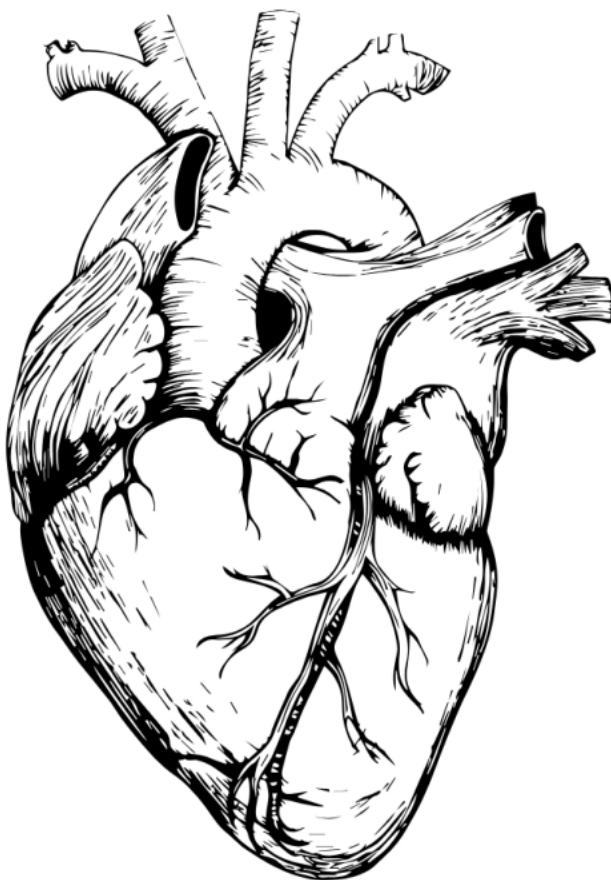


Institut Corbera

UNA NOVA ERA BIOMÈDICA: FITES DEL TRASPLANTAMENT CARDÍAC



SALMA MARTÍNEZ EBRI
PEDRO MARAÑÓN
CURS 2024-2025
DEPARTAMENT DE CIÈNCIES EXPERIMENTALS

*A la medicina com a la vida, el progrés sorgeix d'atrevir-se a
desafiar allò que sembla impossible.*

-Inspirat en les idees de René Favaloro.

AGRAÏMENTS

Vull expressar el meu agraïment a totes les persones que han contribuït a la realització d'aquest treball de recerca.

En primer lloc, agraeixo als meus tutors, tant el Pedro Marañón com a la Maria Hortigüela, per la seva orientació i suport tècnic durant tot el procés d'aquest treball. La seva experiència i disponibilitat han estat fonamentals per a complir els objectius plantejats. Així com a la Ivette Alay, la Lorena Navarro i al Tano Herrero que també van ajudar-me durant el desenvolupament d'aquesta recerca.

Així mateix, agraeixo a en Jorge Twose, membre de l'OCATT, per proporcionar-me els recursos i dades necessàries per a la realització d'aquest projecte, així com per facilitar la realització d'un acte de presentació amb estudiants d'altres centres. Per últim, agraeixo als meus familiars i amics pel seu suport en l'àmbit personal i els seus consells, que m'han permès mantenir un enfocament constant en aquest projecte.

A tots vostès, el meu sincer reconeixement per la seva col·laboració.

ABSTRACT

In 2021, a total of 302 people reignited the biological engines of their heart recipients in Spain. Through these altruistic donations, second chances were granted to individuals who could be our family members, friends, or even ourselves. However, this path is not always available to restore life, underscoring the urgent need to prioritize research into biomedical alternatives.

This project delves into the field of bioengineering, examining its challenges and its potential to revolutionize heart transplants. Special emphasis is placed on the physiology and anatomy of this organ. Notably, the creation of a functional decellularized scaffold using spinach leaves has been demonstrated, hinting at promising applications for future transplants. Additionally, the dissection of a pig heart, revealed striking similarities to the human heart, paving the way for advancements in regenerative medicine.

This work aims to enhance understanding of transplantation, promote awareness, and explore innovative techniques that could one day, bring hope to all those longing for their hearts to keep beating.

ABSTRACT

El año 2021, un total de 302 personas volvieron a encender el motor biológico de sus receptores de corazón en España. Con estas altruistas donaciones se pudo dar una segunda oportunidad a gente como tú, como yo, gente que podrían ser nuestros familiares. Desgraciadamente, no siempre disponemos de este camino para recobrar la vida, por eso, es necesario hacer hincapié en la relevancia en la investigación de alternativas biomédicas.

En este trabajo se explorará el campo de la bioingeniería, qué retos se presentan ante este y cómo podrían apoyar significativamente el cautivante mundo de los trasplantes cardíacos. Cabe remarcar que se focalizará también en la fisiología y anatomía de este complejo órgano. Se ha confirmado la creación de un andamio descelularizado funcional mediante hojas de espinaca, apuntando hacia aplicaciones prometedoras en trasplantes. Además, la disección del corazón de cerdo ha revelado similitudes con el corazón humano, abriendo nuevas vías de estudio.

Por lo tanto, este se centrará en el conocimiento del trasplante, su visibilización y en la práctica de una ingeniosa técnica que podría hacer florecer, en un futuro próximo, una gran ilusión a todos aquellos que anhelan que su corazón continúe latiendo.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	7
2. TRASPLANTAMENT CARDÍAC	9
2.1 Què és un trasplantament?	9
3. EL NOSTRE MOTOR VITAL: EL COR	9
4. ANATOMIA CARDÍACA	11
4.1 Superfícies cardíques	11
4.2 Estructura i capes cardíques	12
4.3 Vascularització	13
5. FISIOLOGIA CARDÍACA	15
5.1 Característiques del teixit miocàrdic	15
5.2 Automatisme cardíac i sistema de conducció	16
5.3 Mecanismes de contracció de les fibres cardíques	17
5.4 Circuit sistemàtic i circuit pulmonar	18
6. BIOENGINYERIA TISSULAR I MIOCARDI ARTIFICIAL	19
6.1 ¿Què és l'enginyeria tissular?	19
6.2 Bioimpressió 3D de cor artificial: Una revolució al món dels trasplantaments	22
6.3 ErythroMer: transfusions sanguínies artificials	24
6.4 Spinacia oleracea	27
6.4.1 Nervacions foliars	28
6.4.2 Llei de Murray	29
6.4.3 Tècniques de descel·lularització de fulls d'espinaç	30
7. PRÀCTICA EXPERIMENTAL	31
7.1 Descel·lularització de fulls d'espinaç mitjançant enginyeria tissular	31
7.2 Dissecció del cor de porc	43
8. CONCLUSIONS DEL TREBALL	56
9. BIBLIOGRAFIA WEB I BIBLIOGRAFIA	58
10. ANNEXOS	61
Annex 1: Tipus de trasplantaments	61
Annex 2: Receptor	62
Annex 3: Donants	62
Annex 4: Preservació de l'òrgan i transport	63
Annex 6: Immunosupressió	65
Annex 5: Intraoperatori quirúrgic	68
Annex 6: El rebuig de l'empelt	70
Annex 7: Post trasplantament cardíac des del punt de vista clínic	73
Annex 8: Complicacions post trasplantament	74
Annex 9: Història dels trasplantaments cardíacs	75

Annex 10: Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)	77
Annex 11: Vasos del sistema	78
Annex 12: Video procés de contracció muscular.	79
Annex 13: Reparació de teixits mitjançant intestí prim de porc	79
Annex 14: Vídeo de perfusió de microesferes a través dels nervis foliars d'espina	80
Annex 15: Aspectes a millorar del protocol	80
Annex 16: Parts del cor porcí observades al microscopi	82
Annex 17: Protocol seguit a la primera pràctica	84

1. INTRODUCCIÓ

‘Cada Halloween prenem la decisió sobre quin tipus de disfressa ens posarem. Pot ser un conjunt atrevit... O millor alguna cosa més esgarriant. O bé, podries ser un superheroï... És el que estic intentant ser aquest any.

Halloween no és apte per a cardíacs. Hi ha una sorpresa en girant cada cantonada. Sí, algunes de les sorpreses són bones. I algunes són dolentes. L'important és que no pots deixar que la por a la sorpresa faci que deixis de disfressar-te... I d'anar a casa d'un estrany a fer la pregunta. Llavors serà... Crit o confit?’

Amb aquest breu extracte amagat sota la sèrie ‘Grey's Anatomy’ m'agradaria introduir el meu treball de recerca. Per dos motius en concret, en primer lloc, la visualització d'aquest programa televisiu conjuntament amb milers de llibres relacionats amb l'àmbit mèdic sempre m'han cridat l'atenció. Aquesta simple curiositat en un començament era tan sols això, una curiositat. Tanmateix, a mesura que he anat creixent m'he adonat que veritablement era la disciplina que més s'adaptava a les meves aspiracions de futur. Contràriament al tòpic, on sempre s'ha associat els centres mèdics amb missatges de temor o angúnia, jo sempre ho he concebut com un ventall d'oportunitats per salvar vides, o tan sols millorar-les.

En segona instància, i referenciant novament a aquest fragment televisiu, considero que expressa exactament el que vaig pensar prèviament a entrar a batxillerat. Mai havia interioritzat del tot que pogués estar acotat a mi, pot ser a tots en algun moment de les nostres vides se'ns havia passat pel cap l'ofici de metges, malgrat que era gairebé una possibilitat que es tornava en inaccessible portada a la realitat. Em veia incapaç d'aconseguir-ho, com és el sentiment reflectit a l'extracte adjuntat. Tanmateix, em vaig adonar que no podria fer un treball més gratificant que ajudar a la gent en moments tan crítics de la seva vida i decidir que la medicina és el que realment m'apassiona. És precisament per aquest motiu, que des d'un començament vaig considerar que el meu treball de recerca hauria d'encaminar-se cap a aquesta branca, era l'oportunitat perfecta per adquirir més enteniment sobre els meus estudis posteriors a la vegada que podia estudiar el món dels trasplantaments. Així mateix, aquest treball de recerca pretén oferir alternatives per la manca actual d'aquesta intervenció quirúrgica i proporcionar-li visibilitat. Per consegüent, els meus propòsits en fer aquest treball són:

D'una banda, poder descel·lularitzar fulles d'espina i comprovar la seva capacitat de perfusió utilitzant un mètode del camp de la bioenginyeria: la descel·lularització.

D'altra banda, identificar a escala anatòmica les similituds que estableix la mostra de cor porcí amb l'humà a través de la dissecció.

Per tant, es plantegen els següents objectius i les seves corresponents hipòtesis:

- Objectius:

1. Crear una bastida descel·lularitzada a través de fulles d'espínac mitjançant la bioenginyeria. Analitzar si aquesta podria ser la fita inicial per a crear una alternativa adreçada a l'escassetat de donants cardíacs.
2. Conèixer l'anatomia i la fisiologia del cor a través de la dissecció d'un cor de porc i establir les diferències i similituds que podem trobar amb l'humà.

- Hipòtesi del treball:

1. Potser podré demostrar que es pot crear una bastida descel·lularitzada amb capacitat de perfusió, fet que indicarà que en un futur es podrien utilitzar per a la creació de tècniques biomèdiques per afavorir el món dels trasplantaments.
2. Potser podré identificar l'anatomia del cor de porc i descobrir que existeixen tant diferències com similituds entre aquest i l'humà.

2. TRASPLANTAMENT CARDÍAC

2.1 Què és un trasplantament?

El concepte de trasplantament en medicina es refereix al procediment quirúrgic en el qual s'extreu un òrgan, teixit o cèl·lules d'un cos d'una persona anomenada donant, per a implantar-los en una altra part del cos o a una altra persona, anomenat receptor, amb la finalitat de restaurar funcions fisiològiques perdudes o alterades a causa de malalties o danys. (Clínica Universidad de Navarra, n.d.; Servicios de Trasplantes, s.d.).

La Figura 1 mostra el número anual de vegades que s'ha realitzat aquesta intervenció a Espanya comprès entre l'any 1984 i 2017. Començant només amb 10 l'any inicial i arribant al seu pic més elevat l'any 2000 amb un total de 353 intervencions.

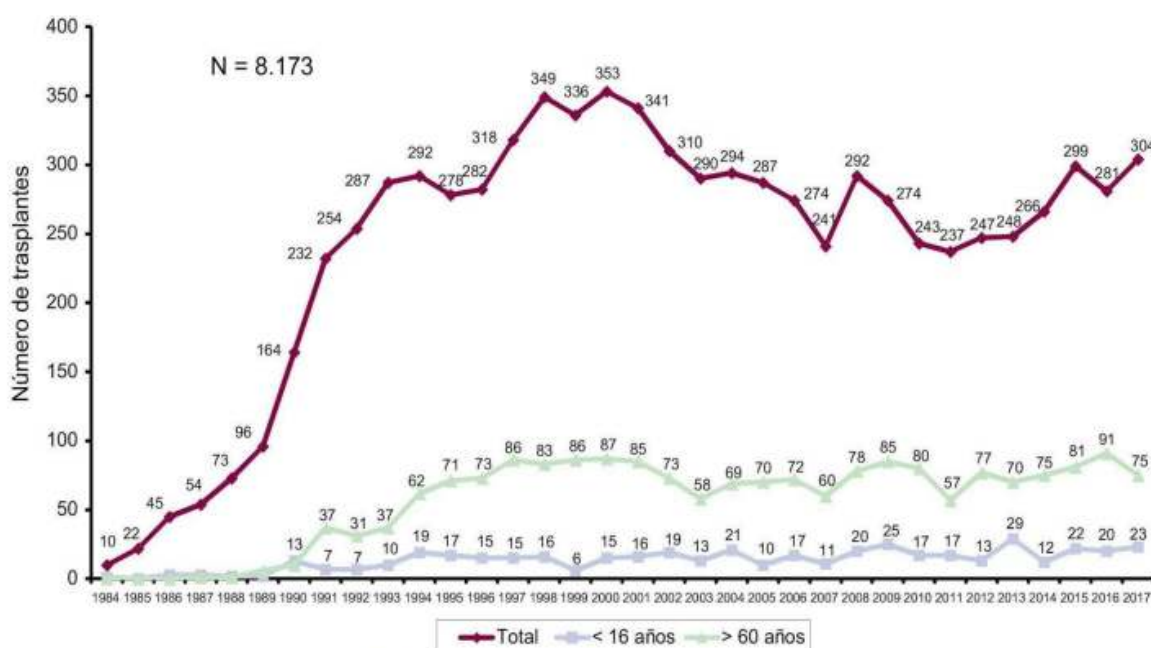


Figura 1. Nombre anual de trasplantaments cardíacs a Espanya (1984-2017). Font: Sociedad Española de Cardiología.

Els annexos 1-9 recullen els factors més rellevants relacionats amb els trasplantaments cardíacs.

3. EL NOSTRE MOTOR VITAL: EL COR

Per introduir aquest nou apartat cal destacar que el nostre cos està format per milions de cèl·lules que precisen, d'oxigen i de substàncies que li proporcionen energia. Aquestes substàncies es troben a la sang i l'aparell cardiocirculatori és

l'encarregat de realitzar la seva distribució per tot l'organisme. Aquest fluid transportat és un teixit compost de glòbuls vermells (eritròcits), glòbuls blancs (leucòcits), plaquetes i altres substàncies suspeses en un líquid que s'anomena plasma. El cor és un òrgan format principalment per teixit muscular, altrament dit miocardi. Aquest és el més important del sistema cardiocirculatori i, com tots els músculs, necessita per al seu funcionament oxigen i nutrients, que obté de la sang. Aquest òrgan es troba localitzat al tòrax,¹ entre els pulmons, al centre del pit, darrere de l'estèrnum i lleument a l'esquerra² (figura 2). Està embolicat per un sac fibrós denominat pericardi i posseeix forma de piràmide quadrangular. Els grans vasos que s'originen en el cor estenen les seves prolongacions fins al cap i el coll, tòrax i abdomen, i les extremitats superior i inferior.

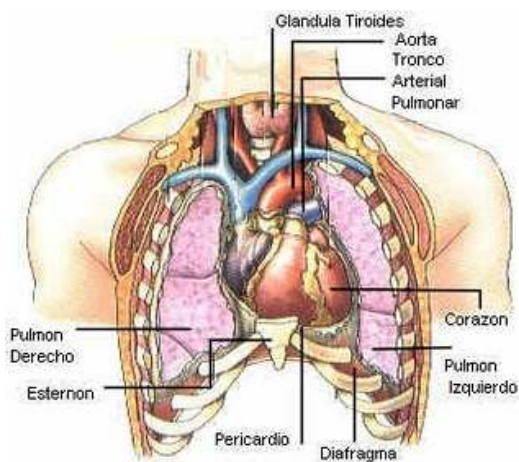


Figura 2. Ubicació del cor a la caixa toràcica. Font: Curso SVCA.

La funció d'aquest és mantenir la sang en moviment en el cos de manera unidireccional, en altres paraules, és un circuit tancat. Després de distribuir l'oxigen i els nutrients, la sang torna al cor. Des d'allà, la sang es bomba cap als pulmons, on es torna a carregar d'oxigen i aquest cicle es repeteix contínuament. Les artèries transporten la sang oxigenada des del cor cap als teixits del cos. En els teixits absorbeixen els nutrients i la sang torna al cor a través de les venes.

El pes i volum cardíac es condicionen segons la persona, però s'estima que el volum d'aquest és aproximadament equivalent a l'empunyadura de la persona posseïdora i el pes oscil·la els 200-425 g. D'altra banda, és important saber com es regula el ritme cardíac, el qual ens permet que aquest òrgan funcioni adequadament. Per aquest motiu ens centrarem en el sistema elèctric del cor, el que controla la velocitat dels batecs. Aquest bategarà 3.000 milions de vegades en un temps de vida mitjà. (*Salud Cardiovascular: Anatomía Del Corazón*, s.d.)

¹ Tòrax: àrea del cos entre el coll i l'abdomen.

² Estèrnum: Os llarg i pla que forma la part davantera i central de la paret toràcica.

4. ANATOMIA CARDÍACA

L'anatomia és la ciència que estudia l'estructura dels éssers vius, la seva forma, topografia (ubicació) i disposició. A continuació, tractarem la cardíaca humana.

4.1 Superfícies cardíques

D'una banda, el cor posseeix cinc cares o superfícies: base (posterior), diafragmàtica (inferior), esternocostal (anterior), i pulmonar dreta i esquerra. Cal remarcar que l'orientació que té aquest al cos és la contrària que la que s'utilitza per analitzar-ho a la majoria dels llibres anatòmics, per aquest motiu la part esquerra i dreta estan intercanviades del que seria la manera convencional. D'altra banda, les parets musculars denominades septes, que constitueixen una paret continua, divideixen el cor en costats dret i esquerre. Cada costat del cor conté una cambra superior i una altra inferior; les dues superiors denominades aurícules estan separades pel septe interauricular. Els ventricles tenen la responsabilitat del bombament de la sang. El ventricle esquerre és la cavitat més gruixuda, de poc més d'un centímetre, ja que ha de tenir prou força per a impulsar la sang a través de la vàlvula aòrtica cap a la resta del cos. En canvi, el ventricle dret envia la sang que manca d'oxigen cap als pulmons que estan molt més propers a aquesta (Figura 3).

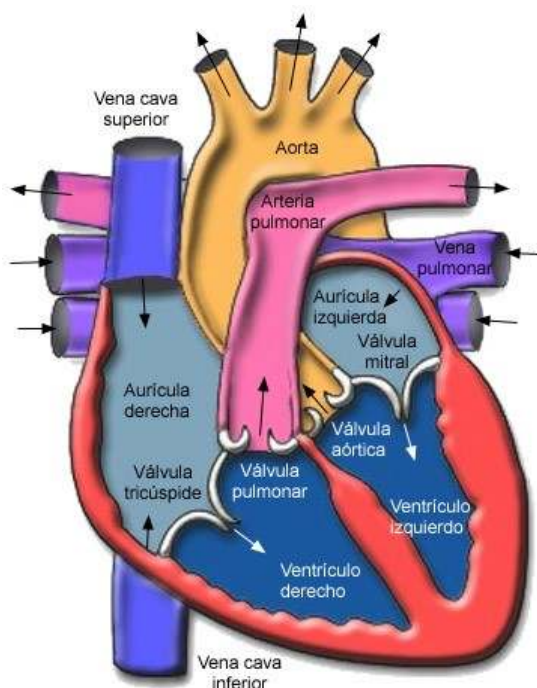


Figura 3. Anatomia del cor. Font: Yousun Koh.

Les aurícules estan separades dels ventricles per les vàlvules atrioventriculars: la mitral i tricúspide. Aquestes vàlvules s'obren passivament quan la pressió en les aurícules supera la pressió que existeix en els ventricles. De manera similar, els ventricles estan separats de les artèries per les vàlvules semilunars (aòrtica i

pulmonar), les quals eviten el retorn sanguini d'artèries cap a ventricles. La sang flueix des dels atris cap als ventricles a través dels orificis atrioventriculars esquerre i dret, situats en els septes atrioventriculars. Aquestes obertures es tanquen i obren periòdicament gràcies a les vàlvules cardíques (vegeu figura 4) depenent de la fase del cicle cardíac en la qual es trobin.



Figura 4. Estructura de les vàlvules cardíques. Font: El Cuerpo Humano II. Orbis.

4.2 Estructura i capes cardíques

Histològicament³, el cor està format per tres capes de teixit: epicardi, miocardi i endocardi.

❖ Epicardi

L'epicardi és la capa més externa del cor. Està formada per cèl·lules mesotelials⁴, les mateixes del pericardi. Sota aquestes, hi ha una capa de teixit adipós i connectiu que uneix l'epicardi al miocardi i protegeix el cor. En l'epicardi, capa epitelial que recobreix el miocardi, es troben els nervis i vasos sanguinis que innerven i vascularitzen al cor.

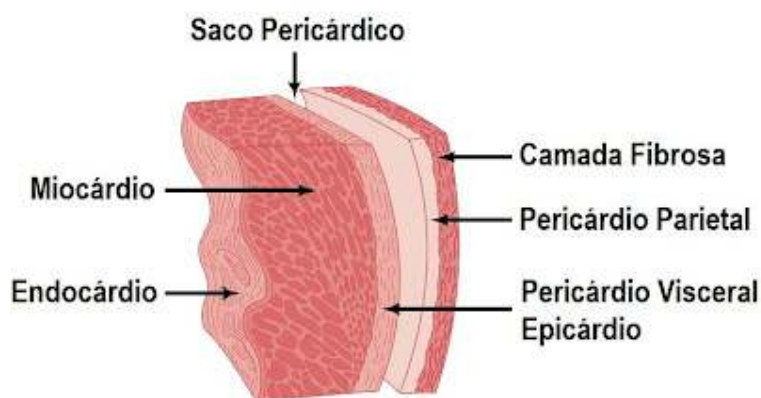


Figura 5. Estructura del epicardi. Font: Enclave de Ciencia.

³ Histològic: Estudi dels teixits i les cèl·lules sota un microscopi.

⁴ Cèl·lules mesotelials: aquestes creen una capa protectora pels òrgans davant possibles lesions.

❖ Miocardi

El miocardi és el principal component funcional del cor i la capa més gruixuda de les tres que el conformen. És la capa muscular que permet l'execució de les contraccions cardíques. Aquest està compost per cèl·lules musculars cardíques (cardiomiòcits). Els quals tenen un únic nucli al centre de la cèl·lula, diferenciant-los de les cèl·lules musculars esquelètiques que tenen múltiples nuclis dispersos en la perifèria de la cèl·lula. Tot i que l'estructura del miocardi és la mateixa en els atris i els ventricles, aquesta és més gruixuda en els ventricles. Això es deu a la major pressió hidroestàtica que han de superar els ventricles en bombar la sang cap als gots sistèmics.

❖ Endocardi

L'endocardi és la capa més interna del cor. Aquesta recobreix les superfícies internes de les cambres cardíques, incloses les vàlvules. L'endocardi té dues capes: la interna embolcalla les cambres del cor i està formada per cèl·lules endotelials⁵. I sobre aquest, es troba la segona capa, un teixit connectiu subendocardiàc.

4. 3 Vascularització

El sistema circulatori de l'ésser humà està format per gots conductors: venes, artèries i capil·lars. Les seves marcades diferències anatòmiques els hi proporcionen diferents funcions depenent del calibre,⁶ gruix de paret, resistència i elasticitat. Garcia, A. (s.d.). Un vas sanguini està compost per capes concèntriques (disposició en forma d'anells) de cèl·lules musculars llises, entre les quals s'interposen quantitats variables d'elastina⁷, fibres reticulars⁸ i proteoglicans⁹.

⁵ Cèl·lules endotelials: Tipus principal de cèl·lula que es troba en el revestiment intern dels vasos sanguinis, els vasos limfàtics i el cor.

⁶ Calibre: en termes mèdics es refereix al diàmetre de qualsevol canal.

⁷ Elastina: proteïna a la fibra del teixit connectiu de la pell que li dona resistència i elasticitat.

⁸ Fibres reticulars: tipus de fibra del teixit connectiu principalment creada amb col·lagen que dona suport i elasticitat a diferents parts del cos.

⁹ Proteoglicans: molècules que contenen proteïnes i polisacàrids que es troben a la matriu extracel·lular de teixits connectius.

❖ Els Capil·lars

Les artèries ramificades més petites són de calibre minúscul i reben el nom específic de capil·lars. Són els vasos més fins a través de la paret dels quals es duu a terme l'intercanvi de substàncies en els teixits. El fi gruix de les quals permet que les cèl·lules rebin oxigen i expulsin el diòxid de carboni.

❖ Les Venes

Una vena és un vas sanguini la funció del qual és retornar la sang poc oxigenada des dels capil·lars sanguinis cap al cor, per a ser oxigenada novament al pulmó. La sang flueix des dels capil·lars cap a unes venes molt petites denominades vènules i després passa a les venes, que la condueixen de tornada fins al cor.

❖ Les Artèries

Una artèria és un vas sanguini encarregat de la distribució de la sang oxigenada des del cor cap als capil·lars del cos. Les seves parets són molt gruixudes i elàstiques, estan formades per tres capes (interna, mitjana i externa). Són capaços de mantenir la pressió arterial en la seva llum. Quan la sang surt del cor per l'artèria aorta es va ramificant en altres artèries cada vegada més petites al llarg de l'organisme per a distribuir l'oxigen a totes les àrees anatòmiques. Com més allunyades es troben les artèries del cor, la seva paret va perdent gruix a causa del decreixement al nombre de fibres elàstiques.

Tots els vasos que s'han anomenat cooperen entre ells per a mantenir un correcte flux de circulació, no obstant això, hi ha altres vasos, com per exemple les artèries coronàries que també es veuen implicats (Vegeu detalladament a l'annex 11). La sang viatja des del cor a través de les artèries, que es ramifiquen en gots cada vegada més petits, que finalment es transformen en arterioles. Les arterioles es connecten amb vasos sanguinis encara més petits, els capil·lars. A través de les primes parets dels capil·lars, l'oxigen i els nutrients passen des de la sang als teixits i els productes de deixalla passen des dels teixits a la sang. La sang passa des dels capil·lars a les vènules i després a les venes per a tornar després al cor, tot aquest procés està esquematitzat a la figura 6.

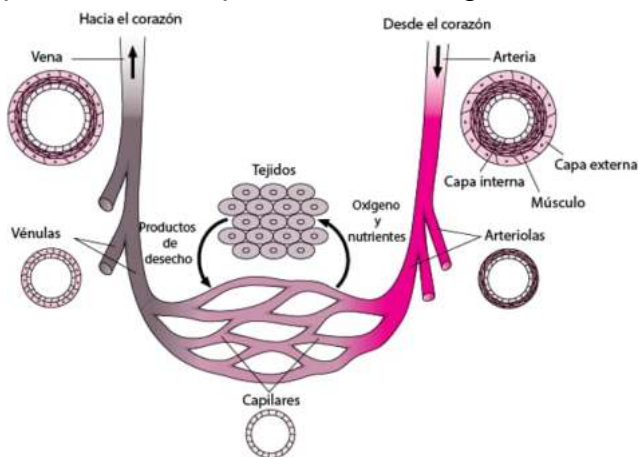


Figura 6. Connexió que s'estableix entre artèries, capil·lars i venes. Font: Manual MSD.

5. FISIOLOGIA CARDÍACA

La fisiologia és una disciplina que té com a objectiu explicar el funcionament del cos humà, novament ens focalitzarem específicament en la del cor.

5.1 Característiques del teixit miocàrdic

El teixit muscular cardíac, conegut com a miocardi s'especialitza en la contracció contínua i involuntària, que permet al cor bombar sang a través dels vasos sanguinis per a subministrar oxigen i nutrients a tot el cos. A diferència de les cèl·lules d'altres teixits musculars, els miòcits cardíacs estan connectats entre si per discs intercalars , ponts intercel·lulars especials (Vegeu figura 7), que conformen una unitat mecànica de cardiomiòcits i una via directa per a la propagació de potencials d'acció. Així s'assegura que totes les cèl·lules del cor es contreguin de manera sincronitzada, produint un batec cardíac adequat.

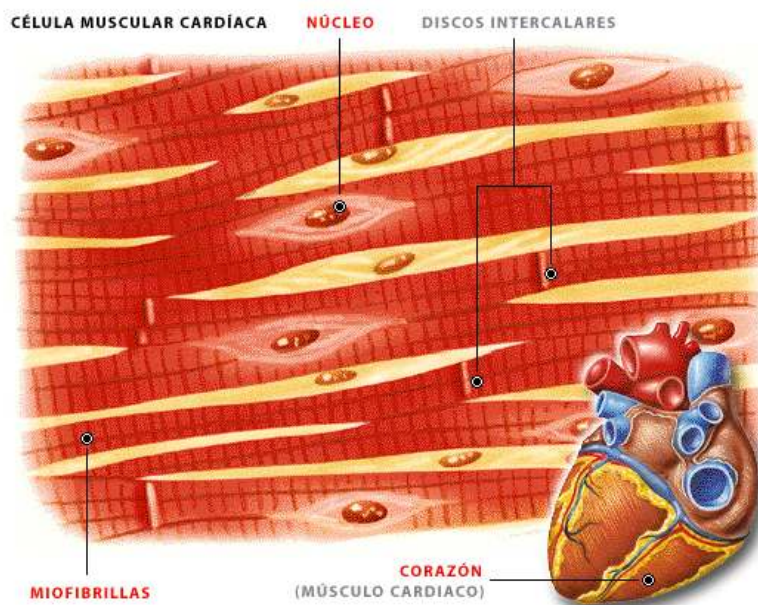


Figura 7. Cèl·lula muscular cardíaca. Font: Mi anatomia WordPress.

5.2 Automatisme cardíac i sistema de conducció

La figura 8 permet apreciar unes estructures ressaltades amb color groc, aquestes es tracten de cèl·lules musculars cardíques especialitzades, localitzades a les parets del cor. La seva funció és enviar senyals a la resta del múscul del cor per a provocar una contracció. En conjunt, a aquest grup de cèl·lules se'l coneix com a sistema de conducció cardíac. Els components principals del sistema de conducció cardíac són el node SA, el node AV, la fes d'His les ramificacions de fascicles i les fibres de Purkinje.

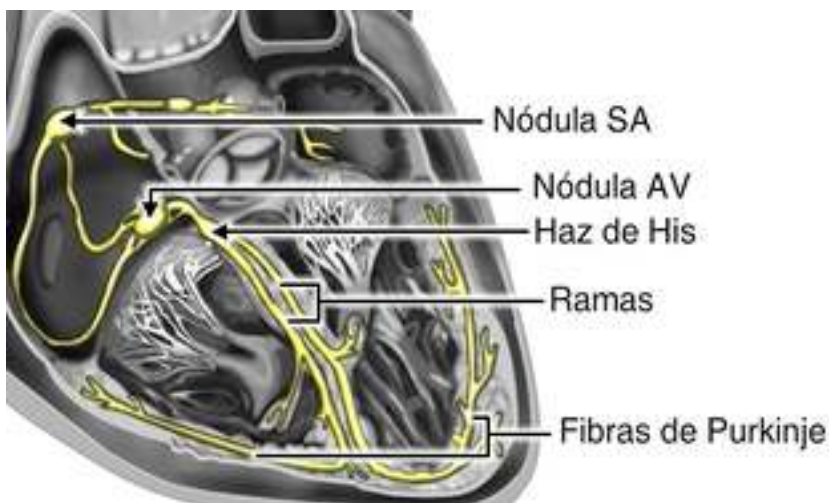


Figura 8. Parts implicades al sistema de conducció cardíac. Font: MedlinePlus.

El nòdul sinusal o SA és una estructura localitzada en la part superior de l'aurícula dreta alta, prop de la desembocadura de la vena cava superior, formada per un conjunt de cèl·lules miocàrdiques. Aquestes disposen d'una alta capacitat d'automatisme¹⁰, que en condicions normals, dicta el ritme cardíac, constituint el seu "marcapassos" fisiològic, que en el seu incorrecte funcionament se n'hauria d'implantar un d'artificial.

Seguint un senyal elèctric al llarg del procés de contracció el node SA inicia la seqüència fent que els músculs auriculars es contreguin. D'aquí, el senyal passa al node AV, a través del feix de His, baixant per les seves branques i a través de les fibres Purkinje, provocant que els ventricles es contreguin. Aquest senyal crea un corrent elèctric que pot ser observada en un gràfic anomenat electrocardiograma o EKG. Els metges poden utilitzar un EKG per a determinar que tan bé està funcionant el sistema de conducció cardíaca, això permet detectar anomalies o disfuncions

¹⁰ Capacitat d'automatisme: facultat que posseeix una cèl·lula per generar un potencial d'acció per si sola, sense necessitat d'estímul extern.

cardíacues. Convertint-se en una de les proves principal en determinar la necessitat o no de trasplantament.

5.3 Mecanismes de contracció de les fibres cardíaques

Al procés de contracció no només implica estructures específiques per aquest, sinó que també juguen un paper molt important els agents químics. Al moment de la contracció ventricular augmenta el calci en la cèl·lula, activant un receptor (rianodina tipus 2). Aquest està localitzat en la membrana del reticle sarcoplasmàtic (SR)¹¹ i reté el calci dins dels túbuls T¹². L'activació del reticle sarcoplasmàtic provoca que s'alliberi més calci dins de la cèl·lula. L'augment de calci dins de la cèl·lula a causa de l'alliberament de calci per part del reticle sarcoplasmàtic permet l'activació indirecta de les fibres d'actina i miosina. Aquest procés és el que genera les contraccions musculars. Resumidament, perquè es doni aquest resultat, és necessari que el calci s'enllaci a una proteïna present en els filaments de la fibra d'actina anomenada troponina. Després d'aquesta unió, la troponina experimenta un canvi, agrupant-se a la regió més allunyada de la fibra de miosina. Podem veure les parts que s'involucren a aquest procés a la figura 9.

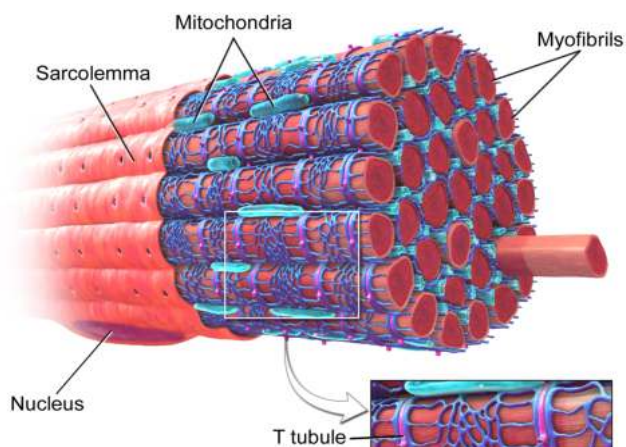


Figura 9. Fibra muscular cardíaca. Font: LibreTexts Biología.

El trifosfat d'adenosina (ATP), molècula produïda en els mitocondris, s'utilitza com a font d'energia per a moure el cap de miosina. D'altra banda, l'actina llisca a través del filament de miosina i fa que s'escurci el múscul, el que condueix a la contracció. Aquesta acaba quan la concentració intracel·lular de calci disminueix. Així, la troponina torna al seu estat original, bloquejant les àrees d'unió de l'actina.

¹¹ Reticle sarcoplasmàtic (SR): orgànul cel·lular que emmagatzema calci intracel·lular.

¹² Túbuls T: invaginacions de la membrana, és a dir un plec, que porta el potencial d'acció des de la membrana fins als sarcòmers.

A l'annex 12 podem veure gràficament aquest procés.

5.4 Circuit sistemàtic i circuit pulmonar

Com ja hem esmentat a punts anteriors, la sang ha de circular sempre per mantenir el cos en vida. Per aquesta raó és important saber que hi ha dos tipus de circulació: la pulmonar i la sistèmica, el cor impulsa ambdues. Aquest bombeja la sang oxigenada fora del ventricle esquerre cap a l'aorta per iniciar la circulació sistèmica. Un cop la sang hagi subministrat oxigen i nutrients a les cèl·lules de tot el cos, retorna la sang desoxigenada a l'aurícula dreta del cor. Aquesta baixa des de l'aurícula dreta fins al ventricle dret. Aleshores, el cor la bombeja fora del ventricle dret en direcció a les artèries pulmonars per iniciar la circulació pulmonar. La sang es mou als pulmons, intercanvia diòxid de carboni per oxigen a través dels alvèols¹³ i torna a l'aurícula esquerra. La sang oxigenada surt des de l'aurícula esquerra fins al ventricle esquerre per començar de nou la circulació sistèmica. (Les artèries pulmonars són les úniques artèries que transporten sang desoxigenada, i les venes pulmonars són les úniques venes que transporten sang oxigenada). A la figura 10 podem veure aquest procés i el següent a mencionar.

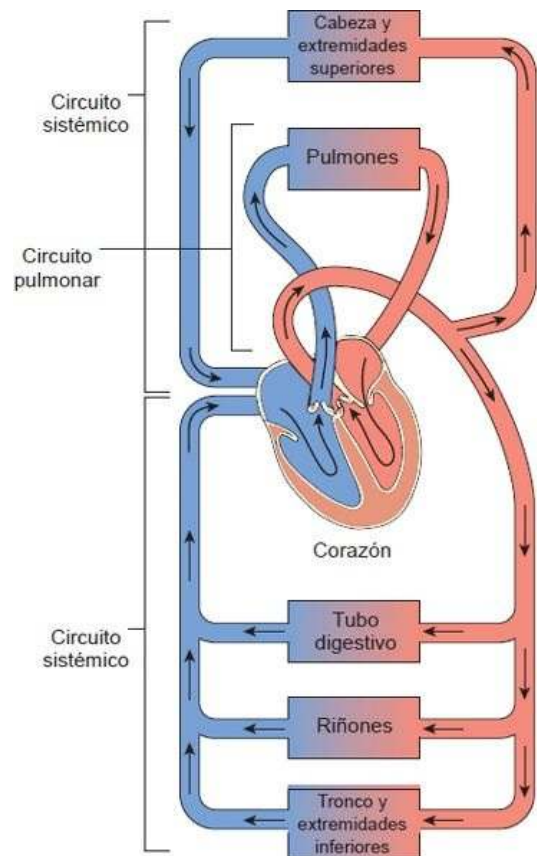


Figura 10. Circulacions sistèmica i pulmonar. Font: OpenCourseWare.

És convenient destacar que el costat arterial té alta pressió i conté menys sang, mentre que el costat venós té baixa pressió i conté més sang. Aquesta diferència impulsa el flux sanguini en la circulació sistèmica.

¹³ Alvèols: Bosses diminutes plenes d'aire als extrems dels bronquíols.

6. BIOENGINYERIA TISSULAR I MIOCARDI ARTIFICIAL

6. 1 ¿Què és l'enginyeria tissular?

L'enginyeria tissular és una eina important per a comprendre com progressen unes certes malalties i com poden tractar-se. Aquesta, forma part del camp de la bioenginyeria, dedicada a adoptar un enfocament d'enginyeria per a l'estudi de la biologia. Aquest té gran viabilitat en un futur gràcies a la medicina regenerativa, que combina la bioenginyeria amb altres estratègies com pot ser la teràpia genètica¹⁴ per poder fer realitat aquests descobriments (*Ingeniería De Tejidos Y Medicina Regenerativa*, s.d.)

En el camp de la salut, contribueixen en camps com:

- El disseny de dispositius (p. ex., tenir en compte totes les forces mecàniques que haurà de suportar un implant articular).
- La fisioteràpia (p. ex., estudiar com el suport de pes afecta la curació d'un os trencat)
- L'administració de fàrmacs (p. ex., comprendre com de ràpid es descompon el recobriment d'una pastilla i comença a tenir un efecte).

Però, com han pogut els investigadors arribar fins a aquests avenços?

Per respondre a aquesta breu qüestió cal recordar que les cèl·lules formen els teixits, i que aquests a la vegada permeten fer funcionar al cos. Grups de cèl·lules creen les seves pròpies estructures de suport, que reben el nom de matriu extracel·lular. Aquesta fa una comesa principal: de bastida, és a dir, que les sosté. Tot i que també actua com a repetidora per diverses molècules de senyalització. Cada senyal inicia un seguit de respostes que determinen que li succeeix a la cèl·lula. En comprendre com responen les cèl·lules individuals als senyals, la manera en què poden relacionar-se amb l'entorn, i com s'organitzen en teixits i organismes. Els investigadors han pogut manipular aquests processos per restaurar, mantenir, millorar o reemplaçar teixits biològics. Per a estudiar això, els enginyers de teixits han de cultivar cèl·lules en un laboratori que es comportin com les cèl·lules sanes que creixen en el cos (teixit natiu).

Les mostres de teixit cultiu fora del cos, utilitzant tècniques d'enginyeria tissular, sovint es denominen *construccions d'enginyeria tissular*.

¹⁴ Teràpia genètica: tècnica experimental de tractament que modifica les cèl·lules a l'exterior del pacient mitjançant vector (molècula d'ADN utilitzada com a vehicle per transportar una seqüència d'ADN) Que s'introdueixen a aquestes.

Els tres aspectes clau de l'enginyeria tissular dins la medicina són l'ús de:

- Cèl·lules mare.
- Bastides tridimensionals biocompatibles.
- Producció de molècules bioactives.

En aquest treball ens centrarem en el segon element, la creació d'una bastida tridimensional compatible. Una bastida 3D és una estructura més semblant a l'entorn del cos. És important que el material utilitzat en la bastida sigui biocompatible, en altres paraules, que no danyi el teixit amb el qual entra en contacte. Això significa que el material no ha de ser tòxic, però tampoc ha de descompondre's amb el temps en parts petites que puguin irritar el teixit. Addicionalment, ha de ser porosa en l'exterior de l'estructura, la qual cosa és important perquè les cèl·lules es moguin internament cap al nucli a mesura que creixen. Si la construcció té cèl·lules només en l'exterior i cap en el nucli, no es comporta com un teixit normal.

A la taula 1 hem classificat els tipus de bastides tridimensionals que hi ha, destacant els avantatges i desavantatges en qüestió.

Estratègia	Avantatges	Desavantatges
Bastides poroses prefabricades	-Diversitat d'elecció de materials. -Disseny curós de microestructures.	El cultiu de cèl·lules en aquestes bastides implica molt de temps i les cèl·lules tenen el grau d'absorció limitat.
Bastides descel·lularitzades	La bastida que millor simula la naturalesa dels teixits tant en propietats mecàniques com en composició.	-Distribució no homogènia de les cèl·lules al cultiu. -Perill d'immunogenicitat si la matriu no està completament descel·lularitzada.
Làmines cel·lulars amb MEC ¹⁷ pròpiament excretada.	La matriu en ser generada per les mateixes cèl·lules és altament biocompatible. Bon ús per teixits densos en cèl·lules com l'epiteli.	Difícil construcció de teixits grossos, caldrien moltes làmines. Difícil construcció en teixits rics en MEC.
Cèl·lules encapsulades amb matrius d'hidrogel.	Injectable. Interacció propera entre les cèl·lules i els materials.	Propietats mecàniques pobres, no es pot utilitzar en teixits que han de suportar càrregues físiques.

Taula 1. Avantatges i desavantatges de les estratègies per a crear bastides cel·lulars. Font: pròpia.

Optarem per bastides descel·lularitzades per reproduir vasos sanguinis, ja que tenen un baix risc d'immunogenicitat¹⁵ (termes detallats a l'annex 6).

Possibles dificultats

Malgrat que la bioenginyeria és una alternativa que obra un ventall de possibles avenços mèdics, cal ser conscients de diversos punts perquè tingui un resultat eficaç.

- ❖ S'han de desenvolupar mètodes per a extreure i aïllar el tipus correcte de cèl·lula indiferenciada de pacients o donants, com a conseqüència no es desenvoluparia el teixit esperat.
- ❖ Comprendre quins factors afecten la diferenciació cel·lular. El cos humà és un entorn molt més complicat per a les cèl·lules que un laboratori, on es poden controlar totes les substàncies químiques, els nutrients i les forces físiques. Això significa que un teixit conreat en el laboratori estarà exposat a un entorn diferent quan s'implanti en el cos.
- ❖ S'ha de fer una avaluació dels efectes a llarg termini de les cèl·lules implantades, per a garantir que siguin segures.

Els científics ja han creat teixits humans a gran escala en un laboratori utilitzant mètodes com la impressió 3D. No obstant això, sense un sistema de vascularització gran quantitat de cèl·lules patirien necrosi. Per aquest motiu, s'estan buscant alternatives a altres regnes per fer bastides vasculars, els millors candidats són els cromòfits¹⁶ on s'utilitzarà les noves tècniques de descel·lularització. Aquestes eliminen el material cel·lular d'un teixit o òrgan, deixant enrere una bastida acel·lular, que consisteix en una matriu extracel·lular (ECM), la composició de la qual depèn del teixit o òrgan del qual es va derivar. Els teixits i òrgans descel·lularitzats es poden recel·lularitzar amb les cèl·lules pròpies d'un pacient per crear un empelt¹⁷ autòleg.

¹⁵ Immunogenicitat: capacitat de generar una resposta immunitària.

¹⁶ Cromòfit: organismes amb sistema vascular i cèl·lules molt diferenciades.

¹⁷ Empelt: sinònim de trasplantament.

6.2 Bioimpressió 3D de cor artificial: Una revolució al món dels trasplantaments

Malgrat que la bioimpressió 3D és un recent procediment que utilitza impressores i tècniques 3D per a la fabricació d'estructures tridimensionals compostes de materials biològics, combinant cèl·lules i biomaterials capa per capa. L'objectiu final que té és replicar el teixit i material, com el dels òrgans, per posteriorment poder-se trasplantar en éssers humans. Tanmateix, moltes bios impressores tenen una resolució limitada que no permet reproduir la complexa vasculatura que requereix aquest òrgan per funcionar.

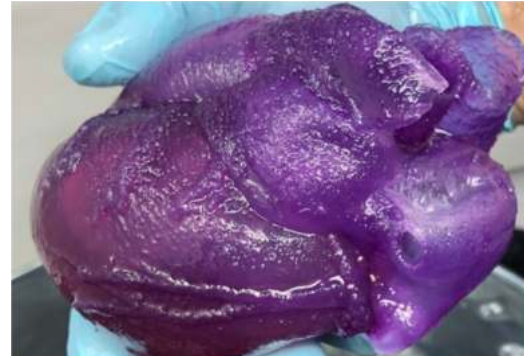


Figura 11. Cor d'hidrogel 3D bioimprès. Font: College of Engineering.

L'Adam Feinberg i el seu equip han creat el primer model de cor humà de bioimpressió 3D mitjançant la seva tècnica d'incorporació reversible d'hidrogels¹⁸ en suspensió anomenada FRESH, tècnica publicada primerament al diari *ACS Biomaterials Science and Engineering*. El model imita l'elasticitat del teixit cardíac mitjançant dades de ressonància magnètica (figura 11). Aquest tipus d'impressió utilitza una agulla per injectar biotinta, aquest material conté cèl·lules vives i biomaterials que imiten l'entorn de la matriu extracel·lular (ECM) per potenciar l'adhesió, la proliferació¹⁹ i la diferenciació²⁰ cel·lulars després de la impressió. L'hidrogel suporta l'objecte durant la impressió i es fon al final, deixant només el model 3D. El cor de l'equip de Feinberg està fet d'un polímer²¹ suau i natural anomenat alginat²², que li dona propietats similars al teixit cardíac real (figura 12).

¹⁸ Hidrogels: xarxa tridimensional basada en una estructura polimèrica (cadena de macromolècules de carboni).

¹⁹ Proliferació cel·lular: increment del nombre de cèl·lules a l'organisme.

²⁰ Diferenciació cel·lular: Procés durant el qual les cèl·lules immadures (no especialitzades) adopten les característiques individuals i aconseguixen la seva forma i funció, madures (especialitzades.)

²¹ Polímers: macromolècules compostes per una o moltes unitats químiques (monòmers) que es repeteixen al llarg de tota una cadena.

²² Alginat: polisacàrid procedent d'algues marrons, usat com a gelificant i per fer esferificacions.

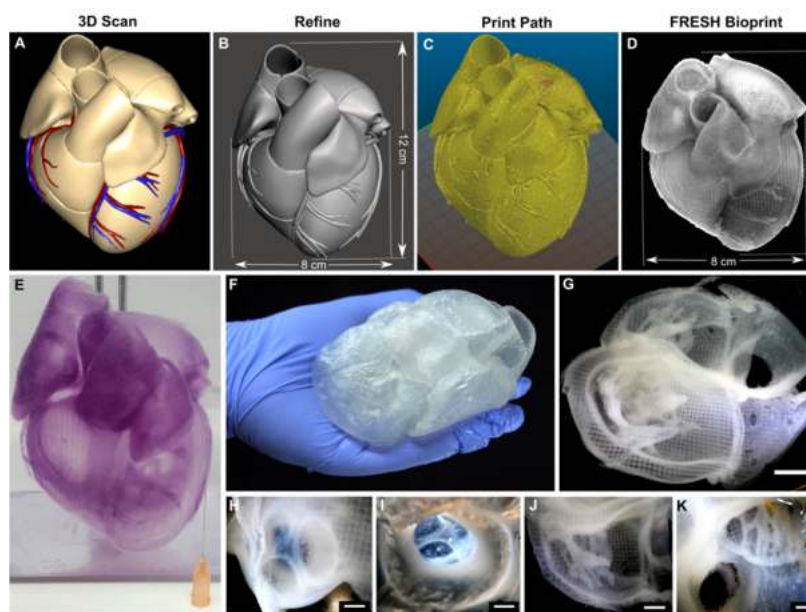


Figura 12. Dades d'imatge que s'incorporaran al modelatge 3D. Font: College of Engineering.

A més de ser un gran benefici en el món dels trasplantaments, té altres immensos beneficis: poden crear-se òrgans idèntics als del pacient i el cirurgià pot manipular-lo i fer que respongui com un teixit real, de manera que quan entren al lloc d'operació tinguin una capa addicional de pràctica o poden saber fins i tot si una operació tindria o no possibilitats d'èxit. Malauradament, aquest no pot adquirir funcionalitat al cos humà, ja que encara existeixen obstacles importants en la bioimpressió de la seva pròpia vascularització, que requereix molta exactitud. El límit de difusió d'oxigen restringeix la mida dels empelts. Obligant a dissenyar una microvasculatura ($<10\text{ }\mu\text{m}$ de diàmetre) que no es pot crear funcionalment amb les tècniques de biofabricació actuals, com ara la impressió 3D. Per aquest motiu, si en un futur s'aconseguís fondre ambdues tècniques, la creació d'un prototip 3D i l'afegiment d'una bastida descel·lularitzada Podria ser tan efectiu com altres tècniques de bioenginyeria, com la recerca de Stephen F. Badylak al Purdue's Department of Biomedical Engineering localitzat a West Lafayette (Vegeu annex 13). Malgrat que encara no se sap la viabilitat al cos humà, aquesta ja pot ajudar a la investigació, especialment a la de la indústria farmacèutica, contribuint alhora amb un dels majors problemes de la bioètica: la reducció o eliminació de l'experimentació animal.

6. 3 ErythroMer: transfusions sanguínies artificials

A banda de l'anterior fita, ens hi trobem amb una altra problemàtica: l'escassetat de sang disponible que cal utilitzar a una cirurgia de trasplantament. Per aquesta raó, s'ha creat un nou avenç bioenginyer: per suplir la manca de sang en trasplantaments cardíacs. Cada any dos milions de persones resulten mortes a causa d'un xoc hemorràgic segons la revista científica Science (AASS). S'està patint una pèrdua de donants sanguinis mai vista. Per aquest motiu, els bioenginyers han decidit intentar crear substituïts als glòbuls vermells humans. Tot i haver fet diverses experimentacions prèvies, com és el cas del producte Hemopure el qual va fracassar l'any 2008 a causa del fet que estava basat en eritròcits artificials. Inicialment, va tenir un resultat favorable a Sud-àfrica l'any 2001 on la crisi del VIH va fer que les transfusions de sang suposessin un risc elevat. Aquesta creació està feta prenent glòbuls vermells de les vaques, extraient la seva hemoglobina, purificant-la per eliminar patògens i unint químicament quatre proteïnes. Tot i haver obtingut resultats favorables els mateixos autors van demostrar que causava un 30% més de possibilitats de morir que si els pacients eren subministrats amb transfusions convencionals. És allà on s'origina el repte més gran d'aquest invent, encapsular l'hemoglobina perquè no sigui tòxica, si flota lliurement pel plasma aquesta agafa massa òxid nítric, gas encarregat de la relaxació i obertura dels vasos. Com a conseqüència, aquests poden estrènyer-se i causar vasoconstricció impedit un flux sanguini correcte i desencadenant múltiples problemes com la hipertensió arterial (HTA)²³. Gràcies a aquesta fita tan important, els laboratoris arreu del món han entès que cal per al seu correcte funcionament, i és recrear el següent circuit bioquímic (figura 13).

²³ Hipertensió arterial (HTA): malaltia crònica produïda per l'augment prolongat de la força que exerceix la sang a les parets arterials, pot causar vessaments cerebrals o atacs cardíacs entre altres.

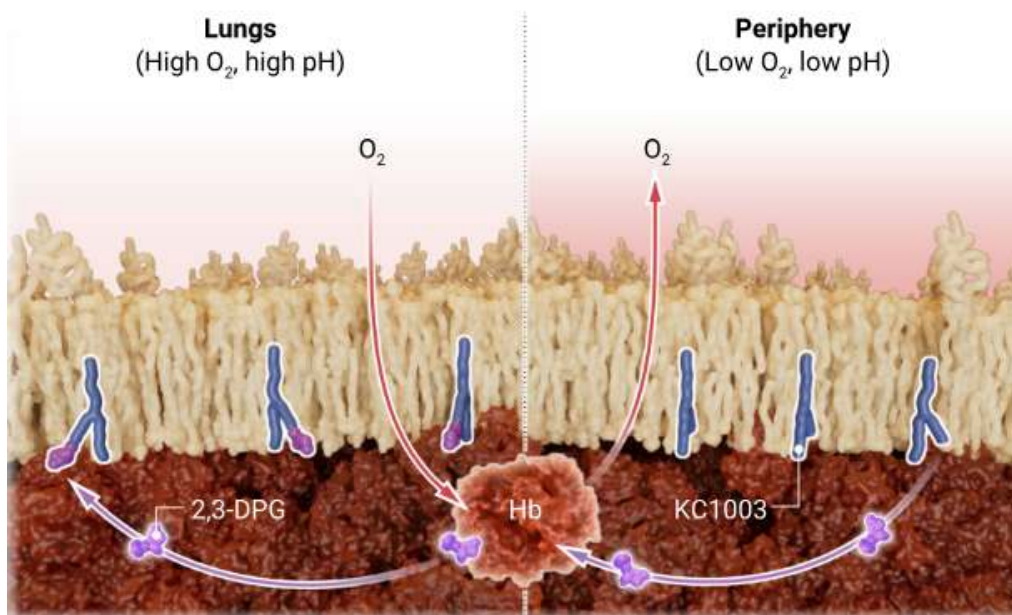


Figura 13. *Procés d'obtenció i alliberament de l'oxigen a glòbuls vermells artificials.* Font: Revista científica Science (AASS).

Els glòbuls vermells s'encarreguen del repartiment d'oxigen per tot el cos. Aquest model proposa controlar l'alliberació i obtenció d'oxigen. Perquè això sigui possible cal que una molècula anomenada 2,3-DPG s'uneixi a una altra molècula sintètica de membrana (KC1003). Aquesta última quan arriba als pulmons detecta que ha d'agafar oxigen i fan la unió on l'hemoglobina (Hb) pot captar l'oxigen, podem veure-ho a la part l'esquerra de la imatge. En canvi, a l'altra banda es representen els teixits àcids, és a dir, on les cèl·lules necessiten oxigen. La molècula KC1003 allibera a la 2,3-DPG fent que s'uneixi a l'Hb i permetent l'alliberació d'oxigen a aquelles cèl·lules que ho necessiten. Aquest complex procés ha estat recreat per un nou candidat, ErythroMer, encara està en proves preclíniques, però podria ser més durador i versàtil que el real.

Aquest té una membrana dissenyada per facilitar el seu flux als vasos sanguinis i evitar que l'Hb elimini l'òxid nítric (figura 13).

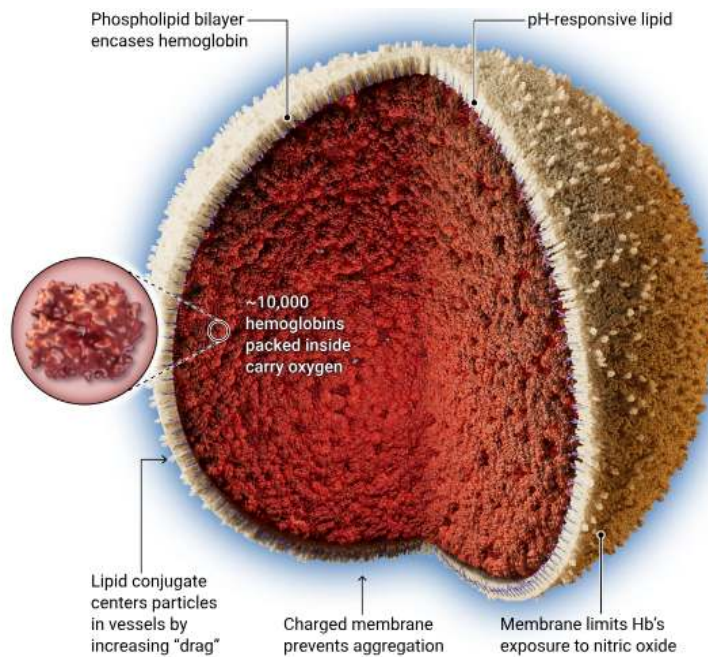


Figura 13. Estructura del Erythomer. Font: Revista Science (AASS).

Aquest té una vida de dos anys mentre que un glòbul convencional en té només de quaranta-dos dies i a més és universal, ja que no porta cap proteïna a la superfície que produeixi incompatibilitat. A més es pot conservar, i en barrejar-ho amb una solució salina, comença a fer efecte, el que permet l'accessibilitat de sang a aquells llocs on no hi hagi disponibilitat; com pot ser a un camp de batalla o a zones allunyades de centres mèdics on l'ambulància necessita gran quantitat de temps per arribar. El que s'ha fet és treure sang d'hemoglobina reciclada, és a dir, aquella que ha excedit els seus dies de vida útil dins d'un embolcall sintètic (KC1003) que reacciona amb el pH del medi amb el qual es troba. El pla a futur un cop aquesta sang reciclada s'hagi exhaurit és crear-la a partir de llevats fent el mateix procediment. Aquest gran invent està demostrant grans resultats i a més pot ajudar a gent que no vol fer-se transfusions humanes per motius religiosos o bé aquells que pateixen anèmia de les cèl·lules falciformes²⁴. Finalment, tot i que no arribi a ser un substitut complet és una ajuda momentània perquè el cos pugui produir de nou els seus glòbuls vermells i salvar a moltes persones. Seria a més imprescindible per a crear un trasplantament completament artificial.

²⁴ Anèmia de les cèl·lules falciformes: malaltia on els glòbuls vermells amb forma de falç obstrueixen la circulació sanguínia, impedit que s'oxigenin les cèl·lules del cos.

6.4 *Spinacia oleracea*

Les fulles d'espinaç (*Spinacia Oleracea*) són molt utilitzades en l'enginyeria de teixits per recrear bastides 3D, aquesta planta es classifica en la família *Chenopodiaceae*, es tracta concretament d'una planta herbàcia²⁵. ([*Material Vegetal*] - *Ministerio - Mapa.gob.es*, s.d.). És fonamental destacar que aquesta és vascular. El principal aspecte que les diferencia de les no vasculars és l'existència de teixits especialitzats en la conducció de substàncies inorgàniques, orgàniques dissoltes i aigua. Els teixits s'anomenen xilema i floema que van aparèixer fa 450 milions d'anys quan les plantes van colonitzar el planeta (licòfites²⁶). Aquests canals conductors, que es troben dins del mesòfil van fer possible que les parts més allunyades de la planta connectessin amb una àrea encarregada de la fotosíntesi i d'una altra subterrània que captava aigua i sals minerals. D'una banda, el xilema condueix l'aigua i compostos tant inorgànics com orgànics de l'arrel fins a la resta de la planta. D'altra banda, el floema transporta substàncies orgàniques dissoltes obtingudes a espais de síntesi, en especial a fulles i en llocs d'emmagatzematge arreu de la planta (figura 14).

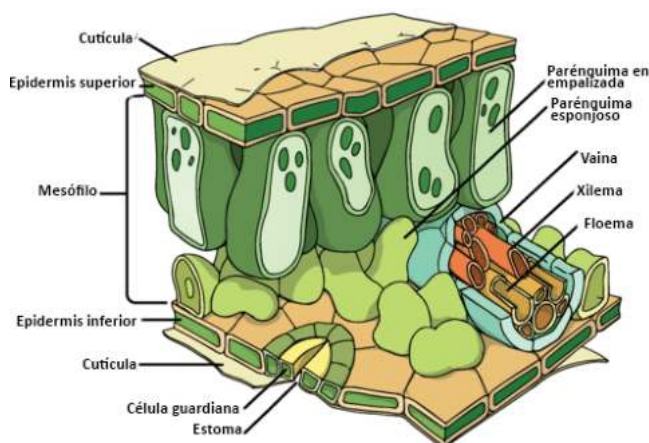


Figura 14. Parts d'una fulla d'espinaç. Font: Hipertextos del Área de la Biología.

L'organització bàsica del sistema vascular està controlada per les concentracions de les fitohormones²⁷, aquestes es transporten a través de les venes o nervacions foliars que explicarem a continuació.

²⁵ Planta herbàcia: qualsevol planta que no formi fusta, és a dir, que té teixits tous.

²⁶ Plantes licòfites: primer grup de plantes vasculars sense llavor.

²⁷ Fitohormones: compost produït internament per una planta, present en baixes concentracions i el principal efecte es produeix a escala cel·lular, canviant els patrons de creixement dels vegetals i permetent el seu control.

6.4.1 Nervacions foliars

Les nervacions o venes foliars són els canals que condueixen substàncies dins de la fulla, i que donen suport al teixit foliar, els quals fan de suport a manera d'esquelet i sustentació de la part aèria de la planta i donen consistència a la subterrània. Per aquest motiu, són uns bons candidats per a l'ús com a bastides 3D. D'acord amb la idea acceptada de la formació de nervis, és el transport de l'hormona auxina el que desencadena la diferenciació cel·lular per a formar els nervis. Els tipus de venació major s'estableixen tenint en compte les venes primàries o venes més gruixudes de la fulla (Hikey 1979). Una fulla pot tenir una vena primària, en aquest cas anomenada vena mitjana o més. Les venes secundàries parteixen de les venes primàries. De les venes secundàries divergeixen les venes terciàries, i així successivament. L'angle que determinen amb la seva unió entre elles rep el nom d'angle de divergència (figura 15).



Figura 15. Nervis foliars d'una fulla. Font: Hipertextos del Área de Biología.

Però per aconseguir comprendre correctament tot el funcionament d'aquest vegetal cal endinsar-nos més a la seva fisiologia i tenir consciència de la funció de cada part. Podem distingir-la en dues parts:

- ❖ La làmina: és una porció verda, aplanada, prima, amb dues cares: l'adaxial, dirigida cap a l'àpex, i la cara abaxial dirigida cap a la base de la tija.
- ❖ Pecíol: és la transició entre la tija i làmina, és a dir, la part de més extensió que col·loquialment denominem "fulla". La funció del qual és la de subministrar saba ²⁸ al vegetal i de tornada des d'aquesta, a més de donar als

²⁸ Saba bruta: barreja d'aigua i sals minerals absorbida per l'arrel.

l'limbs una subjecció ferma. Aquest fet serà de gran ajuda com a base de la descellerització, ja que es podrà arribar a la totalitat de la fulla i subministrar substàncies a través d'aquesta part, per tant, la seva font d'alimentació comença per aquesta part seguint per les venes foliars.

Com a estructura interna en diferenciem dues parts principals:

- ❖ **Epidermis:** capa fina plana que serveix per captar llum i per la transpiració. En la part inferior se situen els estomes, que són uns porus que s'obren al medi extern i per on es produeix el moviment de gasos i la transpiració.
- ❖ **Mesòfil:** comprèn els teixits interns entre l'epidermis.

6.4.2 Llei de Murray

Les plantes i els humans utilitzen estructures fonamentalment diferents per al transport de fluids, productes químics i macromolècules: el xilema i floema en els espinacs i, els capil·lars, venes i artèries als humans. Tanmateix, el sistema nerviós foliar de l'espinaç segueix la Llei de Murray, la qual també comparteix amb la vasculatura humana. D'una banda, aquesta estableix que els vasos estan dissenyats amb un radi específic per aconseguir minimitzar la despesa energètica que realitza l'organisme, però bombant la màxima quantitat de fluids possible. D'altra banda, les ramificacions també juguen un paper crucial, en el cas de les persones, l'angle dels vasos no pot ser agut perquè la sang ha de moure's sota pressió i això crearia un augment a la resistència d'aquests i faria que el cos necessités més energia per a bombear sang. En canvi, a les plantes l'angle no suposa un inconvenient, simplement les ajuda a orientar-se de manera òptima cap a la llum. Aquestes funcionen a través del xilema per capil·laritat i transpiració per moure l'aigua cap a dalt del sòl. Breument funcionen de la següent forma:

- ❖ **Capil·laritat:** És la capacitat que té un fluid, en el cas de les plantes l'aigua, en pujar per espais estrets sense el requisit de cap força externa, això s'explica per les característiques de les molècules d'aigua d'adhesió a les parets i de cohesió, s'atrauen entre elles. Fent que l'aigua pugi des de l'estructura tubular del xilema fins a les fulles contra gravetat.
- ❖ **Transpiració:** és un procés pel qual l'aigua s'evapora a través dels estomes²⁹, quan aquesta s'evapora es genera una pressió negativa, és a dir, inferior a l'atmosfèrica. Aquest moviment fa de succió i ajuda a aportar nutrients i minerals dissolts al sol cap a les fulles.

²⁹ Estoma: estructures de la part aèria de les plantes que s'encarreguen de l'intercanvi gasós i hídric amb l'atmosfera.

6.4.3 Tècniques de descel·lularització de fulls d'espínac

En enginyeria de teixits, és crucial escollir el correcte tipus de bastida, ja que la seva efectivitat depèn dels materials utilitzats. Aquests han de complir amb diversos paràmetres tant físics com bioquímics. Això és a causa de la necessitat de crear estructures que emulin amb precisió els naturals, formant un conjunt de fibres que les cèl·lules puguin identificar com a pròpies. Per a aconseguir-ho s'utilitzen els biomaterials, que poden ser d'origen natural com la quitina i el col·lagen o bé sintetitzats al laboratori. Normalment, són components metàl·lics, polímers, ceràmiques o materials compostos. L'ús de bastides de procedència animal és una de les matèries primeres més utilitzada en l'àmbit del tractament de ferides i regeneració de teixits, tanmateix, aquests presenten limitacions en termes de disponibilitat i biocompatibilitat. Una alternativa és l'ús de bastides vegetals mitjançant el procés de descel·lularització pel fet que entre les seves propietats es troben xarxes vasculars, a més d'una inexistència de restriccions ètiques i de subministrament, fent-los més adients i facilitant la seva producció i recerca. La selecció del full d'espínac per l'obtenció de l'estructura 3D és degut a la seva paret cel·lular hidrofílica³⁰ i resistent, el seu pecíol de gran diàmetre i, en especial, a la seva matriu extracel·lular (MEC.) Aquesta està formada en gran part pels següents polisacàrids:

- ❖ Cel·lulosa: component orgànic natural de la paret de les cèl·lules vegetals, creat a partir de la unió de centenars de D-glucosa³¹ amb enllaços β . Gràcies a aquesta es pot mantenir la paret cel·lular rígida i forta.
- ❖ Hemicel·lulosa: heteropolímer³² compost per diferents unitats de sucre, que formen la paret cel·lular en les plantes. Té una estructura ramificada i funciona com a sistema d'emmagatzematge d'energia extracel·lular i matèria primera.
- ❖ Pectina: conjunt de substàncies carbohidratades solubles en aigua que es troben a les parets cel·lulars i teixits intercel·lulars d'algunes plantes. Té la funció de mantenir unides les parets de les cèl·lules adjacents.

L'aplicació de la cel·lulosa en el món biomèdic està molt present, actualment s'aplica a sistemes d'administració de fàrmacs, cicatrització de ferides i a la regeneració cutània. Això, és pel fet que aquest material té una gran absorció de líquids filtrats durant les etapes de curació (exsudat³³) de la ferida, reduint el risc d'infeccions.

³⁰ Hidrofílica: zona que té afinitat amb l'aigua.

³¹ Glucosa: monosacàrid utilitzat com a font d'energia.

³² Heteropolímer: macromolècula que prové de diferents tipus de monòmers.

³³ Exsudat: Conegut col·loquialment com a pus. És un líquid filtrat des dels vasos sanguinis arreu dels teixits propers a aquests, format per cèl·lules, proteïnes i materials sòlids.

Alguns derivats d'aquest material també poden interactuar amb cèl·lules de la pell fent que es promogui la regeneració de teixits. Els resultats preexistents ja ens indiquen que podria ser altament compatible en aplicar-ho a la vasculatura cardíaca.

7. PRÀCTICA EXPERIMENTAL

7.1 Descel·lularització de fulles d'espínac mitjançant enginyeria tissular

La demanda d'òrgans vitals augmenta dia a dia, a nivell mundial es realitzen 119 mil trasplantaments d'òrgans i no en són suficients. Per aquesta raó un grup de científics del Worcester Polytechnic Institute (WPI) dirigits pel professor d'enginyeria del mateix centre, en Glenn Gaudette van decidir buscar alternatives a la manca de teixits animals en altres regnes. En concret al Plantae a través de l'espècie *Spinacia Oleracea*. En resumits comptes, a aquest experiment es va descel·lularitzar una fulla d'espínac permetent utilitzar-la com a sistema de teixit cardiovascular humà. Aquest és una primera fita per a solucionar la problemàtica que enfronta la bioenginyeria: construir un teixit tan particular i delicat com el vascular amb una microvasculatura(<10µm) així podent completar cors artificials a partir d'impressió 3D per ser trasplantats. Sense la implantació del teixit descel·lularitzat aquest patiria necrosi, és a dir, les cèl·lules moririen a causa de la manca d'oxigenació. És en aquest moment on s'utilitzaria els fulls d'espínac com a bastida, a causa de la seva elevada biocompatibilitat i la similitud vascular que estableix amb la humana. També donaria aquesta mort cel·lular a infarts on podria actuar de la mateixa manera. Prenent aquest protocol (vegeu annex 17) s'ha realitzat la part pràctica del treball.

1. Fonament teòric:

La descel·lularització (DC) va ser definida per Badylack et al. com "L'eliminació eficient del material cel·lular i nuclear d'un teixit minimitzant qualsevol efecte advers sobre la composició, activitat biològica i integritat mecànica de la matriu extracel·lular (MEC) restant". D'aquesta manera s'obté una bastida acel·lular intacta composta del teixit d'on es deriva. Com a resultat, aquest es podrà recel·lularitzar amb les cèl·lules desitjades, en aquest cas endotelials amb l'objectiu que aquestes creixin a la bastida, per posteriorment recel·lularitzar amb cardiomiòcits perquè arribin a contraure's individualment i espontàniament. A més de cèl·lules estromals que sostenen i donen estructura als òrgans, glàndules i altres teixits del cos.

Per a descel·lularitzar les fulles hi ha tres mètodes possibles (taula 2).

Mètode	Descripció	Possibles observacions
Goteig	Descel·lularització completa en 1 hora. Dues gotes per minut.	Formació de gotes d'aire a l'interior.
Submersió	Descel·lularització completa en 5 setmanes.	Manté la fulla més intacta. És un procés llarg.
Escalfament	Temperatura a 73° i agitació 140 RPM (revolucions per minut).	Mètode agressiu a causa de la fragilitat de la cel·lulosa.

Taula 2. Mètodes de descel·lularització. Font: Universidad Iberoamericana.

Funció de cada dissolució en el procés de descel·lularització

Per realitzar el procés de descel·lularització es necessiten productes químics que extreuen els components que té el full d'espínac internament, deixant només una bastida de cel·lulosa, seran els següents:

❖ PBS

La dissolució salina tampó³⁴ amb fosfat o dissolució PBS és una combinació d'aigua i sals. No és tòxica i s'utilitza en molts centres d'investigació. Aquest producte conté biomolècules que són sintetitzades naturalment per les plantes. Per consegüent, produeix un desencadenament ràpid dels processos metabòlics propis de la planta enfront de plagues i malalties, per tant, les plantes solen reaccionar favorablement davant d'aquest. Aquest juntament amb l'etanol s'utilitza per eliminar la cutícula de la fulla d'espínac, aquesta és una barrera de permeabilitat protectora que es troba en la superfície més externa (epidèrmica) de les plantes, evita que l'aigua externa, la pols i espores s'acumulin, mantenint-la neta gràcies a les seves cèl·lules epidèrmiques³⁵. Per les seves propietats antiadherents, aquesta ajuda a eliminar cap interacció amb insectes evitant la presència de microbis patògens³⁶ (figura 16). El PBS també és isotònic, en altres paraules, manté la pressió osmòtica en equilibri, evitant que la matriu extracel·lular de la bastida pateixi danys. Manté el pH estable, ja que actua com un tampó, mantenint-lo en un rang fisiològic adequat entre 7.2-7.4, la qual cosa també ajuda a preservar la integritat estructural i funcional de la bastida.

³⁴ Solució tampó: barreja aquosa dissenyada per mantenir un pH relativament constant, fins i tot quan s'afegeixen àcids o bases addicionals.

³⁵ Cèl·lules epidèrmiques: són les més externes de la superfície de la planta, productores de queratina, que impermeabilitza la superfície.

³⁶ Microbis patògens: agents infecciosos que poden provocar malalties al seu hoste.

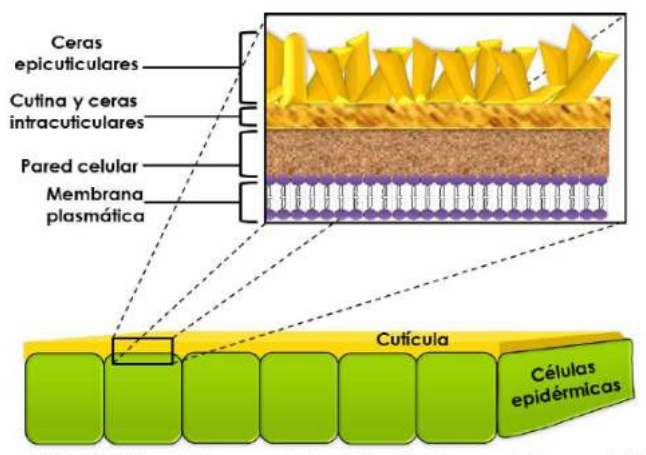


Figura 16. Ubicació de la cutícula respecte a les cèl·lules epidèrmiques. Font: SciELO.

❖ C_2H_6O

L'etanol és un líquid natural, d'origen vegetal, que procedeix de la fermentació anaeròbica de sucres naturals o de la hidratació de l'etilè. Aquesta fermentació de productes, dotats d'una elevada quantitat de carbohidrats, fan d'aquest una potent font energètica. S'utilitzarà amb un 70% d'etanol. Aquest extraurà els lípids de la cutícula i, per tant, facilitarà l'accés dels agents químics que eliminaran la matèria cel·lular fent funció detergent.

❖ SDS

El sulfat dodecil de sodi (SDS), és un detergent que es coneix per la desnaturalització³⁷ de proteïnes. És tòxic en cas d'ingesta, inhalació i pot provocar irritació cutània i ocular. Segons l'aportació d'un dels creadors d'aquesta tècnica a la revista mèdica *Elsevier*, aquest pas produeix la solubilització de les membranes cel·lulars i nuclears i desnaturalitza proteïnes:

Utilitzem detergents —ensabonis— que eliminen el material cel·lular dels teixits, això deixa enrere la matriu i l'estructura proteínica. El sabó va perforar les membranes cel·lulars de les plantes i va eliminar les cèl·lules desinflades; l'efecte general no va ser molt diferent del de remoure un jardí abans de plantar nous cultius. (Gershlak. "Crossing kingdoms". *Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961217300856#bib6>.)

³⁷ Desnatura lització: Acció de fer perdre l'estructura tridimensional de la molècula, provocant pèrdua de l'activitat biològica.

Tinció dels nervis foliars

La tinció histològica és una tècnica bàsica en biologia i histologia que ressalta l'estructura de les cèl·lules i teixits sota el microscopi gràcies a l'aplicació de determinats pigments. En el cas concret de tenyir el sistema vascular de les fulles d'espínac amb safranina. Aquest pigment és un tint bàsic que té una afinitat especial per les estructures cel·lulars, inclosos els àcids nucleics i altres molècules aniòniques (carregades negativament). És particularment adequat per a tenyir parets cel·lulars i lignina, que són components importants de les estructures vasculars de les plantes. L'afinitat d'aquesta en les fulles d'espínac tenyeix preferentment les estructures lignificades ³⁸ com el xilema, que formen part del sistema vascular de la planta. Això permet que la ubicació i el patró dels gots dins del lòbul siguin clarament visibles. Tot i que es realitzi una tinció, la seva utilitat en aquest experiment no és ben bé el reconeixement d'un tipus de teixit o un altre, sinó que ens permetrà simular un fals flux sanguini.

2. Objectiu

Investigar la viabilitat d'utilitzar la vasculatura pròpia de les fulles d'espínac com a bastides revascularitzades de teixits humans i comprovar mitjançant la tinció que encara conserven la funció fisiològica de perfusió.

3. Hipòtesi

Potser si utilitzem el mètode de submersió amb detergents sobre els fulls d'espínac aconseguirem descel·lularitzar-los i comprovar que encara conserven la capacitat de perfusió.

4. Materials

Reactius i solucions:

- Fulles fresques de l'espècie *Spinacia Oleracea*.
- Etanol pur en una solució al 70% en aigua.
- Solució salina tamponada amb fosfat (PBS) 1X.
- 10% Dodecil sulfat de sodi (SDS) en aigua.
- Aigua desionitzada estèril.
- Safranina.

³⁸ Lignificades: propietat que dona consistència de fusta.

Equips:

- Balança analítica de 1000 g.
- Pipeta Pasteur (3 mL).
- Embut.
- Vas de precipitats (200 mL).
- Vareta de vidre.
- Espàtula.
- Matrassos aforats (250 mL).
- Flascó rentador.
- Plaques de petri de vidre i/o plàstic.
- Cànules de 50 mm.
- Xeringa (10 mL).
- Elèctrode de pH + paper tornassol.
- Microscopi òptic.
- Microscopi estereoscòpic.

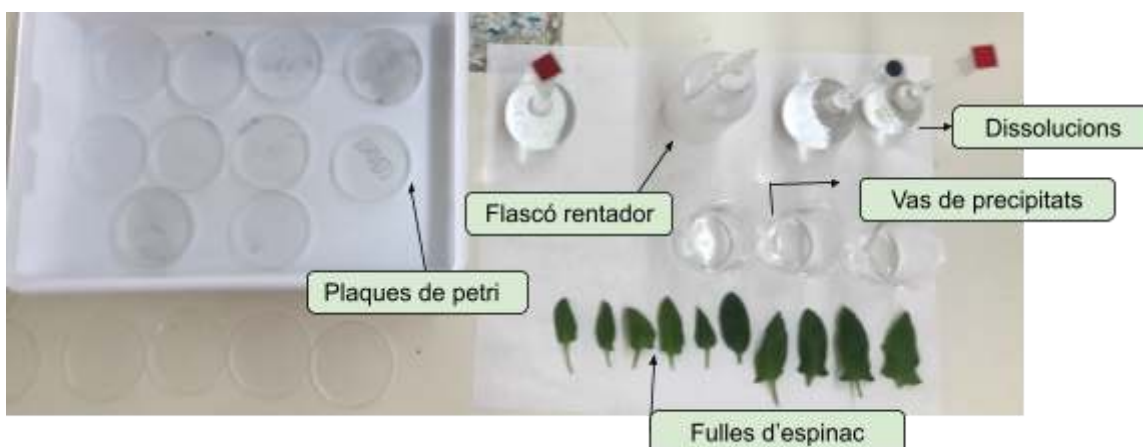


Figura 17. Plaques de petri, flascó rentador, dissolucions, vas de precipitats i fulles d'espinaç. Font: Pròpia.



Figura 18. PBS, SDS i hidrur de potassi. Font: pròpia.



Figura 19. *Aigua desionitzada estèril.* Font: pròpia.



Figura 20. *Cànules de 50mm.* Font: pròpia.

→Nota: abans d'iniciar tant la primera com segona pràctica, s'ha assegurat que totes les superfícies de treball estiguessin el màxim possible desinfectades amb etanol per a evitar la contaminació. S'han utilitzat equips de protecció per tal que no es produeixi contacte cutani amb les solucions que eren tòxiques. També s'ha comprovat una correcta ventilació perquè s'utilitzen productes químics que poden alliberar vapors tòxics.

5. Mètodes

Descel·lularització de les fulles a partir del mètode de submersió

1. Rentar fulles amb aigua desionitzada estèril.
2. Remoure cutícules mitjançant tractament amb etanol i PBS: es submergeixen primer en etanol, després en PBS (comprovar que tingui el pH adequat, entre 7.2-7.4 amb l'elèctrode i/o paper tornassol).
3. Abocar aigua destil·lada per remoure possibles excedents de les anteriors solucions.
4. Posar les fulles a una placa de petri submergides amb una solució d'SDS al 10% en aigua durant 10 dies.
5. Treure l'SDS i tornar-les a submergir en PBS durant tres setmanes.
6. Buidar les plaques de petri i cautelosament fer-li dos rentatges a cada fulla amb aigua desionitzada.
7. Perfondre amb aigua desionitzada.

Anàlisi histològica: tinció

Abans dels estudis de perfusió retirar la solució restant que envolta els espinacs i ruixar aigua destil·lada sobre aquestes.

1. Canular totes les fulles.
2. Injectar safranina amb l'ajuda d'una xeringa a través del pecíol.
3. Visualitzar les mostres tenyides sota un microscopi
4. Comprovar si hi ha una correcta perfusió o no, capturar imatges i vídeos.

→Aclariments:

-S'han fet 15 rèpliques de l'experiment per garantir la certesa dels resultats i eliminar possibles influències d'altres variables.

-Control: fulla amb aigua desionitzada. Se li ha canviat l'aigua el dia 10 des de l'inici i seguidament al cap de tres setmanes, tal com s'ha realitzat amb les altres mostres. La seva utilitat resideix en el fet que cap altre variable pugui influir el resultat estudiat.

*S'han recollit dades gràfiques al llarg del procés a través de fotografies.

Recollida de dades i resultats

Observem que les fulles amb el pas dels dies han perdut la seva coloració, l' SDS que les envoltava ha adquirit un color amarronat i les fulles són més transparents. Conserven la seva rigidesa estructural. Totes presenten una descel·lularització uniforme com la fulla C exceptuant dues fulles, la A i B, aquestes tenen zones transparents i d'altres encara conserven tota la seva coloració verdosa (vegeu figures 23, 24 i 25). Al microscopi podem veure clarament que en concret els teixits que s'han tenyit són els nervis foliars (figura 27).

Corresponent fase de l'experimentació	Imatge
Figura 21. <i>Rentats amb aigua desionitzada estèril.</i> Font: pròpia.	
Figura 22. <i>Fulles submergides en etanol.</i> Font: pròpia.	
Figura 23. <i>Fulla (A) en procés descel·lularització al cap d'11 dies.</i> Font: pròpia.	

Figura 24. Fulla (B) en procés de descel·lularització al cap d'11 dies. Font: pròpia.



Figura 25. Fulla en procés de descel·lularització al cap de 11 dies. Font: pròpia.



Figura 26. Fulla descel·lularitzada un cop finalitzat la primera etapa de l'experimentació. Font: pròpia



Figura 27. Tinció interna dels nervis foliars observats al microscopi. Font: pròpia.

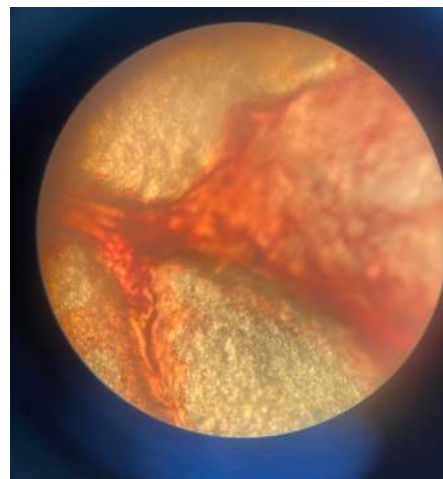
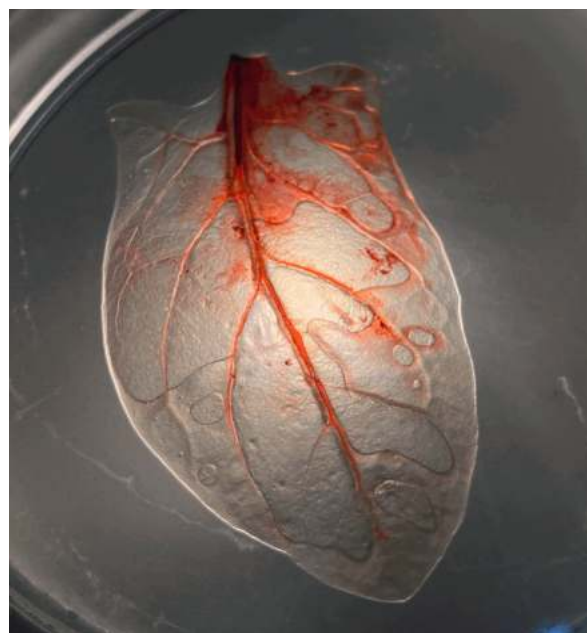


Figura 28. Fulla descel·lularitzada i sotmesa sota la prova de perfusió. Font: pròpia.



Conclusions

En definitiva, podem concloure que el nostre experiment ha assolit els objectius formulats i afirmar que la hipòtesi plantejada és certa. Atès que totes les característiques pròpies de la descel·lularització s'han assolit amb èxit. S'han pogut eliminar les cèl·lules vegetals mantenint una matriu cel·lular intacta, fent que aquesta xarxa vascular adoptés un color transparent adequat per a la perfusió, únicament composta per cel·lulosa. Com a resultat, deixant una tonalitat amarronada al SDS que l'envoltava per tota la matèria cel·lular que s'ha extret. Convé destacar que totes les fulles han tingut el mateix resultat exceptuant dues (A i B), aquestes no semblen haver-se descel·lularitzat de manera uniforme com les altres que van seguir el curs de la fulla C. Aquesta peculiaritat pot venir donada per dos possibles factors: en primer lloc, el gruix de la fulla, aquestes tenen un gruix variable segons la zona, provocant que es desintegri més fàcilment amb l'aplicació d'SDS les parts primes que no pas les gruixudes. En segon lloc, aquestes podrien haver patit microdanys o una estructura dèbil prèvia a la descel·lularització que causés un deteriorament de diferent grau. Aquest factor demostra que les fulles d'espínac tenen una gran probabilitat de ser biocompatibles i funcionar com una bastida sòlida pel seu patró vascular i les similituds compartides amb les humanes; també fent que en un futur es redueixi la necessitat de donació, la reparació de teixit infartat promovent la cicatrització i regeneració pròpia, o bé ajudar a pacients amb problemes de contracció cardíaca. Per a provar la viabilitat d'aquests nous vasos a suportar el flux sanguini s'ha fet una tinció que ha demostrat el manteniment de la capacitat de perfusió. A llarg termini s'espera fusionar aquesta nova tècnica amb la creació de models 3D proporcionant òrgans totalment artificials. D'una banda, aquests permetrien ser utilitzats al camp de l'ensenyament quirúrgic, i com a conseqüència

tenir personal més qualificat que augmenti la probabilitat d'èxit de la intervenció. D'altra banda, també ajudaria a saber en la indústria farmacèutica els efectes que tenen els fàrmacs al cos reduint enormement l'ús de vides animals a les fases experimentals. És rellevant esmentar que les fulles d'espínac s'han escollit com a referent a causa de la seva disponibilitat, patró i pecíol de gran diàmetre, que són factors que faciliten la revascularització dels cardiomiòcits. D'afegitó en termes de sostenibilitat i economia és una opció més abundant, menys costosa i ecològica que altres materials sintètics.

No obstant això, es van trobar diversos obstacles durant aquesta pràctica que indiquen que s'haurien de modificar alguns aspectes del protocol (vegeu detalladament a l'annex 15).

També és rellevant esmentar que els científics de Worcester Polytechnic Institute (WPI) van poder reafirmar aquesta futura innovació mitjançant la introducció de microesferes que fessin la possible funció d'un glòbul blanc, que tenen el mateix tamany d'aquests 8 y 20 μm (micròmetres). Tot i que aquest últim pas mai s'ha arribat a plantejar a aquest treball per manca de tecnologia avançada al laboratori. Al següent enllaç es pot veure detalladament:

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0142961217300856-mmc3.mp4>

7.2 Dissecció del cor de porc

Els trasplantaments d'òrgans són una de les majors revolucions de la medicina. No obstant això, com ja s'ha mencionat anteriorment la falta d'òrgans disponibles està impulsant la cerca d'alternatives innovadores. Una d'elles els xenotrasplantaments, és a dir, el trasplantament d'òrgans entre diferents espècies (vegeu més detalls a l'annex 1). En especial el de porc, que ha estat rebent gran atenció a causa de les grans similituds que sembla establir amb l'humà. Aquest tipus d'intervenció ha estat aprovada sota el Programa d'Ús Compassiu de l'Administració d'Aliments i Medicaments dels EUA (FDA). Segons el programa es brinda als pacients amb afeccions greus immediatament accés a medicaments en recerca fora dels assajos clínics quan no hi ha opcions de tractament comparables disponibles o no estan prou disponibles. Ofereix posar a prova aquesta nova tècnica. Els cors de porc utilitzats en el procediment procedien de porcs genèticament modificats. Aquests es van sotmetre a una extensa edició de gens, canviant-ne 10.

-Tres d'aquests gens han estat “eliminats” per a suprimir el sucre alfa-gal present en les cèl·lules sanguínies de porc, un compost que pot desencadenar una forta resposta immune en humans que pot provocar el rebuig o la inactivació d'òrgans.

-Es va modificar un altre gen per a controlar el creixement del cor del porc i es van inserir sis gens humans en el genoma del porc per a fer que l'òrgan sigui més receptiu al sistema immunitari humà. El pacient trasplantat que ho va experimentar va ser en Lawrence Fawcett que comptava amb anticossos per a suprimir encara més el seu sistema immunitari i prevenir el rebuig d'òrgans. Prèviament, els porcs donants també van ser examinats minuciosament per a detectar possibles signes de virus o patògens, obrint un ventall de possibilitats.

Fonament teòric

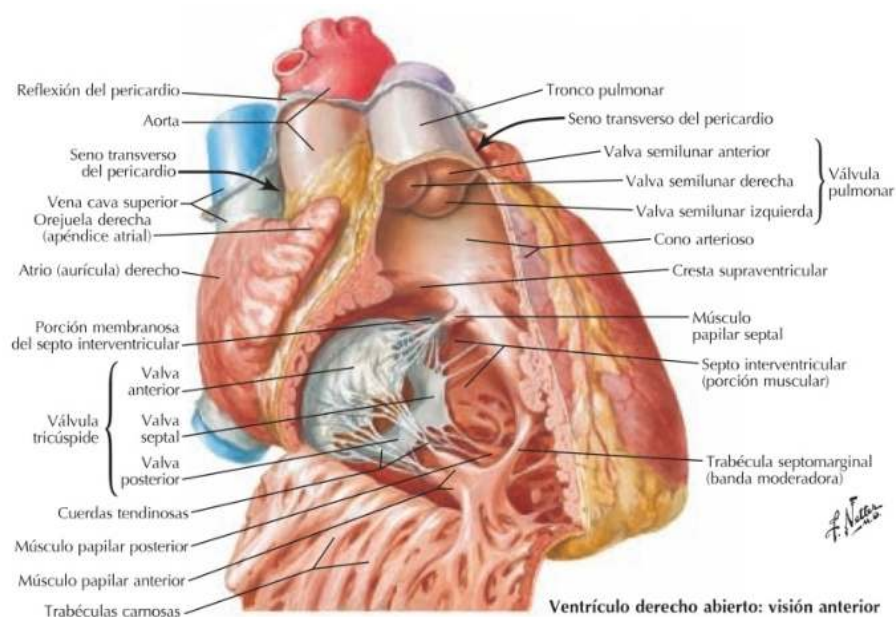


Figura 29. Anatomia cardíaca humana. Font: Cardiomed.

-Mesures del cor humà (*Salud Cardiovascular: Anatomía Del Corazón*, s.d.)

Longitudinal: 12,5 cm

Transversal: 8,75

Pes: 200-425 g

Solc: 2-3 cm

Objectius

- Establir les diferències entre el cor de porc i l'humà.
- Reconèixer les diferents parts anatòmiques del cor.
- Conèixer la tècnica de dissecció del cor.

Materials

- Guants.
- Bisturí.
- Taula o superfície per a tallar.
- Tisores.
- Punxó.
- Pinces.
- Paper de filtre.
- Cor porcí.
- Portaobjectes, cobreobjectes i encenedor Bunsen (opcional: adreçats a l'anàlisi microscòpica).
- Canyetes (opcional: són per assenyalar).



Figura 30. *Materials de dissecció.* Font: pròpia.

Procediment

1. Primer col·locar el paper de filtre a sota de la superfície on tallem . Orientar el cor: distingir la cara dorsal de la ventral. La cara dorsal o posterior és més plana i té un solc gairebé perpendicular; la cara ventral és punxeguda i convexa i té el solc oblic. Posteriorment, separem el cor de porc dels conductes que el connecten amb els pulmons.
→ Cara ventral o anterior.
→ Cara dorsal o posterior.
2. Observar la seva grandària, la seva forma i reconèixer les aurícules i els ventricles.
3. Identificar artèries i venes (segons la seva situació i comunicació). Les artèries romanen obertes pel fet que la seva paret és elàstica i ferma. Les venes tenen forma de tub aixafat.
4. Tallar el cor, seguint les línies dibuixades.
5. Mesurar el diferent gruix de les parets de cada ventricle. Localitzar les vàlvules: aòrtica, tricúspide i mitral. Identifica els músculs papil·lars i les cordes tendinoses.
6. Mesurar el gruix de les parets dels ventricles dret i esquerre, observem que la paret del ventricle dret és lleugerament més gran i amb major gruix que el ventricle esquerre.

Resultats

Es poden observar totes les parts del cor porcí, esmentades a la següent taula. També cal destacar que s'ha trobat un teixit vermellós amb textura fibrosa de color vermell intens entre l'aurícula i ventricle dret.

→Nota: Algunes parts del cor de porc es poden veure absents o amb dificultat d'identificació, com per exemple l'artèria caròtida, a causa del procés de tall que es realitza a les carnisseries.

ANATOMIA CARDÍACA EXTERNA

Figura 31. Orientació (part esquerra i dreta). Font: pròpia.



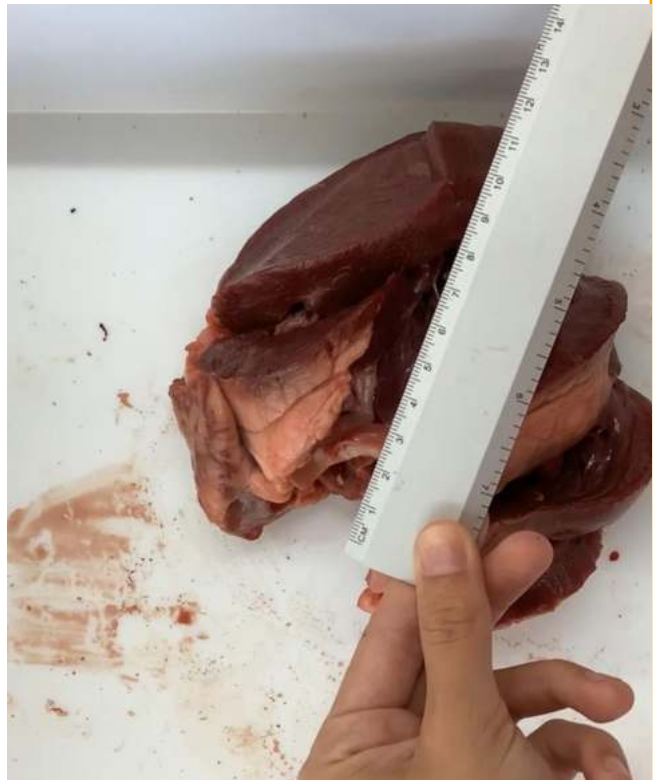
Figura 32. Cara dorsal/posterior. Font: pròpia.



Figura 33. Cara ventral/anterior. Font: pròpia.



Figures 34 i 35. *Mesures: longitudinal (11 cm) i transversal (10 cm).* Font: pròpia.



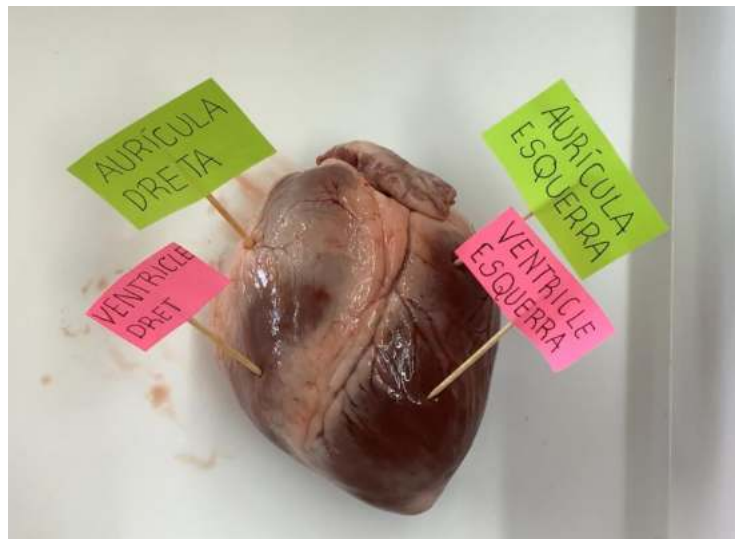
Figures 36 i 37.

Artèria interventricular/coronària. Font: pròpia.



ANATOMIA CARDÍACA INTERNA

Figures 38, 39 i 40. Aurícula esquerra (2,5 cm) i dreta (1 cm)
Ventricle esquerra i dret. Font: pròpia



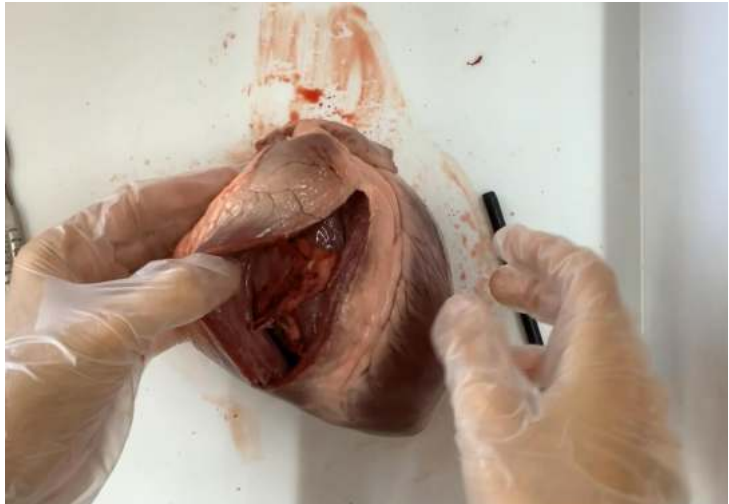


Figura 41. *Solc superior (4,2 cm).* Font: pròpia



Figures 42 i 43. *Artèria aorta i pulmonar (canyetes vermelles)
Vena cava i artèria pulmonar (canyetes blaves).* Font: pròpia.

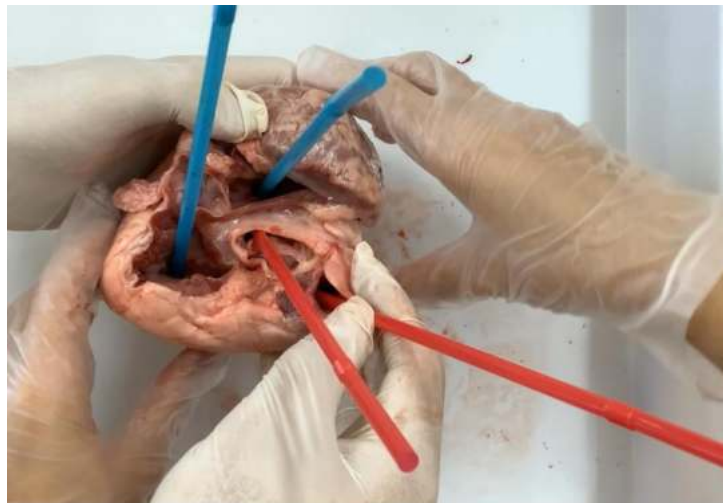
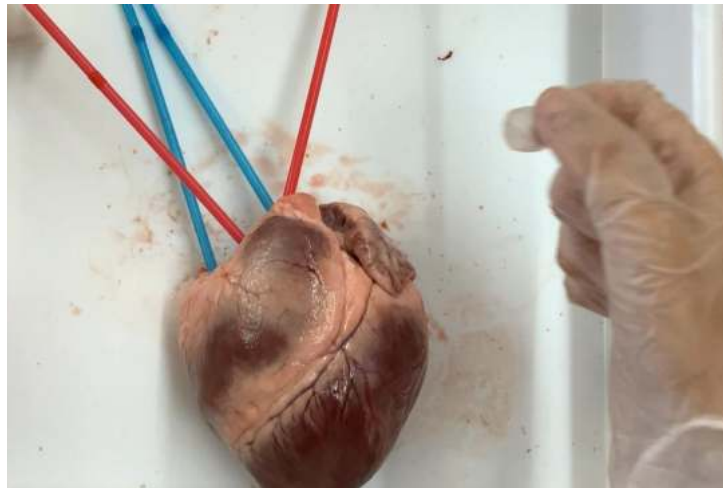


Figura 44. Connexió de les artèries (aorta i pulmonar) i les venes (pulmonar i cava) amb les aurícules i ventricles dret i esquerre. Font: pròpia.

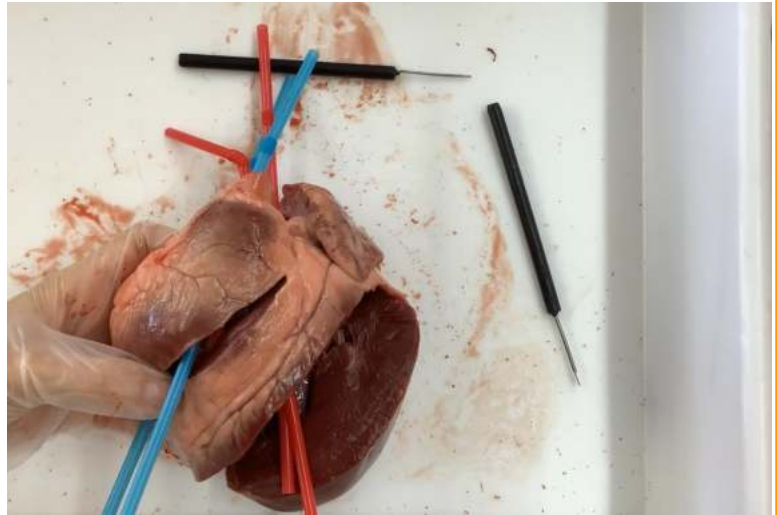


Figura 45. Pilars tendinosos (PT), Músculs papil·lars (MP), Miocardi (M), Endocardi (E) i Pericardi (P). Font: pròpia.

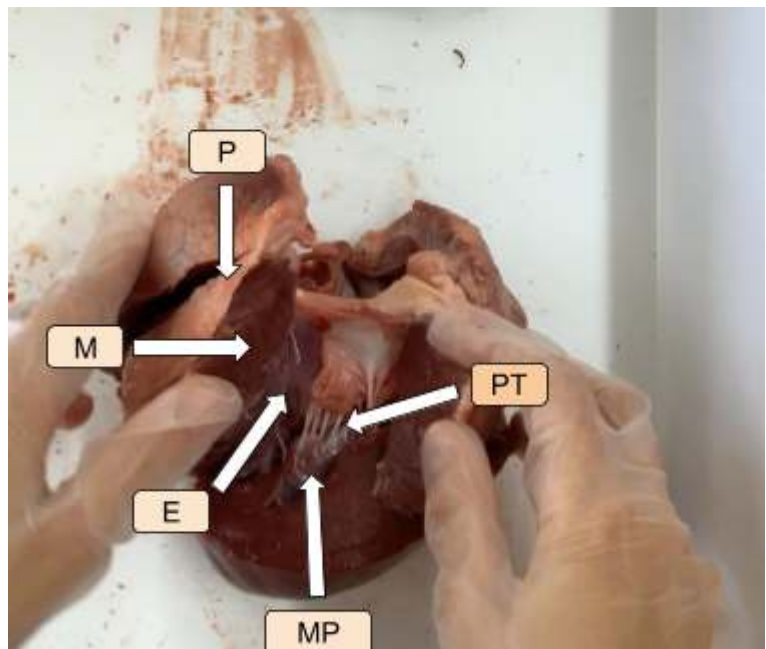


Figura 46. *Tràbecula septomarginal.* Font: pròpia.



Figures 47 i 48. *Vàlvules semilunars/ aòrtiques.* Font: pròpia.

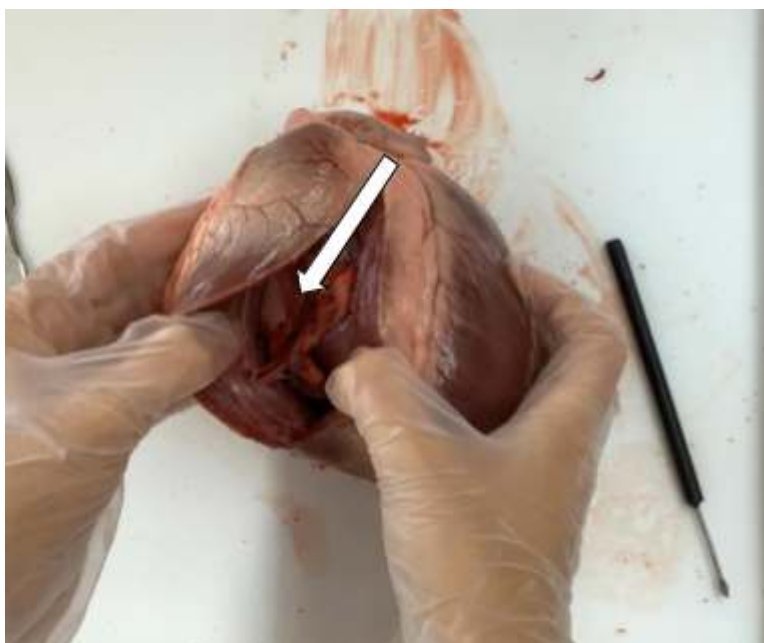




Figura 49. *Vàlvula mitral.* Font: pròpia



Figura 50. *Vàlvula tricúspide.* Font: pròpia.



També es va dur a terme una anàlisi microscòpica (Vegeu annex 16).

→ Al següent enllaç podem veure el vídeo complet de la dissecció:

<https://drive.google.com/file/d/1ewbddcuQbagcrrcTDi-yWIJBbK6-bPB/view?usp=sharing>

Conclusió

Després de realitzar l'estudi anatòmic del cor de porcí puc concloure que he complert els meus objectius que eren analitzar les diferències que aquest estableix amb l'humà i conèixer l'anatomia cardíaca més profundament. Tot i que la tècnica d'implantació encara té molt treball a fer per combatre els múltiples rebutjos que han arribat a sorgir. Es pot afirmar que és una possible oportunitat en el món mèdic a causa de la seva gran similitud amb el cor humà, ja que té una mancança de diferències amb aquest, fent que sigui un bon model per a l'aprenentatge de l'anatomia cardíaca. A través de la dissecció del cor de porc, és possible reconèixer les diferents parts anatòmiques d'aquest i relacionar-les amb el seu funcionament, proporcionant una comprensió més profunda del sistema cardiovascular.

Malgrat les similituds, existeixen algunes diferències anatòmiques notables entre el cor de porc i l'humà:

- Els solcs (coneguts com 'orejuelas') són més grans que les del cor humà. Com podem veure a la taula de resultats, els d'humà són relativament petits, mesurant típicament entre 2 i 3 cm de longitud. Tenen una forma estreta i punxeguda, la qual cosa els hi dona un aspecte una mica triangular. Contràriament, als porcs són més grans i voluminoses: són més llargues (4,2 cm), la qual cosa reflecteix la major grandària general del cor de porc en comparació amb l'humà (en aquest cas només es pot apreciar l'esquerra a causa del procés de tall a la carnisseria).

- Trabècula septomarginal: En el cor de porc, aquesta estructura és molt més prima en comparació amb la del cor humà.

- Volum: pel que fa a les dimensions podem dir que existeix una variació mínima. El cor de porc mesura tan sols 1,5 cm menys longitudinalment i 1,5 més transversalment respecte a l'humà. Tanmateix, el pes d'aquest cor va superar el kilogram, s'ha deduït que és degut a la quantitat de greix que tenia aquest en concret que podem veure a les primeres imatges recobrint el cor amb un teixit blanquinós. L'humà pesaria de mitjana menys de la meitat que aquest.

Cal destacar una gran similitud fisiològica que comparteixen, el gruix de la paret del ventricle dret en el cor de porc és lleugerament més gruixuda que la del ventricle esquerre. Aquesta diferència es deu al fet que el ventricle dret, encarregat de bombar sang oxigenada a través de la circulació pulmonar, requereix més força per

a realitzar la seva funció, la qual cosa implica un major esforç en comparació amb el ventricle esquerre. A més disposen dels mateixos grans vasos basats en dues aurícules i dos ventricles que segueixen el mateix sistema de circulació, tal com podem veure a la identificació d'aquestes cavitats a l'anterior taula. També s'ha observat que la paret auricular té un gruix molt inferior a la dels ventricles, tot i que és molt elàstica. Això pel fet que a les aurícules s'acumula tota la sang desoxigenada que retorna de la resta del cos. Es pot manifestar que les vàlvules sigmoïdes i auriculoventriculars són especialment primes, però amb una anatomia peculiar de manera que en tancar-se formen una espècie de mitjalluna, retenint la sang i impedit el seu retorn cap a la cavitat anterior i les vàlvules auriculoventriculars estan connectades a través de les cordes tendinoses a les parets. També s'ha reconegut la xarxa vascular, en especial l'artèria coronària que subministra sang i nutrients al múscul cardíac. En última instància, el teixit vermell fibrinós (vegeu annex 16, figura 72). Inicialment, no se sabia exactament que podria ser, ja que s'apreciava que no podia formar part del pericardi, podria arribar a ser un coàgul post mortem³⁹, ja que aquests poden adquirir una textura diferent dels coàguls comuns. Per tant, pel que respecta a l'anatomia la compatibilitat sembla ser molt elevada, tanmateix, es considera important fer recerca més exhaustiva al camp de la immunosupressió.

³⁹ Coàgul post mortem: massa formada a partir dels components de la sang in vitro o dins del sistema cardiovascular després de la mort.

8. CONCLUSIONS DEL TREBALL

Gràcies a la realització d'aquest treball s'han confirmat les hipòtesis i objectius plantejats inicialment (com es pot veure a les figures 51 i 52).

S'ha aconseguit crear una bastida descel·lularitzada funcional utilitzant fulles d'espínac, demostrant la seva capacitat de perfusió i apuntant a un futur prometedor en el desenvolupament de tècniques biomèdiques per abordar l'escassetat de donants cardíacs. Així mateix, la dissecció d'un cor de porc ha permès identificar tant les similituds com les diferències amb el cor humà, consolidant coneixements anatòmics i fisiològics essencials.

Com a errors de metodologia pel que respecta a la descel·lularització, és necessari esmentar que ha sigut força complex obtenir el resultat desitjat. Es tracta d'un procés que va resultar críptic d'esbrinar, a causa que és molt precís. En el protocol s'havia plantejat des de la perspectiva d'una universitat d'investigació i no pas d'un institut de batxillerat. Es va voler assolir amb la mateixa exactitud que els pioners d'aquest i això va suposar resultats desfavorables. No s'havia d'haver emprat la mateixa concisió sinó una adaptació a la situació que es presentava, on hi havia una evident diferència de recursos. Tanmateix, això va donar lloc a realitzar petits descobriments, que es trobaven presents a una reduïda quantitat de fonts. Aquests van permetre comprendre el funcionament de la planta *Spinacia Oleracea*, on es va aprendre a analitzar adequadament el seu comportament sota diverses condicions. Per consegüent, es considera convenient posar èmfasi a la rellevància d'aquest seguit de desencerts al protocol, per tal de millorar futures investigacions (vegeu annex 15).

D'altra banda, en referència a la metodologia seguida a la dissecció no és considerat necessari fer propostes a millorar, ja que s'ha assolit sense cap obstacle. Simplement informant-se a partir de diferents llibres d'anatomia de fonts veraces i filmacions instructives de professionals. Com a suggeriments per subsegüents estudis, com que no s'han identificat singularitats significatives anatòmicament entre l'humà i el porcí, dona a entendre que seria convenient circumscriure l'àmbit d'estudi en la immunosupressió, possible causant del fracàs dels xenotrasplantaments.

En conjunt, tot i que ambdues tècniques encara necessiten molt treball a realitzar per aconseguir la seva aplicació en pacients, aquestes són noves fites a investigar al camp del trasplantament, obrint un ventall de possibles alternatives. Tanmateix, i en referència a la creació d'aquesta bastida, no només ajudarà a complementar cors artificials a llarg termini amb una exploració més exhaustiva, sinó també a curt termini és una enlluernadora opció per a evitar trasplantaments en zones de teixit necrosat. D'afegitó, aquesta tècnica suposaria viabilitat tant a l'àmbit mèdic com econòmic i ambiental, gràcies a la seva matèria de composició i disponibilitat que presenta. A més, amb possibles estudis posteriors, si aquesta bastida es combinés amb el cor artificial d'hidrogel 3D, podria proporcionar dos avantatges. En primer lloc,

eliminar una controvertida problemàtica ètica a la ciència actual: l'experimentació animal, on s'aplicaria als models artificials en el seu lloc. I, en segon lloc, l'opció de generar cors personalitzats i funcionals podria facilitar la fabricació de simulacions d'intervencions quirúrgiques, així augmentant la possibilitat d'èxit d'aquestes.

En definitiva, aquest treball ha comprès molts aspectes i de diferent caràcter, en un inici s'era conscient de la complexitat terminològica que suposa endinsar-se al món de la medicina i bioenginyeria. Però també era consabut el fet que s'havia de lluitar per treballar en allò que pogués generar resultats més profitosos. També és considera vital que s'inverteixi en investigació per aconseguir que aquestes fites de mica en mica construeixin opcions per tal que aquestes innovacions deixin de ser una utopia. I en última instància, és considerat necessari esmentar que caldria que la població tingués una màxima conscienciació sobre el món dels trasplantaments, ja que mai s'hauria de perdre la humanitat i el desig d'ajudar als altres. És precisament per aquest motiu que el pròxim 20 de desembre ens ha convocat l'OCATT (Organització Catalana de Trasplantaments) (Vegeu annex 10) a un seguit d'estudiants tant de batxillerat com d'estudis universitaris on es farà un acte de presentació dels projectes a l'Institut Català de la Salut (ICS). Això, donarà l'opció de visibilitzar i compartir els descobriments assolits. Aprofito per agrair de nou a l'associació i en especial a en Jorge Twose per fer possible aquesta enriquidora experiència.



Figura 51. *Artèria coronària al microscopi.* Font: pròpia. **Figura 52.** *Nervis foliars tenyits.* Font: pròpia.

9. BIBLIOGRAFIA WEB I BIBLIOGRAFIA

Recursos de contingut:

- British Heart Foundation. (2023, octubre 15). *Heart transplant*. Recuperat de <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/treatments/heart-transplant>
- EuroGCT. (s.d.). *¿Qué es la ingeniería tisular?* Recuperat de <https://www.eurogct.org/es/que-es-la-ingenieria-tisular>
- Generali. (s.d.). *Cómo donar órganos en España*. Recuperat de <https://www.generalis.es/blog/generalimasqueseguros/como-donar-organos-es-pana/>
- Gobierno de Argentina. (s.d.). *Bioingeniería y tejidos*. Recuperat de https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bioingenieria_tejidos_doc_0.pdf
- Izasa Scientific. (s.d.). *Ingeniería de células y tejidos*. Recuperat de <https://www.izasascientific.com/es/tecnicas/mercados/salud-humana-y-biotec/ingenieria-de-celulas-y-tejidos>
- National Center for Biotechnology Information. (s.d.). *Evaluating Internet Health Information: A Tutorial from the National Library of Medicine*. Recuperat de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557571/>
- Navarra Capital. (s.d.). *Bioingeniería e impresión 3D para reconstruir los tejidos del corazón*. Recuperat de <https://navarracapital.es/bioingenieria-e-impresion-3d-para-reconstruir-los-tejidos-del-corazon/>
- Radisic, M., & Christman, K. L. (2013). *Biomaterials for cardiac tissue engineering*. *Nature Reviews Materials*, 1(4), 259-266. Recuperat de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372912/>
- Sikorski, P. (2017). *Structural characterization of biomaterials for tissue engineering*. En *Advanced Methods of Biomedical Research* (pp. 239–257). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43773-6_8
- Smith, J., & Clark, T. (2023). *Advances in anesthesia for cardiac surgery*. *Anesthesiology*, 138(4), 900-912.
<https://doi.org/10.1097/aln.0000000000004627>

- Sociedad Argentina de Cardiología. (2015). *Transplante cardíaco en Argentina*. Recuperat de <http://www.old2.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/03/PDFs201503/958.pdf>
- Universidad de Navarra. (s.d.). *Sobre ingeniería de tejidos*. Recuperat de <https://www.unav.edu/web/centro-de-ingenieria-biomedica/areas-de-investigacion/sobre-ingenieria-de-tejidos>
- URMCH Rochester. (s.d.). *Heart Transplant*. Recuperat de <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=92&contentid=P07974>
- Vinmec International Hospital. (s.d.). *Indications and contraindications for heart transplantation*. Recuperat de <https://www.vinmec.com/en/cardiology/health-news/indications-and-contraindications-for-heart-transplantation/>
- Worcester Polytechnic Institute. (2017). *WPI team grows heart tissue on spinach leaves*. Recuperat de <https://www.wpi.edu/news/wpi-team-grows-heart-tissue-spinach-leaves>
- Xia, Y., Zhang, Y., & Wang, S. (2020). *Recent advances in biomaterials for tissue engineering*. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6(8), 3750-3760. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01133>

Recursos gràfics:

- Byte Size Med. (2022, 1 abril). *Cardiac muscle contraction | Excitation contraction coupling | Cardiac physiology*[Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=nakAzLbxyNY>
- Cardiac Anatomy Atlas. (s.d.). *Interactive 3D model of the human heart*. <https://cardiacanatomyatlas.com/3d/>
- CNICE. (s.d.). *Aparato circulatorio* [Imatge]. MEC. http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/3ESO/aparato_circulatorio/contenidos3.htm
- Elsevier. (s.d.). *Supplementary material for a scientific article* [Vídeo]. <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0142961217300856-mmc3.mp4>
- Enfermeria.top. (s.d.). *Portal de recursos en enfermería*

<https://enfermeria.top/>

- González Vázquez, N. (2018). *Registro de trasplantes cardíacos en España (1984-2017)* [Imatge digital]. Universitat de A Coruña. https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/21660/GlezVlchez_Regstro.pdf?sequence=3
- Heart Valve Surgery. (2017). *Heart-lung machine facts* [Imatge]. <https://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2017/09/12/heart-lung-machine-facts/>
- MedlinePlus. (s.d.). *Movimientos de contracción muscular* [Vídeo]. https://medlineplus.gov/spanish/ency/videos/mov/200080_esp.mp4
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (s.d.). *How to use your incentive spirometer* [Imatge]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. <https://www.mskcc.org/es/cancer-care/patient-education/how-use-your-incentive-spirometer>
- *Muerte encefálica: El mantenimiento* [Imatge]. (2006). Medicina Integral. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-muerte-encefalica-elmantenimiento-13033376>
- Real Academia Española. (s.d.). *Estructura del epicardio* [Imatge digital]. Enclave de Ciencia. <https://enclavedeciencia.rae.es/epicardio>
- Renal Fellow Network. (2020, 11 setembre). *Basic immunologic principles in transplantation* [Imatge]. <https://www.renalfellow.org/2020/09/11/basic-immunologic-principles-in-transplantation/>
- ScienceDirect. (2023). *Scientific article on cardiovascular research* [Imatge]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177923006996>
- Sketchfab. (s.d.). *Corazón / Heart* [Model 3D]. <https://sketchfab.com/3d-models/corazon-heart-f856dc65ada744e784b7d12ffe911fea>
- Wakim, K. D., & Grewal, B. K. (s.d.). 15.4: *Contracción muscular*. En *Biología Humana (LibreTexts)*. https://espanol.libretexts.org/Biologia/Biología_Humana/Biología_Humana_%28Wakim_y_Grewal%29/15%3A_Sistema_Muscular/15.4%3A_Contracción_muscular

10. ANNEXOS

Annex 1: Tipus de trasplantaments

Podem definir els trasplantaments segons si trasplantem un òrgan o un teixit o segons qui siguin el donant i el receptor.

Es poden realitzar trasplantaments d'òrgans com és el cas del ronyó, fetge, pulmons, pàncrees, còrnia, cor, os i tub digestiu. Igualitàriament, es poden portar a cau amb els teixits de medul·la òssia o cèl·lules endocrines. Mentre que els primers requereixen intervencions quirúrgiques complexes, el procediment dels teixits és més senzill, s'injecten les cèl·lules suspeses i es deixa que aquestes s'implantin en els seus llocs de destinació.

❖ Segons la forma d'implantació:

- Autotrasplantament: el donant en qüestió i el receptor són el mateix individu. Llavors no existeix cap problema amb la incompatibilitat⁴⁰, perquè l'empelt⁴¹ i el receptor són genèticament idèntics.
- Isotrasplantament: el donant i el receptor són individus diferents però genèticament idèntics, com a bessons univitel·lins. Quasi no hi ha risc de rebuig.
- Al·lotrasplantament: el donant i el receptor són genèticament diferents i de la mateixa espècie. Aquest és el tipus de trasplantament més comú de cèl·lules, teixits i òrgans entre humans. Per a evitar el rebuig generalment cal tenir en compte la immunocompatibilitat entre el donant i receptor.
- Xenotrasplantament: el donant i el receptor són individus de diferents espècies. (*Tipos De Trasplante 3.2, s.d.*)

⁴⁰ Incompatibilitat: l'afinitat que té un receptor amb l'òrgan del donant, ve determinat per un seguit d'anàlisis que permeten controlar les interaccions immunitàries perjudicials entre la sang d'ambdós individus.

⁴¹ Empelt: intervenció quirúrgica que es basa a implantar un òrgan o un teixit en una lesió o un defecte estructural perquè s'estableixi una unió biològicament.

Annex 2: Receptor

Els trasplantaments cardíacs (TC) són dirigits a aquelles persones amb uns òrgans o teixits que presenten una alteració greu i irreversible de la seva funció, que ja no és reparable mitjançant medicaments ni cap mena de tractament quirúrgic habitual, és a dir, com a últim mitjà per poder salvar la vida del pacient. Per tant, el metge o metgessa sol·licita a un equip especialitzat en trasplantaments que la persona emmalaltida entri en la llista d'espera. Posteriorment, es realitzen un conjunt de proves que certifiquen si s'està sota els paràmetres per rebre un trasplantament, on es consideren aspectes com: el grau de mortalitat esperat a causa de la insuficiència cardíaca, els paràmetres poden agreujar l'anterior aspecte, les contradiccions relatives (aquestes es dirigeixen a la cautela necessària en aplicar dos procediments junts o els fàrmacs requerits) i l'absoluta (l'esdeveniment pot ocasionar una situació excessivament mortal). Tot i això, la incorporació final a aquesta llista depèn de l'equip de trasplantaments que analitza cada cas en qüestió com s'ha mencionat anteriorment. En el cas dels trasplantaments cardíacs no existeix una fórmula que determini la gravetat dels integrants de la llista d'espera. L'equip mèdic es basa en variables com el grup sanguini o la grandària de l'òrgan. Gràcies a això es valoren un seguit de factors que permet que es prioritzin uns casos a uns altres. Aquest ordre es va actualitzant contínuament i, per tant, els pacients que empitjoren el seu estat de salut es posicionen més endavant. En el moment en què un òrgan queda disponible per poder ser trasplantat s'adjudica la donació seguint els principis jurídics de beneficència i no-discriminació (esmentada a la Llei 30/1979 continguda al butlletí de l'estat). Existeixen els clínics i els territorials a Espanya regit pel Ministeri de Sanitat a 2023 els metges/metgesses es basen en diferents criteris. Però cal destacar que la norma general serà oferir un donant adult per a un receptor adult i un donant infantil per a un receptor infantil.

Annex 3: Donants

Un donant és una persona que decideix que en vida o quan mori els seus òrgans serveixin per millorar o salvar vides alienes cedint els seus òrgans o teixits.

Però, tothom pot ser donant?

La resposta a aquesta qüestió és afirmativa! Qualsevol persona pot ser donant d'òrgans, independentment de la seva edat. El seu estat de salut en el moment de la defunció determinarà quins òrgans i teixits poden ser donats i quins no, segons l'avaluació que realitzi l'equip mèdic.

A Espanya la presa d'aquesta decisió està regulada per la mateixa Llei que hem esmentat anteriorment a l'apartat 2.3.1 (Llei 30/1979) i que aprofundirem al punt 8 del treball. El tràmit que cal dur a terme per convertir-te en donant d'òrgans a Espanya és el següent: Primer, hauràs de sol·licitar el carnet de donant d'òrgans. Això et

permetrà manifestar el teu consentiment exprés, en cas de defunció, per a oferir els teus òrgans a qui els necessiti. En la imatge podem veure les dades que calen emplenar per fer-te donant de cor, també facilitem l'enllaç en cas que algú vulgui ser-ho:

https://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/la_donacio/fer_se_donant/AF_carnet_donant_tz_editable.pdf .

Figura 53. Carnet de donant a Catalunya. Font: Generalitat de Catalunya.

Però, és important emfasitzar que per a donar òrgans a Espanya, aquest document manca de validesa jurídica. Per aquest motiu, és imprescindible que puguis compartir amb els teus familiars la teva decisió. Seran ells els que hauran de traslladar la teva decisió als metges i és el que finalment tindrà més rellevància quan es doni la situació. Us encoratgem a ajudar als altres amb aquest gest, una persona pot salvar fins a vuit vides fent-se donant.

Annex 4: Preservació de l'òrgan i transport

La preservació del cor del donant és crucial per a l'èxit del trasplantament cardíac, pel fet que, a diferència d'altres òrgans com el fetge, el ronyó o el pàncrees, el temps d'isquèmia per al cor es limita a 4-6 hores i els temps d'isquèmia més llargs afecten negativament els resultats de supervivència. La hipotèrmia alenteix la taxa metabòlica i la mort cel·lular en disminuir la degradació enzimàtica⁴², necessària per a la viabilitat cel·lular. Llavors, s'utilitza el mètode aplicant un sistema de transport del cor del donant a temperatura controlada. Per a evitar temperatures de refredament desiguals i el contacte directe amb el gel, va desenvolupar el nou sistema de transport cardíac SherpaPak de Paragonix (Paragonix Technologies), dissenyat per a mantenir la temperatura dels òrgans entre 4 i 8 graus Celsius amb bosses de gel especials i un sensor de temperatura. Els estudis van demostrar que l'emmagatzematge d'òrgans dins d'aquest interval de temperatura evita no sols les lesions per congelació i la desnaturalització de les proteïnes, sinó que també

⁴² Degradació enzimàtica: descontaminació a través de l'ús d'enzims produïts en quantitats industrials que s'encarreguen de degradar els components tòxics.

disminueix la taxa metabòlica i prevé les lesions per reperfusió tissular. A la fotografia següent podem observar el mecanisme intern d'aquesta eina.



Figura 54. *Mecanisme intern (A) i extern (B) de la màquina SherpaPak.* Font: Science Direct.

Tot i això, no sempre es pot comptar amb aquesta facilitat i s'opta pel dispositiu anomenat 'Organ Care System' (figura 54). Aquest és un dispositiu portàtil amb un monitor de visualització sense fil. Consta d'una bomba pulsativa connectada a un bescanviador de gasos i un escalfador que perfon la sang, solucions nutritives i suplementes a l'òrgan dins del mòdul de perfusió.



Figura 55. *Organ care system sense fil.* Font: Cardiomed.

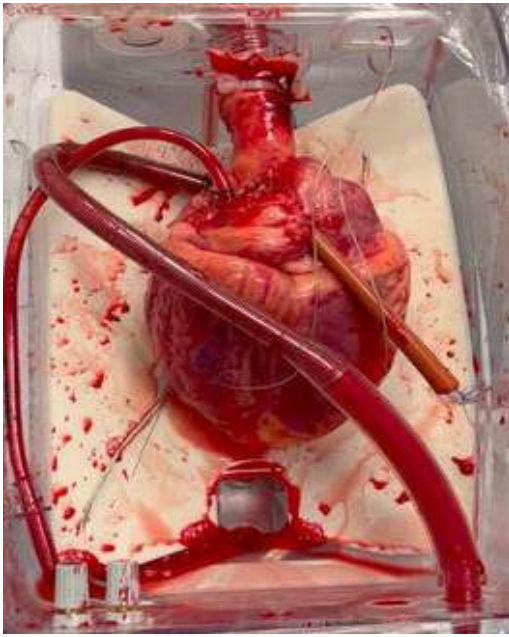


Figura 56. Visualització del cor mitjançant la màquina sense fil. Font: Cardiomed.

Annex 6: Immunosupressió

Abans de realitzar un empelt cal tenir molt present un factor, el sistema immunitari del receptor. La immunologia dels trasplantaments gira entorn del reconeixement i la resposta de l'hoste davant el teixit estrany (del donant). Si no s'utilitzen tractaments per anul·lar o debilitar el sistema immune el cos gairebé sempre llançarà una resposta immunitària i destruirà el teixit estrany, en aquest cas el cor donat.

Després del trasplantament, els antígens⁴³ del complex major d'histocompatibilitat (CMH ⁴⁴) (denominats antígens leucocitaris humans, o HLA, en humans) del teixit donant es presenten a les cèl·lules T del receptor, la qual cosa provoca la seva activació.

L'activació del sistema immunitari receptor pot provocar danys en l'òrgan trasplantat, tant a través de mecanismes mediat per anticossos (mitjançant cèl·lules B, ⁴⁵

⁴³ Antigen: estructures moleculars que es troben en la superfície dels virus i les quals reconegudes pel sistema immunitari. Són capaços de desencadenar un tipus de resposta immunitària coneguda com a producció d'anticossos.

⁴⁴ Complex major d'histocompatibilitat (CMH): Els antígens d'aquest sistema són els encarregats d'identificar les cèl·lules de l'organisme i diferenciar-les de les estranyes, funcionant com una espècie de document d'identitat de cada cèl·lula.

⁴⁵ Cèl·lules B: Participen en l'activació de les cèl·lules T mitjançant la presentació d'antígens, i la producció de citocines (proteïnes que afecten el creixement i activitat d'altres cèl·lules), afecten les defenses antimicrobianes i a la inflamació dels teixits; i, actuen com a cèl·lules reguladores que modulen les respostes cel·lulars i humorals.

activades per cèl·lules T CD4⁺⁴⁶, que produeixen anticossos específics del donant) com a través de mecanismes mediatos per cèl·lules (mitjançant cèl·lules T citotòxiques⁴⁷, cèl·lules assassines naturals, macròfags i neutròfils)⁴⁸.

Per consegüent, la immunosupressió posttrasplantament té l'objectiu de modificar aquestes respostes per a reduir el mal que el sistema immunitari del receptor produeix en l'òrgan trasplantat.

En el següent esquema podrem veure la relació que té el sistema immunitari amb un òrgan trasplantat, en aquest cas de ronyó.

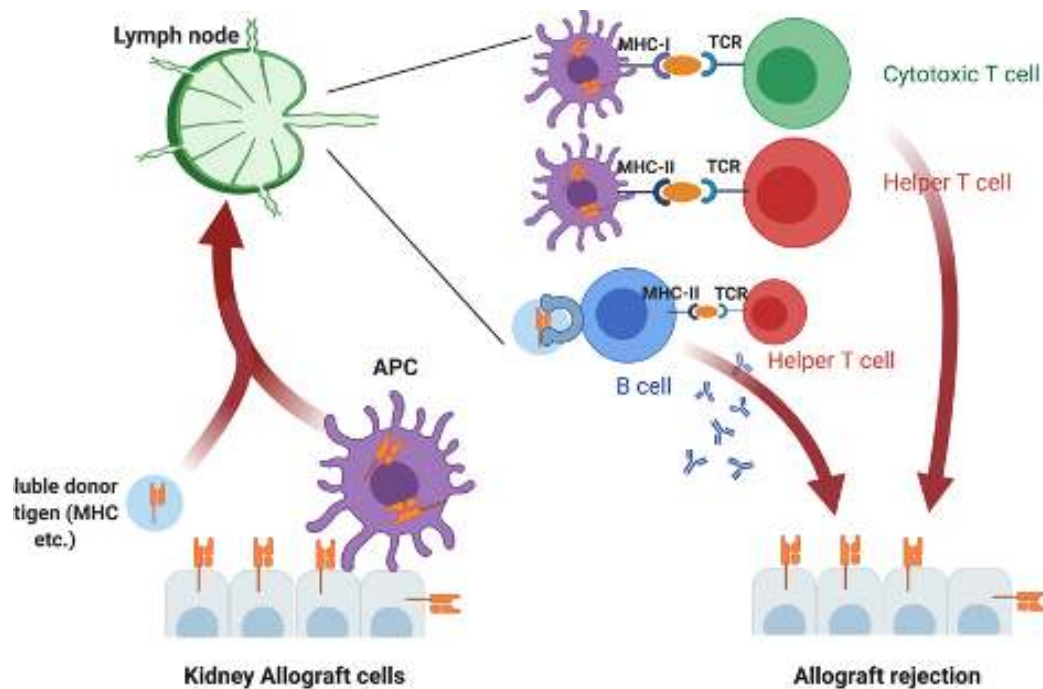


Figura 57. Interacció del sistema immunitari amb un òrgan trasplantat. Font: Renal Fellow Network.

Per tant, tal com acabem d'esmentar és primordial tenir coneixements sòlids respecte a les estratègies actuals d'immunosupressió en el trasplantament de cor, aquestes segueixen els principis generals següents:

- ❖ Com funcionen els nivells d'immunosupressió?

Les reaccions immunitàries que condueixen al rebuig de l'empelt són més altes immediatament després de la implantació d'aquest i disminueixen gradualment. Per tant, la majoria dels règims utilitzen els nivells més alts d'immunosupressió immediatament després de la cirurgia i els redueixen durant

⁴⁶ Cèl·lules T CD4⁺ (o cèl·lula T auxiliar): ajuden a combatre infeccions fent que el sistema immunitari destrueixi virus, bacteris i altres gèrmens que poden emmalaltir-ho.

⁴⁷ Citotòxic: substància que elimina cèl·lules.

⁴⁸ Macròfags i neutròfils: Tipus de glòbul blanc que envolta els microorganismes i els destrueix (fagocita), extreu les cèl·lules mortes i estimula l'acció d'altres cèl·lules del sistema immunitari.

el primer any, establint-se finalment en els nivells més baixos de manteniment que prevenen el rebuig de l'empelt i minimitzen la toxicitat dels medicaments.

- ❖ L'ús de múltiples medicaments.
Sempre que sigui possible, es prefereixen dosis baixes d'aquests, sense toxicitats afegides sobre l'ús de dosis més altes de menys medicaments.
- ❖ Equilibri en la Immunosupressió: Una immunosupressió excessiva és indesitjable perquè condueix a efectes adversos, com la susceptibilitat a infeccions.

Tractament d'inducció

Els règims immunosupressors es classifiquen com a teràpia d'inducció, manteniment i tractament de rebuig. Els règims d'inducció proporcionen una immunosupressió intensa postoperatòria primerenca, mentre que els règims de manteniment, dels quals parlarem al següent punt, s'utilitzen al llarg de la vida del pacient per a prevenir el rebuig.

La teràpia d'inducció s'utilitza en aproximadament el 50% dels pacients que es sotmeten a un trasplantament de cor. La indicació més comuna per a la teràpia d'inducció és la sensibilització a anticossos, a causa del risc de rebuig hiperagut, que explicarem pròximament, en el període de posttrasplantament immediat. Altres indicacions inclouen trasplantament multiorgànic⁴⁹ i una estratègia de preservació renal per a permetre el retard en l'inici de la teràpia amb inhibidors de calcineurina (CNI)⁵⁰.

Recentment, s'ha suggerit que els fàrmacs immunosupressors que impedeixen el rebuig agut també poden evitar la inducció de tolerància al trasplantament. A la figura 58 s'aprecien els diferents règims immunosupressors seguits en l'actualitat pels pacients de la Clínica Universitària del sistema sanitari de Navarra.

⁴⁹ Trasplantament multiorgànic: els cirurgians operen en funció del temps d'isquèmia" permès, és a dir, el temps que cada òrgan pot tolerar estar fora del cos.

⁵⁰ Inhibidors de calcineurina (CNI): fàrmac que actua contra la calcineurina (enzim: produeix un canvi químic específic) impedit que el sistema immunitari ataqüi a l'òrgan trasplantat.

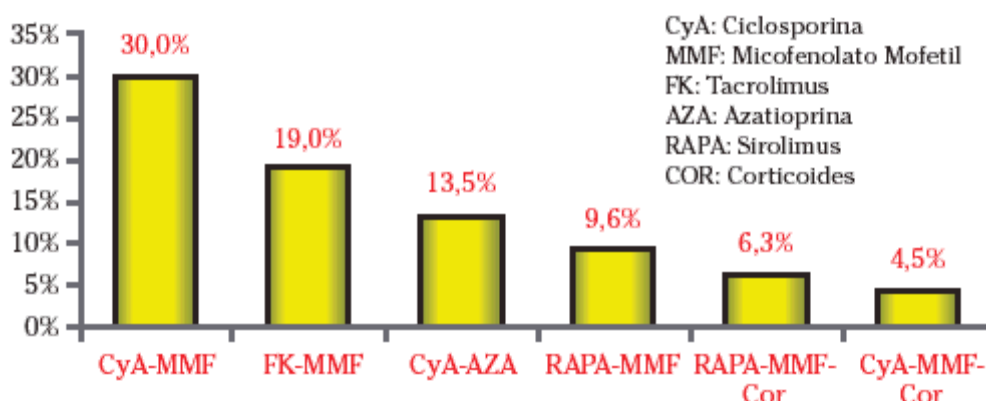


Figura 58. Tractament actual dels pacients que han rebut trasplantament cardíac a la Clínica Universitaria. Font: Scielo

Annex 5: Intraoperatori quirúrgic

L'intraoperatori quirúrgic comprèn el període previ a la intervenció. El pacient ha de preparar-se físicament i psicològicament per a la intervenció quirúrgica que es durà a terme, en aquest cas el trasplantament cardíac. (*Anestesia [Anestesia, Reanimación Y Medicina Del Dolor]*, 2023)

El professional infermer, en col·laboració amb el TCAE ⁵¹, s'encarrega de la instrucció del pacient. Per tant, les cures en aquest període són els següents:

- Informar el pacient i familiars sobre dubtes que els sorgeixin entorn de la intervenció quirúrgica.
- Assegurar una bona preparació de l'organisme: nutrició, eliminació, oxigenació i higiene.
- Educació sanitària: mobilitzacions, exercicis respiratoris, cures prequirúrgiques...
- Higiene del pacient: es realitza en les dues hores prèvies a la cirurgia en la unitat d'hospitalització. També s'efectua una aseptització de l'àrea on es realitzarà la intervenció en aquest cas al pit. Existeixen protocols que depenen de l'hospital i de la unitat en la qual el pacient està ingressat. Com a norma general, la preparació cutània (inclou higiene de la pell i retirada del borboll (pèl superficial) es duu a terme en la unitat d'hospitalització i l'asèpsia ⁵² té lloc en quiròfan. És aconsellable no rasurar ni depilar amb excessiva antelació, ja que es produeixen erosions que afavoreixen la multiplicació dels gèrmens contaminants. Si cal rasurar, ha de realitzar-se en els moments previs a l'acte

⁵¹ TCAE: Sigles per denominar a un tècnic en cures auxiliars d'infermeria.

⁵² Asèpsia: absència de microorganismes que poden causar malaltia.

quirúrgic. Existeixen diversos antisèptics per a la preparació de la pell, però els més utilitzats són la clorhexidina i els iodurs, tots dos són agents antibacterians. L'objectiu de preparar la pell del pacient és l'eliminació de la brutícia i matèria orgànica.

- Canalització d'una via venosa: per a l'administració de sèrums i mediació necessària (antibiòtics, relaxants, etc.). S'encarrega la infermera en la planta abans de la intervenció.
- Els pacients que esperen un trasplantament de cor a diferència d'altres operacions si poden tenir l'estómac ple, per la qual cosa se'ls administren antiàcids prequirúrgics i s'evita l'ús de sedants que puguin potenciar els efectes dels anestèsics. L'anestèsia ha de realitzar-se amb cura per a evitar complicacions hemodinàmiques greus.

Durant la cirurgia, s'utilitza monitoratge multiparamètric, és a dir dispositius que s'encarreguen de controlar les constants vitals del pacient. Inclouent electrocardiogrames ⁵³ (ECG), pulsioximetria⁵⁴, i pressió arterial. També es col·loquen línies venoses i arterials perifèriques, i catèters ⁵⁵ (figura 59) per a monitoratge de pressió venosa central i pressió en l'artèria pulmonar.

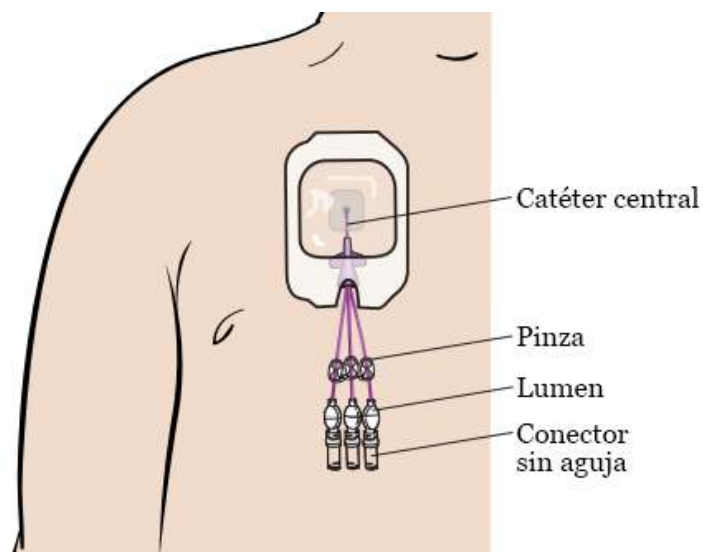


Figura 59. Imatge de l'aplicació d'un catèter venós central (CVC). Font: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

⁵³ Electrocardiograma (ECG): tipus d'enregistrament que emmagatzema l'activitat elèctrica del cor.

⁵⁴ Pulsioximetria: és una prova en la qual s'usa un dispositiu petit similar a un fermall, anomenat oxímetre de pols, el que mesura els nivells d'oxigen en la sang.

⁵⁵ Catèter: Dispositiu que s'utilitza para extreure sang i administrar tractaments, com líquids intravenosos, medicaments o transfusions de sang.

Annex 6: El rebuig de l'empelt

El rebuig al trasplantament és un procés en el qual el sistema immunitari d'un receptor de trasplantament ataca l'òrgan o teixit trasplantat.

➤ Causes

El sistema immunitari del teu cos normalment et protegeix de substàncies que poden ser nocives, com ara gèrmens, verins i, de vegades, cèl·lules canceroses.

Aquestes substàncies nocives tenen proteïnes anomenades antígens que recobreixen les seves superfícies. Tan aviat com aquests antígens entren al cos, el sistema immunitari reconeix que no són del cos del receptor i que són "estrany", i els ataca, tal com hem parlat al punt anterior.

Quan una persona rep un òrgan d'una altra persona durant la cirurgia de trasplantament, el sistema immunitari d'aquesta persona pot reconèixer que és estrany. Això es deu al fet que el sistema immunitari de la persona detecta que els antígens de les cèl·lules de l'òrgan són diferents dels seus. Els òrgans no emparellats, o els òrgans que no estan prou a prop, poden desencadenar una reacció de transfusió sanguínia o rebuig al trasplantament.

Per ajudar a prevenir aquesta reacció, els metges emparellen tant amb el donant d'òrgans com amb la persona que està rebent l'òrgan segons els criteris mèdics que hem esmentat a l'apartat 2.3.1 sota el títol: criteris d'adjudicació. Com més s'assemblin els antígens entre el donant i el receptor, menys probabilitats de rebutjar l'òrgan. Malgrat això, el matx no sol ser perfecte. No hi ha dues persones, excepte bessons idèntics, que tinguin antígens de teixit idèntics, per aquest motiu precisament, es poden generar rebutjos, els quals es poden classificar en els següents tres grups en funció del període on es genera: hiperagut, agut (RA) i crònic

Rebuig hiperagut

El rebuig hiperagut succeeix uns pocs minuts després del trasplantament quan s'ha restablert el flux sanguini i el cos detecta que els antígens són completament incompatibles. En aquests casos el teixit s'ha de retirar de seguida perquè el receptor no mori, convertint-lo en el més perillós dels tres possibles rebutjos. Aquest tipus de rebuig s'observa quan a un receptor se li dona el tipus de sang equivocada o bé també provocat contra antígens endotelials⁵⁶.

EL GRUPO SANGÜÍNEO				
Clasificación de la sangre según las características que están presentes en la superficie de los globulos rojos.				
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO AB	GRUPO O
ERITROCITO				
ANTÍGENO	A	B	AB	NINGUNO
ANTICUERPO	Anti B	Anti A	NINGUNO	Anti A Anti B

Figura 60. Taula de la compatibilitat del sistemes ABO. Font: MedlinePlus

⁵⁶ Cèl·lula endotelial: Tipus principal de cèl·lula que es troba en el revestiment intern dels vasos sanguinis, els vasos limfàtics i el cor.

Ja que, el seu sistema HLA és el que s'encarrega de produir antígens per distingir substàncies estranyes, en cas d'introduir un grup sanguini del donant que és incompatible sanguiniament (ABO).

Per exemple, si tenim un pacient tipus A+, a la superfície dels seus glòbuls vermells també coneguts com a hematies trobarem antígens que determinin el seu grup sanguini, per tant, seran antígens A (situant-nos a la primera columna de la taula). Partint d'aquest punt la persona només podria rebre sang de A, A-, O+, O, però no podria del grup B perquè al seu plasma⁵⁷ sanguini tindria anticossos anti-B. També cal tenir en compte el sistema Rh, la presència o no d'aquesta proteïna és la que ens indicaria si és positiu (hi ha) o negatiu (no hi ha).

Rebuig agut (RA)

El rebuig agut pot presentar-se en qualsevol moment des de la primera setmana després del trasplantament fins tres mesos després. Tots els receptors tenen algun grau de rebuig agut, per tant, sent el més freqüent als trasplantaments. (*Rechazo Al Trasplante*, n.d.)

Aquest es singularitza per la presència d'infiltrats de limfòcits polinuclears,⁵⁸ edema dels miòcits⁵⁹ i necrosi⁶⁰ dels miòcits, és a dir, del teixit muscular. Quan la lesió es fa més greu, es poden observar eosinofília⁶¹ (figura 61), vasculitis⁶² i hemorràgia al lloc de la lesió.

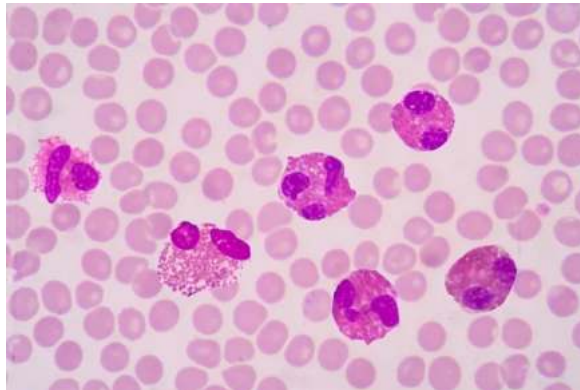


Figura 61. Eosinòfils observats al microscopi. Font: Grupo Rede d'or

⁵⁷ Plasma: component líquid de la sang en què estan suspesos els glòbuls vermells, els leucòcits i les plaquetes.

⁵⁸ Limfòcits polinuclears: Tipus de cèl·lula immunitària que té grànuls (partícules petites) amb enzims que s'alliberen durant les infeccions, les reaccions al·lèrgiques i l'asma.

⁵⁹ Edema dels miòcits: també conegut com a miositis, és la inflamació dels músculs utilitzats per moure el cos.

⁶⁰ Necrosi: mort del teixit corporal.

⁶¹ Eosinofília: agrupació excessiva d'eosinòfils (tipus de glòbuls blancs) al cos.

⁶² Vasculitis: error del sistema immunitari, on s'ataquen als mateixos vasos sanguinis.

La major part d'aquest tipus de rebuig és clínicament asimptomàtic i es diagnostica mitjançant una biòpsia miocàrdica, de la qual parlarem més endavant a l'apartat de revisió del protocol de revisió del trasplantament cardíac.

La intensitat d'aquest tipus de rebuig pot variar des de lleu fins a severa, en les figures 62 i 63 podem veure els criteris dels graus de RA l'any 1990 i 2004.

Criterios ISHLT año 1990	
Grado	Alteración (anatomopatológica)
0	Sin rechazo. Miocardio sin lesiones
1A	Rechazo leve focal. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitos, en una o más piezas
1B	Rechazo leve multifocal. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitólisis, en una o más piezas
2	Rechazo moderado focal. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos.
3A	Rechazo moderado multifocal. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados
3B	Rechazo moderado-grave. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber polimorfonucleares, neutrófilos, eosinófilos y hemorragia
4	Rechazo grave. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos

Sistema De Gradación Del Rechazo Celular Agudo ISHLT-2004

Grado	Hallazgos histopatológicos
0R, ninguno	Ninguno
1R, leve	Infiltrado intersticial y/o perivascular con un máximo de 1 foco de daño miocítico
2R, moderado	Dos o más focos de infiltrados asociados a daño miocítico
3R, severo	Infiltración difusa con daño miocítico multifocal ± edema ± hemorragia ± vasculitis

de Stewart et al., ISHLT

Figures 62 i 63. Graus de rebuig segons en la BEM els anys 1990 i 2004. Font: Societat Internacional de Trasplantament de Cor i Pulmó (l'ISHLT). Font: ISHLT

El rebuig crònic

El rebuig crònic pot succeir durant molts anys. La resposta immunitària constant del cos contra el nou òrgan lentament danya els teixits o òrgan trasplantats, això condueix normalment a la mort o a la necessitat de retrasplantament. Usualment, es dona per un ràpid i progressiu estrenyiment de les artèries coronàries del cor

trasplantat, aquestes són vasos sanguinis que subministren sang, oxigen i nutrients al múscul cardíac.

Annex 7: Post trasplantament cardíac des del punt de vista clínic

Entenem com a posttrasplantament el període iniciat per la finalització de la intervenció quirúrgica i l'alta del receptor.

En començar aquesta etapa el pacient es quedarà a la unitat de cures intensives (UCI) durant uns dies i després es traslladarà a una habitació hospitalària regular. Normalment, les persones que experimenten aquest tipus de trasplantament romanen al centre hospitalari durant una setmana o dues. No obstant això, la quantitat de temps que es passa a l'UCI i a l'hospital varia de persona a persona.

Un cop es dona l'alta, el teu equip de trasplantaments et farà el seguiment. Després, les visites de seguiment són menys freqüents.

Aquest implica el control dels símptomes de rebuig, com ara falta d'alè, febre, fatiga, no orinar tant o augment de pes.

Per determinar si el cos està rebutjant el nou cor, es faran biòpsies cardíques freqüents en els primers mesos després del trasplantament de cor, quan és més probable que es produeixi el rebuig. Aquestes també s'aniran reduint progressivament.

Durant una biòpsia cardíaca, un cardiòleg insereix un tub en una vena al coll o a l'engonal i el dirigeix al cor. Després el cardiòleg ha de retirar la mostra del catèter amb una agulla, segons La Societat Internacional de Trasplantament de Cor i Pulmó (ISHLT) s'hauran d'extreure 3 fragments, que s'examinaran al laboratori (figura 64). Posteriorment, s'haurà de col·locar en una gasa xopada amb una solució salina isotònica, és a dir, una que tingui una concentració similar de partícules dissoltes a la sangüínia. El fragment de biòpsia ha de ser manejat el mínim possible després de la recollida i mai han d'utilitzar-se pinces per a separar la mostra del catèter.

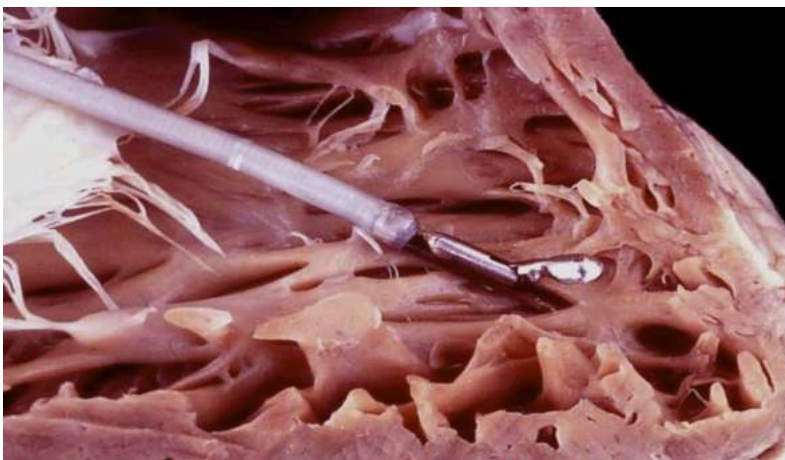


Figura 64. *Extracció de fragments de teixit cardíac.* Font: Society for Cardiovascular Pathology (SCVP).

També caldrà fer algunes modificacions quotidianes, que són les següents:

- Prendre immunosupressors.
Amb el temps, a mesura que disminueix el risc de rebuig, es poden reduir les dosis i el nombre de fàrmacs antirebuig.
- Gestionar medicaments i un pla d'atenció permanent.

El metge pot donar instruccions sobre l'estil de vida que s'hauria de portar. Les recomanacions poden incloure portar crema solar, fer exercici, menjar una dieta saludable i tenir cura de reduir el risc d'infecció. El metge també pot recomanar que no s'utilitzin productes de tabac o drogues recreatives i que es limiti el consum d'alcohol.

Annex 8: Complicacions post trasplantament

Tot i que aquesta operació pot arribar a ser molt beneficiosa també pot portar-ne problemes quirúrgics associats a la intervenció. Sempre s'han de tenir presents els riscos que implica qualsevol operació com els originats per l'anestèsia:

- Reaccions als medicaments
- Problemes respiratoris

A més cal remarcar que tota operació pot desencadenar hemorràgies o infeccions, tant bacterianes com fúngiques. Aquestes poden ser normalment corregides sense necessitat de cirurgia, tot i que en algunes ocasions pot ser necessària una reintervenció.

Malauradament, altres cops es poden desenvolupar malalties cròniques a conseqüència de la inadaptació del trasplantament al nostre cos. Aquestes són situacions que limiten la utilitat a llarg termini d'aquest procediment. Dins d'elles destaca la vasculopatia de l'empelt que constitueix la primera causa de mort a cinc anys del trasplantament. Parlarem de totes aquestes a continuació:

- Vasculopatia post trasplantament

S'estima que al voltant de 50% dels pacients desenvolupa lesions coronàries significatives a cinc anys de la cirurgia segons la (SciELO) scientific electronic library online, és a dir, desenvolupa una vasculopatia . Aquesta, es comporta com una malaltia arterial coronària, en altres paraules, produeix un estrenyiment o obstrucció d'aquestes artèries. Això ho podem observar a l'arteriografia següent:

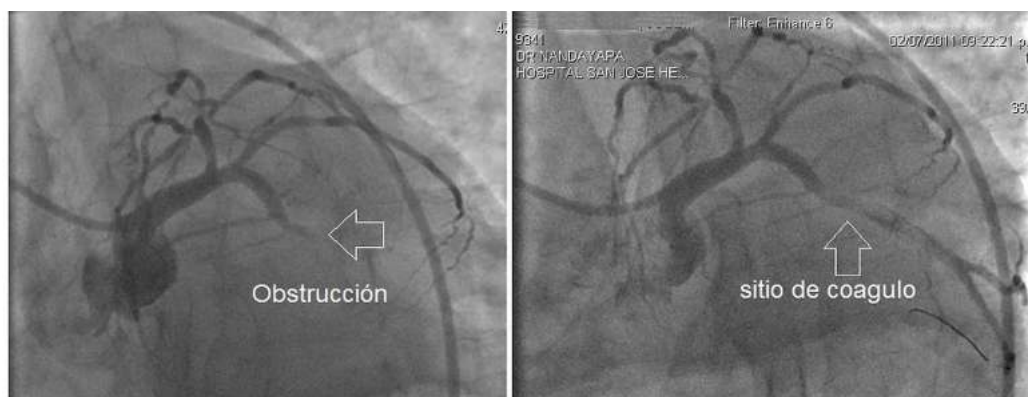


Figura 65. Angiografia d'artèries coronàries que pateixen obstrucció i coàguls. Font: Cardio Intervención.

➤ Diabetis mellitus de novo

A pesar que un important nombre de pacients trasplantats són diabètics abans del procediment, el desenvolupament de diabetis de novo és una condició que ha estat reportada en nombroses publicacions després d'un trasplantament. S'ha postulat que l'ocupació crònica d'esteroides així com els efectes metabòlics de diürètics ⁶³ utilitzats com a maneig de la retenció hidrosalina.

➤ Neoplàsia

Massa anormal de teixit que apareix quan les cèl·lules es multipliquen més del que cal o no es moren quan deuen. Les neoplàsies poden ser benignes (no canceroses) o malignes (canceroses). Les masses benignes a vegades creixen molt, però no envaeixen els teixits pròxims ni altres parts del cos. Les masses malignes solen disseminar-se o envair els teixits pròxims, i també és possible que es disseminin a altres parts del cos a través de la sang i el sistema limfàtic.

Annex 9: Història dels trasplantaments cardíacs

El primer trasplantament cardíac

L'origen del primer trasplantament cardíac al món va ser el 3 de desembre de 1967, i va estar portat a cap pel reconegut cirurgià Christiaan Neethling Barnard, el qual va passar a la història precisament per ser el primer metge a realitzar amb èxit un trasplantament cardíac. Aquest innovador esdeveniment va ocórrer a l'Hospital Grote Schurr de Ciutat del Cap (Sud-àfrica). La donant va ser Dénise Darvall, una jove oficinista de 25 anys que malauradament va morir després de ser atropellada, aquesta va patir mort encefàlica, però el seu cor estava completament intacte. El receptor va ser Louis Washkansky, un comerciant de 56 anys desnonat per un irreversible problema cardíac i una diabetis aguda. Aquesta última malaltia fa que tinguis nivells baixos d'insulina en sang (hormona necessària perquè el cos aprofiti el sucre energèticament.) L'operació va durar prop de cinc hores i, després de 52

⁶³ Diürètic: substància que genera l'expulsió d'aigua i sodi del cos a través de l'orina.

minuts de sutures cardíaques, 20 cirurgians i un xoc elèctric, el cor del donant va començar a bategar en el tòrax del receptor.

Quan el pacient es va despertar va assegurar sentir-se molt millor, tots els diaris del món van disseminar aquesta notícia (figura 66).

No obstant això, el receptor va acabar morint 18 dies després a conseqüència d'una pneumònia⁶⁴. Tanmateix, això no implica que la intervenció no representi tota una fita en el camp de la medicina.



Figura 66. Portada diari Time. Font: BBC

Els primers trasplantaments cardíacs a Espanya

En els anys posteriors a l'anterior fet pioner que hem esmentat, durant la dècada dels setanta, en diferents països europeus es van intentar reproduir-ho, però amb pèssims resultats. L'any 1968 Cristóbal Martínez Bordiú va tractar de realitzar a l'hospital 'La Paz' el primer trasplantament cardíac al nostre país, sense èxit. El pacient a penes va sobreviure unes hores.

La millora del coneixement del procés de rebuig i la introducció de la Ciclosporina, primer fàrmac realment eficaç contra aquest, van aconseguir millorar els resultats. El maig de 1984, Josep Maria Caralps i Josep Oriol Bonín, van dur a terme a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a Barcelona el primer trasplantament cardíac amb èxit a Espanya. El pacient va sobreviure nou mesos.

⁶⁴ Pneumònia: Trastorn inflamatori infecció que afecta al pulmó.

Des de 1984, originant el primer trasplantament cardíac al nostre país, fins a la data, més de 8.000 persones s'han beneficiat d'aquesta mena de terapèutica. D'ells, 427 eren nens.

Segons les dades de la ONT,⁶⁵ el trasplantament cardíac va aconseguir el seu màxim històric l'any 2000, amb un total de 353 intervencions.

El nombre de trasplantaments en l'actualitat està estabilitzat en 250-300 procediments anuals. En 2016 es van realitzar 281 trasplantaments cardíacs, 20 d'ells pediàtrics.

Annex 10: Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT)

L'OCATT és una organització encarregada de planificar, ordenar i coordinar les activitats relacionades amb el trasplantament i l'intercanvi d'òrgans i teixits per utilitzar-los amb propòsits terapèutics a Catalunya. Aquesta té com a finalitat aconseguir incrementar el nombre de trasplantaments per a donar resposta a l'augment de la demanda. Aquest va sorgir per la necessitat de racionalitzar i rendibilitzar els recursos existents, van demostrar la conveniència de crear primer el model de trasplantament català (1984) i posteriorment recollir-lo amb el nom d'OCATT.

Funcionalment, en l'àmbit extern, l'organització compta amb la col·laboració de professionals implicats en el procés de donació i trasplantament (a través de consells assessors), mentre que en l'àmbit intern, l'organització disposa de personal propi format per direcció, equips tècnics, donació, Unitat d'administració i Unitat de Coordinació d'Intercanvi d'Òrgans (UCIO). Aquests són responsables de portar a cau una sèrie de fases i conviccions (figura 67).

S'ha tingut la sort de poder realitzar un acte de presentació d'aquest treball amb la cooperació de l'associació i altres estudiants que investiguen el mateix àmbit. Tal com s'esmenta a la pàgina web de l'OCATT aquest permetrà compartir i valorar les fites trobades en relació amb els trasplantaments. A la seva pàgina web s'exposa explícitament:

<https://trasplantaments.gencat.cat/ca/detall/agenda/Acte-TR-DTx-2024>

⁶⁵ ONT: també conegut com a 'Organizació Nacional de Trasplants' és un organisme públic que gestiona els trasplantaments a Espanya.

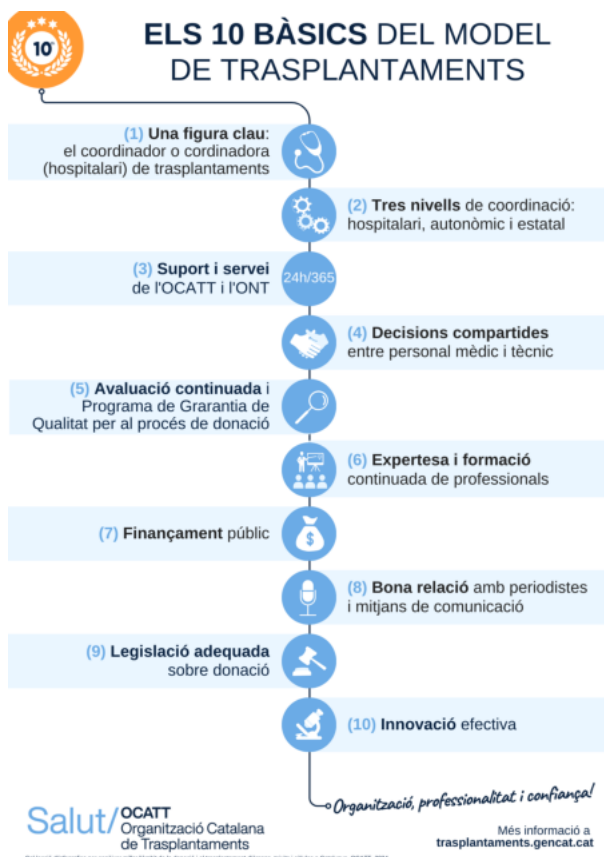


Figura 67. Els 10 factors bàsics que segueix l'OCATT al procés de trasplantaments. Font: OCATT.

Annex 11: Vasos del sistema

❖ Artèries coronàries

Les artèries coronàries són responsables de transportar sang oxigenada i rica en nutrients des del ventricle esquerre fins al miocardi, mentre que les venes cardíques recullen deixalles: sang no oxigenada del miocardi cap a l'atri dret. Aquestes neixen de l'arrel de l'aorta ascendent. Les divisions principals de les artèries coronàries solen viatjar just per sota de l'epicardi del cor. No obstant això, les seves branques poden incrustar-se profundament en el miocardi a mesura que passen a través dels solcs cardíacs⁶⁶. A la figura podem veure una imatge de totes les parts de les quals consta la vasculatura cardíaca.

⁶⁶ Solc cardíac: depressió estreta i llarga que es troba a la superfície d'un òrgan o teixit cardíac.

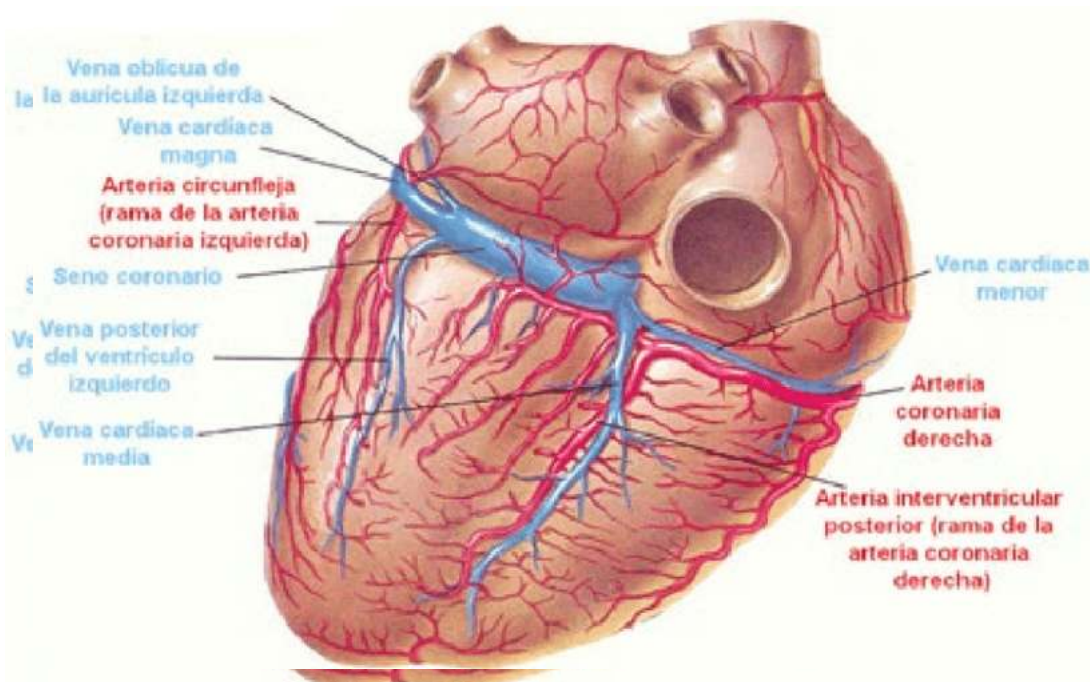


Figura 68. Sistema vascular cardíac. Font: ResearchGate.

Annex 12: Video procés de contracció muscular.

El procés de contracció muscular s'explica de manera clara i visual al següent vídeo publicat per Byte Size Med (2022) amb el següent enllaç: <https://www.youtube.com/watch?v=nakAzLbxyNY>

Annex 13: Reparació de teixits mitjançant intestí prim de porc

L'àmbit mèdic la bioenginyeria ha donat grans resultats en procediments quirúrgics. Per il·lustrar aquest punt, una recerca duta a terme pel científic Stephen F. Badyak al Purdue's Department of Biomedical Engineering localitzat a West Lafayette ha aconseguit la creació d'un biomaterial derivat de l'intestí prim d'un porc, aquest té diverses funcions com curar ferides profundes, tractar la incontinença (estirant la bufeta a la posició adequada), reparar òrgans interns, úlcers⁶⁷ i hernies⁶⁸. A més, s'ha aplicat a l'àmbit veterinari per prevenir amputacions, pel fet que té la capacitat de curar ferides que prèviament es catalogaven com a no tractables i també en ferides oculars que causen ceguera si no es tracta. Resumidament, l'intestí porcí, en concret el material SIS (small intestine submucosa) ensenya al cos a com reconstruir els teixits danyats un cop implantat (superficialment o internament suturat). Això és

⁶⁷ Úlcera: nafra o mucosa a la pell que està complementada amb la desintegració del teixit on es troba.

⁶⁸ Hàrnia: tumor provocat per la sortida total o parcial d'una víscera o d'una altra formació anatòmica per una obertura anormal de la paret que l'envolta.

degut al fet que ajuda a la proliferació de nous vasos sanguinis, summant importants pel procés de cicatrització (figura 69).

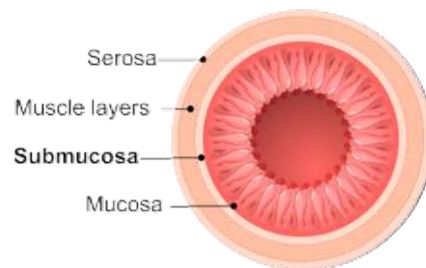


Figura 69. Biomaterial SIS. Font: Cook biotech Inc.

Amb el pas del temps el cos reemplaça el material SIS pel seu propi, creant una suspensió natural. Els científics segueixen estudiant exactament quin és el component essencial que ha permès aquesta reacció al cos sense demostrar rebuig.

Annex 14: Vídeo de perfusió de microesferes a través dels nervis foliars d'espinaç

Enllaç:

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0142961217300856-mmc3.mp4>

Annex 15: Aspectes a millorar del protocol

Tot seguit s'esmenten explícitament i es fa una proposta de millora adient a cada problemàtica:

1. Deixar les fulles submergides durant cinc minuts en oxàlic va ser un error, ja que les cremava (figura 70). Calia fer segon rentat només amb aigua o bé fer una substitució per etanol o metanol. Es va optar per la segona opció, tanmateix, implicar més tardança era menys perillós per conservar la planta amb una total integritat.
2. Les fulles només amb rentats tenien cristalls (Figura 29) --> Les fulles cristal·litzaven en una solució d'àcid oxàlic a causa de la formació de cristalls d'oxalat de calci. Quan l'àcid oxàlic entra en contacte amb els ions de calci presents en les fulles, es formen cristalls que precipiten, creant una aparença cristal·lina en les fulles. Aquest succés és un resultat de la composició de l'àcid oxàlic i la seva interacció amb els components minerals de la paret cel·lular de la planta, és la següent: $\text{Ca}^{2+} + \text{C}_2\text{O}_4^{2-} \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4$ (oxalat de calci). S'havia de fer un últim rentat només amb aigua destil·lada.



Figura 70. Fulles cremades i amb presència de cristalls. Font: Pròpia.

3. Posar-les contra gravetat amb la xeringa i la cànula, feia que la majoria de cops el pecíol quedés mínimament danyat i deixar-les a la nevera, fan evapotranspiració més ràpida i no retenen les mateixes quantitats d'aigua (figura 71).



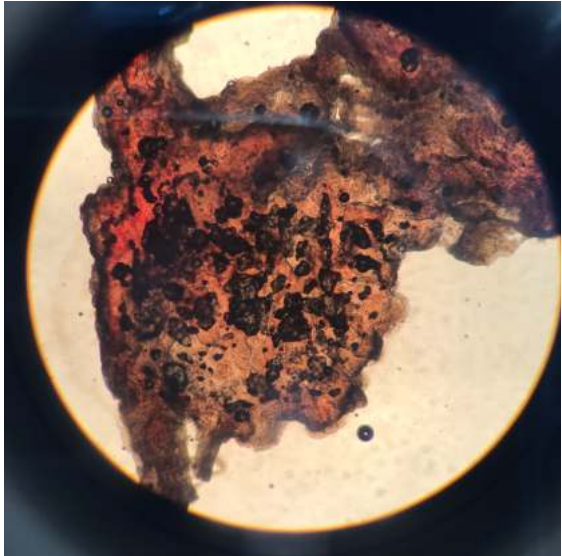
Figura 71. Fulles contra gravetat refrigerant-se. Font: pròpia.

4. No hidratar-les per fora provocava deshidratació: Hem extret el seu mecanisme hidràulic, encara que les plantes perden aigua principalment a través dels estomes durant la transpiració, la cutícula limita la pèrdua d'aigua directa a través de la superfície de la fulla. Com s'havia eliminat aquesta cutícula amb l'oxàlic i el PBS la fulla només rebia aigua pel pecíol en quantitats reduïdes (tenia fugues perquè era un detergent i rellesca tot i tenir parafilm, ja que estava contra gravetat). Aquesta poca quantitat consumida

acabava sortint a l'exterior, pel fet que la cutícula inexistent ja no podia impedir la sortida excessiva d'aigua. Per tant, fent que es perdés la turgència, com a resultat, es deshidrataven. No pot ser plasmòlisi, ja que al nou experiment la dissolució tenia exactament les mateixes concentracions hipertòniques⁶⁹, però podia fer circular i extreure'n aigua com una mena de circuit tancat, no com l'altre que va acabar sent obert.

Annex 16: Parts del cor porcí observades al microscopi

PARTS DEL COR PORCÍ AL MICROSCOPÍ

Part del cor porcí a la qual correspon el teixit	Imatge al microscopi òptic
Figura 72. <i>Possible tromb post mortem.</i> Font: pròpia.	

⁶⁹ Solució hipertònica: aquella que té una pressió osmòtica més gran que la de la solució salina fisiològica.

Figura 73. *Vàlvula sigmoidal.* Font: pròpia.



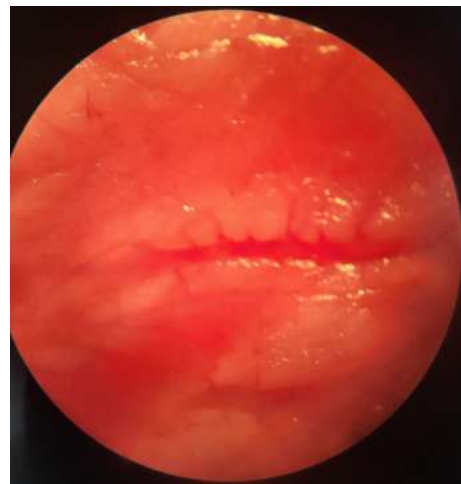
Figures 74 i 75. *Pilars tendinosos.* Font: pròpia.



Figura 76. *Coàgul.* Font: pròpia.



Figura 77. *Artèria coronària.* Font: pròpia.



Annex 17: Protocol seguit a la primera pràctica

Enllaç:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961217300856>