

Amb la col·laboració de:



## **Guió taller IMAB: Es pot reparar un cor trencat?**

**L'evolució en la recerca en la regeneració d'òrgans i teixits**

### **Punts clau:**

- Durant la presentació aneu comprovant que el públic va seguint i resolent dubtes si sorgeixen. Vocalitzeu correctament i projecteu la veu.
- Al llarg de la presentació trobareu preguntes i titulars de notícies, els quals serveixen per anar connectant amb el públic. D'aquesta manera es va creant un clima de confiança pel debat posterior.
- Trobareu marcat en color lila les idees clau que s'han de mencionar pel correcte seguiment i donar peu al debat.

### **Contingut:**

#### [Diapo 1](#)

Benvingudes i benvinguts, som investigadors del Institut de Bioenginyeria de Catalunya. Suposem que el títol del taller us deu haver cridat l'atenció... És cert que podem arreglar un cor trencat?

Aquesta, juntament amb altres preguntes, les anirem resolent al llarg de la sessió d'avui. És cert que amb el títol preteníem cridar la vostra atenció, però del que volem parlar avui amb vosaltres és dels últims avenços de la ciència en la regeneració d'òrgans i teixits. Així que no només parlarem del cor, veurem altres òrgans, com per exemple l'intestí i respondrem aquesta gran pregunta.

L'activitat es divideix en dues parts. Aquesta primera, us farem una petita xerrada per explicar-vos breument en què consisteix això de la Regeneració d'òrgans i teixits i que pugueu veure en què treballem actualment alguns grups de recerca per poder anar oferint noves solucions a alguns problemes de salut. I a la segona farem una activitat on us proposarem una sèrie de casos i farem un debat. El nostre objectiu no és només fer una xerrada, sinó recollir les vostres opinions i poder-les compartir amb la resta de la comunitat científica.

## Diapo 2: QUÈ FEM A L'IBEC?

Ens situem al Parc científic de Barcelona. Som l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya, com podeu deduir la paraula bioenginyeria sorgeix de la fusió de biologia i enginyeria, de manera que per estudiar aspectes de la nostra salut no només hi treballen biòlegs i enginyers, també matemàtics, físics, biotecnòlegs... som un centre de recerca multidisciplinari. Això ens permet que des de la bioenginyeria puguem fer front a nous reptes en salut.

## Diapo 3: PODEM REGENERAR PARTS DEL NOSTRE COS?

Nosaltres tenim certa capacitat regenerativa per alguns teixits danyats com la pell, els ossos, el fetge... Inclús s'estan desenvolupant eines que podran facilitar el procés natural de regeneració de la pell, com són els apòsits, Aquests podran accelerar la cicatrització d'úlceres després de llargs períodes d'immobilització o a conseqüència de malalties que redueixen la circulació sanguínia.

## Diapo 4:

Però els humans no podem regenerar parts del cos senceres, si et tallen la ma no pots regenerar-la, en canvi, segur us sona que alguns animals com l'estrella de mar o la sargantana sí que poden. El mateix passa amb òrgans sencers. Si ens falla un ronyó, no podem regenerar-lo, per això som completament dependents dels transplantaments.

## Diapo 5: COM ES FORMEN ELS ÒRGANS AL COS?

No sé si us heu preguntat mai com es forma un òrgan al nostre cos. Així que anem a fer un repàs des de l'origen de la vida.

La base de la vida són les cèl·lules. A partir de dues cèl·lules sexuals, que segur coneixeu es forma la vida:

Òvul + espermatozoide = embrió

Quan l'embrió té uns 5 o 6 dies i l'observem, és tot un cúmulo de cèl·lules que l'anomenem blastocist. Aquest blastocist té un grup intern de cèl·lules que no estan especialitzades, és a dir, no saben encara quin serà el seu futur si seran una cèl·lula nerviosa o una muscular o sanguínia. Per aquesta raó se les anomena cèl·lules mare i aquestes tenen el potencial de convertir-se en qualsevol tipus de cèl·lula del cos.

## Diapo 6:

Així que les petites cèl·lules s'ajunten i formen un teixit. Diversos teixits formen un òrgan. I un conjunt d'òrgans formen un sistema, per exemple, el sistema circulatori: cor + vasos sanguinis.

### Diapo 7:

Si ho comparéssim amb la construcció d'una casa... Els maons són les cèl·lules. Les parets, els teixits. Les habitacions, els òrgans. La casa és l'ésser viu complet.

### Diapo 8: QUÈ ÉS LA MEDICINA REGENERATIVA?

La medicina regenerativa és una branca en desenvolupament de la medicina que té l'objectiu de reparar o regenerar cèl·lules, teixits o òrgans que han estat danyats, és a dir, restaurar la funció i l'estructura. Això s'aconsegueix a través de la utilització de cèl·lules, biomaterials i factors de creixement.

Una de les tècniques que s'utilitza a dia d'avui és la bioimpressió 3D, una tècnica que utilitza impressores especials per crear estructures tridimensionals de teixit utilitzant cèl·lules i biomaterials. I us preguntareu... Què són els biomaterials? Doncs són com el ciment de l'analogia de la casa, és el teixit de sosteniment que afegim artificialment a les cèl·lules perquè puguin fer la funció de l'òrgan.

Aquests biomaterials barrejats amb cèl·lules és el que anomenem biotinta i és el que imprimim capa a capa seguint patrons específics que repliquen l'estructura i la funció de teixits complexos.

La bioimpressió 3D ha guanyat molt interès en el món de la medicina regenerativa perquè és una tècnica molt versàtil que ens permet fabricar teixits de forma molt controlada i respectant el benestar de les cèl·lules (és un procés molt biocompatible).

### Diapos 9-10:

Per què creieu que seria interessant poder "imprimir" un òrgan?

Què us ve al cap?

En què creieu que ens podria ajudar?

*(A veure si algun participant menciona els trasplantaments).*

### Diapo 11: TRASPLANTAMENTS

Tot i que a nivell d'Espanya tenim un sistema de trasplantaments que funciona molt bé, seguim tenint un problema, ja que l'oferta d'òrgans naturals és molt petita comparada amb l'alta demanda i això fa que tinguem llistes d'espera bastant llargues.

A més a més, s'hi sumem els problemes de compatibilitat. Perquè un òrgan sigui compatible cal que el donant i el receptor siguin del mateix grup sanguini (que això pot ser més o menys fàcil) però també han de tenir certs marcadors genètics similars fet que fa que la probabilitat de trobar un donant compatible sigui molt baixa.

### Diapo 12:

No sé si recordeu quan es va fer el primer trasplantament d'òrgan... va ser un ronyó al 1954. I uns anys més tard, al 1990, els dos metges van rebre el premi Nobel de medicina per aquesta raó.

### Diapo 13:

I anys més tard d'aquell primer trasplantament qui ens hagués dit que el donant podria ser un animal... Home que li van trasplantar un cor de porc. No tenia més opcions, li van proposar va acceptar i va sobreviure 2 mesos.

### Diapos 14-15-16:

Creieu que podem crear un òrgan sencer al laboratori?

Podem "imprimir" qualsevol òrgan?

Podrem arribar a imprimir una persona sencera?

*(esperem si hi ha resposta per part dels participants).*

### Diapos 17-18-19: FORMAR ÒRGANS AL LABORATORI

**Important:** *en aquesta diapositiva aclarim què sí es fa i què no. Que tot i que veiem titulars a les notícies hem de ser rigorosos i no sembla que en la propera dècada es pugui imprimir un cor o un fetge sencers. I que fins aquí seria una mica més la part clínica i que la segona part de la xerrada es parlarà de l'aplicació d'aquests models de bioimpressió al laboratori.*

Hem vist com es formen els òrgans al nostre cos, però al principi comentàvem... I si podem fer-los al laboratori?

Actualment, no estem encara en el punt de poder fabricar òrgans sencers al laboratori que puguin usar-se pels trasplantaments, com un cor o un pàncrees. Ja que són sistemes complexos, formats per diferents tipus de cèl·lules i formes difícils de comunicació. Però sí s'han fet trasplantaments d'aquest tipus amb pell i bufeta. Però el que també podem fer és treballar amb cèl·lules, recreant per exemple teixit cardíac o fent mini intestins. Aquests teixits de laboratori ens permeten fer recerca al laboratori.

No sabem si algun dia serem capaços d'imprimir una estructura tan complexa com és el cor. Però qui sap si potser serem capaços de poder reparar cors que, per exemple, pateixin un infart agut de miocardi, amb uns apòsits, és a dir, com si poséssim un tireta per reparar la zona danyada. Sembla que la medicina regenerativa s'encamina més cap a això, imprimir trossos de teixits per reparar i no tant òrgans sencers.

## Diapo 20: FORMAR ÒRGANS AL LABORATORI

Formar òrgans o teixits al laboratori ens permet:

- Recrear condicions del propi cos
- Estudiar patologies
- Estudi i testeig de fàrmacs
- Recerca més ètica
- Menys experimentació animal
- Extrapolació de resultats de forma més fiable

## Diapo 21:

El primer pas és obtenir cèl·lules mare. D'on es poden obtenir?

- Cèl·lules mare embrionàries: D'embrions que tenen de 3 a 5 dies de vida. Aquestes cèl·lules tenen la capacitat de transformar-se en qualsevol tipus de cèl·lula del cos, això les fa molt versàtils per poder regenerar i reparar teixits i òrgans danyats.

**Important:** Explicar d'on surten aquestes cèl·lules embrionàries. No són avortaments, sinó que s'obtenen de les clíniques de fertilitat on guarden els embrions en estadis de desenvolupament cel·lular molt inicial. I quan les persones que han passat pel procés de reproducció assistida ja no els volen guardar més temps, se'ls pregunta si volen donar-los a la ciència o destruir les cèl·lules. Remarca que al laboratori està prohibit crear persones o animals.

- Cèl·lules mare adultes modificades (siguin multipotents o pluripotents). Per exemple, podem agafar una cèl·lula multipotent del intestí i com és multipotent només la podem transformar en un altre tipus de cèl·lula intestinal. O d'una cèl·lula mare adulta, per exemple de la medul·la òssia, mitjançant reprogramació genètica es pot generar cèl·lules mare pluripotents induïdes i generar qualsevol tipus de cèl·lula.

Diapo 22: Al 2012 es va donar el premi Nobel precisament per descobrir aquesta capacitat de reprogramar les cèl·lules, retornar-les a cèl·lula mare i redirigir-les a un altre tipus cel·lular.

### Diapo 23: COM ES FORMEN ELS ÒRGANS AL LABORATORI?

Des de fa uns anys (des del 1885) podem fer cultius cel·lulars 2D al laboratori. Què és un cultiu cel·lular? Doncs us ho heu d'imaginar com un cultiu de verdures i hortalisses, tenim un terreny, un medi on creixeran les nostres verdures. Les cèl·lules igual, posem en aquest "terreny" tot el que necessiten per créixer. I 2D què significa? Significa 2 dimensions. I 3D? 3 dimensions. Perquè ho pugueu visualitzar fàcilment, 2D seria si dibuixéssim un cercle o un quadrat en un full. I 3D seria una pilota per jugar a futbol o fer pilates i la versió del quadrat seria una caixa de cartró.

### Diapo 24:

Per poder fer aquests òrgans al laboratori es poden fer de 3 maneres diferents: només amb cèl·lules, amb materials sintètics i, cèl·lules i materials a la vegada.

Per exemple, com podeu observar a l'esquema en els casos on utilitzem cèl·lules i materials es pot necessitar una bastida, perquè les cèl·lules ocupin els espais, aquesta bastida pot estar feta de materials sintètics o inclús proteïnes. És com fer un pastís, necessitem un motlle on afegir tots els nostres ingredients barrejats per obtenir el pastís desitjat, doncs aquí funciona igual necessitem barrejar les cèl·lules amb altres elements i afegir-les sobre un motlle perquè agafin la forma. Si l'entorn és adequat, es desenvolupa un teixit. En altres casos, les cèl·lules, les bastides i els factors de creixement es barregen tots alhora.

### Diapo 25:

Un altre mètode per crear un teixit nou utilitza una bastida ja existent. És el que es va fer ara fa uns mesos i potser us sona aquest titular. Es va buidar un ronyó de porc, es va omplir amb cèl·lules humanes i es va tornar introduir a l'embrió porcí perquè es desenvolupés.

Es va fer en un grup de la Xina, aquí perquè exemple no s'hagués fet perquè és una pràctica al límit de la bioètica.

### Diapo 26: PER QUÈ SÓN INTERESSANTS AQUESTES TÈCNIQUES?

*(Per tal que s'entengui la importància de l'ús d'aquestes tècniques, expliquem la línia temporal del pas a pas de l'experimentació):*

Per què poden resultar interessants aquestes tècniques? **Posem per cas que volem testejar un nou fàrmac, per quines fases hem de passar?**

La primera és una Fase pre-clínica: al laboratori es fa el que es coneix com a recerca bàsica del fàrmac i després es passa a la fase d'assajos preclínics amb models animals, on es prova la seguretat d'un medicament abans de provar-lo en humans. S'estima que més de 115 milions d'animals a tot el món s'utilitzen en experiments de laboratori cada any. Però com que només una petita proporció de països recull i publiquen dades sobre l'ús d'animals per a proves i investigacions, es desconeix el nombre exacte.

#### Diapo 27:

Si el fàrmac que estem investigant passa aquesta "prova", ja podem començar amb humans en el que anomenem fase clínica:

Fase clínica es divideix en diverses fases:

- Fase 1. Seguretat: s'avalua la seguretat, es determina la dosi mínima segura i s'identifiquen els efectes secundaris comuns.
- Fase 2. Eficàcia: es troba la dosi òptima, la seguretat i la tolerància del fàrmac.
- Fase 3. Comparació: confirmar efectivitat, monitoreig dels efectes secundaris, comparar amb altres tractaments existents.

#### Diapo 28:

Fase de comercialització: el fàrmac es considera aprovat i ja es comença a comercialitzar, aquesta seria la fase 4, que és on es monitoritza el funcionament del fàrmac, s'analitza l'eficiència real i es vigilen els efectes secundaris.

El procés actual de desenvolupament de fàrmacs segueix sent car i lent. Gairebé el 90 per cent dels candidats a medicaments no arriben al mercat. Sovint, aquests errors es produeixen en assajos humans, cosa que suggereix que els models tradicionals per a les proves d'eficàcia i seguretat són insuficients per als fàrmacs biològics.

El que observem quan utilitzem animals per investigació no sempre és una còpia exacta del que observariem en el cos humà. Per tant, si podem recrear les condicions ambientals del nostre cos, per exemple de l'intestí en quant a cèl·lules, nutrients, hormones, microbiota... Els resultats que traiem seran molt més fiables que si experimentéssim amb ratolins i extrapoléssim les conclusions a humans. I acabariem estalviant temps, diners i reduint l'ús d'animals.

### Diapo 29-30:

Per tal que ens sigui més fàcil de veure, anem a veure el pas a pas de la formació de dos tipus de teixits: el muscular i l'intestinal. Hem triat aquests dos exemples perquè són els que veurem després en el vídeo.

### Múscul:

Com fabriquem teixit muscular en 3D? Doncs primer hem de cultivar les cèl·lules de ratolí, que s'obtenen del múscul de la cama (en aquest cas es fa un model animal de ratolí, però també podríem agafar cèl·lules d'una persona amb distròfia muscular, per exemple, i estudiar-ne la patologia). Aquestes cèl·lules després es barregen amb un hidrogel, un material viscos que està compost per gelatina i fibrinogen. Aquests dos components són proteïnes que es troben de forma natural als nostres teixits. Aquest mix d'hidrogel amb cèl·lules és el que hem anomenat "biotinta" que serà el material que utilitzarem a la bioimpresora per fabricar el teixit muscular al laboratori. Funciona com una impressora de paper, que necessita els tòners, els "cartutxos", aquí seria la biotinta.

Per testejar si el teixit s'ha format correctament, avaluem la seva capacitat de contracció mitjançant l'estimulació elèctrica. En el nostre cos, tenim unes neurones que es connecten directament amb els músculs, les quals s'anomenen neurones motores, i són les encarregades de transferir el impuls elèctric des del cervell fins al múscul per realitzar els moviments locomotors del nostre cos. Nosaltres al laboratori imitem aquests impulsos elèctrics mitjançant elèctrodes de grafit.

Quan estímulen els teixits, aquests comencen a batejar i mitjançant el microscopi podem visualitzar i analitzar com de forts són. Gràcies a aquesta tecnologia, som capaços de crear teixits que es comporten de forma similar als teixits nadius i per tant són una gran eina per estudis de fàrmacs o actius en cosmètica, reduint la necessitat de utilitzar models animals.

### Diapos 31-32:

### Intestí:

Una de les línies d'investigació dels nostres laboratoris és el desenvolupament de sistemes que imitin el teixit intestinal però d'una manera més complexa i realista que els sistemes convencionals.

En un organisme, l'intestí té una estructura tridimensional en forma de "muntanyes i valls" que anomenem vellositats. És de gran importància tenir en compte aquestes vellositats, per exemple, en processos d'absorció de nutrients i fàrmacs. A més a més, l'intestí fa moltes funcions i per aconseguir-les té diferents tipus de cèl·lules.



En aquest cas també s'utilitza una biotinta, la qual és imprescindible que tingui dues propietats:

- Ha de permetre que les cèl·lules hi puguin créixer dins.
- I ha de permetre donar la forma del teixit intestinal.

Com veieu aquest procés ens permet recrear un teixit intestinal d'una manera molt realista incorporant els diferents tipus cel·lulars i mantenint la forma en 3 dimensions que el caracteritza.

Aquest teixit ens serveix per fer estudis farmacològics, estudiar malalties intestinals com la malaltia de Chron, el càncer de colon o la cèliaquia (que com podeu veure el que provoca és la pèrdua de les vellositats). I potser en un futur ens permetrà incorporar altres elements de l'intestí com el sistema immunitari o la microbiota.

### **Diapo 33: Conceptes clau**

Per tancar l'explicació, revisem els conceptes clau que hem vist al llarg de la xerrada. Hem vist quines són les fases d'una recerca científica i la problemàtica que tenim amb els trasplantaments d'òrgans. Hem introduït el termes de regeneració, bioimpressió i cèl·lula mare.

### **Diapo 34: En resum**

Quines serien les idees claus amb les que hauríem de marxar avui d'aquí?

- A dia d'avui no podem "imprimir" qualsevol òrgan i trasplantar-lo, però ja s'han fet trasplantaments d'òrgans menys complexos (com la pell o la tràquea) emprant la bioenginyeria.
- La bioimpressió 3D ens permet reduir l'ús animal en les fases preclíniques i recrear les condicions del cos humà de forma més fidel.
- Els avenços en la regeneració d'òrgans i teixits obren la porta a noves formes de cures mèdiques emprant la bioenginyeria.

### **Diapos 35-46**

*A les següents diapositives es troben els dos casos de pacients ficticis i les preguntes relacionades per poder anar dinamitzant el debat amb els participants.*