

## NOVES PERSPECTIVES DE LA BIOENGINYERIA A L'INICI DEL SEGLE XXI

JOSEP SAMITIER

*Laboratori de Nanobioenginyeria, Departament d'Electrònica. Universitat de Barcelona.  
Institut de Bioenginyeria de Catalunya. Centre de Recerca Biomèdica en Xarxa  
de Bioenginyeria, Biomaterials i Nanomedicina.*

Adreça per a la correspondència: Josep Samitier. Departament d'Electrònica,  
Facultat de Física, Universitat de Barcelona. Martí Franqués, 1. 08028 Barcelona.  
Adreça electrònica: [jsamitier@ub.edu](mailto:jsamitier@ub.edu).

### RESUM

La bioenginyeria o enginyeria biomèdica és una disciplina que cerca la millora de la salut, mitjançant la integració de coneixements de les enginyeries, de les ciències biomèdiques i la pràctica clínica. La bioenginyeria combina les capacitats de l'enginyeria amb els requeriments mèdics per millorar la salut. És una branca de l'enginyeria en què el coneixement i les habilitats es desenvolupen i s'apliquen a definir i solucionar qüestions de la biologia i la medicina.

El segle XXI ha estat denominat *el segle biològic*, atès que s'esperen avenços profunds en els àmbits mèdics i dels sectors industrials relacionats, que marquin canvis rellevants. La bioenginyeria esdevé essencial per comprendre la ingent quantitat d'informació que està sent generada per la recerca bàsica, per entendre la complexitat dels éssers vius i per proveir solucions innovadores que es puguin convertir en productes comercials.

En aquest sentit l'aplicació de la nanotecnologia a la millora de la salut, àmbit que es coneix com a *nanomedicina*, ofereix opcions nombroses i prometedores per millorar de manera significativa el diagnòstic i la terapèutica, i permeten assolir una millor qualitat de vida per a tothom. Nous sistemes de diagnòstic que fan ús de la nanotecnologia per quantificar biomarcadors indicatius de malalties permetran una millor valoració dels riscos abans que els símptomes apareguin completament.

**Paraules clau:** enginyeria biomèdica, bioenginyeria, biomaterials, nanomedicina, tecnologia mèdica, instrumentació.

## NEW PERSPECTIVES ON BIOENGINEERING AT THE BEGINNING OF 21<sup>ST</sup> CENTURY

### SUMMARY

Bioengineering or biomedical engineering is a discipline that improves human health through cross-disciplinary activities that integrate the engineering sciences with the biomedical sciences and clinical practice. Bioengineering combines engineering expertise with medical needs for the enhancement of health care. It is a branch of engineering in which knowledge and skills are developed and applied to define and solve problems in biology and medicine.

The 21st century has been labeled as the “Biological Century” with the expectation of profound implications to future technological breakthroughs both in the medical and other industrial sectors. The bioengineering is becoming essential to understanding the enormous amount of information that is being generated by basic research, to using quantitative approaches, to integrating disparate components in order to understand complex living systems, to providing truly innovative solutions and to translating these to commercial products.

In this sense, the application of nanotechnology in healthcare, also known as nanomedicine, offers numerous very promising possibilities to significantly improve medical diagnosis and therapy, leading to an affordable higher quality of life for everyone. New diagnostic tests making use of nanotechnology to quantify disease-related biomarkers could offer an earlier and more personalised risk assessment before symptoms show up.

**Key words:** biomedical engineering, bioengineering, biomaterials, nanomedicine, medical technology, instrumentation.

### INTRODUCCIÓ

Gran nombre dels descobriments decisius en biologia i medicina realitzats durant el segle XIX i XX han estat possibles gràcies a la recerca de nous principis i tècniques de les ciències físiques i de l'enginyeria. Des de la utilització dels raigs X i la ressonància magnètica nuclear (RMN) per a la determinació de l'estructura molecular i l'obtenció d'imatges mèdiques, fins a la utilització del marcapassos, les noves aplicacions de les nanotecnologies en la manipulació molecular i cel·lular i el desenvolupament dels bioxips, són innumbrables els exemples en què la física i l'enginyeria han estat invo-

lucrades en la innovació biomèdica i en la pràctica clínica.

És un fet que el sector sanitari demanda incorporar i aplicar els coneixements científics i tecnològics desenvolupats per les ciències bàsiques i les enginyeries. Només cal analitzar actualment com s'han introduït les noves tecnologies en els processos de diagnòsi, terapèutica i rehabilitació d'un pacient. Aquest camp científic i tecnològic vast i pluridisciplinari és el que denominem habitualment *bioenginyeria* o *enginyeria biomèdica* (Enderle *et al.*, 2000; Bronzino, 1995). Malgrat que moltes vegades ambdues paraules es fan servir com a sinònims, és rellevant fer una matisació sobre els conceptes i les

definicions que abasten la bioenginyeria i l'enginyeria biomèdica.

Així, seguint la definició que dona Paveva dins el *Bioengineering education directory*, *bioenginyeria* seria el terme general que aglutinaria totes les activitats de desenvolupament tecnològic, des de les aplicacions a la salut humana fins a les activitats de recerca orientada en què l'enginyeria s'aplica a l'estudi i modificació cel·lular i, per tant, amb interacció amb la biotecnologia i l'enginyeria genètica.

Per a Bronzino, en la segona edició de *The biomedical engineering handbook*, el concepte *enginyeria biomèdica* apareix com l'aplicació de principis, com l'electricitat, la química, l'òptica i la mecànica, entre altres, per entendre, modificar o controlar sistemes biològics (humans o animals).

El NIH Bioengineering Consortium dels EUA (Varmus, 1998) va acordar el 1997 la següent definició per a la recerca en bioenginyeria, tot reconeixent que cap definició no pot eliminar la intersecció amb altres disciplines: «La bioenginyeria integra les ciències físiques, químiques i matemàtiques amb els principis de l'enginyeria per a l'estudi de la biologia, la medicina i les ciències del comportament o la salut. Proporciona els conceptes fonamentals, crea coneixement tant en l'escala molecular com en la dels sistemes fisiològics i desenvolupa nous components, materials, processos, implants, dispositius i aproximacions informàtiques per a la prevenció, el diagnòstic i el tractament de malalties, així com per a la rehabilitació de pacients i la millora de la salut».

Dins la primera edició de la *Gran enciclopèdia catalana*, apareix *bioenginyeria* com un terme que inclou l'enginyeria bioquímica i l'enginyeria biomèdica com a branques de l'enginyeria que, pel seu caràcter interdisciplinari, són difícils d'encasellar, i que participen de les tècniques de la biologia, la química i l'enginyeria. En el segon suple-

ment de l'enciclopèdia es defineix *bioenginyer* com 'enginyer especialitzat en biotecnologia'.

No és l'objectiu d'aquest article fer un estudi rigorós de la definició d'aquests termes i, per tant, centrarem la nostra anàlisi en les perspectives d'evolució que presenten aquests camps a partir de l'aparició de noves tecnologies com els microsistemes derivats de la microelectrònica, les nanotecnologies i la seva aplicació a l'enginyeria de materials i les capacitats de processament que ens donen les millores en les tecnologies de la informació i les comunicacions. Sense intentar ser exhaustius, podem considerar que la bioenginyeria abasta el desenvolupament de coneixements en els àmbits següents:

- Anàlisi i modelització de sistemes biològics.
- Nanotecnologia cel·lular i molecular.
- Processos i tècniques per a la creació, manipulació o modificació de material biològic amb finalitats terapèutiques o de millora de processos per a la producció d'aliments.

Dispositius, sistemes i instrumentació per detectar, mesurar i visualitzar magnituds i paràmetres biològics amb aplicacions al medi ambient, l'agricultura, l'alimentació i la medicina.

- Processament de senyal per detectar, classificar i analitzar senyals biomèdics.
- Disseny i desenvolupament de dispositius i tècniques de rehabilitació i de processos terapèutics basats en principis físics (radiació, làser, corrents elèctrics, pròtesis externes...).
- Disseny i desenvolupament de pròtesis i dispositius per reemplaçar o incrementar les prestacions de subsistemes orgànics.
- Obtenció d'imatges mèdiques per obtenir informació gràfica de detalls anatòmics i funcions fisiològiques.
- Anàlisi informàtica de dades de paci-

ents i sistemes de suport a la presa de decisions.

— Disseny i desenvolupament de dispositius, sistemes i processos en instal·lacions hospitalàries.

La bioenginyeria és un camp de recerca i desenvolupament interdisciplinari i dinàmic (Endy, 2005) amb gran vitalitat, vinculat a sectors industrials amb productes d'elevat valor afegit i de gran importància econòmica, política i social en qualsevol societat avançada. Tot sembla indicar que en els propers anys s'ha de produir un fort increment de la demanda de dispositius i sistemes que incloguin els nous avenços tecnològics, per millorar tant els processos en la indústria alimentària com per a la prevenció, tractament i millora dels processos sanitaris.

## BREU EVOLUCIÓ HISTÒRICA

L'aparició de la bioenginyeria, com a aplicació dels avenços tecnològics a la biologia i a la medicina, està lligada als descobriments mateixos de la fisiologia dels éssers vius. Així, l'hemodinàmica va començar amb el plantejament de William Harvey el 1616 que el cor bombeja la sang dins d'un circuit fluídic tancat. Posteriorment, l'any 1840, un metge francès, J. L. M. Poiseuille, demostrà que la caiguda de pressió més forta en el sistema cardiovascular succeeix en els capil·lars i va analitzar i determinar les relacions entre la caiguda de pressió, el flux, i el diàmetre.

Un fet cabdal en el desenvolupament de la bioenginyeria fou la determinació de la relació entre el sistema nerviós i l'electricitat. Malgrat que abans de 1790 s'havien referenciat un nombre considerable de fets relacionats amb l'electricitat en general i la bioelectricitat en particular, entre els quals destaquen els treballs sobre electrostàtica de Charles Dufay (1698-1739) a França i

Otto von Guericke (1602-1685) a Alemanya, els experiments i hipòtesis de Benjamin Franklin (1706-1790) sobre l'electricitat com un fluid o la determinació de la força entre dues partícules carregades per Charles A. Coulomb (1726-1806), abans dels treballs de Galvani (1737-1798) i Volta (1745-1827) no s'havia estudiat de manera sistemàtica el «fluid nerviós», fet que va ser motiu de l'anomenada *controvèrsia Galvani-Volta*.

Galvani, metge i físic, va publicar l'any 1791 un article titulat «De viribus electricitatis in motu musculari commentarius», en què exposava la seva teoria sobre l'electricitat animal a partir d'una sèrie d'experiments basats en la contracció muscular de les cuixes de granota. En aquesta publicació, Galvani insistia que el cervell era l'òrgan més rellevant per a la secreció del fluid elèctric, i que els nervis conduïen l'electricitat. La polèmica entre els que creien que els moviments de les granotes eren deguts a un «fluid galvànic» d'origen animal igual o diferent de l'electricitat ordinària (electrostàtica) i els que rebutjaven tot tipus de fluid elèctric contingut dins el sistema nerviós, va perdurar durant anys. El principal defensor d'aquest rebuig va ser Alessandro Volta, professor de filosofia natural a la Universitat de Pavia. Volta va descobrir la primera pila com a generador de corrent elèctric continu, que va detallar en una carta datada a Como, Itàlia, el 20 de març de 1800 i dirigida al president de la Royal Society of London, que la va publicar posteriorment en els seus annals.

Avui sabem que tant Volta com Galvani tenien part de raó. Volta va negar correctament l'existència de l'electricitat animal, però es va equivocar en admetre que el corrent elèctric en els experiments de Galvani procedia només del contacte simple entre dos metalls. Posteriorment, es va determinar que el flux d'electrons és degut a les reaccions químiques de tipus redox que tenen lloc entre aquests metalls i les solucions sa-

lines que els envolten. Tampoc no era certa la seva afirmació que tot efecte electrofisiològic exigeix dos metalls diferents com a font de corrent. Galvani estava convençut que el cervell, els nervis i els músculs dels animals funcionen mitjançant l'acció de forces elèctriques, però no va saber interpretar correctament les seves experiències.

El físic Hermann von Helmholtz (1821-1894), que podem considerar com el primer enginyer biomèdic, ja que va inventar diversos equips com l'oftalmoscopi (1851), va determinar la velocitat de transmissió de l'impuls nerviós, i va impulsar l'electrofisiologia, a més a més de les seves contribucions a la formulació del principi de conservació de l'energia.

Però va ser gràcies a la instrumentació que l'enginyeria va començar a influir de manera decidida sobre la biomedicina. L'any 1888, Augustus Desiré Waller va mostrar amb un electròmetre els canvis de potencial cardíac sobre el cos. L'any 1895, Wilhem Röntgen va descobrir els raigs X i la capacitat de generar imatges, i això va fer que l'any 1896 Siemens i General Electric construïssin el primer equip. L'any 1920 es va desenvolupar el primer electrocardiògraf i l'any 1930 el primer electroencefalograma. Finalment, podem citar que fa cinquanta anys, el 8 d'octubre de 1958, un equip de metges suec va realitzar el primer implant d'un marcapassos en un cos humà.

A Catalunya, com a precursor dels principis de la bioenginyeria entesa com l'aplicació de la física experimental a la medicina i com a defensor de la necessitat de desenvolupar la recerca interdisciplinària, cal reivindicar la figura d'Antoni Cibat i Arnautó (1770-1812). Aquest cirurgià, professor de física del Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona, que va estudiar física, química, medicina i cirurgia a Aberdeen (Escòcia), va introduir les idees de Galvani i Volta al nostre país. Com s'ha publicat recentment en una tesi doctoral (Pérez, 2007), mitjan-

çant l'estudi de l'arxiu de les memòries lleïdes en les juntes literàries del Col·legi de Barcelona, la introducció sobre el nou fenomen del galvanisme s'inicia l'any 1796 per part d'Antoni Cibat, que havia estat escollit l'any anterior acadèmic d'aquesta institució. Ja l'any 1794, en el seu *Ensayo sobre el trismus traumático: o sea la ineficacia de los antiespasmódicos comúnmente usados para la curación*, Cibat es planteja la problemàtica d'una malaltia que cursava amb convulsions i per a la qual no coneixia cura. Antoni Cibat va publicar l'any 1804 un llibre de text, *Elementos de física experimental*, per a estudiants de l'acadèmia de cirurgia, en el qual dedicava més de cent cinquanta pàgines a explicar l'electricitat, i en destaquen els apartats sobre el galvanisme, l'opinió de Galvani, la teoria de Volta, les analogies entre el fluid elèctric i el galvànica i la influència del fluid galvànica en la vitalitat física dels animals i el seu moviment muscular.

Cibat va desenvolupar experiments relacionats amb el galvanisme i l'electricitat a partir dels instruments de física experimental que va reunir o va fer construir. La voluntat d'entendre el funcionament del cos humà i les causes de la malaltia l'expressa en tota claredat en un article esplèndid que publicà a la *Gaceta de Madrid* l'any 1810, que recull l'evolució del coneixement científic i on afirma: «Las ciencias naturales, que son la base del saber, se excluyeron de los estudios de la cirugía médica, a pesar de que su conocimiento es tan indispensable, que sin la física, la química y la botánica ningún facultativo puede preciarse de ser consumado ni en cirugía ni en medicina [...]»; i en el pròleg del primer volum de *Física experimental* destaca: «La Física experimental no es una ciencia auxiliar de la medicina, la una sigue los pasos de la otra y reciprocamente cual es la Física, tal es la Medicina [...]». La seva mort prematura i la seva consideració d'afrancesat pel seu suport a Joseph Bonaparte no han permès fins fa poc estu-

diar i retre la consideració deguda a qui va ser l'introduïdor de l'estudi del fenomen de l'electrofisiologia, precursora de la bioenginyeria, al nostre país.

## ÀREES RELLEVANTS D'APLICACIÓ DE LA BIOENGINYERIA A LA MEDICINA

L'ampli ventall de conceptes i tecnologies que inclou la bioenginyeria fa que en el seu si coexisteixin diverses àrees d'especialització amb continguts i metodologies que estan determinades per les tecnologies emprades. Així, podem parlar de la bioinstrumentació o instrumentació biomèdica, la biomecànica, els biomaterials, la fisiologia de sistemes, l'enginyeria clínica i l'enginyeria de rehabilitació. Totes aquestes àrees estan molt relacionades entre si, tot i que presenten trets diferencials (Bronzino, 1995).

Així, la *bioinstrumentació* és l'aplicació de l'electrònica i els principis i tècniques de la mesura per desenvolupar dispositius emprats en el diagnòstic i tractament de malalties. Els ordinadors tenen cada vegada més rellevància en bioinstrumentació, des del microprocessador emprat per gestionar i controlar els dispositius fins a l'ús intensiu de sistemes informàtics en el cas de sistemes de diagnòstic amb imatge o en telemedicina.

La *biomecànica* és l'aplicació de les lleis de la mecànica de sòlids i fluids per resoldre problemes mèdics o biològics. Això inclou l'estudi del moviment, la deformació de materials, el flux dins el cos i el transport de substàncies químiques a través de membranes i medis.

La recerca en *biomaterials* inclou tant la descripció del comportament i de les característiques de teixits vius i de materials emprats per a pròtesis. Conèixer les propietats dels materials vius és de vital importància per al disseny correcte dels materials que

seran implantats. Els biomaterials emprats cal que no siguin tòxics ni cancerígens, químicament inerts, estables i amb les propietats mecàniques adequades per suportar tensions durant el seu període de funcionament.

La *fisiologia de sistemes* és el terme que descriu el conjunt de mètodes, tècniques i eines per entendre el funcionament dels organismes vius, des dels bacteris fins als humans. La simulació i l'elaboració de models són emprades per a l'anàlisi de dades experimentals i, mitjançant formulacions i descripcions matemàtiques, tracten de descriure els comportaments fisiològics. Els éssers vius tenen sofisticats sistemes de realimentació i control que es poden estudiar emprant les eines que ens aporten aquestes disciplines de l'enginyeria.

L'*enginyeria clínica* és l'aplicació de la tecnologia a l'atenció sanitària en els hospitals. Comprèn el desenvolupament i manteniment de les bases de dades clíniques, instrumentació mèdica i l'adquisició d'equipaments nous. Moltes vegades requereix l'adaptació dels equipaments a les necessitats específiques.

Finalment, l'*enginyeria de rehabilitació* és una especialitat nova, sorgida de la necessitat de millorar la qualitat de vida amb pacients que pateixen limitacions físiques.

Són múltiples els avenços notables que ha portat la bioenginyeria a la millora de l'atenció sanitària, en la qual com més va més les noves tecnologies són més necessàries per a un millor diagnòstic i terapèutica. Exemples reeixits són el desenvolupament d'òrgans artificials, les pròtesis, els sistemes d'instrumentació de les unitats de vigilància intensiva, els sistemes de suport com els aparells de diàlisi i els pulmons o cors artificials, els sistemes d'informació mèdica i els sistemes de gestió de salut que actualment s'emporten en la pràctica mèdica. Si ens fixem en qualsevol d'aquests exemples, veurem que tots inclouen més d'una de les

diferents especialitats en què hem subdividit la bioenginyeria.

A través de la història de la medicina, la cerca de sistemes que permetessin observar a l'interior del cos humà de manera no invasiva ha estat una constant (Passariello, 2002). Des del primer Premi Nobel de Física l'any 1901, atorgat a Wilhelm Conrad Roentgen per la descoberta d'un nou tipus de radiació, els raigs X, que va permetre el naixement d'una nova especialitat en medicina, la radiologia, i un desenvolupament industrial d'equips d'imatge per al diagnòstic, el segle xx ha aportat diverses innovacions remarcables. Ara bé, és a partir de 1970, amb la utilització dels ordinadors, que va aparèixer una revolució en l'obtenció i tractament de les imatges mèdiques. En particular, cal esmentar els treballs d'Allan Macleod Cormack i Godfrey Newbold, premis Nobel de Fisiologia o Medicina l'any 1979, que van determinar les bases de la tomografia computada.

Dins el diagnòstic per imatge, la ressonància magnètica ha permès el diagnòstic precís de múltiples malalties, en les seves etapes inicials. Aquesta tecnologia està constituïda per un complex conjunt d'aparells emissors d'electromagnetisme, antenes receptores de radiofreqüència i ordinadors que analitzen les dades per produir imatges detallades, de dues o tres dimensions amb un nivell de precisió que permet detectar, o descartar, alteracions en els òrgans i els teixits del cos humà. Les imatges s'obtenen en sotmetre el pacient a un camp electromagnètic, equivalent a quinze mil vegades el camp magnètic del nostre planeta. Aquest camp interacciona amb els protons que estan continguts en els àtoms d'hidrogen que conformen els teixits humans. Quan l'estímul se suspèn, s'allibera energia que es transforma en un senyal de radiofreqüència que és captat per una sèrie de detectors. La descoberta de la ressonància magnètica va fer merèixer el Premi Nobel

de Física l'any 1952 a Fèlix Bloch i Edward Mills Purcell, però no va ser fins l'any 1970 que Raymond Damadian va demostrar la capacitat d'emprar la ressonància magnètica com una eina de diagnòstic de tumors cancerígens. Malgrat aquest fet, l'any 2003 no va ser inclòs entre els premiats al Nobel de Fisiologia o Medicina concedit a Paul Lauterbur, químic americà, i a Peter Mansfield, físic britànic, per l'aplicació de la ressonància magnètica a l'obtenció d'imatges mèdiques.

L'avenç de la recerca biomèdica fa que es vagin plantejant problemes més complexos sobre els processos bioquímics que succeeixen en els éssers vius. Les tècniques d'imatge molecular són el gran repte de futur de les tècniques de diagnòstic amb imatge. En aquest sentit, la tomografia per emissió de positrons (PET) és una de les més destacades, ja que permet observar l'activitat metabòlica de diferents teixits en el cos humà. Fent servir un radiofàrmac que s'injecta al pacient s'obté que en el nucli amb major nombre de protons que neutrons es produeix la conversió d'un protó en neutró i l'emissió d'un positró. Aquests interaccionen amb els electrons de l'àtom i té lloc l'aniquilació de les dues partícules i l'aparició de dos fotons d'energia gamma que s'emeten en un angle de 180°. La detecció sincrona dels fotons mitjançant detectors permet localitzar i quantificar l'emissió a la zona estudiada. La tècnica PET té múltiples aplicacions en recerca, que abasten tant el desenvolupament de nous fàrmacs, l'estudi de models de malalties humanes en animals o la caracterització de l'expressió gènica i les modificacions en el fenotip.

Cada cop és més freqüent la combinació de tècniques de diagnòstic amb imatge que ofereixen informació complementària. En aquest sentit, s'investiga àmpliament en sistemes que permetin la combinació d'imatges obtingudes per ressonància magnètica, tomografia computada i tècniques nuclears,

així com la seva aplicació a la telemedicina (Englemann *et al.*, 2007).

Finalment, en aquest àmbit del diagnòstic amb imatge, cal esmentar els avenços produïts amb el diagnòstic per ultrasons, que s'ha convertit en la segona modalitat de diagnòstic amb imatge més emprada actualment. L'origen ve de les aplicacions de la tecnologia del sonar desenvolupada durant la Segona Guerra Mundial. Entre els diferents investigadors que han contribuït al desenvolupament d'aquesta tècnica destaquen el metge anglès John Julian Wild i l'enginyer John M. Reid, que van publicar l'any 1952 a *Science* l'article «Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues».

Entres les tècniques de visualització mínimament invasives, basades en tècniques endoscòpiques, només mencionarem l'artroscòpia, emprada pels cirurgians ortopèdics com a procediment quirúrgic per visualitzar, diagnosticar i tractar problemes dins d'una articulació. L'artroscòpia, paraula derivada del grec *άρθρον* ('unió, articulació') i *σκοπέω* ('observar, mirar'), significa literalment 'mirar dins de l'articulació'. Totes les tècniques mínimament invasives, que combinen robòtica i observació òptica, són objecte actualment d'una gran recerca tecnològica.

Aquesta necessitat de manipulació a l'interior de l'organisme, que en certs casos requereix la substitució de parts del mateix o la utilització puntual d'estrís o dispositius, ha requerit el desenvolupament de materials amb propietats que siguin compatibles amb els òrgans i teixits biològics. Així, es defineix un biomaterial com aquell material, natural o artificial, que inclou de manera completa o parcial una estructura o un dispositiu biomèdic que permet substituir o augmentar una funció natural (Stevens i George, 2005). Les exigències d'utilització dels implants imposen severes restriccions sobre les propietats físiques, químiques,

mecàniques i biològiques dels biomaterials candidats. També, la recerca de la millora del comportament amb el temps dels implants o de la seva integració en els teixits que l'envolten, ha portat a desenvolupat materials o recobriments superficials amb característiques específiques que estimulin una determinada activitat fisiològica. La millora de les característiques superficials dels implants, ja sigui per assolir la bioactivitat o per evitar la degradació mitjançant determinats processos de funcionalització química, són objecte d'una gran activitat de recerca (Morato *et al.*, 2004). L'evolució mateixa dels biomaterials ha portat a plantejar la possibilitat de regeneració de teixits i òrgans, en lloc de plantejar la seva substitució, i és l'origen de l'enginyeria tissular (Yaszemski, 2004).

Com a exemple d'aplicació de biomaterials, tenim les pròtesis de maluc, que és una de les intervencions quirúrgiques amb més èxit actualment en la substitució de parts de l'organisme. Només als Estats Units se'n fan prop de dues-centes mil intervencions cada any, i podem considerar sense dubte el desenvolupament de la pròtesi total de maluc com un dels majors avenços de la cirurgia ortopèdica. El pioner en el seu disseny i utilització fou Sir John Charnley (1911-1982), un cirurgià ortopèdic anglès que, amb la col·laboració d'un equip d'enginyers, va desenvolupar-ne la tècnica i els materials.

## **EVOLUCIÓ I NOVES PERSPECTIVES DE LA RECERCA EN BIOENGINYERIA: LA NANOMEDICINA**

Uns dels àmbits més prometedors de la bioenginyeria és l'aportació que fan les micro i les nanotecnologies al desenvolupament de materials i dispositius nous (Morrow *et al.*, 2007; Ferrari, 2005). L'aplicació de la nanotecnologia a la medicina es coneix



com a *nanomedicina*, i comprèn un àmbit d'investigació científic i tecnològic interdisciplinari que pretén millorar el diagnòstic, el tractament i la prevenció de malalties i lesions traumàtiques, així com preservar i millorar la salut i qualitat de vida. Això requereix millorar el coneixement i la comprensió del cos humà a escala molecular a fi de poder analitzar, supervisar, controlar, reparar, reconstruir i millorar qualsevol sistema biològic humà. La nanomedicina estudia les interaccions a la nanoescala (1 a 100 nm), i per a això desenvolupa i utilitza dispositius, sistemes i tecnologies que inclouen nanoestructures capaces d'interaccionar a escala molecular i que s'interconnecten amb micro sistemes per interaccionar a escala molecular o cel·lular.

Des del punt de vista de les seves aplicacions, la nanomedicina incideix en tres grans àmbits: la millora del diagnòstic tant *in vivo* com *in vitro*, el desenvolupament de nous sistemes més efectius de subministrament i dosificació de fàrmacs i el desenvolupament de tecnologies per a l'enginyeria tissular i la medicina regenerativa.

La nanomedicina constitueix un paradigma d'investigació *translacional*, ja que requereix tant la investigació fonamental que prové de la química, física o biologia, com la investigació aplicada de la ciència i tecnologia dels materials, la farmacologia, la bioelectrònica i la investigació mèdica clínica. Així mateix, la nanomedicina requereix el desenvolupament d'un sector industrial que permeti que els avenços científicotecnològics es transformin en tecnologies per a la salut que puguin millorar la qualitat de vida i disminuir el cost sanitari. Es tracta d'un àmbit econòmic que inclou sectors com el farmacèutic, les tecnologies mèdiques o la biotecnologia.

És obvi que la nanomedicina està encara en una fase embrionària en què preval la tasca d'investigació bàsica i orientada. Però és en els pròxims 10-15 anys quan els resul-

tats d'aquesta recerca han de transferir-se a aplicacions que siguin plenament operatives dins del sistema sanitari, tant en la prevenció i diagnòstic com en la terapèutica.

Breument, comentarem els àmbits de recerca més destacats en els quals es preveuen innovacions notables en els propers anys.

Tenim, en primer lloc, el nanodiagnòstic, que possibilitarà la identificació de malalties o de la predisposició a aquestes a escala cel·lular o molecular mitjançant la utilització de nanodispositius. Sota aquest concepte s'unifica la necessitat social i clínica, juntament amb la capacitat tecnològica per detectar malalties en l'estat més primerenc possible, així com la necessitat de detectar efectes indesitjables potencials dels fàrmacs abans de la seva prescripció. Per assolir aquest objectiu, totes les activitats han d'estar encaminades a augmentar l'eficàcia del diagnòstic. I en aquest sentit, la nanotecnologia ofereix eines per millorar la sensibilitat, l'especificitat i la fiabilitat. També ofereix la possibilitat de realitzar mesures de diferents paràmetres en paral·lel o d'integrar diverses etapes del procés d'anàlisi, des de la preparació de la mostra fins a la seva detecció en un simple dispositiu miniaturitzat. Gràcies a la nanotecnologia, els dispositius futurs seran prou intel·ligents, a causa tant del seu caràcter informatitzat com del seu caire robust, per ser utilitzats pel pacient mateix i subministrar una multitud de dades al metge (EMRC, 2007).

El diagnòstic *in vitro* pot ser realitzat mitjançant biosensors o dispositius integrats que contenen molts sensors (laboratoris en un xip). Un biosensor conté un determinat receptor biològic, com pot ser un enzim o un anticòs, capaç de detectar la presència o concentració d'una substància de manera específica i traduir aquesta interacció a través d'un transductor que transforma el senyal bioquímic en un senyal quantificable.

L'aportació més rellevant de la nanotecnologia al diagnòstic per imatge se centra

en el desenvolupament d'agents moleculars de contrast nous que permetin millorar la resolució de les tècniques d'imatge mèdica existents. Per visualitzar molècules específiques *in vivo* és necessari que es compleixin una sèrie de requisits: disponibilitat de nanodispositius d'alta afinitat per a la molècula a detectar amb una farmacodinàmica adequada, capacitat d'arribar a l'objectiu en una concentració i durant un temps suficient, utilització d'estratègies químiques o biològiques d'amplificació i disponibilitat de tècniques d'imatge amb suficient sensibilitat, resolució i velocitat.

La nanotecnologia també permet incidir en les terapèutiques farmacològiques, ja que avui dia, per aconseguir terapèutiques efectives, no solament és necessari disposar de molècules amb activitat farmacològica, sinó que el vehicle, suport o sistema en el qual aquestes molècules estan incorporades desenvolupa un paper fonamental en l'èxit final del medicament. En aquest sentit, els sistemes nous d'alliberament de fàrmacs (Yaszewski, 2004) han permès de disposar de tractaments més selectius i potents, i han millorat la relació eficàcia/toxicitat. Aquesta idea va ser conseqüència del reconeixement de les possibilitats de millora de les propietats terapèutiques dels fàrmacs en virtut de la incorporació en un sistema que en permeti l'alliberament a la velocitat adequada i en l'entorn adequat. Per tant, la idea de sistema d'alliberament es va desvincular des dels seus inicis del concepte tradicional de forma farmacèutica, forma de dosificació o forma d'administració, que fan referència a la forma o condicionament final del fàrmac (comprimit, càpsula, injectable, supositori, etc.). Amb el pas del temps, els importants avenços en el disseny de nous sistemes d'alliberament han donat lloc a una ampliació d'aquest concepte, com és la generació de nanosistemes terapèutics. Aquesta àrea de la nanomedicina es defineix com la ciència i tecnologia de sistemes comple-

xos de grandària 1-1.000 nm formats per almenys dos components, un dels quals és un principi actiu. El sistema desenvolupat així està especialment dissenyat per tractar, prevenir o diagnosticar malalties.

La nanotecnologia està íntimament vinculada amb la tecnologia de materials. Per tant, la seva contribució a les millores en les característiques dels biomaterials implantats és òbvia. La medicina regenerativa és una àrea emergent que cerca la reparació o reemplaçament de teixits i òrgans mitjançant l'aplicació de mètodes procedents de terapèutica genètica, terapèutica cel·lular i enginyeria tissular. L'enginyeria tissular combina la utilització de cèl·lules vives i biomaterials, que actuen com estructures de suport en la reconstrucció del teixit i realitzen les funcions de la matriu extracel·lular. Els biomaterials utilitzats en enginyeria tissular han sofert una clara evolució. Van començar sent materials inerts per a l'organisme (biomaterials de primera generació, període 1960-1970), i després van passar a ser materials bioactius o biodegradables, (biomaterials de segona generació, període 1980-1990). Actualment, els materials que s'utilitzen són els denominats *de tercera generació*, aquells capaços de mimetitzar respostes cel·lulars específiques d'escala molecular. Gràcies al desenvolupament de tecnologies d'escala nanomètrica, aquesta nova generació de materials millora la capacitat d'interaccionar amb els components cel·lulars, amb la finalitat de poder dirigir la proliferació i diferenciació cel·lular i la producció i organització de la matriu extracel·lular en un futur proper.

## EPÍLEG

Podem concloure que la bioenginyeria, com a disciplina que cerca i desenvolupa tecnologies aplicades a la pràctica de la medicina, es troba en aquests moments

en un procés de forta renovació, amb un ampli ventall de línies de recerca, tant pel que fa a les millores en les tecnologies com a la comprensió de problemes bàsics a escala cel·lular i molecular. De ben segur, en els propers anys veurem com la recerca i desenvolupament en bioenginyeria ens aportarà tant millores com aplicacions noves, que tindran una forta repercussió tant econòmica com social en l'àmbit de la sanitat i la biomedicina. En aquest sentit la convergència de tecnologies «nano-bio-info-cogno», també conegudes amb l'acrònim NBIC (Bainbridge, 2005) pot esdevenir una gran font d'innovacions tecnològiques per a la bioenginyeria.

## BIBLIOGRAFIA

- BAINBRIDGE, W. S.; ROCO, M. C. [ed.]. (2005). *Managing nano-bio-info-cogno innovations: converging technologies in society*. Berlín: Springer.
- BRONZINO, J. (1995). *Biomedical Engineering Handbook*. Boca Raton: CRC Press.
- CIBAT, A. (1794). *Ensayo sobre el trismo traumático: o sea la ineficacia de los antiespasmódicos comúnmente usados para la curación*. [Lligall 3, Ms. 914, Archivo histórico de Valdecilla, Madrid]
- (1804). *Elementos de Física Experimental*. [Biblioteca de la Universitat de Barcelona]
- (1810). «Memoria sobre la necesidad de establecer la policía de sanidad en unas bases sólidas y estables, capaces de contener las epidemias y contagios desoladores...». *Gaceta de Madrid* (12 d'octubre): 1267-1268.
- Converging technologies initiative* [en línia]. <<http://www.nbic.org.es>>
- EMRC (2007). *White paper «Present status and future strategy for medical research in Europe»*. European Science Foundation.
- ENDERLE, J.; BLANCHARD, S.; BRONZINO, J. (2000). *Introduction to biomedical engineering*. Londres: Academic Press.
- ENDY, D. (2005). «Foundations for engineering biology» *Nature*, 438: 449-453.
- ENGELMANN, U.; MUNCH, H.; SCHOROTER, A.; MEINZER, H. P. (2007). «The last 10 years of evolution in telereadiology: An overview of concepts and approaches of CHILI» *Int. J. Cars*, S315-S316.
- FERRARI, M. (2005). «Cancer nanotechnology: opportunities and challenges». *Nature Reviews*, 5: 161-171.
- GALVANI, L. (1791). «De viribus electricitatis in motu musculari commentarius». *Commentarii Bononiensis*, 7: 363.
- MORATO, A.; NARVAEZ, I.; TORIBIO, C. (2004). *El futuro de los biomateriales*. Madrid: Fundación OPTI.
- MORROW, J.; BAWA, R.; WEL, C. (2007). «Recent advances in basic and clinical nanomedicine». *Med. Clin. N. Am.*, 91: 805-843.
- PACELA, A. (1990). *Bioengineering education directory*. Brea: Quest.
- PASSARIELLO, R. (2002). «Diagnostic imaging and interventional radiology». *Business Briefing: Global Healthcare*, 3: 90.
- PÉREZ, N. (2007). *Anatomía, química i física experimental al Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona (1760-1808)*. Barcelona: UAB. [Tesi doctoral]
- STEVENS, M. M.; GEORGE, J. H. (2005). «Exploring and engineering the cell surface interface». *Science*, 310: 1135-1138.
- VARMUS, H. (1998). «Bioengineering: building the future of biology and medicine». *Natcher Conference Center (National Institutes of Health)* (27-28 de febrer).
- Visión estratégica de la nanomedicina en España* [en línia]. (2006). <<http://www.nanomedspain.net>>
- VOLTA, A. (1800). «On the electricity excited by the mere contact of conducting substances of different kinds». *Phil. Trans.*, 1: 403.
- WILD, J. J.; REID, J. M. (1952). «Application of echoing techniques to the determination of structure of biological tissues». *Science*, 115: 226-230.
- YASZEMSKI, M. J. [ed.]. (2004). *Tissue Engineering and novel delivery systems*. Nova York: Marcel Dekker.