplaçar els fragments obstruïts. D'aquesta manera, es solucionaria el problema completament. Una altra alternativa, i molt més propera, és la impressió d'un *scaffold* que es col·locaria al lloc del fragment obstruït. Aquest proporciona un medi perfecte pel desenvolupament de cèl·lules. D'aquesta manera, el vas sanguini es regeneraria completament.

2- Per altra banda, la bioimpressió 3D pot tenir un paper molt important en la regeneració cardíaca després de patir l'infart. Per tal d'evitar futurs infarts i molt pitjors, és important incitar la regeneració del miocardi. D'aquí ve la impressió de parches formats per unes 50 milions de cèl·lules mare, que és implantat al cor del

pacient mitjançant cirurgia. Aquest és biodegradable i permet a l'òrgan cardíac una regeneració que el nostre organisme no ens hagués pogut proporcionar.



Imatge 30. Procés de creació d'un "parche" de regeneració cardíaca. Extret de <https://www.abc.es/>

6.32- TROMBOSIS, EMBÒLIES PULMONARS:

Aquestes malalties també molt freqüents avui en dia tenen molta relació o estan directament lligades a l'infart de miocardi. Aquestes són causades per obstruccions de vasos, la diferència és la localització d'aquests. La diferència d'aquestes malalties amb l'infart de miocardi és que se solen tractar normalment amb anticoagulants. El gran problema dels anticoagulants és que el cos queda totalment indefens davant d'una hemorràgia.

És per això que s'està treballant en la implementació de *scaffolds* per tractar els teixits lesionats.

6.33- INSUFICIÈNCIA VALVULAR AÒRTICA:

Aquesta malaltia es presenta quan la vàlvula aòrtica no tanca bé, cosa que causa que part de la sang neta bombejada pel cor que s'hauria de distribuir per tot el cos, torna a l'òrgan cardíac. Això causa que el ventricle esquerre es vegi forçat a retenir

més sang, cosa que probablement provoqui una dilatació d'aquest i possibles problemes pel futur.

Depenent de la gravetat de la malaltia, moltes vegades els pacients necessiten una vàlvula nova. Avui dia ja existeixen pròtesis de vàlvules artificials, però cada pacient és un món i moltes vegades és difícil que aquestes s'adaptin correctament. És per això que el 2018, uns investigadors d'Ohio van imprimir la primera vàlvula aòrtica del món. Ho van fer a partir d'una ressonància magnètica, a partir de la qual van poder dissenyar una vàlvula perfectament funcional i a mida. Aquesta es va imprimir amb materials flexibles, per fer una reconstrucció el més fiable possible de la vàlvula original.

Encara que no s'hagi arribat a provar amb humans, es van fer proves amb un simulador cardíac, i els resultats van ser satisfactoris, però no prou per a implementar-la als pacients. No obstant això, els resultats són molt esperançadors i es creu que en un futur totes les vàlvules aòrtiques artificials seran impressions 3D.



Imatge 31. Vàlvula aòrtica impresa en 3D en un simulador cardíac. Extret de <http://imprimalia3d.com/>

7- BIOÈTICA:

La bioètica és l'estudi sistemàtic de la conducta humana en els camps de les ciències biològiques i de l'atenció de la salut, en la mesura en què aquesta conducta s'analitza a la llum dels principis i valors morals [Enciclopèdia de bioètica de l'Institut Joseph i Rose Kennedy, 1978].

L'objectiu d'aquesta entre d'altres és reflexionar sobre qüestions ètiques involucrades en la comprensió humana de la vida. Neix per la consciència de necessitat d'una reflexió crítica sobre els conflictes ètics provocats pels avenços de la ciència de la vida i la medicina.

Aquesta regula tota activitat relacionada amb la biologia mitjançant comitès de bioètica, que existeixen a diferents nivells (regional, estatal, d'ofici...).

Els punts bàsics d'aquesta són els següents:

- S'ocupa dels conflictes ètics que es deriven dels avenços de la ciència i la medicina.
- Evita posicionaments morals extrems
- Davant els conflictes, pretén aportar elements per a la reflexió crítica i argumentada.
- Encoratja perquè les decisions es prenguin en el context del diàleg i el respecte.

7.1- BIOÈTICA EN LA CREACIÓ D'ÒRGANS AL LABORATORI:

El desenvolupament científic de la bioimpressió 3D avança ràpidament. Aquesta innovadora tecnologia presenta moltes incògnites respecte a la moral d'aquesta. El que està clar, però, és que si aquesta tecnologia s'acaba desenvolupant com s'espera, són imprescindibles unes normes ètiques i regulacions pel seu correcte funcionament.

Les qüestions bioètiques i legals de la bioimpressió en 3D encara no han estat àmpliament discutides entre els bioètics de tot el món.

Una de les primeres qüestions relacionades amb el desenvolupament de la bioimpressió d'òrgans i teixits és la qüestió de la viabilitat del desenvolupament d'aquestes tecnologies i la seva validesa moral. Per què i amb quina finalitat estem preparats per imprimir òrgans? La resposta sembla òbvia, basada en la necessitat d'un trasplantament d'òrgans, l'escassetat de donació d'òrgans a tot el món. El desenvolupament de la tecnologia pot ajudar a salvar la vida d'un nombre molt gran de persones. Com observa G. B. Yudin: "La principal plataforma per justificar l'ús generalitzat de la biotecnologia la proporciona la filosofia utilitarista". Això és degut al fet que aquesta busca el màxim benefici pel màxim nombre de persones possible (com més salut pel màxim nombre de persones, millor).

Un dels principals problemes ètics en la impressió d'òrgans al laboratori és la font d'extracció de cèl·lules mare. Primerament, l'ús de cèl·lules mare embrionàries humanes (ESC) ha estat molt criticat i té limitacions rellevants, tant legals com morals. La font principal d'aquestes cèl·lules són embrions o fetus, de manera que el problema d'obtenir ESC es troba a la intersecció de problemes bioètics de determinació de l'estat moral d'un embrió, interrupció legal de l'embaràs i participació humana en els experiments.

En segon lloc, l'ús de cèl·lules xenogèniques, molt utilitzades sobretot en investigació de la bioimpressió, també ha estat criticat. En aquest cas, cal tenir en compte els aspectes socials i religiosos de la utilització de cèl·lules animals. Els pacients amb xenotrasplantament poden experimentar problemes psicosocials associats a la seva identitat personal. A més, els pacients amb creences religioses poden estar en desacord amb l'ús de cèl·lules de determinades espècies animals.

No obstant això, tot i els problemes ètics que puguin generar segons quins tipus de fonts d'obtenció de cèl·lules mare, la bioimpressió en si encara no ha despertat cap conflicte ètic. El gran avantatge d'aquesta tècnica és que la majoria de vegades les cèl·lules són extretes del pròpi pacient i l'objectiu és que sempre sigui així.

D'aquesta manera, jo crec que pot arribar a ser una tècnica de medicina regenerativa formidable èticament.

8- DISSENY EXPERIMENTAL:

8.1- INTRODUCCIÓ:

El procés de creació d'idees per l'experiment no ha estat gens fàcil. Per una banda, al ser una tecnologia tan nova, no és senzill trobar grups de recerca que treballin amb bioimpresores. Per altra banda, a causa de la pandèmia, les possibilitats de poder col·laborar amb algú disminueixen encara més.

Per corroborar la meua hipòtesi he decidit centrar-me en dues malalties e intentar crear o recrear dos tractaments per aquestes que tinguin relació amb la impressió o bioimpressió 3D. Les malalties escollides han estat l'infart de miocardi i la insuficiència valvular.

El tractament que he decidit desenvolupar per la insuficiència valvular és la creació d'una vàlvula semilunar artificial mitjançant impressió 3D.

Per altra banda, per l'infart de miocardi, he desenvolupat juntament amb el Dr. Jordi Otero i l'Hector Sanz un hidrogel que s'utilitza per crear un pegat de regeneració cardíaca, bioimprès a partir de col·lagen, miocardi, cèl·lules mare. El funcionament d'aquest està explicat prèviament a l'apartat 2 d'[\[Infart de miocardi\]](#) i a [\[bioimpressió de "parches" regeneratius pel cor\]](#).

8.2- TREBALL PREVI:

Òbviament, darrere de cada pràctica hi ha un treball previ, totalment necessari per a l'èxit d'aquestes.

Primerament, per la pràctica de la preparació d'un hidrogel per la bioimpressió d'un pegat de regeneració cardíaca, el treball previ ha sigut més teòric que pràctic.

Aquesta pràctica l'he fet juntament amb el Dr. Jordi Otero. Ell va ser el que em va presentar aquest tractament que estan desenvolupant i em va proposar fer la pràctica. A partir d'aquí, vaig fer una feina únicament de recerca, per tenir tot el coneixement necessari per poder redactar un informe adequat.

En segon lloc, he dividit la feina feta amb la vàlvula artificial en les següents fases:

- Cerca d'informació: El primer que vaig fer va ser informar-me de quines vàlvules artificials existeixen, quins tipus i la seva complexitat per poder-ne dissenyar una de semblant pròpia.
- Pluja d'idees: Vaig estudiar les vàlvules més viables de dissenyar i buscar algun disseny ja fet per treure'n aspectes positius i diferents punts de vista.
- Disseny CAD: Per fer el disseny he fet servir el programa TinkerCad. Primerament vaig intentar plasmar la idea que tenia de la vàlvula que volia fer en el programa i a partir d'aquesta he anat fent totes les modificacions.
- Prova i error: Ha sigut el mètode que he utilitzat pel disseny de la vàlvula. A partir de la impressió de cada disseny en traiem unes conclusions i buscavem els defectes per tal de modificar-los, així fins a arribar a la vàlvula final. Tots els dissenys i proves es poden trobar al [[Diari de camp](#)].

8.3- BIOIMPRESSIÓ 3D D'UN PEGAT DE REGENERACIÓ CARDÍACA:

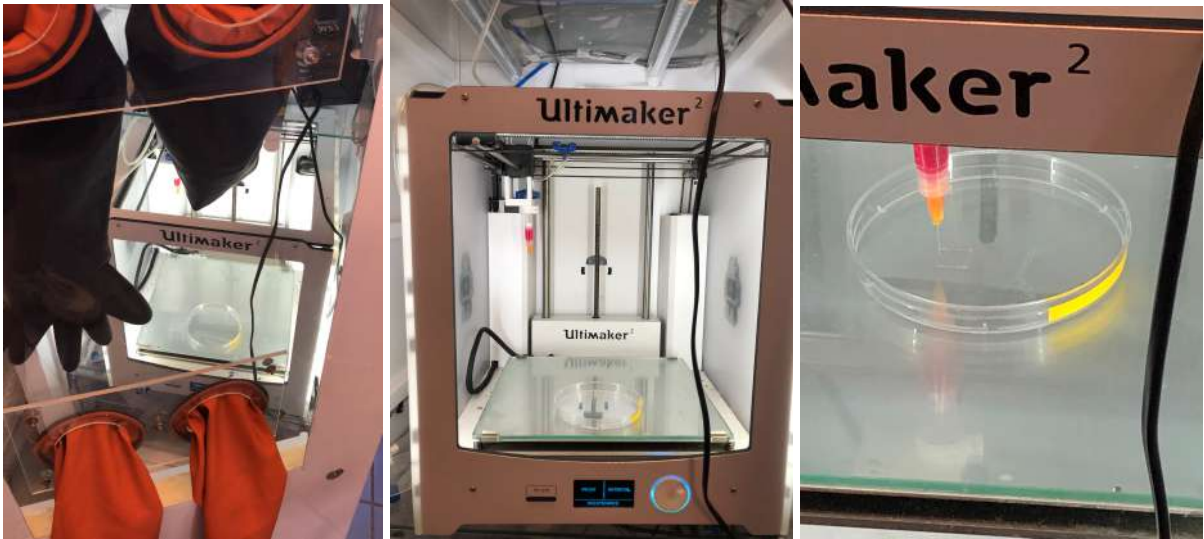
Per dur a terme aquest experiment s'emprarà una tècnica de bioimpressió que consisteix en els següents passos:

Primerament s'aixequen cèl·lules de miocardi de porc o del pacient mateix que seran polvoritzades i formaran el biomaterial basat en col·lagen. Aquest es barrejarà amb cèl·lules mare de mèdulla òssia per formar la biotinta. Aquesta té textura de gel però a temperatura ambient es solidifica. És per això que la impressió es farà sobre una base calenta per deposició. Al ser una base calenta, permet treballar amb la biotinta abans que es solidifiqui. L'únic inconvenient d'aquesta tècnica és que les capes de biotinta que estan en contacte amb la base es mantindran en estat líquid, però les capes més allunyades rebran menys calor i per tant existeix el risc que se solidifiquin abans de poder treballar amb elles.

8.31- VISITA A LA FACULTAT DE MEDICINA DE LA UB I CREACIÓ D'UN HIDROGEL DE COL·LAGEN:

El dia 8 de Juliol de 2021 vaig tenir el privilegi de poder gaudir d'una visita guiada al departament de Biofísica i Bioenginyeria de la Facultat de Barcelona i poder crear un hidrogel de col·lagen. La visita i l'experiment els vaig fer juntament amb l'Hector Sanz Fraile, a qui m'agradaria dedicar un agraïment especial per la seva hospitalitat i amabilitat.

El primer que vam fer va ser una petita visita a les instal·lacions i l'Hector em va explicar tot el procés per la creació d'un parche de regeneració cardíaca.



Imatges 32, 33 i 34. Bioimpresora departament de Biofísica i Bioenginyeria de la Facultat de Barcelona. Font pròpia

8.32- PROCÉS DE CREACIÓ D'UN PEGAT DE REGENERACIÓ CARDÍACA:

El primer pas que cal fer per crear un parche de regeneració cardíaca és saber quina zona del cor del pacient és la que ha quedat més afectada per l'infart de miocardi. Això es fa mitjançant una ressonància magnètica, de la qual s'extreu un disseny CAD a partir del qual es pot imprimir el cor diferenciant la regió afectada.



Imatge 35. Ventricle esquerre imprès a partir de RM amb zona afectada diferenciada (negre). Font pròpia

Un cop s'ha fet l'estudi del cor, és possible començar a dissenyar el pegat a mida, cosa que es pot fer mitjançant varis programes informàtics.

Un pegat de regeneració cardíaca està format generalment per dues parts: l'hidrogel i les cèl·lules mare.

L'obtenció d'hidrogel és un procés complex que consta en els següents passos. Primerament s'ha d'extreure el col·lagen de la matriu extracel·lular del teixit cardíac. Per dur a terme aquesta extracció, primerament es pren una mostra de qualsevol teixit del cos. Un cop es té aquest s'ha de descel·lularitzar, procés que consisteix en administrar al teixit diferents productes de manera repartida i lenta. Seguidament es desnatura el teixit per obtenir pols i seguidament trencar totes les proteïnes. Seguidament aquesta pols ha de passar un procés de digestió pel trencament de totes les proteïnes. Finalment es busca la renaturalització i reconstrucció del col·lagen tornant a l'acidesa i temperatura de l'organisme. Un cop es té el col·lagen aïllat s'ha de crear el hidrogel, procés explicat detalladament en el següent informe: [\[PRÀCTICA: CREACIÓ D'UN HIDROGEL A PARTIR DE COL·LAGEN\]](#) Aquest hidrogel proporciona medi adient per la supervivència tant de cèl·lules mare com cèl·lules cardíques.



Imatge 36. Mecanisme de descel·lularització de teixits. Font pròpia

Un cop es té l'hidrogel, és imprescindible fer proves amb aquest per assegurar-se del correcte desenvolupament de les cèl·lules mare en aquest. En primer lloc, es

comprova que el pH del hidrogel sigui neutre. En segon lloc, es calcula el mòdul elàstic de l'hidrogel mitjançant aparells com ara l'AFM, o microscopi de forces atòmiques. Si el mòdul elàstic del hidrogel no es troba dins l'interval desitjat, serà necessari fer modificacions a l'hidrogel, ja que si aquest no compleix amb les propietats mecàniques necessàries, no es podrà dur a terme la bioimpresió per extrusió.

Finalment s'hi injecten les cèl·lules mare que s'hauran cultivat a partir d'una mostra del pacient per obtenir la biotinta, que serà bioimpresa per extrusió.

Cal remarcar que aquesta tècnica encara no ha estat utilitzada per tractar a cap pacient, com explica el mateix Hector Sanz Fraile a [[Entrevista amb Hector Sanz Fraile.](#)]

8.33- PRÀCTICA: CREACIÓ D'UN HIDROGEL A PARTIR DE COL·LAGEN

Material:

- Col·lagen aïllat a partir de teixit cardíac
- Solució de NaOH 1M
- Solució de PBS

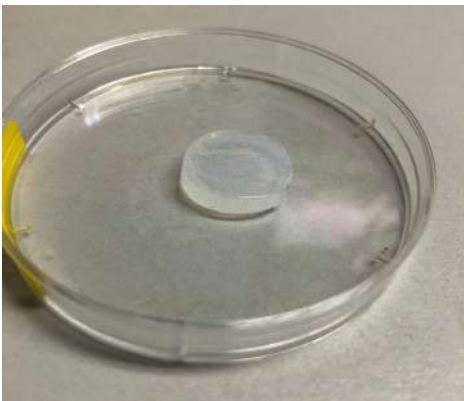
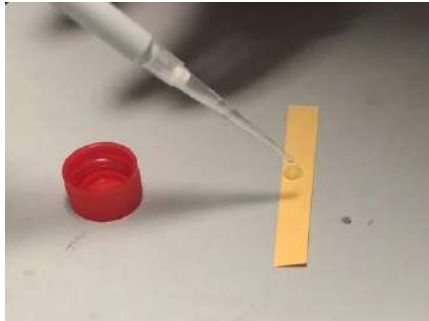
Procediment:

Primerament hem agafat 1 mL de col·lagen, el qual ja estava preparat a 10 mg/mL, llavors hem afegit 1/9 part de PBS per ajustar la salinitat i hem neutralitzat a pH fisiològic amb NaOH 1M. El que hem aconseguit amb aquesta primera part és que el col·lagen es renaturalitzi. Seguidament hem comprovat que el pH s'hagués ajustat correctament fent una prova que ha donat 7.2, és a dir, neutre.

Seguidament hem barrejat la solució amb vortex i n'hem afegit 500µL a una placa a 4°C. En aquest punt és quan en el cas del parche es posaria la solució a l'extrusor de l'impresora i es bioimprimiria la figura desitjada.

Seguidament hem posat la solució a l'incubadora a 37°C per aconseguir la textura de gel que ens interessa i al cap de 4 minuts ja teníem l'hidrogel de col·lagen.

Imatges:



Resultats i conclusió:

Finalment hem pogut crear l'hidrogel de col·lagen amb gairebé el mateix procés amb el qual es faria un pegat.

Si es tira endavant l'utilització d'aquest, seria el primer tractament per a malalties cardíaques mitjançant bioimpressió 3D. Això reforça molt positivament la meva hipòtesis, i m'encoratja a pensar que no serà l'únic tractament amb aquesta tècnica.

8.4- DISSENY I CREACIÓ D'UNA VÀLVULA ARTIFICIAL MITJANÇANT IMPRESSIÓ 3D:

Introducció:

Darrere aquesta pràctica hi ha molts mesos de treball i experimentació pel procés de creació de la vàlvula en 3D (tot el procés detallat a [\[Diari de camp\]](#) i [\[Treball Previ\]](#)). L'objectiu principal d'aquesta pràctica és confirmar si és possible la creació d'una vàlvula semilunar funcional mitjançant impressió 3D. Un altre objectiu és la cerca de biopolímers aplicables al meu disseny, per presentar la deducció de si seria possible la bioimpressió d'aquest mateix polímer. Per poder dur a terme la comprovació de l'efectivitat de la meva vàlvula, he creat un circuit (veure a [\[Diari de camp\]](#)) on a partir d'una font de bombeig d'aigua és possible comprovar el flux d'aigua pels dos sentits de la vàlvula i així demostrar l'estanquitat en un sentit i la lliure circulació de flux per l'altre.

Material:

→ Circuit

- ◆ Base de fusta (65x75 cm)
- ◆ Tub de PVC de 2 cm de diàmetre
- ◆ 3 "T" iguals
- ◆ 4 vàlvules de bola
- ◆ 1 filtre de peixera de 16W (actuant de bomba)
- ◆ 3 recipients
- ◆ 8 brides de metall inoxidable

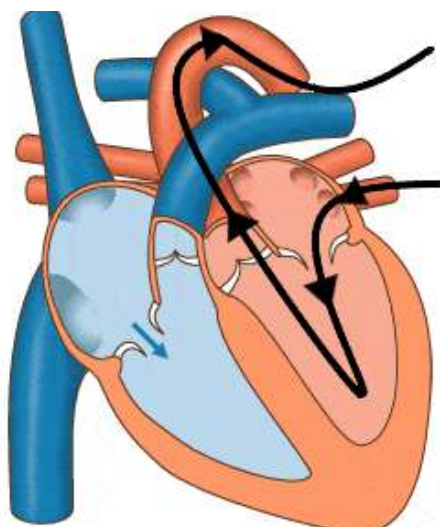
→ Vàlvula

- ◆ PLA
- ◆ TPU

→ Cor de vaca amb les vàlvules incloses

Procediment:

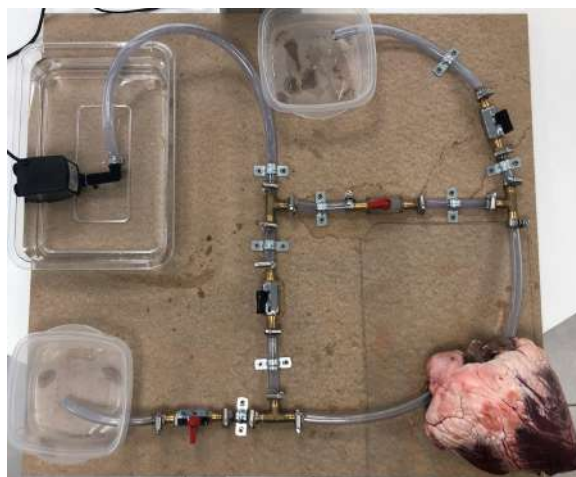
Primerament, he introduït la vàlvula a un dit de guant de làtex, per simular la artèria de la manera més precisa possible. Seguidament, he identificat la vena pulmonar, que és per on havia d'introduir el tub, per així poder simular que l'aigua del circuit és sang neta provinent dels pulmons i l'artèria pulmonar, que és la via de sortida del tub, de manera que l'aigua que surt representa sang que serà repartida per tot el cos. En la següent imatge es pot veure més gràficament el circuit del tub pel cor:



En segon lloc he emplenat d'aigua el recipient principal amb la bomba d'aigua; he obert el circuit vermell i he tancat el negre, per comprovar si la vàlvula deixava fluir el líquid en el sentit en què hauria de circular la sang. L'aigua ha circulat lliurement, tot passant per la vàlvula que, per tant, ha realitzat correctament la seva funció.

Seguidament he tancat el circuit vermell i he obert el negre. En aquest sentit l'aigua s'havia de quedar estancada al cor si l'estanquitat de la vàlvula era òptima. És exactament el que ha passat, per tant, la vàlvula ha realitzat correctament la seva funció no deixant passar l'aigua. D'aquesta manera hem pogut comprovar l'estanquitat d'aquesta.

Imatges:



Resultat:

Finalment el circuit vermell m'ha permès comprovar que l'aigua flueix perfectament per un sentit i el negre que es queda estancada en l'altre, cosa que comprova l'estanquitat de la vàlvula en qüestió.

El procés es pot veure visualment en aquest vídeo: [vídeo de pràctica](#).

Conclusions:

El resultat de la pràctica ha estat satisfactori. He aconseguit dissenyar e implementar en un cor de vaca una vàlvula que deixa passar l'aigua en un sentit, però és estanca en l'altre, és a dir, no permet el retrocés sanguini.

El que li dona més transcendència a aquesta pràctica és l'adaptabilitat a la vida real i la possibilitat de donar-li continuïtat. Evidentment, tant els materials emprats per la creació de la vàlvula com el mètode d'incorporació d'aquesta al cor no són extrapolables en una situació d'un pacient real. És per això que és necessari establir un paral·lelisme entre el model que jo he realitzat i l'aplicació d'aquest a la bioimpresió.

Primerament, la vàlvula està impresa en PLA, però tant la meua hipòtesi com el treball en general estan enfocats en la bioimpresió 3D, per tant proposo el següent procés i biopolímers: Primerament, considero que hauria de ser una impressió d'extrusió per capes utilitzant la tècnica FRESH (explicada a [\[4.21- TÈCNICA DE BIOIMPRESSIÓ FRESH\]](#)). La vàlvula en si, la imprimiria emprant col·lagen, ja que és una proteïna estructural que es troba per la matriu extracel·lular de tot el cos i donaria la flexibilitat necessària. He pensat en el col·lagen, ja que les vàlvules naturals són força elàstiques, toves, i perquè en principi no seria rebutjat per l'organisme. No obstant això, en aquest model amb col·lagen s'hauria de tenir present la possibilitat que fos massa elàstic i, per tant, poc resistent a la pressió sanguínia. Si fos així, s'hauria d'afegir externament a la vàlvula algun tipus de "retenidor".

Durant la pràctica, he recobert la vàlvula amb un dit de guant de làtex. Aplicat a la vida real, aquest estaria fet de cèl·lules mare amb els factors de creixement i citoquines adients perquè es diferenciessin en cèl·lules endotelials. Això permetria l'adhesió de la vàlvula a la arteria aorta. Les cèl·lules mare s'obtidrien a partir de la

tècnica de reprogramació IPS (explicada a [\[5.21- TIPUS SEGONS LA FONT ON S'OBTENEN\]](#)). El mètode d'implementació de la vàlvula en si al pacient encara és incert, ja que mai s'ha implementat una vàlvula com aquesta. No obstant això, jo tindria en compte tant una operació a cor obert com una inserció mitjançant catèter, encara que amb la tecnologia actual aquesta opció encara és, potser, una mica irrealista ja que el material bioimprès no es podria compactar suficientment perquè s'adaptés a la mida del catèter. De totes maneres, deixo aquest aspecte obert per pròximes investigacions o qualsevol seguiment d'aquest treball. (esmentat a [\[LÍMITS\]](#))

Per resumir l'aplicació a la vida real, he creat la següent taula:

<i>A la pràctica</i>	<i>Aplicat a la vida real</i>
Dit de guant de làtex	Teixit endotelial obtingut a partir de la bioimpressió de cèl·lules reprogramades IPS
Vàlvula impresa en PLA	Vàlvula bioimpresa de col·lagen
Tècnica d'impressió 3D per extrusió	Bioimpressió per extrusió amb tècnica de suport FRESH.

9- DIARI DE CAMP:

Introducció: El meu treball de camp, tant la part relacionada en la bioimpressió com en la impressió en 3D, han estat replet de canvis i dificultats que no es poden plasmar en un informe. És per això que durant tot el procés he anat desenvolupant el meu diari de camp, on he anat redactant tots els avenços dia a dia. Trobo que en un treball com el que he fet és imprescindible incloure tots els detalls, sobretot en el desenvolupament de la vàlvula, ja que m'he basat en el mètode prova-error.

8 de Gener: El primer pas en el meu treball de camp ha estat contactar amb el Sr. Ramon Brugada, cardiòleg i investigador de l'IDIBGI (Institut d'Investigació Biomèdica de Girona). He tingut l'oportunitat de parlar amb ell gràcies a la meua mare, Silvia Oliveras Casadellà, gerent de Dipsalut. Al explicar-li el meu treball, el Dr. Brugada m'ha contactat amb un enginyer biomèdic, el Dr. Antoni Bayés. Hem pensat que al ser enginyer biomèdic em podria guiar amb la bioimpressió 3D.

21 de Gener: Avui he fet una petita entrevista amb el Dr. Antoni Bayés i el seu grup de recerca però, desafortunadament, m'ha dit que ell no té cap grup de recerca de bioprinting. No obstant això, m'ha contactat amb un altre enginyer biomèdic, el Dr. Jordi Otero, professor i investigador de la UB. M'ha dit que si el meu treball anava sobre la bioimpressió 3D ell és la persona indicada per ajudar-me.

2 de Febrer: Avui he fet la primera entrevista amb el Dr. Jordi Otero. Hem parlat sobre les investigacions de bioprinting que els seus grups de recerca estan duent a terme actualment. M'ha interessat especialment una investigació sobre pegats cardíacs i hem estat parlant de la possibilitat de fer algun experiment relacionat amb això. No obstant això, ha recalcat que degut a la situació de la pandèmia és possible que no pugui anar als laboratoris, i m'ha proposat que jo fes el disseny d'un pegat perquè l'imprimeixin ells.

10 de Febrer: Davant la incertesa de la meua visita causada per la pandèmia, m'he vist en l'obligació de pensar experiments alternatius substituïtoris en el cas que no

pogués anar-hi. El fet de tenir una impressora 3D a l'escola ens obre moltes portes. El primer "pla B" que hem pensat és la impressió d'una tràquea de plàstic, que hem descartat immediatament degut a la poca cohesió amb el tema del treball.

Seguidament hem pensat que havia de ser una part del cor. Al ser un òrgan musculós, hem hagut de descartar moltes parts a causa de la impossibilitat de crear una peça suficientment flexible com perquè fos extrapolable.

Se'ns han acudit 2 possibles experiments amb impressions no tan flexibles com els teixits musculars:

- 1- La possible impressió d'una vàlvula semilunar, que faríem a mida amb un cor de porc i comprovaríem la seva funcionalitat.
- 2- La possible impressió d'un tap fet a mida per evitar que la sang dels dos ventricles es barregi quan la comunicació interventricular fetal falla.

Per aquests dos experiments, he hagut de buscar un polímer compatible amb la nostra impressora que fos el més flexible possible, ja que ni la vàlvula ni el tap són del tot rígids.

He trobat el TPU, el poliuretà termoplàstic. Aquest és conegut per la seva rigidesa i flexibilitat.

3 de Maig: 2 mesos després, en la segona entrevista he rebut la bona notícia que és molt probable que pugui anar als seus laboratoris gràcies a la millora de la situació sanitària. M'ha explicat que un alumne seu de doctorat està treballant en fer un pegat amb biotinta de miocardi de porc i col·lagen i m'ha proposat la possibilitat d'anar-hi. No obstant això, jo no podria participar en cap part de l'experiment, simplement fer un estudi sobre aquest.

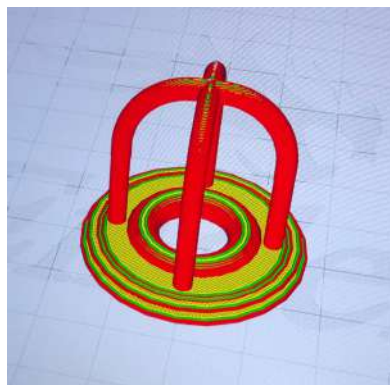
7 de Maig: Després de parlar amb el Dr. Otero i confirmar la possibilitat d'anar als seus laboratoris per fer una visita guiada, vaig aparcar una mica la part pràctica relacionada amb la bioimpressió 3D i em vaig centrar més en l'altre experiment que volia fer relacionat amb la impressió 3D. Després d'estudiar quina de les dues opcions d'experiment de disseny propi és més viable i interessant, he arribat a la conclusió que intentar crear una vàlvula semilunar artificial seria un projecte molt

més interessant que crear un tap per separar ventricles, ja que aquest últim podia ser massa simple o poc rellevant.

Un cop escollit l'experiment, he hagut de decidir quin programa és el més adient per fer el disseny CAD. He estat fent alguna prova amb els programes fusion 360 i autodesk, sense èxit cap dels dos degut a la complexitat d'aquests i la meua poca experiència. Davant l'estancament en què em trobava, vaig decidir investigar a la web GrabCAD diversos dissenys que havien penjat usuaris de tot el món de tot tipus de vàlvules. Veure el contrast entre dissenys més professionals i realistes i d'altres més creatius em va ser de gran ajut per arribar finalment al meu disseny.

10 de Maig: Després de tot el procés de presa d'idees i esborranys, he decidit posar-me mans a l'obra. Finalment m'he decantat per un programa molt menys complex que els que tenia en ment al principi de l'experiment, el TinkerCAD. Tot i la simplicitat del programa, la veritat és que es poden fer dissenys de molta complexitat.

A l'hora de fer el disseny no he tingut massa problemes gràcies al fet que el programa és molt intuïtiu. Vam estar revisant-lo amb la meua tutora i vam arribar a la conclusió que potser no s'aguantaria arrelat al cor en si, i que potser necessitaria algun tipus de suport.



Imatge 37. Disseny CAD primer prototip. Font pròpia

18 de Maig: La primera impressió era de prova. Els objectius d'aquesta eren veure si el material TPU era flexible com pensàvem i si la impressora era capaç de dur a terme la impressió.

La impressió s'ha dut a terme satisfactòriament i hem pogut tenir la primera presa de contacte amb el prototip. El TPU és prou flexible, però menys del que esperàvem i la impressora és capaç de fer la impressió perfectament. Hem pensat que aquesta vàlvula es mourà tota ella amb el flux de sang, així que hem de pensar alguna cosa per aconseguir que quedi fixe. Per una banda, hem pensat en posar unes pestanyes que llavors cosirem al teixit. Per altra, intentar arrodonir la base per veure si queda fixe gràcies a la flexibilitat del material.

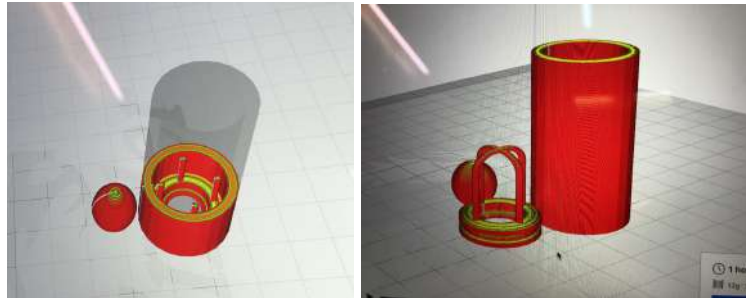


Imatge 38. Resultat primer prototip de la vàlvula. Font pròpia

11 de Juny: Després de veure la primera vàlvula, hem arribat a la conclusió que s'ha de redissenyar una mica i se'ns ha acudit imprimir-la dins un tub perquè la implantació sigui més fàcil. Els objectius per aquesta segona prova són:

- Que la vàlvula estigui dins un tub
- Intentar que la bola quedi dins la vàlvula
- Que la vàlvula sigui perfectament simètrica
- Que l'aire/aigua passi lliurement només per un sentit

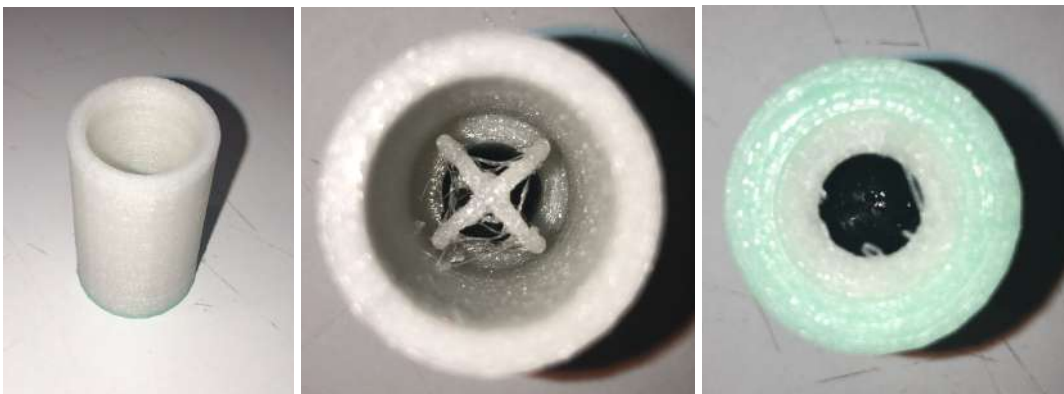
Amb el Sr. Leroy, que m'ha ajudat en tot el procés d'impressió. Se'ns ha acudit un mètode perquè la bola quedi dins la gàbia que consisteix en posar-la a mitja impressió, quan els braços de la gàbia vagin per la meitat aproximadament.



Imatges 39 i 40. Disseny del segon prototip amb el tub i la bola. Font pròpia

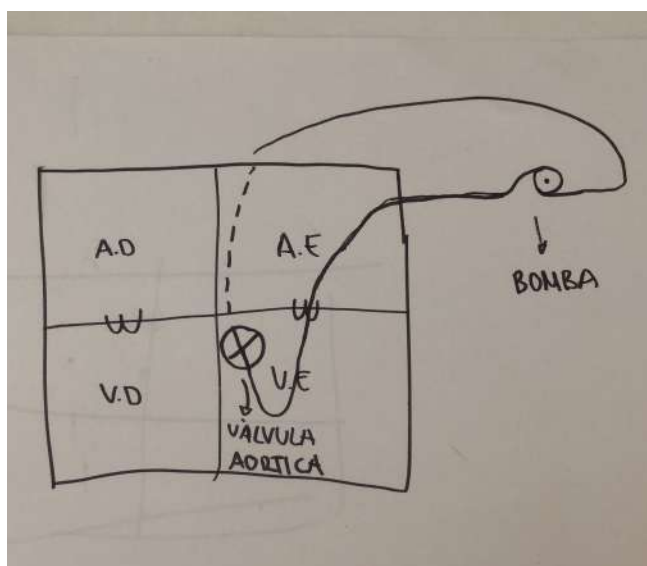
15 de Juny: La impressió s'ha dut a terme satisfactòriament. La tècnica de posar la bola a mitja impressió ha funcionat i ha quedat dins la gàbia i alhora tot dins el tub. He decidit fer la primera prova bufant pels dos sentits i per un sentit passava l'aire i per l'altre m'era més difícil. La pilota es pot moure lliurement dins la gàbia. Llavors he decidit fer la prova amb aigua, i a priori funcionava, però a causa de les irregularitats de la pilota i la gàbia causades per la mida i perquè una impressió 3D no queda perfecte si la impressora no és professional, passava una mica d'aigua pel sentit que no havia de passar.

També hem arribat a la conclusió que si volíem cosir la vàlvula al cor, les parets del tub hauran de ser més fines.



Imatges 41, 42 i 43. Resultat segon prototip. Font pròpia

20 de Juliol: Avui hem començat a pensar en el circuit que muntarem de cara a posar a prova la vàlvula amb un cor, que encara està en procés de recerca a causa de la dificultat de trobar-ne un sencer amb la vena pulmonar i artèria aorta intactes. Pel que fa al circuit, hem pensat en un circular, que passarà per un dels dos ventricles de manera circular. D'aquesta manera, podrem posar a prova la vàlvula substituint-la per la vàlvula aòrtica o la pulmonar. També hem trobat un mecanisme de bombeig potencialment útil, un filtre de peixera. La potència és bona i es pot intentar connectar els tubs per on entra i surt l'aigua. La idea és que aquests tubs estiguin alhora connectats al cor.

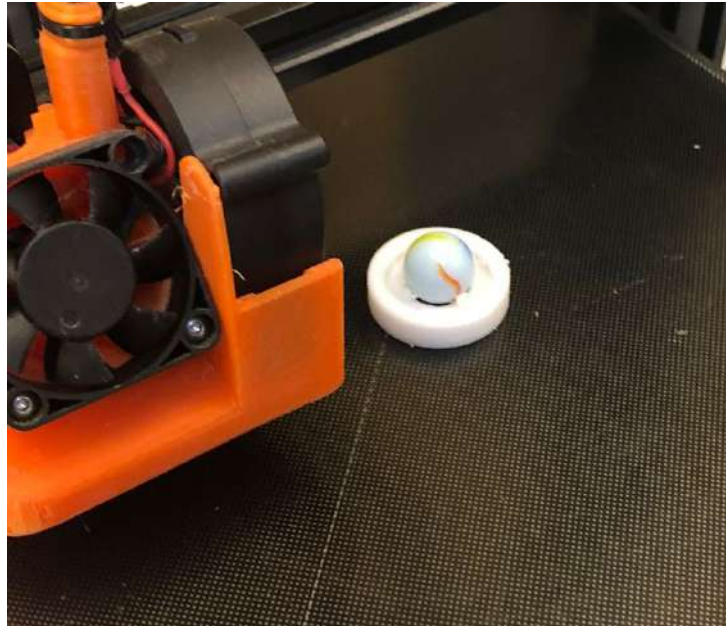


Imatge 44. Primer disseny del circuit amb la bomba i el cor. Font pròpia

23 de Juliol: Avui hem vist per primer cop els cors. Desgraciadament són de xai, cosa que implica que les vàlvules hauran de ser més petites, cosa que complica el procés en general. La part positiva dels cors és que tenen tant l'artèria aorta com la vena pulmonar intactes, cosa que és difícil de trobar. Avui he pogut mesurar aproximadament el diàmetre de l'artèria aorta dilatada, uns 2 cm. També hem pensat que caldria comprar caniques per fer la vàlvula, ja que són més denses que la bola impresa en 3D, no tenen imperfeccions i n'hi ha de moltes mides.

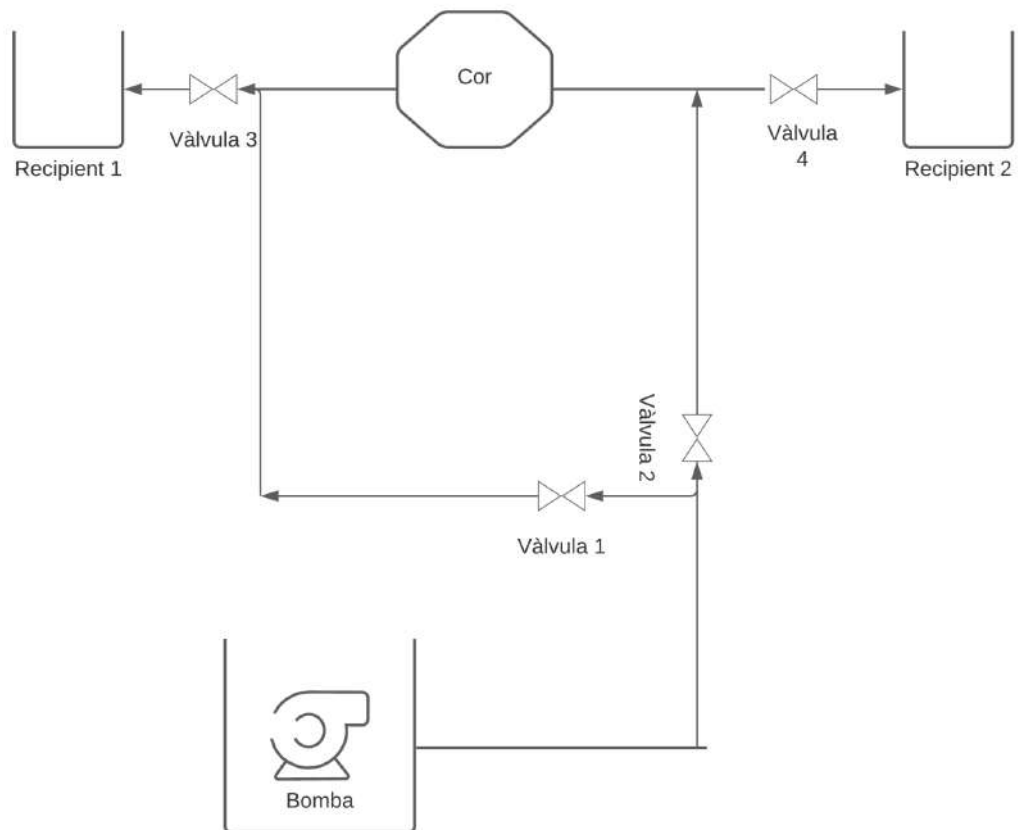
29 de Juliol: Hem fet la primera prova d'impressió amb una canica. El prototip era molt semblant, l'objectiu principal del prototip nº3 era veure si la canica donava més estanquitat que la bola feta en 3D. El resultat, per desgràcia, no ha estat favorable,

ja que la canica era massa gran i s'ha interposat en la ruta del capçal, impossibilitant la impressió. Del tercer prototip he tret la conclusió que la canica havia de ser més petita o calia canviar el sistema.

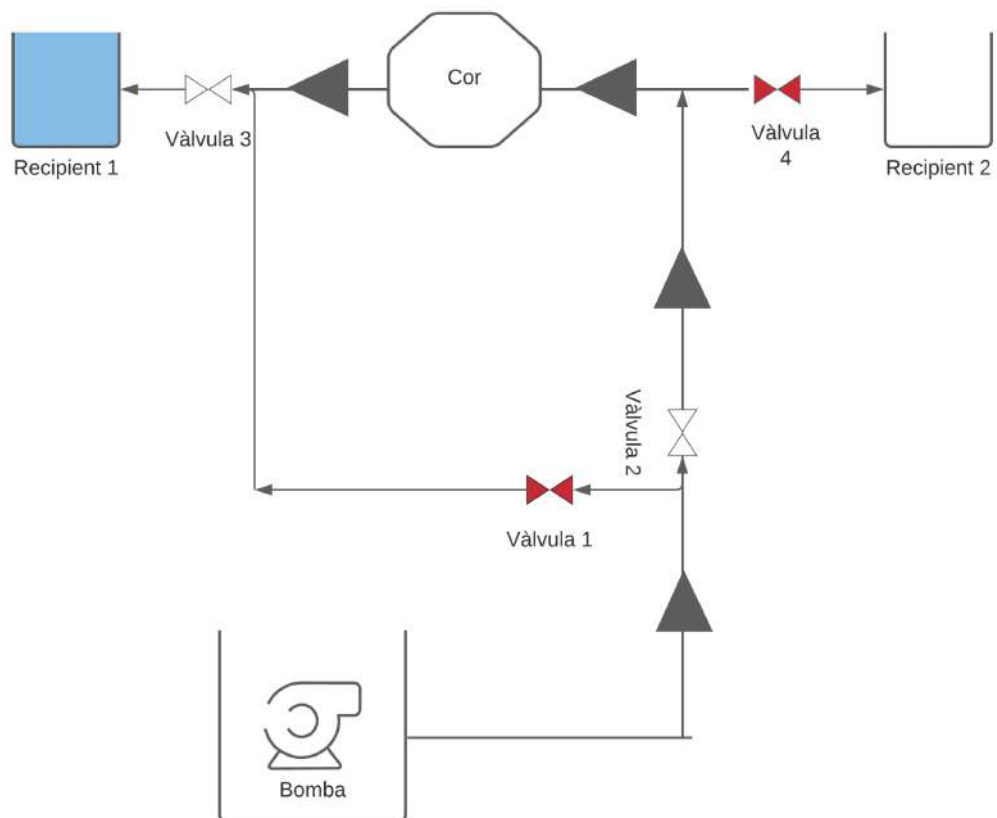


Imatge 45. Prototip nº3. Font pròpia

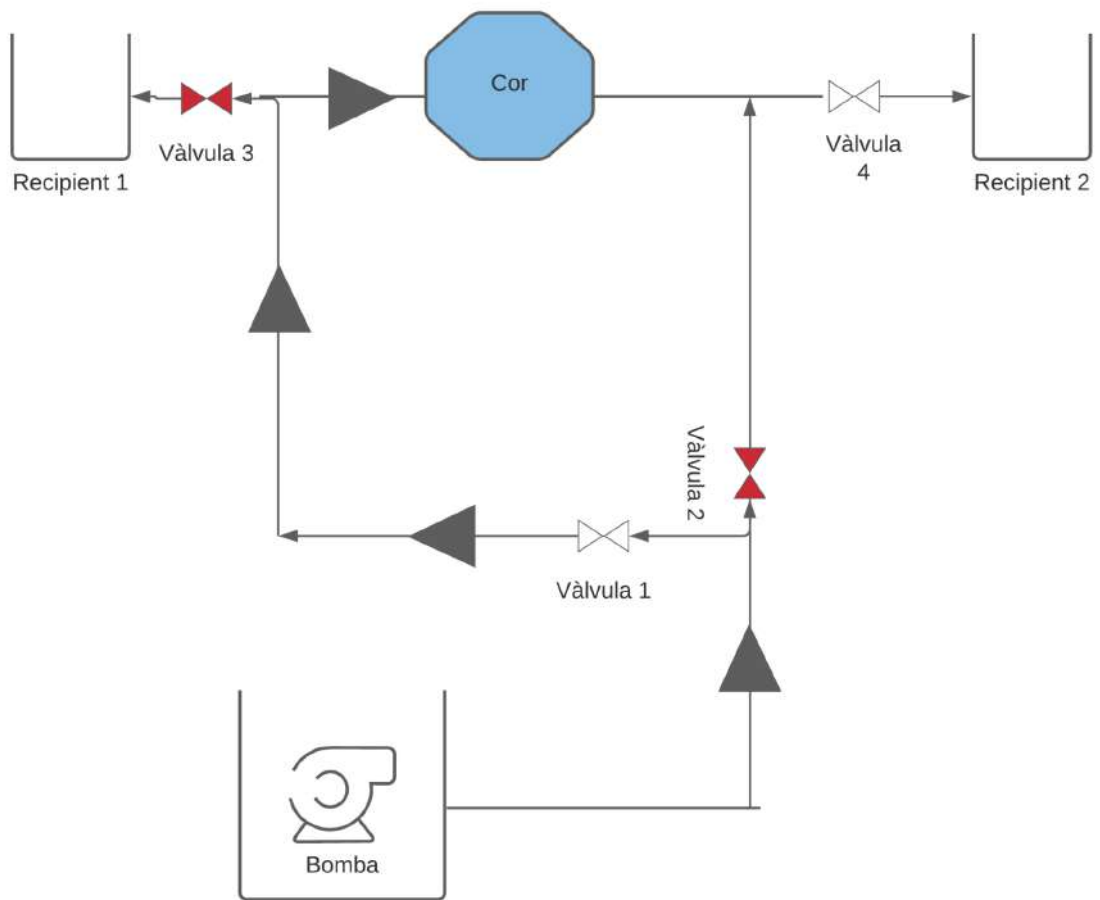
5-27 d'Agost: Les estones que he anat tenint durant el mes d'Agost les he anat dedicant al disseny i muntatge del circuit amb la bomba, ja que a causa de les vacances del personal de l'escola no podré fer cap impressió durant el mes. He arribat a la conclusió que no pot ser un circuit circular tal com havíem pensat en un principi, ja que si no la bomba no tindrà d'on bombar l'aigua si tant l'entrada com la sortida d'aigua estan connectades al tub. El circuit llavors haurà de tenir inici i final. Finalment he tingut la idea de crear dos circuits en un, amb la mateixa entrada, però finals diferents; una ruta que passi pel sentit el cor on la vàlvula haurà de bloquejar el pas del fluid i una altra per on el fluid haurà de circular lliurement. El disseny final l'he fet amb LucidApp, un creador de diagrames de molts tipus, entre els quals entrava l'hidràulic. A continuació deixo imatges amb el disseny del circuit sencer i les explicacions de les dues rutes amb diagrames:



Imatge 46. Disseny final circuit pràctica vàlvula. Font pròpia



Imatge 47. Circuit 1; Vàlvules 1 i 4 tancades. Aigua passa en sentit que vàlvula no treballa, pel que l'aigua arriba al recipient 1. Font pròpia



Imatge 48. Circuit 2; Vàlvules 2 i 3 tancades. Aigua passa en sentit que vàlvula treballa, pel que l'aigua es queda al cor. Font pròpia

29 d'Agost: Avui he comprat el material necessari per fer el circuit: 3 metres de tub de plàstic, 4 vàlvules, 30 brides de metall inoxidable i 3 "T". He fet el muntatge provisional i l'aigua passa correctament per les dues rutes.



Imatge 49. Primer muntatge del circuit. Font pròpia

8 de Setembre: He finalitzat el circuit gairebé del tot. Li he afegit una base de fusta, així com peces per fixar els tubs i evitar fugues. El circuit ha quedat totalment funcional. També he trobat una esfera de plom, que provaré a la següent impressió, és important que la canica sigui suficientment densa.



Imatge 50. Circuit gairebé finalitzat. Font pròpia

9 de Setembre: La impressió s'ha dut a terme satisfactòriament. No obstant això, a causa de les imperfeccions de la impressió no tanca del tot. A més, la peça és massa gran, cosa que faria impossible la implantació al cor i li dona llibertat a la canica per moviments horitzontals que no interessen en absolut. Juntament amb el Sr. Leroy i el Sr. Esteve Angelats hem arribat a la conclusió que s'ha de canviar el material d'impressió, ja que el TPU és massa flexible i fa perdre estanquitat.



Imatges 51, 52 i 53. Prototip nº4. Font pròpia

Un cop fet l'anàlisi del prototip nº4, em vaig posar mans a l'obra per dissenyar el cinquè disseny, un disseny que sobre el paper es veia perfecte, gràcies a les correccions fetes i la teorica millora d'estanquitat. Aquests són els canvis del disseny nº5 respecte el nº4:

- Canvi de material a un més rígid (PLA).
- Base plana.
- Parets cilindre més estretes, que queden fusionades amb la gàbia perquè la pilota no tingui llibertat de moviment lateral i la vàlvula tingui un diàmetre menor.
- Disminució del diàmetre del forat per on circula el líquid.

10 de Setembre: La impressió s'ha dut a terme satisfactòriament. La vàlvula és molt compacta i teníem les expectatives molt altes pel que fa al seu rendiment. No obstant això, l'estanquitat segueix sense ser suficient a causa de les imperfeccions de la impressió. Hem arribat a la conclusió que el disseny del cilindre amb gàbia i

canica no pot ser gaire més perfecte del que ja és i que, per tant, el disseny no és viable a causa de l'equipament que disposem.



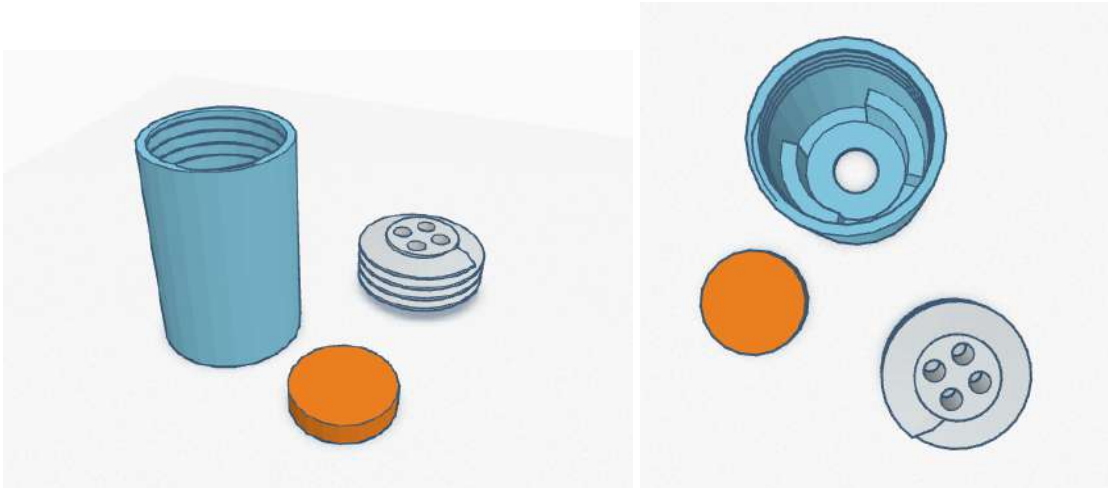
Imatges 54, 55, 56 i 57. Prototip n°5. Font pròpia

Llavors hem hagut de reformular el disseny, ja que la impressora mai seria capaç d'imprimir la peça amb prou precisió perquè fos funcional. Llavors el Sr. Esteve Angelats ha fet una aportació que pot semblar molt simple, però ha sigut determinant. Ha proposat que la vàlvula estigués feta per més d'una peça, en comptes de voler-ho fer tot d'una impressió. Això facilitaria molt el procés i ens obriria moltes portes. Això ens ha portat a pensar un disseny totalment nou que funcionarà amb un pistó en comptes d'una canica, per guanyar superfície d'estanquitat. Estarà formada per 3 peces: un pistó que anirà dins la peça principal, que tindrà dues "columnes" en forma de C per evitar moviments horitzontals del pistó, però que alhora també pugui passar l'aigua quan aquest no està tapant el forat. La peça principal tindrà una rosca a la part superior per unir-se a l'última peça, un tap foradat, perquè passi l'aigua. Entre el tap i el pistó hi anirà una molla, per guanyar estanquitat gràcies a la pressió i evitar moviments no desitjats.



Imatge 58. Primer disseny prototip nº6. Font pròpia

11 de Setembre: Avui he dedicat el dia al disseny de la vàlvula. Ha sigut el disseny més difícil de dur a terme, però ha sigut el que millor m'ho he passat en el procés, ja que m'ha fet recuperar l'esperança que he anat perdent en el sistema de la gàbia i les caniques i he hagut de fer servir funcions del programa que mai havia necessitat.



Imatges 59 i 60. Disseny CAD prototip nº6. Font pròpia

20 de Setembre: A causa de la que en Leroy ha estat molt ocupat aquests dies, la impressió del prototip nº6 ha estat una mica lenta. No obstant això, avui he obtingut el resultat. Per començar, la impressora no ha sigut capaç de fer la forma de rosca precisament, per la qual cosa no he pogut encaixar les dues peces principals. Per altra banda, al fer el pistó exactament de la mateixa mida que la seva cavitat, també ha sigut impossible introduir-lo. En conclusió, el prototip nº6 no m'ha permès comprovar l'efectivitat del nou sistema dissenyat, i caldrà arreglar les imperfeccions.

En segon lloc, he rebut la fantàstica notícia que ens han arribat cors de vaca i cors amb artèries intactes per fer proves, cosa que ens dona moltíssima flexibilitat.

21 de Setembre: Avui he fet el disseny del prototip nº7. He corregit els errors en les mides, amb la intenció de poder introduir tant el pistó com el tap. He fet el tap més petit, per la qual cosa la rosca ja no farà la funció, tinc pensat que entri i enganxar-ho amb algun tipus d'enganxament.

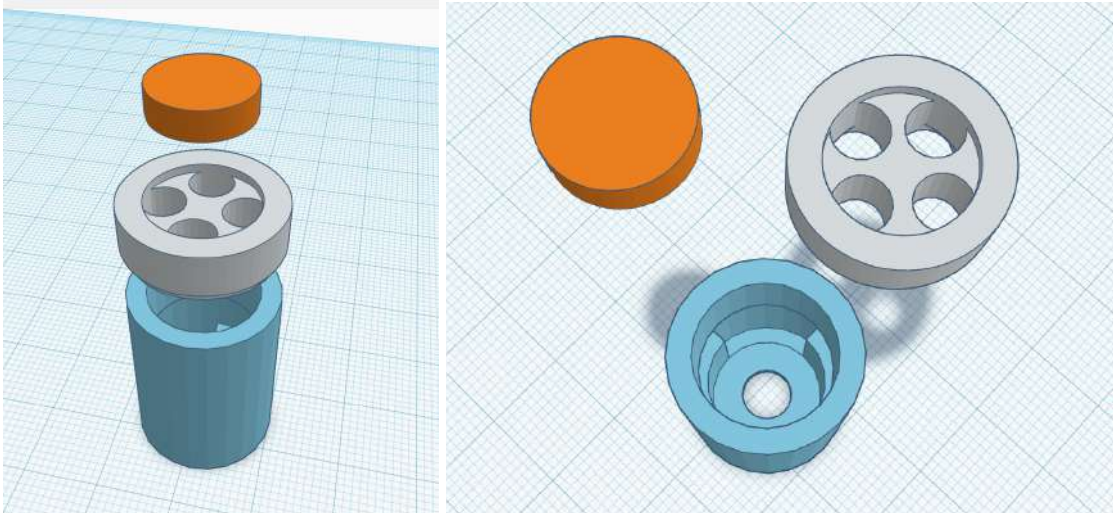
22 de Setembre: Avui ens han arribat 2 cors de xai amb les artèries sense tallar i 1 cor de vaca. Tot i que els 3 no estaven en condicions com per fer la pràctica, ens ha sigut molt útil poder fer la dissecció dels 3 per poder situar totes les parts del cor i les seves artèries. L'objectiu principal era identificar les vàlvules semilunars així com la vena pulmonar i l'artèria aorta. El resultat de les disseccions ha estat positiu i m'ha sigut de gran ajuda per començar a encarar la pràctica.

24 de Setembre: Avui s'ha fet la impressió del prototip n°7. El fet d'haver fet el pistó més petit ha sigut de gran ajuda, ja que m'ha permès comprovar la notable millora en estanquitat. Per altra banda, el tap ha quedat massa petit, i hem arribat a la conclusió que seria millor idea que funcionés com un tap i enganxar-ho, en comptes de fer-ho més petit que el tub i introduir-lo a pressió.



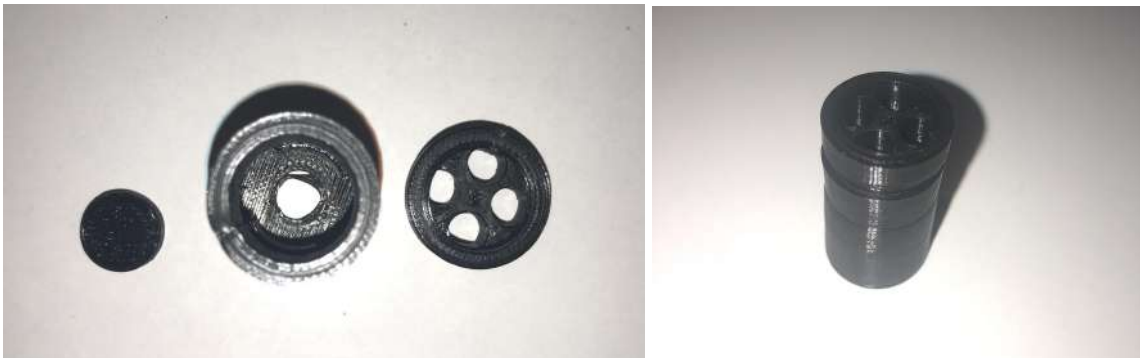
Imatge 61. Prototip n°7. Font pròpia

26 de Setembre: Avui he fet el disseny del prototip n°8. M'he quedat amb la idea del pistó a causa dels resultats d'estanquitat de la vàlvula n°7. A part de fer tot el disseny més petit, he ajustat tant la mida del pistó com la del tap, que a partir d'ara serà igual que el tub principal i hi anirà adherit.



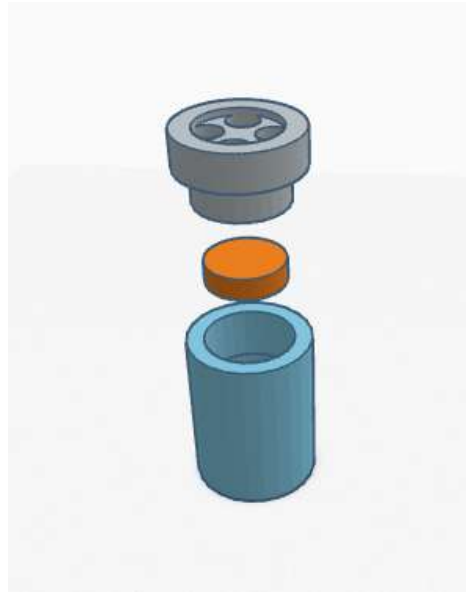
Imatges 62 i 63. Disseny CAD prototip n°8. Font pròpia

27 de Setembre: Avui s'ha fet la impressió del prototip n°8. Tot i no poder assistir a l'escola, el Sr. Leroy m'ha comunicat que la impressió s'ha fet bé, però el sistema d'enganxar el tap podria no funcionar. Hem pensat en què una part del tap entrés pel cilindre a pressió. Seguidament, hem arribat a la conclusió que el pistó havia de ser una mica més gran, per evitar moviment horitzontal i guanyar estanquitat.



Imatges 64 i 65. Prototip n°8. Font pròpia

1 d'Octubre: Avui he fet el disseny CAD del prototip n°9, modificant totes les imperfeccions de l'anterior prototip.



Imatge 66. Disseny CAD prototip n°9. Font pròpia

4 d'Octubre: Avui s'ha imprès la vàlvula n°9. En l'àmbit d'estanquitat, sembla molt prometedora. El tap encaixa perfectament i la mida sembla correcta. L'últim pas abans de posar-la a prova dins el cor és afegir una junta tòrica entre el pistó i el forat per guanyar estanquitat i una molla per assegurar el correcte posicionament del mateix pistó. El pistó té un diàmetre d'1 cm, i el forat de 6 mm, per la qual cosa he comprat juntes tòriques de 8 mm de diàmetre i d'1 cm de diàmetre.



Imatge 67. Prototip vàlvula n°9. Font pròpia

6 d'Octubre: Hem estat pensant algunes conclusions que podria treure d'aquest treball i posant una mica a prova la vàlvula, la qual hem vist que encara podria tenir més estanquitat. Hem pensat en fer el tap més llarg, de manera que faci més pressió i fer el pistó més gran sempre permetent l'acoplació amb la cavitat del cilindre.

10- CONCLUSIONS:

“En un futur serà possible tractar malalties cardíaques mitjançant bioimpressió 3D”. Aquest va ser el punt de partida d'aquest treball. Després de més d'un any d'ent a terme aquest treball he arribat a la conclusió que la hipòtesi és certa, basant-me en la investigació i experimentació duta a terme durant el transcurs d'aquest procés.

Per fer una justificació sintetitzada del resultat final de la meua recerca faré esment a les dues enfermetats cardíaques en que m'he enfocat i els seus respectius tractaments.

En primer lloc, estudiant l'infart de miocardi, el tractament de bioimpressió de pegat de regeneració cardíaca i la meua visita a la Facultat de Medicina de la UB, he extret les següents conclusions:

- Després d'un infart agut de miocardi és imprescindible prioritzar la regeneració del teixit cardíac per evitar infarts posteriors.
- És possible crear un disseny CAD d'un òrgan com el cor a partir d'una ressonància magnètica.
- És possible l'obtenció de cèl·lules cardíaques a partir d'un cultiu de cèl·lules mare del mateix pacient.
- És possible la bioimpressió d'un pegat on les cèl·lules mare tinguin un medi adient per sobreviure mitjançant materials biocompatibles que no generen rebuig, com ara el col·lagen obtingut a partir de teixit cardíac mitjançant descel·lularització.

A partir d'aquestes conclusions he complert el meu objectiu de investigar i aprendre quin era el procés de creació d'un pegat de regeneració cardíaca mitjançant bioimpressió 3D.

Seguidament, pel disseny i creació d'una vàlvula semilunar artificial em vaig proposar, a part de la funcionalitat de la vàlvula en sí, crear un model extrapolable a la vàlvula natural. La vàlvula ha demostrat una bona estanquitat i, a partir de la recerca duta a terme durant tot el treball he pogut establir paral·lelismes per totes les parts fetes amb biomaterials, ja que no disposo d'una bioimpresora ni el finançament necessari.

En primer lloc, per substituir el PLA emprat per imprimir la vàlvula he proposat el col·lagen, degut a la seva flexibilitat i biocompatibilitat. Al ser un teixit tou, proposo la tècnica de bioimpresió FRESH.

En segon lloc, per substituir el làtex de l'envoltori de la vàlvula proposo la bioimpresió d'un recobrint a partir de cèl·lules mare IPS amb gel hialurònic i gelatina com a materials de suport.

Durant tot el procés d'experimentació m'he trobat dificultats, però les més remarcables se m'han presentat durant el procés del desenvolupament de la vàlvula. La impressora que tenim a l'escola no és professional, pel que la impressió d'una peça tan petita com pot ser la vàlvula d'un cor ha estat molt complexa. Primerament, la idea era fer la impressió amb TPU, un material més flexible, però finalment no ha estat possible ja que aquest disminuïa la precisió de la impressora. Per solucionar aquest contratemps, vaig decidir canviar el polímer a PLA, un plàstic més rígid i fàcil d'imprimir.

Aquesta manca de precisió també m'ha fet molt més complexe el procés de trobar un disseny amb bona estanquitat, i és que la majoria de vegades que un prototip em fallava era degut a la poca resolució d'una part específica de la vàlvula.

En primer lloc, el primer disseny de vàlvula que consistia en una gàbia amb una pilota a dins va haver de ser descartat ja que, per una banda, ni el forat per on passava el fluid ni la bola que anava dins la gàbia son perfectes. Aquestes petites imperfeccions porten a que la vàlvula no sigui estanca quan aquestes dues peces han d'encaixar a causa de la pressió del líquid.

Per altra banda, la vàlvula ha de ser estanca en qualsevol orientació, cosa que comporta que la bola no pugui tenir moviment horitzontal dins la gàbia, només vertical per tapar el forat o no tapar-lo. Per aconseguir això, els diàmetres de les parets de la gàbia i la bola haurien de ser molt semblants i la fricció entre superfícies

baixa per permetre moviment vertical. Per segon cop, la imperfecció de les peces va comportar que aquestes fossin rugoses i, per tant, no fos possible complir aquesta segona condició.

Vam arribar a la conclusió que aquestes dificultats es donarien de mateixa manera en una bioimpresora, de manera que ens vam veure obligats a redissenyar la vàlvula.

Per solucionar aquest problema he creat un sistema d'estanquitat que depèn de varies peces. D'aquesta manera, l'estanquitat de la vàlvula no es veu afectada per les possibles imperfeccions en el procés d'impressió 3D. Al fer servir un pistó, he guanyat superfície d'estanquitat respecte la bola utilitzada anteriorment. També cal esmentar que un pistó és molt més fàcil d'imprimir que una esfera. En segon lloc, he afegit una molla dins la cavitat de la vàlvula, de manera que el pistó pugui conservar la seva posició en qualsevol orientació.

El fet de fer la impressió per separat en diferents peces m'ha permès solucionar els problemes que m'havien sorgit amb l'anterior disseny i crear-ne un de nou més eficient.

Tots aquests reptes que m'he anat trobant durant el camí m'han aportat un aprenentatge personal immens. Fora de tot el coneixement científic i tecnològic, durant aquest treball de recerca he après a afrontar problemes identificant la causa, buscant solucions i, sobretot, no estancar-se en una perspectiva i buscar altres punts de vista.

Com és habitual en recerca, el final d'un projecte obre les portes al següent. Respon a una pregunta inicial, però durant el procés n'apareixen moltes de noves. A dia d'avui la bioimpresió 3D és una tecnologia molt novedosa, que no ha fet més que néixer. És per això que penso que se li podria donar continuïtat a aquest treball responent a preguntes com ara:

- Com es podria implantar a un pacient una vàlvula bioimpresa en 3d?
- Quins son els millors biomaterials per la bioimpresió d'una vàlvula cardíaca?

11- WEBGRAFIA:

- Atala, Anthony, director. *Printing a Human Kidney*. TED, Mar. 2011, www.ted.com/talks/anthony_atala_printing_a_human_kidney. → (Video que parla de la bioimpressió 3D i bioimpressió d'un ronyó)

- Clemente, Pedro Linares,. “La Bioimpresión 3D De Tejidos y Órganos Nos Acerca Al Futuro De La Medicina Regenerativa.” *Comunicar Ciencia*, comunicarciencia.bsm.upf.edu/?p=1468. → (Article molt interessant de la UPF sobre la bioimpressió de teixits)

- “The Bioprinting Process.” *YouTube*, 16 Apr. 2013, youtu.be/s3CiJ26YS_U. → (Organovo, una de les empreses punteres en bioimpressió 3D, parla del procés de bioimpressió 3D i la utilitat que pot tenir per fer testos de medicaments.)

- Dikyol, Caner, et al. “Multimaterial Bioprinting Approaches and Their Implementations for Vascular AND Vascularized Tissues.” *Bioprinting*, Elsevier, 18 July 2021, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405886621000324. → (Article sobre l'ús de la bioimpressió 3D per la creació de teixit vascularitzat.)

- Sung, Kevin, et al. “3-Dimensional Bioprinting of Cardiovascular Tissues: Emerging Technology.” *JACC: Basic to Translational Science*, Elsevier, 24 May 2021, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X20305386. → (Article on s'explica molt bé la possibilitat de bioimprimir teixit cardíac i tot el que comporta la bioimpressió.)

- “Explore Scientific, Technical, and Medical Research on ScienceDirect.”
ScienceDirect.com | *Science, Health and Medical Journals, Full Text Articles and Books.*, www.sciencedirect.com/. → (Web molt útil que et dona accés a molts articles científics.)

- Ulate Retana, Andrés, et al. “Aplicaciones Actuales De La Impresión CARDIACA En 3D.” *Revista Costarricense De Cardiología*,
<http://Creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>,
www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-41422020000100028&script=sci_arttext. → (article sobre la impressió cardíaca en 3D)

- “3D-Printed Scaffold Enables Controlled Release of Biomolecules into Body.”
YouTube, 21 Sept. 2015, youtu.be/gXaagHdaVhE. → (video que parla sobre l'ús *scaffolds*)

- “Instructive Supramolecular Scaffolds for in SITU Cardiovascular Tissue Engineering.” *YouTube*, 14 Mar. 2014, youtu.be/HU_pgHIWsdC. → (ús de *scaffolds* per regenerar teixit cardiovascular danyat)

- “Aspect Biosystems: The Bioprinting Process.” *YouTube*, 11 Oct. 2016,
youtu.be/BDdMxjq_M4g. → (vídeo explicatiu generació de *scaffolds*)

- “3D Printing a Human Heart Valve.” *National Institutes of Health*, U.S. Department of Health and Human Services, 9 Oct. 2019,
directorsblog.nih.gov/2019/10/10/3D-printing-a-human-heart-valve/. → (impressió d'una vàlvula cardíaca amb biotinta a partir de col.lagen)

- Fricain, Jean-Christophe, et al. “Impression 3D En Médecine Régénératrice Et Ingénierie Tissulaire.” *Médecine/Sciences*, Éditions EDK, Groupe EDP Sciences, 25 Jan. 2017,
www.medecinesciences.org/articles/medsci/full_html/2017/01/medsci20173301p52/medsci20173301p52.html. → (article sobre la bioimpressió i la medicina regenerativa. Està escrit en francès però la pròpia web permet traduir-ho.)

- “Hacia LA Biopresión En 3d Del Corazón.” *Biotechmagazineandnews.com*, 27 Aug. 2019,
<https://biotechmagazineandnews.com/hacia-la-bioimpresion-en-3d-del-corazon/> →
(Article sobre la tècnica de bioimpresió FRESH)

- “Células IPS y Reprogramación Celular: Cómo Convertir Cualquier Célula DEL CUERPO En UNA Célula Madre.” *Eurostemcell*, 29 Sept. 2015,
www.eurostemcell.org/es/celulas-ips-y-reprogramacion-celular-como-convertir-cualquier-celula-del-cuerpo-en-una-celula-madre → (cèl.lules ips i reprogramació genètica)

- Herreros, Jesús, et al. “Regeneración CELULAR Cardíaca.” *Cirugía Cardiovascular*, Elsevier, 1 July 2011,
www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cardiovascular-358-articulo-regeneracion-celular-cardiaca-S1134009611700560 → (Article de regeneració cardíaca molt interessant de la Societat Espanyola de Cirurgia Toràctica-Cardiovascular)

- “Diccionari D'anatomia.” *TERMCAT*,
www.termcat.cat/ca/diccionaris-en-linia/182/ca/S?page=5 → (Diccionari d’anatomia. Molt útil per fer els teus redactats)

- Bejerano, Pablo G., et al. “Desarrollan UN Método Mejorado Para La Bioimpresión 3D.” *Blogthinkbig.com*, 21 Aug. 2017,
blogthinkbig.com/desarrollan-un-metodo-mejorado-para-la-bioimpresion-3D → (A oxford desenvolupen una bombolla de lípids per protegir a les cèl.lules bioimpreses)

- Hooi Yee Ng. “Bioprinting of Artificial Blood Vessels.” 3D Printing Medical Research Center, China Medical University Hospital, China Medical University, 19 June 2018.
file:///C:/Users/Usuario/Downloads/140-774-4-PB.pdf

(citació document sobre la bioimpresió vasos sanguinis)

- “Parche Por Bioimpresión 3D Para Paliar Un Ataque Al Corazón - IMPRESORAS 3D.” *Imprimalia 3D*,

imprimalia3D.com/noticias/2017/04/25/009003/parche-bioimpresi-n-3D-paliar-ataque-al-coraz-n. → (article sobre parches de regeneració cardíaca bioimpresos)

· “Beating Cardiac Patch.” *YouTube*, 14 Apr. 2017, youtu.be/4VqliqZ-tkU. → (video imatge de microscopi d'un parche de regeneració cardíaca)

· “Un 'Parche Inteligente' De Regeneración Cardíaca y Potenciar La Biotecnología Biomédica Europea: Objetivos De Cardiopatch.” *Clínica Universidad De Navarra*, <https://www.cun.es/actualidad/noticias/parche-inteligente-regeneracion-cardiaca-potenciar-biotecnologia-biomedica-europea-objetivos-cardiopatch>. (parche universitat de navarra)

· *Biofabrication - IOPscience*. <https://iopscience.iop.org/journal/1758-5090>. (Revista biofabrication. Enllaç que porta a molts articles relacionats amb la bioimpressió)

· RedacciónT21, et al. “Modelos De Corazón En 3D Y Personalizados Para Planificar Operaciones Quirúrgicas • tendencias21.” *Tendencias21*, 9 Mar. 2020, https://tendencias21.levante-emv.com/modelos-de-corazon-en-3D-y-personalizados-para-planificar-operaciones-quirurgicas_a41128.html. (Article del 2015 que explica com al mit van imprimir cors 3D a partir de RM)

· *YouTube*, 24 May 2019, <https://youtu.be/KTeX2YqeaJw>. Accessed 6 Oct. 2021.

(Video de la Universitat de Navarra que expliquen els projectes en bioenginyeria més punters, entre ells la bioimpressió de teixits.)

· “Bioimpresión 3D Aplicada a La Regeneración De Corazones Infartados - Impresoras 3D.” *Imprimalia 3D*, <http://imprimalia3D.com/noticias/2019/05/25/0010976/bioimpresi-n-3D-aplicada-regeneraci-n-corazones-infartados>. (article sobre la bioimpressió 3D aplicada als infarts)

· *YouTube*, 14 Mar. 2014, https://youtu.be/HU_pgHIWsdC. Accessed 6 Oct. 2021. (scaffold per substituir una artèria i proporcionar un espai de regeneració arterial)

· Jang, Jinah. “3D Bioprinting and in Vitro Cardiovascular Tissue Modeling.” *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, MDPI, 18 Aug. 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615317/> . (article sobre la bioimpressió 3D i modelatge de teixits cardiovasculars in vitro)

· “Home - PMC - NCBI.” *National Center for Biotechnology Information*, U.S. National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> . (biblioteca nacional de medicina d’EUA. Molt útil gràcies als més de 7 milions d’articles publicats)

· *YouTube*, 28 Aug. 2020, <https://youtu.be/ZbXbyt9QFrg> . Accessed 6 Oct. 2021. (impressió 3D d’un fragment d’artèria aorta i la seva corresponent vàlvula)

· “Engineers 3D Print Lifelike Heart Valve Models.” *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*, U.S. Department of Health and Human Services, <https://www.nibib.nih.gov/news-events/newsroom/engineers-3D-print-lifelike-heart-valve-models> . (explicació com s’ha imprès la peça de l’enllaç anterior)

· “Válvula Aórtica Impresa En 3D - Impresoras 3D.” *Imprimalia 3D*, <http://imprimalia3D.com/noticias/2018/03/12/009810/v-lvula-rtica-impresa-3D> . (cas d’uns físics a Ohio que van imprimir una vàlvula aortica en 3D per un trasplantament a un pacient que no era apte per les vàlvules mecàniques convencionals)

· “Què És La Bioètica?” *Canal Salut*, <https://canalsalut.gencat.cat/ca/sistema-de-salut/el-sistema-de-salut-de-catalunya/ambits-dactuacio/comite-de-bioetica-de-catalunya/el-comite/que-es-la-bioetica/> . (article de la gencat que explica què és la bioètica)

· S;, Goddard E;Dodds. “Ethics and Policy for Bioprinting.” *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, U.S. National Library of Medicine, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207105/> . (article sobre la ètica en la bioimpressió de teixits)

· Kirillova, Anastasia, et al. "Bioethical and Legal Issues in 3D Bioprinting." *International Journal of Bioprinting*, Whioce Publishing Pte. Ltd., 28 Apr. 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7557521/> . (article sobre els problemes bioètics i legals de la bioimpressió d'òrgans)

· "Guia Pràctica per Fer Un TR De Batxillerat." *Web UB*, <http://www.ub.edu/cere/forces/guia-pr%C3%A0ctica-fer-un-tr-de-batxillerat> . (guia pràctica per fer un TR de la UB)

· Service, University Relations News. "3D-Printed Patch Can Help Mend a Broken Heart." *University of Minnesota*, University of Minnesota, Twin Cities, 13 Apr. 2017, <https://twin-cities.umn.edu/news-events/3D-printed-patch-can-help-mend-broken-heart> . (article que explica com la Universitat de Minnesota han desenvolupat un parche de regeneració cardíaca)

ALTRES ENLLAÇOS:

<https://www.3Dnatives.com/es/proyectos-bioimpresion-organos-tejidos-impresos-3D-070420202/#!> (òrgans impresos en 3D)

<https://www.3Dnatives.com/es/bioimpresion-futuro-medicina-180520172/#!> (article bioimpressió 3D pel futur)

https://youtu.be/qtaHjpt_PLM (video explicació cor)

https://www.edubcn.cat/rcs_gene/treballs_recerca/2016-2017-09-1-TR.pdf (TR de la bioimpressió)

<https://www.areatecnologia.com/informatica/impresoras-3D.html> (impressores 3D)

<https://www.impresoras3D.com/tipos-de-impresoras-3D/> (tipus d'impressores 3D)

<https://all3Dp.com/es/1/tipos-de-impresoras-3D-tecnologia-de-impresion-3D/> (tipus d'impressores 3D)

<https://www.impresores3D.cat/impresores-3D/parts-d-una-impresora-3D> (parts d'una impressora 3D)

<https://www.3Dnatives.com/es/tipos-impresoras-3D-fdm-190620172/> (tipus d'impressores 3D)

<http://diwo.bq.com/impresoras-3D-cartesianas-vs-delta/> (impressores cartesianes i delta)

<https://www.3Dnatives.com/es/plasticos-impresion-3D-22072015/#> (materials impressió 3D)

<http://www3.gobiernodecanarias.org/medusa/ecoescuela/3D/impresion-3D/proceso-de-impresion-3D/> (procés d'impressió 3D)

<https://www.whatsnew.com/2015/02/18/el-proceso-de-impresion-3D/> (procés d'impressió 3D)

<https://www.masterd.es/blog/como-funciona-la-impresion-3D/> (fases impressió 3D)

<https://impresiontresde.com/9-aplicaciones-medicas-de-la-impresion-3D/> (aplicacions del bioprinting pel futur)

<https://tresde.pe/impresion-3D-el-futuro-de-las-protesis/> (pròtesis amb impressió 3D)

<https://impresiontresde.com/cosas-impresion-3D-medica-puede-hacer-ya/> (avenços actuals de la bioimpressió 3D)

<https://www.3Dnatives.com/es/bioimpresoras-3D-principales-fabricantes-081020192/#> (fabricants i tipus de bioimpressores)

<https://www.impresoras3D.com/aether-1-la-impresora-3D-mas-completa/> (bioimpresora aether)

<https://www.medicalexpo.es/prod/cellink/product-121743-846570.html> (bioimpresora biox)

<https://academic.oup.com/ejcts/article/46/3/342/2755268> (teixits impresos fins l'actualitat)

<https://youtu.be/y3TsXRFFW2Y> (explicació medicina regenerativa)

<https://www.bioxcellerator.com/co/blog/que-es-la-medicina-regenerativa-y-sus-ventajas> (ventages de la medicina regenerativa)

<https://cima.unav.edu/investigacion/programas-transversales/medicina-regenerativa>
(malalties que es podrien tractar amb mètodes de la medicina regenerativa com la teràpia cel·lular)

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/323343> (explicació cèl·lules mare i tractaments amb aquestes)

<https://youtu.be/ioskVnxkQH8> (video anatomia del cor)

<https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/100/Sistema%20cardiovascular.pdf?1358605522> (anatomia cardiovascular)

<http://www.3Dprintingdesign.es/es/noticia/valvulas-de-silicona-personalizadas>
(impressió vàlvules de silicona)

<https://blogthinkbig.com/desarrollan-tecnica-imitar-vasos-sanguineos-mediante-impression-3D> (vasos sanguinis amb impressió 3D)

<https://youtu.be/kUO0xXF3W8o> (bioimpressió 3D per estudiar farmacs)

<https://www.bbc.com/mundo/noticias-47937217> (cor en miniatura tel aviv)

12- ANNEXOS

12.1- ANNEX 1: Entrevista amb Bruno García del Blanco:

Professió: Cap d'hemodinàmica cardíaca de l'Hospital Vall d'Hebron.

Data de l'entrevista: 3 de juny de 2021, 18:05

Objectiu de l'entrevista: Aprendre sobre la implantació de vàlvules cardíques artificials i aclarir dubtes de la implantació de la meva vàlvula.

Em podries parlar del teu recorregut i a què et dediques?

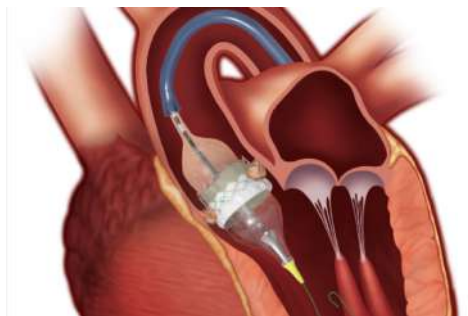
Jo soc el cap de secció del que es diu hemodinàmica cardíaca o cardiologia intervencionista, que no és cirugia cardíaca, sinó la part de la cardiologia que es dedica a arreglar coses mitjançant catèters sense haver de fer incisions quirúrgiques completes. Ja té 50 anys d'història però durant els últims 20 anys ha augmentat exponencialment ja que cada cop s'opera menys gent i es fan més operacions amb catèters a través de les artèries i venes, ja que són menys invasius. Ara estic treballant a l'hospital Vall d'Hebron, soc cap de secció d'hemodinàmica, però em vaig formar a Bellvitge i també a l'Hospital del Mar.

Jo estic fent el Treball de Recerca sobre la bioimpressió 3D pel tractament de malalties cardíques. En la part pràctica d'aquest estic intentant dissenyar una vàlvula artificial que simuli una vàlvula semilunar. Em podries parlar de quina feina feu amb vàlvules artificials?

I tant. El que més s'està desenvolupant ara en la cardiologia intervencionista és el tractament que li diem estructural o valvular. Fins ara hem fet molt de tractament coronari, amb malalties coronàries. Els procediments de vàlvules ens ocupen potser el 20% del nostre temps cada dia però el 80% de preocupació i atenció, ja que són procediments molt complexos i novedosos.

El perfil de persona varia segons la vàlvula que s'ha d'intervenir?

Les vàlvules del costat esquerre del cor són les aòrtiques i les mitrals, que són generalment les més problemàtiques pels pacients. En canvi, les del costat dret que són la tricúspide i la pulmonar solen estar relacionades amb malalties congènites i els pacients solen ser nens o gent jove. En adults, la malaltia valvular número 1 en el nostre món, el primer món per dir-ho d'alguna manera, és una vàlvula patió degenerativa de l'aorta, que es va calcificant i es va tancant amb l'edat, pel que sol afectar a gent més gran. Aquesta malaltia, que es diu estenosi aòrtica degenerativa cada cop és més freqüent en gent gran. Això ha fet que ara nosaltres ens hem hagut de posar les piles per tractar això sense fer cap operació oberta. Fins fa 19 anys, això no existia i qualsevol patia cardíaca s'havia de tractar mitjançant una cirurgia oberta on es treia la vàlvula aòrtica per posar-ne una d'implantada mitjançant la cirurgia. El 2002 va començar la pràctica implantament de vàlvules mitjançant catèters. Alain Cribier, un cardiòleg intervencionista francès va ser el primer en fer-ho. És més, avui en dia a Europa s'implanten més vàlvules aòrtiques a través de catèters que d'operacions, que això fa no molts anys era impensable.



Imatge 68. TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement). Extret de <https://www.pennmedicine.org/>

La vàlvula que estic intentant dissenyar és la de la gàbia i la pilota. Què en saps?

I tant que la conec! Aquesta vàlvula també es diu vàlvula de Starr-Edwards. Aquesta és la primera vàlvula quirúrgica implantable que es va fer. Aquesta vàlvula és d'un disseny molt antic i avui en dia ja gairebé no s'utilitza, ja que ara n'hi ha moltes de més complexes i fiables. Quan es feia servir funcionava bé i segur que encara hi ha gent que la porta implantada sense cap problema. Aquesta però causa problemes de coagulació. Quan més abrupte és el flux sanguini, més accelerat, més es fracturen els hematies i es produeix un fenomen que es diu hemòlisi. Aquestes vàlvules augmentaven molt el risc d'embòlisi ja que la sang passava molt accelerada.



Imatge 69. Vàlvula de Starr-Edwards. <http://www.diariodeciencias.com.ar/>

Avui dia quin tipus de vàlvula és més comú?

Ara cada cop més s'utilitzen vàlvules biològiques. La vàlvula biològica no és més que utilitzar una membrana natural de porc o de vedell, de la qual s'utilitza el pericardi i es cus a sobre d'una estructura metàl·lica. Aquest pericardi fa del que seria el vel de la vàlvula natural. Llavors les vàlvules biològiques poden ser quirúrgiques o les que posem nosaltres a través de catèters. Llavors hi ha les vàlvules mecàniques que s'utilitzen només en gent jove ja que després de la seva implantació s'han de prendre anticoagulants. La ventatja que tenen les vàlvules biològiques sobre les mecàniques és que no cal aquesta medicació, encara que la durabilitat d'aquestes és més limitada. No obstant, la durabilitat avui en dia no ens preocupa en absolut ja que gràcies als cateters podem reparar les vàlvules.

Si finalment implemento la meva vàlvula a un cor de porc, com creus que ho podria fer?

Si és mecànica, s'ha de fer quirúrgicament, és a dir, hauríem d'operar al cor i cursir-la. Les biològiques en canvi, es poden "esclafar" perquè càpiguen pel catèter i passin per les artèries i llavors al arribar al lloc que s'expandeixi.

Feu servir el procés de bioimpressió en algun procediment?

No, però si la impressió 3D amb plàstics per preparar els casos d'operacions quirúrgiques molt complexes. El que fem és crear un disseny 3D a partir de l'escaner

del cor i intentem reproduir aproximadament el que ens trobarem al moment de l'intervenció.

El que sí que he sentit parlar en algun grup d'investigació que conec és treballar amb parches de cèl·lules cardíques per regenerar el miocardi mort per infart.

No obstant, encara que el tema em cridi l'atenció, no l'he vist molt en la meua secció.

Creus que en un futur a llarg termini serà possible la bioimpressió d'un cor funcional?

Ostres! Jo sé que s'han fet models d'anells de miocardi amb capacitat de contracció. Això llavors no sé si s'ha portat més enllà i s'ha pogut experimentar amb algun pacient, però crec que no. Encara que no hi entengui molt, crec que és una fita molt llunyana, ja que és un òrgan molt complex format per un teixit que creix molt poc, pel que s'hauria d'imprimir ja en el tamany desitjat, no com altres teixits que tenen un creixement més ràpid, però com et dic, no sóc un expert en això ni molt menys.

A nivell bioètic quins problemes creus que podria comportar la impressió de teixits al laboratori?

Aquest és un tema interessant, ja que tinguent en compte que són teixits formats a partir dels del mateix pacient, que és ideal pel tema del rebuig, no crec que hi hagi cap problema a nivell ètic. Diferent seria si es creessin amb material o cèl·lules d'altres pacients, llavors seria més complicat pel tema dels consentiments i altres problemes que poguessin sorgir.

12.2- ANNEX 2: Entrevista amb Hector Sanz Fraile:

Professió: Graduat en Màster d'Enginyeria Biomèdica.

Data de l'entrevista: 8 de juliol de 2021, 11:00

Els parches de hidrogel s'han implementat a algun pacient?

No, encara no. Actualment ens trobem en la fase de validació perquè passi el protocol GMP (good manufacturing practices), que és dut a terme pel banc de Sang i Teixits. Aquest protocol s'ha de passar perquè un producte com el nostre parche pugui entrar al quiròfan. Llavors nosaltres ens trobem en la part d'adequar els parches al protocol. Quan el Banc de Sang i Teixits ens validi el producte, llavors podrem començar a implantar-lo a pacients.

No obstant això, el que sí que s'ha fet anteriorment, concretament el Dr. Antoni Bayés, és la creació d'un parche pero en comptes d'estar basat en un hidrogel utilitzant pericardi descel·lularitzat. El pericardi fa la mateixa funció que el nostre hidrogel amb la diferència que aquest és rígid, pel que les cèl·lules van a sobre i no dins com seria el cas de l'hidrogel. Al ser més rígid, el procés de migració de les cèl·lules mare dins el cor és més lent. Per això entre altres coses volem millorar-lo utilitzant hidrogels i la bioimpressió. El nostre parche té dues avantatges. La primera és que l'hidrogel farà migrar les cèl·lules molt millor i la segona que l'hidrogel està format per la matriu extracel·lular del propi miocardi, pel que s'implanta miocardi sobre miocardi.

El que ens fa ser optimistes és que amb el pericardi els pacients ja han presentat millores, pel que esperem que el nostre parche amb les millores que presenta sigui encara més eficient, ja que barreja la medicina regenerativa amb la medicina personalitzada.

12.3- ANNEX 3: GLOSSARI

Biofabricació: L'ús de materials biològics i mecanismes per a la construcció

Biotinta: Les biotintes són materials que s'utilitzen per produir teixits vius artificials o artificials mitjançant la bioimpressió 3D.

Biomaterial: Qualsevol substància o combinació de substàncies, que no siguin fàrmacs, d'origen sintètic o natural, que es pugui utilitzar durant qualsevol període de temps, que augmenti o substitueixi parcialment o totalment qualsevol teixit, òrgan o funció del cos, per tal de mantenir o millorar la qualitat de vida de l'individu.

Scaffold: Els *scaffolds* són estructures dissenyades per provocar interaccions cel·lulars desitjables per contribuir a la formació de nous teixits funcionals amb finalitats mèdiques.

Histologia: Estudi de l'anatomia microscòpica de les cèl·lules i dels teixits de plantes i animals.

Xenotrasplantament (xenos- del grec que significa "estranger"), és el trasplantament de cèl·lules, teixits o òrgans vius d'una espècie a una altra.

Miogènesi: Formació de teixit muscular esquelètic, particularment durant el desenvolupament embrionari.

Apoptosi: Forma de mort cel·lular programada dels organismes pluricel·lulars. Inclou una sèrie de processos bioquímics que porten a la mort.