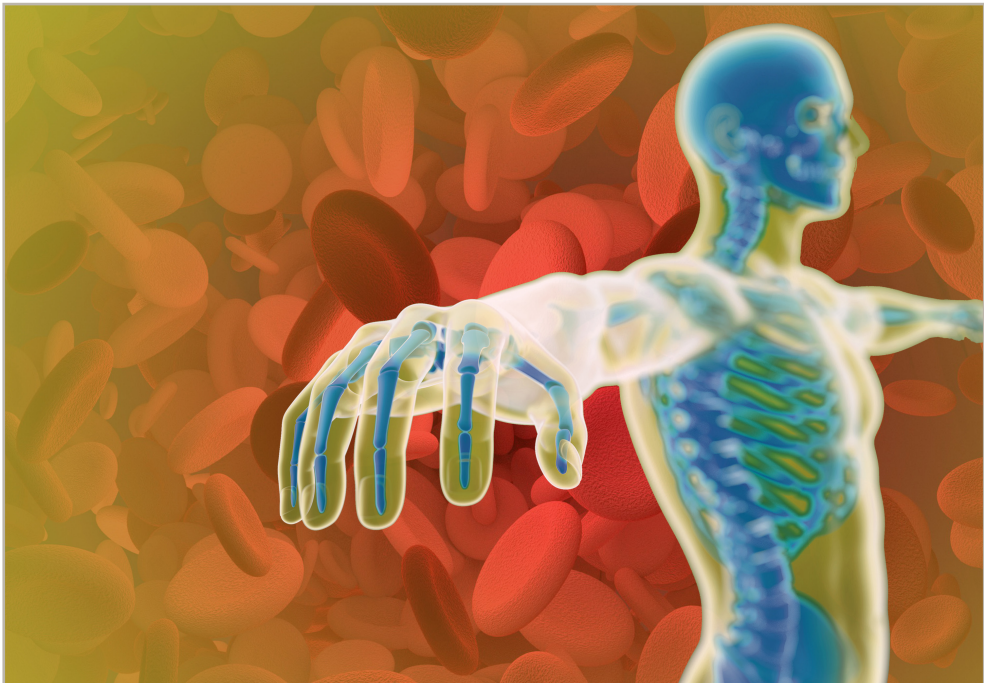


# Nanotecnologia i bioenginyeria per a la salut: eines per a una medicina més personalitzada

Discurs de presentació de Josep Samitier Martí  
com a membre numerari de la Secció de Ciències  
i Tecnologia, llegit el dia 17 de setembre de 2020



Institut  
d'Estudis  
Catalans

SECCIÓ  
DE CIÈNCIES  
I TECNOLOGIA

Nanotecnologia i bioenginyeria  
per a la salut: eines per a una  
medicina més personalitzada



# Nanotecnologia i bioenginyeria per a la salut: eines per a una medicina més personalitzada

Discurs de presentació de Josep Samitier Martí  
com a membre numerari de la Secció de Ciències  
i Tecnologia, llegit el dia 17 de setembre de 2020

Barcelona, 2021



Institut  
d'Estudis  
Catalans

SECCIÓ  
DE CIÈNCIES  
I TECNOLOGIA

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

**Samitier i Martí, Josep, autor**

Nanotecnologia i bioenginyeria per a la salut : eines per a una medicina més personalitzada. —

Primera edició

Bibliografia

ISBN 9788499655932

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències i Tecnologia II. Títol

1. Nanomedicina 2. Enginyeria biomèdica

620.3:616

62:61

© Josep Samitier Martí

© 2021, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: maig de 2021

Text revisat lingüísticament per la Unitat de Correcció del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Imatge de la coberta: disseny Àngels López Rodríguez

Compost per la Unitat de Producció del Servei Editorial de l'IEC

Imprès a Open Print, SL

ISBN: 978-84-9965-593-2

Dipòsit Legal: B 7859-2021



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

Aquest discurs tracta de ciència de frontera i recerca interdisciplinària, però també de noves tecnologies i aplicacions de l'enginyeria. Recerca en les fronteres de disciplines científiques i tecnològiques clàssiques com la física, la química, la biologia o l'enginyeria electrònica i de materials, amb la voluntat d'entendre els problemes i reptes de la biomedicina per tal de facilitar millors eines de diagnòstic o teràpia que puguin ser emprades pels nostres benvolguts col·legues metges.

El títol que he escollit per a la meva intervenció inclou dues paraules compostes, *nanotecnologia* i *bioenginyeria*.

La primera està formada pel prefix *nano-* (en grec, 'petit') i la paraula *tecnologia*. El que s'ha denominat *nanociència* o *nanotecnologia* és la capacitat, que s'ha anat desenvolupant des de finals del segle xx, de manipular grans quantitats d'entitats de mides d'entre 1 i 100 nm per tal de construir o fabricar estructures o sistemes més complexos. La nanotecnologia és, per tant, la recerca i la innovació en materials i dispositius a escala atòmica i molecular. Això implica que continguin estructures o presentin propietats amb dimensions característiques que es trobin entre 1 i 100 nm, és a dir, entre 1 i 100 milionèsimes de mil·límetre. Per fer-nos una idea de l'ordre de magnitud que això representa, si agafem com a referència el nostre planeta Terra, l'hauríem de reduir deu milions de vegades perquè ens quedés de la mida d'una pilota de futbol. Aleshores, per obtenir la mida d'una molècula típicament *nano* hauríem de reduir la mida de la nostra pilota de futbol mil milions de vegades més.

Llavors, aconseguirem una petita nanopartícula amb la mida d'un fullerè, una molècula amb seixanta àtoms de carboni. Aquest fet va ser assenyalat l'any 1959 pel Premi Nobel de Física Richard Feynman, un dels precursors de la nanotecnologia, en comentar en una conferència feta el 29 de desembre d'aquell mateix any

que «allà baix hi havia molt d'espai», posant de relleu que veritablement el món *nano* de les molècules i els àtoms era immens. També va afirmar que no hi havia cap principi físic que no ens permetés manipular i construir sistemes complexos àtom a àtom.

Com a exemple, i tornant a la nostra imatge del planeta Terra, ara ens imaginem que la podem reduir a 1 cm de diàmetre. Això implicaria una escala de reducció d'aproximadament 1:400.000.000.000. Podem fer un mapa topogràfic en 3D de Catalunya a aquesta escala tan petita dipositant àtoms de platí sobre una superfície d'or. Aquest mapa *nano* ha estat, de fet, realitzat a les instal·lacions de nanotecnologia situades al Parc Científic de Barcelona dins d'una cambra de buit i amb una tècnica basada en feixos d'ions focalitzats per camps magnètics (o FIB, de l'anglès *focussed ion beam*) que permet aconseguir un dipòsit molt selectiu de materials, pràcticament ió a ió.

Continuant amb el nostre exemple, si la Terra tingués un diàmetre de només 1 cm, Catalunya ocuparia en aquest diminut planeta una superfície inferior a la d'un òvul humà; els rius Ter i Llobregat tindrien la llargada aproximada d'un espermatozou; la Pica d'Estats, l'alçada de la meitat d'un bacteri com l'*Escherichia coli*; el Tibidabo, l'alçada d'un virus; els cotxes desplaçant-se pels nostres carrers serien de llargs com l'ample d'una cadena d'àcid desoxiribonucleic (DNA) i tots nosaltres, els que ens trobem avui aquí presents, no seriem més alts que un modest pilar casteller compost per tres o quatre àtoms d'oxigen d'aquest aire que respirem. Seriem, tots, habitants l'il·liputencs, però continuariem sent un país en aquest petit planeta!

La gran rellevància de les afirmacions de Feynman, però, es troba en el fet que es van fer quan encara no disposàvem d'instruments capaços de visualitzar o treballar amb àtoms i molècules individuals tal com us acabo de mostrar amb la nostra petita Catalunya en 3D.

No va ser fins l'any 1981, quan es va construir el microscopi d'efecte túnel, i el 1986, quan es van desenvolupar les microscòpies de forces atòmiques, que vam poder disposar d'eines que ens permetessin treballar amb mides de la matèria tan petites. Fins llavors només comptàvem amb microscopis electrònics que ja el 1959 permetien d'ampliar i veure com eren la morfologia i l'estructura de la matèria, però sense capacitat per manipular-la.

L'aplicació de la nanotecnologia a la medicina es coneix com *nanomedicina* [1] 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 la qualitat de vida. Això passa per 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 primera vegada que es va fer servir el terme *nanomedicina*, segons recull la base de dades de publicacions biomèdiques *PubMed*, va ser el 1999 per part de D. O. Weber en el *Health Forum Journal* [2], i ja el gener de l'any 2000 la revista *Newsweek* [3] publicava un article titulat «The war on disease goes miniature. Nanomedicine: Drugs and cancer tests, cell by cell». Des de llavors les publicacions relacionades amb els descobriments i les possibilitats d'aplicacions de la nanotecnologia a la biomedicina s'han incrementat notablement, tal com intentaré demostrar en aquesta dissertació.

\* \* \*

La segona paraula clau del títol és *bioenginyeria*. El segle XXI ve marcat pels grans avenços efectuats al llarg del segle XX sobre la naturalesa de la biologia. Això ha permès que del tronc comú de la biologia, moltes vegades en la intersecció amb altres disciplines, sorgissin noves disciplines com ara la bioquímica, la biofísica, la biotecnologia, la genòmica, i segurament en veurem encara moltes altres que estan creixent i evolucionant ràpidament.

L'ús de principis científics per resoldre de forma metodològica problemes pràctics és una característica clau de l'enginyeria. Històricament, les diferents branques de l'enginyeria han estat desenvolupades per aconseguir un aprofitament racional de les ciències bàsiques, com ara la física o la química, juntament amb la capacitat de modelització i abstracció de les matemàtiques, per tal de donar resposta a necessitats específiques que tenia la societat [4]. Egipcis i grecs ens han deixat grans exemples en forma de resolució de problemes d'estructures en arquitectura, enginyers mecànics, pneumàtics o hidràulics aplicats a sistemes de reg o d'instruments musicals o de rellotgeria [5]. En el mateix període, els xinesos desenvolupaven estructures per a canals i túnels de força complexitat.

Malgrat tots aquests exemples, la paraula *enginyer* encara no farà la seva aparició en cap escrit fins a l'edat mitjana [6]. Trobem només un autor, Tertul·lià, que aplica el terme *novum extraneum ingenium*, és a dir, 'nou dispositiu enginyós', per descriure ariets cap al 200 dC; però el terme *ingeniator*, o enginyer, va ser encunyat molt més tard per descriure estris militars, com ara ballestes, ariets i catapultes, durant l'edat mitjana [6]. L'enfocament de l'enginyeria, llavors, es concentrava a buscar solucions per millorar la capacitat militar i, paral·lelament, millorar el subministrament d'aliments amb el desenvolupament de tècniques agrícoles.

L'edat mitjana també va veure la transformació de molts treballs de mà d'obra intensiva en l'ús de la força hidràulica. El fort desenvolupament de l'enginyeria mecànica com una disciplina es produirà finalment a l'època del Renaixement. Les obres de Leonardo, amb els seus enginyers, són un bon exponent dels nombro-



sos llibres que registren els detalls tècnics del disseny d'estructures, molins, sifons i tota classe d'estris, i que deixen constància del progrés en la definició d'aquesta disciplina.

Posteriorment, ja durant la revolució industrial del segle XIX, l'energia del vapor va ser aprofitada per a múltiples usos en vaixells, ferrocarrils i maquinària industrial. Com a mostra de la rellevància d'aquest fet per a la societat de l'època, els invito a visitar el Paraninfo de l'edifici històric de la Universitat de Barcelona, construït entre 1863 i 1882, i fixar-se en les dues allegories del saber, pintades per Joan Vicens Cots entre 1881 i 1883, que es troben a la paret frontal: la de l'esquerra està dedicada a les lletres i la de la dreta, a les ciències. En aquesta darrera, hi apareixen els noms de vint eminents científics que en aquell moment es podrien considerar els de major impacte i rellevància. D'aquests vint, dos estan relacionats amb el desenvolupament de les màquines de vapor, James Watt i George Stephenson. Per contraposició, no hi apareix cap dels científics vinculats als descobriments sobre electricitat i magnetisme realitzats entre finals del segle XVIII i la primera meitat del segle XIX. Franklin, Galvani, Coulomb, Volta, Oersted, Ampère, Faraday, Ohm, Gauss, Lenz, Morse o Maxwell, tots ells ja difunts en aquell moment, no havien aconseguit que els seus coneixements científics arribessin a tenir un fort impacte social. Caldrien, encara, els desenvolupaments de Graham Bell, Edison, Hertz, Tesla o Marconi i la posterior revolució científica de l'electrònica i els semiconductors.

Altres branques de l'enginyeria basades en la química no es van establir com a professió fins quasi a finals del segle XIX, i només després que durant tot aquell segle la química desenvolupés, a partir dels treballs de Lavoisier, les seves bases de coneixement. El segle XX va veure un ràpid creixement de l'enginyeria química a partir del que prèviament s'havia anomenat *química industrial* i que es fonamentava en els principis termodinàmics de l'equilibri líquid-vapor, posats en pràctica a escala industrial per a la destil·lació del petroli. La demanda de productes petroquímics i combustibles a mitjans dels anys 1900 va estimular el desenvolupament dels fonaments de l'enginyeria química, com ara la cinètica de reaccions o els fenòmens de transport de diferents espècies. Després de la Segona Guerra Mundial, els processos de desenvolupament de nous plàstics i altres polímers va permetre a l'enginyeria química gaudir d'una edat d'or i de creixement.

Totes les disciplines de l'enginyeria es fonamenten en les matemàtiques, l'economia i altres branques científiques que tinguin una base de coneixements prou sòlida per dur a terme una modelització quantitativa dels fenòmens i el desenvolupament de tecnologia que permeti resoldre necessitats socials específiques amb un fort impacte econòmic. Com a mostra, durant els darrers cent cinquanta anys hem vist com sorgien i es desenvolupaven les enginyeries elèctrica, de materials,

electrònica, de computació, robòtica i aeronàutica, que s'afegeixen a les enginyeries històriques: civil o de camins, agrícola, mecànica, química o, la més genèrica, l'enginyeria industrial.

\* \* \*

En aquest context, al llarg de tot el segle xx es va produir un fort desenvolupament d'una branca de l'enginyeria relacionada amb la seva aplicació a la medicina: l'enginyeria biomèdica. Una enginyeria fortament relacionada en els seus inicis amb altres branques de l'enginyeria com ara l'enginyeria de materials, la mecànica, l'elèctrica, l'electrònica i la robòtica, que li aportaven part del seu corpus de coneixement basal per a la seva aplicació a l'entorn del cos humà. Una enginyeria biomèdica també molt interconnectada des dels seus inicis amb la biofísica i la fisiologia humana, cosa que li permetia fer servir propietats de teixits i òrgans juntament amb principis de la física per desenvolupar nous aparells per al diagnòstic o la teràpia [7].

Així, podem dir que la primera gran fita de l'enginyeria biomèdica va ser el desenvolupament dels aparells de raigs X a partir de les descobertes de Wilhelm Conrad Röntgen, enginyer mecànic i físic descobridor dels raigs X, per la qual cosa va rebre el primer Premi Nobel de Física, l'any 1901.

En aquest sentit, si analitzem l'origen de l'enginyeria biomèdica, podem indicar que neix com una subclasse de les enginyeries, ja que en els seus inicis es va fonamentar sobretot en les aplicacions d'altres branques tecnològiques a la medicina i un fort coneixement de la fisiologia del cos humà per determinar com poden intervenir i actuar els nous enginyers dissenyats.

Així, podem veure com l'enginyeria mecànica i la de materials es troben a la base del desenvolupament de les pròtesis de genoll o de maluc o dels implants dentals.

Per la seva part, l'enginyeria electrònica i el desenvolupament de la instrumentació electrònica permeten analitzar els senyals elèctrics cardíacs amb els electrocardiogrames; els cerebrals, amb els electroencefalogrames o els musculars, amb els electromiogrames, entre d'altres.

Així mateix, aquesta capacitat d'instrumentació combinada amb principis físics ha permès desenvolupar els equips de diagnòstic basats en raigs X, en ultrasons (ecografies), en ressonància magnètica nuclear (RMN) o en tomografia computada.

Finalment, l'enginyeria mecànica de fluids ha estat cabdal per al desenvolupament de sistemes com ara la diàlisi renal, els sistemes de ventilació assistida (pulmons artificials) o els sistemes de cor artificial.

Voldria també destacar dos sistemes, el marcapassos i l'implant ocular, com dos elements en els quals la interrelació amb la fisiologia ha estat font de nou co-

neixement. En el primer cas, per la seva capacitat de regular i controlar el batec cardíac *in situ*, i en el segon, per l'avenç que va representar sobre el coneixement de la biocompatibilitat dels materials dins el cos humà.

\* \* \*

De la meua exposició, però, no vull que es desprengui en cap cas la conclusió que l'enginyeria biomèdica no disposa de prou entitat com a disciplina científica tecnològica i, per tant, susceptible de desenvolupar coneixement propi. Ben al contrari, qüestions com la biomecànica, la biocompatibilitat o la interacció entre materials no biològics i sistemes biològics han estat subjecte propi d'estudi de l'enginyeria biomèdica des dels seus inicis.

Podem dir que, històricament, l'enginyeria biomèdica ha estat enfocada a com aconseguir d'emprar el coneixement de la fisiologia del cos humà i dels seus òrgans i sistemes en el disseny de nous mètodes de diagnosi i tractament mitjançant l'ús de tècniques i tecnologies desenvolupades inicialment per altres branques de la ciència i de l'enginyeria.

Un exemple clar serien els implants metàl·lics, ceràmics o polimèrics desenvolupats a partir de l'enginyeria de materials. El coneixement de base aportat per la ciència i l'enginyeria de materials juntament amb el de la fisiologia humana ha permès el disseny de dispositius com l'*stent* coronari desenvolupat pel metge argentí Julio Palmaz, una malla metàl·lica expansible que ha salvat milions de vides des de 1987, any que es va implantar per primera vegada.

D'altres grans exemples els trobem en l'expansió de les lents intraoculars per resoldre la pèrdua de visió deguda a cataractes, introduïdes per Sir Harold Ridley i sobre les quals el doctor Ignasi Barraquer va fer avenços molt significatius, o en les pròtesis de maluc, introduïdes per Sir John Charnley [7].

Si anem a buscar els antecedents dels fonaments de l'enginyeria biomèdica, els trobarem al Renaixement, amb Leonardo da Vinci i René Descartes.

El primer, a la cerca d'una visió mecanicista del coneixement que, aplicat al cos humà, intentava entendre els moviments del cos (per exemple, l'*Home de Vitruvi* de 1492<sup>1</sup> i diversos dibuixos sobre la mecànica de l'home de 1551) i la fisiologia sensorial de diversos òrgans dels sentits com ara l'ull, amb una visió, valgui la redundància, aportada per l'enginyeria.

En el cas del segon, l'ús de la teoria mecanicista en el seu *Tractat del món* (1633)<sup>2</sup> en què, per exemple, indica: «Així, fins i tot un androide construït artifi-

1. L'*Home de Vitruvi* (1492) es troba a la Gallerie dell'Accademia de Venècia.

2. *Le monde de Descartes ou le Traité de la lumière* (en francès), 1630-1633, no es va publicar fins al 1664. El *Discours de la méthode* (en francès), 1637. En català, es coneix com a *Discurs del mètode*. Constituïa el prefaci de tres assaigs: R. DESCARTES, *Discurs del mètode*, traducció i edició a cura de Pere Lluís Font, Barcelona, Edicions 62, 1996, coll. «Textos Filosòfics», 74.

cialment podria posseir totes les funcions fisiològiques associades amb la digestió i la nutrició». I en la seva obra el *Discurs del mètode* (1637) indica: «Tot cos és una màquina i les màquines fabricades per l'artesà diví són les més ben fetes, sense que per això deixin de ser màquines. Si només considerem el cos, no hi ha diferència de principi entre les màquines fabricades pels homes i els cossos engendrats per Déu. L'única diferència és el seu perfeccionament i complexitat» [8].

El segle XVIII, amb el descobriment de la bioelectricitat, representa un salt en l'aplicació de l'enginyeria i els principis físics per entendre la fisiologia del cos humà. Juntament amb l'evolució de la física de fluids, la pneumàtica, iniciada com a corrent filosòfic a la Grècia del segle I i posteriorment elaborada per filòsofs com Blaise Pascal en el seu *Traitez de l'équilibre des liqueurs, et de la pesanteur de la masse de l'air* [9] sobre l'estudi de l'aire i la seva influència sobre el cos humà, generen una font de coneixement per entendre millor *la màquina del cos humà* i també la capacitat de construir màquines i idear experiments que analitzin la interacció d'aquestes amb diferents òrgans del nostre cos.

Des de l'ampolla de Leiden (1745),<sup>3</sup> que podem considerar el primer estimulator electrofisiològic per descàrregues electrostàtiques, i el galvanisme, com a corrent de pensament desenvolupat per Galvani, amb el descobriment de l'anomenada *electricitat animal* [10], fins a Benjamin Franklin, amb l'ús de l'electricitat per tractar malalts amb paràlisi [11]:

[...] em van portar diversos paralítics de diferents indrets de Pennsilvània [...] El meu mètode era col·locar el pacient primer en una cadira sobre un tamboret elèctric, i extreure una gran quantitat d'espurnes fortes de totes les parts de l'extremitat o del costat afectats [...] El primer que es va observar va ser una calor significativa immediata a les extremitats [...] Les extremitats varen fer un moviment voluntari i semblen rebre força [...] Aquestes aparences van donar molt d'ànim als pacients i els van fer esperar una cura perfecta; però no recordo que mai hagi vist cap millora després del cinquè dia [...] de manera que mai no vaig trobar cap avantatge de l'electricitat en paràlisis que fos permanent.

Pel que fa a Faraday i la invenció de la bobina d'inducció el 1831 [12], aquesta es va fer servir per a estimulació de músculs i del sistema nerviós a partir de 1855 per Guillaume Benjamin Armand Duchenne [13].

Haurem d'esperar, doncs, fins al 1903 per aconseguir d'obtenir i enregistrar electrocardiogrames per part de Willem Einthoven [14], Premi Nobel de Medicina el 1924.

3. L'ampolla de Leiden, el primer condensador elèctric, va ser inventada el 1745 per Pieter van Musschenbroek, professor de física a la Universitat de Leiden, i, independentment, pel clergue alemany Ewald Georg von Kleist.

## L'EVOLUCIÓ DE L'ENGINYERIA BIOMÈDICA A LA BIOENGINYERIA

La biologia va ser durant molts anys una ciència amb un fort component descriptiu. Això canvia radicalment amb el descobriment del DNA i la seva estructura helicoidal [15], que ens ha permès crear tècniques com la de la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) per amplificar cadenes de DNA a voluntat o, més recentment, la de la CRISPR/Cas9<sup>4</sup> per editar i modificar cadenes de DNA.

A més a més, els avenços en genètica i en bioinformàtica i el desenvolupament de la micro- i la nanotecnologia aplicades a la biologia, juntament amb l'ús de nanopartícules o els sistemes microfluídics, estan permetent comprendre com es comporten, des del punt de vista de l'enginyeria, els sistemes biològics. És a dir, parafrasejant Descartes quan deia que «tot cos és una màquina» podríem dir que «tot sistema biològic és un sistema complex que podem intentar entendre i en alguns casos controlar mitjançant les eines de l'enginyeria i en el qual podem dissenyar noves estructures complexes a partir d'elements biològics, bioquímics i biofísics més simples». En aquest àmbit de coneixement és on es desenvolupen actualment els coneixements i la tecnologia de la bioenginyeria.

Tao *et al.*, de la Universitat Purdue [16], proposen quatre diferències fonamentals per distingir l'enginyeria en el cas dels sistemes vius de la dels sistemes abiòtics:

a) En els sistemes vius hi ha condicions cícliques en estat estacionari lluny de l'equilibri termodinàmic, com ara, els cicles metabòlics (per exemple, el cicle corresponent a l'àcid tricarbòxilic o cicle de Krebs).

b) Els sistemes vius exporten entropia de manera espontània per mantenir l'organització de la seva estructura interna, l'estabilitat i el creixement. Això es pot veure en la capacitat d'adaptació a condicions externes variables mantenint l'estabilitat interna (per exemple, la digestió/excreció i la transpiració).

c) Els sistemes vius són inherentment autoreplicants. La necessitat i la capacitat de reproduir-se (per exemple, mitjançant la mitosi, la meiosi, l'esporellació...) és instintiva en tots els sistemes vius, des de les estructures unicel·lulars fins als mamífers més complexos, encara que la reproducció no sigui necessàriament avantatjosa per als progenitors.

d) Els sistemes vius posseeixen afinitats inherents i autoadaptables per altres sistemes vius (o sistemes inorgànics), des de l'escala molecular fins a tot l'organisme. Alguns exemples d'aquesta idea són: els anticossos, els enzims, la síntesi de proteïnes, l'atracció microbiana intercel·lular...

En aquest context, s'estan estudiant diferents aproximacions per tal de desenvolupar una enginyeria de sistemes vius [17]. D'una banda, desenvolupant *in vitro*

4. Sigla de *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, 'repeticions palindròmiques curtes agrupades i interespaïades regularment'.

sistemes de petits compartiments (vesícules) on s'inclouen macromolècules i molècules sintètiques per produir reaccions controlades i intentar d'imitar comportaments cel·lulars. Aquests són objectius específics de la biologia sintètica i el desenvolupament d'una cèl·lula artificial. De l'altra, mitjançant l'enginyeria de sistemes vius multicel·lulars [18, 19]. Es tracta de sistemes compostos per cèl·lules vives i teixits organitzats de manera que produeixen una funcionalitat nova segons el disseny emprat.

\* \* \*

A continuació, em centraré en el subconjunt de sistemes multicel·lulars format per cèl·lules de mamífers utilitzades per a aplicacions biomèdiques. Hi excloem, per tant, altres aplicacions potencialment importants, com ara, en sistemes vegetals, l'obtenció i transformació d'energia o el microbioma.

Definida d'aquesta manera, l'enginyeria de sistemes vius multicel·lulars inclou sistemes *in vitro* cultivats dins de sistemes microfluídics, denominats moltes vegades *òrgans en un xip*, que s'estan desenvolupant per al cribratge de drogues o models de malalties [20, 21] amb el potencial d'accelerar el descobriment de fàrmacs i proporcionar-nos informació important sobre els processos biològics d'evolució de moltes malalties.

Es tracta d'obtenir *hiperòrgans* implantables que, per exemple, detectin un senyal biològic i que sintetitzin i segreguin una resposta biològica. Això inclou actuadors biològics o biorobots que tinguin aplicacions en medicina. Aquests sistemes multicel·lulars es podrien obtenir *in vitro* a partir de grups de cèl·lules diferenciades individualment o codiferenciar-se dins d'un únic agregat de cèl·lules pluripotents. Una característica distintiva important és que aquests sistemes han d'estar dissenyats amb una forma i una finalitat específiques per tal de realitzar funcions que no es troben replicades a la natura avui en dia i, en definitiva, amb l'objectiu que es puguin produir de manera prou robusta, fent-los fiables i escalables per ser fabricats a gran escala.

Tot i que tenim una enorme base de coneixements per abordar el disseny i la fabricació de sistemes multicel·lulars, derivats de l'estudi i el disseny de sistemes d'enginyeria no biològica, no són aplicables directament als sistemes biològics. Aquesta és la conseqüència d'almenys dues característiques importants que distingeixen els sistemes multicel·lulars dels sistemes abiòtics: en primer lloc, la nostra comprensió fonamental de la seva complexitat inherent, i, en segon lloc, el paper central que tenen les propietats emergents, quan anem incrementant l'escala en la formació d'aquests sistemes multicel·lulars.

Els sistemes vius, fins i tot a escala d'una sola cèl·lula, són notablement complexos. Les cèl·lules tenen centenars o fins i tot milers de vies de senyalització que regei-

xen el seu fenotip i el seu comportament i, quan s'utilitzen com a blocs de construcció de sistemes multicel·lulars, la complexitat es torna ràpidament aclaparadora. Els models que són capaços de predir el fenotip d'una mateixa cèl·lula simple del seu genotip tot just ara comencen a estar disponibles. Quan interactuen múltiples cèl·lules i diferents tipus de cèl·lules, sorgeixen nous fenòmens i propietats que només poden ser atribuïbles al seu comportament col·lectiu i que s'estenen molt més enllà de les capacitats de les cèl·lules individuals. Tot i que aquests comportaments col·lectius emergents són enormement complexos i sorgeixen de reaccions biològiques que només s'entenen parcialment. Si bé no hi ha dubtes que la transició d'organismes unicel·lulars a multicel·lulars més complexos va ser absolutament essencial per a la riquesa de forma i funció que veiem en els sistemes vius actuals, la nostra capacitat d'entendre i predir els comportaments de la població multicel·lular continua essent minsa. Un exemple d'aquests fenòmens són les propietats biomecàniques innovadores que s'han trobat en sistemes formats per cèl·lules endotelials *in vitro*, una àrea en la qual l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) agrupa un nombre molt rellevant d'excel·lents investigadors [22].

Per tal de fer progressos significatius en el desenvolupament dels mètodes i eines necessaris per crear sistemes multicel·lulars, cal aprofitar l'experiència de diverses disciplines. Certament, diverses subdisciplines biològiques —biologia sintètica, del desenvolupament, de sistemes, de cèl·lules mare— són essencials, així com també els enfocaments de l'enginyeria que es reflecteixen en els biomaterials i l'enginyeria de teixits.

Però, per tal de fer progressos significatius, també cal considerar les eines de disseny i les capacitats de fabricació d'enginyeria i una sèrie de tecnologies facilitadores. A propòsit d'això, es va reconèixer i articular la necessitat de la convergència de disciplines en un concepte anomenat *transdisciplinarietat* per facilitar la integració de les ciències de la vida, les ciències matemàtiques, físiques i químiques i l'enginyeria. Més endavant em referiré amb més detall a aquests conceptes de convergència i recerca transdisciplinària.

En aquest sentit, cal destacar alguns avenços recents que són especialment notables.

En primer lloc, la capacitat de reprogramar cèl·lules adultes per generar cèl·lules mare pluripotents induïdes (o cèl·lules IPS, de l'anglès *induced pluripotent stem cells*) ens ha alliberat d'utilitzar cèl·lules mare embrionàries per formar nous òrgans o altres sistemes. Ara podem diferenciar IPS humanes en diversos tipus de cèl·lules i començar a construir sistemes complexos amb un genotip consistent.

En segon lloc, l'èxit recent en el creixement d'estructures similars a òrgans (organoides) de cèl·lules diferenciades en IPS ha demostrat que és possible codiferenciar cèl·lules en múltiples tipus de cèl·lules que comencen a mostrar la forma i, en alguns casos, la funció, d'un veritable òrgan.

I, en tercer lloc, aquestes tecnologies han estat influenciades en l'àmbit creixent del desenvolupament de teixits o òrgans dins un xip microfluídic.

## **NANOMEDICINA I BIOENGINYERIA, UN PARADIGMA DE TRANSDISCIPLINARIETAT**

L'evolució de la recerca en els darrers anys ve impulsada per dues grans tendències [23]. D'una banda, un procés d'increment de l'especialització que dona lloc a la generació de noves disciplines i subdisciplines. De l'altra, la necessitat d'abordar problemes complexos força un increment de la cooperació entre disciplines i la creació de grups de treball multidisciplinaris i perfils d'investigadors interdisciplinaris.

L'organització del coneixement científic va ser un tema de debat crucial durant els anys seixanta del segle passat. La distinció entre la *normal science*, la ciència que es desenvolupa sota el guiatge d'un paradigma i unes teories ja establertes, i la *revolutionary science*, en la qual un nou paradigma i noves teories modifiquen la ciència que es fa, ha estat motiu d'anàlisis i debats rellevants [24, 25].

En un entorn disciplinari, els científics tendim a compartir un vocabulari juntament amb un conjunt de postulats relatius al coneixement específic i la seva adquisició. Aquesta organització serveix perquè els nous aprenents vagin progressant per esdevenir experts en la matèria. Aquest model ha estat molt eficient per assegurar l'evolució i l'avenç científic i tecnològic, tot i que, per exemple, el filòsof Ortega y Gasset [26] alertava del risc de *l'ignorant il·lustrat* com a personatge expert en la seva àrea però incapaç de veure-hi més enllà. També és cert que d'altres han criticat l'excés d'hiperespecialització o fragmentació del coneixement, com és el cas d'Edgar Morin [27].

Kuhn [24] fa ver una distinció entre *ciència normal*, que es desenvolupa analíticament i que implica un treball continu de desenvolupament del paradigma dominant, i les *revolucions científiques*, que impliquen canvis de gran abast com la comprensió d'una àrea científica més extensa. Enmig d'aquests dos punts, que podríem dir extrems, hi ha el *desenvolupament científic*, que es dona quan es combinen dues disciplines científiques, per exemple, la bioquímica, o quan tenim idees, conceptes o mètodes desenvolupats en una disciplina i que migren per fer-los servir en una altra. Per exemple, considerem el cas de les idees contingudes en el llibre *What is life?* (1944) del físic quàntic Erwin Schrödinger [28], que van tenir força influència en el desenvolupament de la biologia molecular dels anys cinquanta i que van representar també un fort impuls per a la biofísica i la bioquímica.

Aquest fet ens ha portat, en les darreres dècades, a tractar de connectar disciplines o de creuar fronteres entre àmbits temàtics amb conceptes com la *multidis-*



*ciplinarietat*, la *interdisciplinarietat* o, darrerament, la *transdisciplinarietat*, tots ells amb estratègies i objectius diferents.

Considerem la *multidisciplinarietat* quan especialistes diferents estudien un tema comú. És el que succeeix en molts projectes de recerca i fins i tot en alguns centres de recerca. Però les fronteres entre disciplines es mantenen amb poc intercanvi d'idees i de mètodes entre elles.

En el cas de la *interdisciplinarietat* es requereix un acostament més gran. Es busca una base comuna per a la contribució de diferents disciplines i la seva síntesi. Seria el cas, per exemple, de la nanobiotecnologia, en què es crea un coneixement comú a partir de la física, la química i la biologia, per una convergència a partir de les interaccions de diferents elements, partícules, molècules i proteïnes d'entre 1 i 100 nm per entendre millor fenòmens que apareixen a aquestes escales com l'autoacoblament (*self-assembly*) [29, 30], és a dir, la capacitat de generar estructures ordenades col·lectives a partir d'unes propietats d'interacció individual entre elles.

La *transdisciplinarietat* implica que es fa una nova aproximació holística per afrontar algun problema, de naturalesa intrínsecament complexa, en què es dilueixen les fronteres entre disciplines [31]. S'intenta generar un nou corpus metodològic més general, que no es pot analitzar només per juxtaposició de coneixements i que pot donar lloc al descobriment de nous conceptes o fenòmens no coneguts prèviament, així com a noves aplicacions no suggerides inicialment. En aquest cas, tant l'evolució del coneixement científic com el context i l'impacte social són rellevants. Alguns exemples d'enfocament transdisciplinari serien el desenvolupament de la bioenginyeria i d'algunes de les qüestions que considera, com ara l'enginyeria de sistemes multicel·lulars.

\* \* \*

Quan a finals dels anys noranta i principis dels anys 2000 un grup de col·legues que havíem participat en diferents reunions i seminaris de recerca en una xarxa d'enginyeria biomèdica vàrem iniciar l'anàlisi per crear un institut de recerca, vàrem seguir un procés evolutiu similar [32, 33, 34]. La Xarxa Temàtica d'Enginyeria Biomèdica havia estat un clar impuls multidisciplinari per afavorir el diàleg entre diferents àmbits temàtics.

Així, les Jornades de Recerca en Enginyeria Biomèdica organitzades en el marc de la Xarxa Temàtica a Sitges, el novembre de 2000, van marcar un punt d'inflexió.

Prèviament a aquestes reunions caldria destacar la III Trobada sobre les Relacions entre la Recerca Experimental en Física i Química i la Medicina feta a Prada l'agost de 1985, així com l'organització per part de la Universitat Politècnica de

Catalunya (UPC) dels programes de màster i de doctorat en enginyeria biomèdica que es porten a terme a la UPC des de l'any 1984 —el més antic, en aquesta disciplina, a l'Estat espanyol— i que l'any 2007 es va convertir en un màster oficial de Bolonya impartit conjuntament entre la Universitat de Barcelona (UB) i la UPC.

També la UPC havia creat, el 1997, el CREB (Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica) com a centre específic de recerca per tal de poder afrontar amb garanties la recerca i la transferència de tecnologia que la multidisciplinarietat de l'àmbit de l'enginyeria biomèdica requereix.

En paral·lel, a la Universitat de Barcelona, el 16 de febrer de 2000, s'havia creat el Centre de Recerca en Bioelectrònica i Nanobiociència, que en el seu document fundacional manifesta que «pretén promoure la recerca interdisciplinària entre les ciències físiques i l'enginyeria amb la biologia i la medicina, des d'una perspectiva integradora dels aspectes bàsics i les aplicacions clíniques i industrials. Els seus objectius abasten la recerca de l'estructura i funció molecular i cel·lular mitjançant micro- i nanotecnologies i el desenvolupament de micro sistemes per integrar la detecció i la micromanipulació a l'escala molecular i cel·lular».

Amb una clara voluntat de col·laboració, a principis de 2002 es va signar un acord entre la UB i la UPC per tal de promoure la recerca interdisciplinària en l'àmbit de la bioenginyeria i la nanobiociència, pels rectors Joan Tugores (UB) i Jaume Pagès (UPC). Aquest acord inclou el compromís d'ambdues universitats a:

[...] sol·licitar dins el III Pla de Recerca de la Generalitat la constitució d'un centre per a la potenciació i coordinació de la recerca en bioenginyeria i nanobiociència.

D'aquesta activitat col·laborativa sorgeix una proposta de centre, que el 4 de març de 2003 va aprovar el Consell Executiu de la Generalitat, amb la creació del Centre de Referència en Bioenginyeria de Catalunya (CREBEC), com una iniciativa sorgida de manera comuna entre el Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB) de la UPC i el Centre de Recerca en Bioelectrònica i Nanobiociència (CBEN) de la UB. L'objectiu, dins del III Pla de Recerca de Catalunya, era coordinar les activitats en aquest camp de forma més estructurada: «[...] aquesta iniciativa pretén aglutinar la recerca multidisciplinària en enginyeria biomèdica amb una voluntat de sinergia amb altres iniciatives d'organització de la recerca en biomedicina que actualment s'estan estructurant a Catalunya, en diferents instituts i parcs científics i tecnològics».

Per desenvolupar la missió del CREBEC es va considerar imprescindible constituir un laboratori multidisciplinari de recerca comuna —Laboratori de Nanobiogenyneria— on desenvoluparien la seva activitat de forma conjunta investigadors dels diversos grups de recerca (en particular del CREB i del CBEN), així com nous

investigadors contractats en funció dels programes de reincorporació de doctors (de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), del Programa Ramón y Cajal, etc.) o tècnics de recerca.

Paral·lelament, en l'àmbit de l'Estat espanyol i sota la coordinació del recordat metge, investigador i membre de l'Institut d'Estudis Catalans (IEC), el doctor Joan Rodés, s'elaborava un informe per al Ministeri de Salut sobre recerca en bioenginyeria, el març de 2003, en què es demanava la creació d'instituts en bioenginyeria, com a casos particulars d'instituts de recerca sanitària associats a hospitals universitaris i la creació de nous grups de recerca en bioenginyeria que formessin part dels instituts d'investigació sanitària multidisciplinaris en temes prioritaris de recerca en biomedicina.

El 20 de juliol de 2004, els rectors Joan Tugores i Josep Ferrer signen un nou acord de col·laboració entre la UB i la UPC per tal de promoure la constitució d'un centre de recerca en l'àmbit de la bioenginyeria i la nanobiociència. Aquest acord inclou el compromís de les dues universitats a:

[...] sol·licitar dins del Pla de Recerca i Innovació de Catalunya la transformació del Centre de Referència en Bioenginyeria de Catalunya en un centre de recerca amb personalitat jurídica pròpia [...]

Finalment, el Govern de la Generalitat, el 13 de desembre de 2005, acorda autoritzar la constitució de la fundació privada Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), dirigida pel doctor Josep A. Planell fins a la seva renúncia, el febrer de 2013, quan va passar a ser rector de la Universitat Oberta de Catalunya. Va ser en aquell moment que vaig agafar el relleu en la direcció d'aquesta institució de recerca, l'IBEC, que ha continuant evolucionant cap a estructures de recerca cada cop més interdisciplinàries i transdisciplinàries.

Així, per exemple, en el primer pla estratègic de l'Institut es van definir «6 programes de recerca: biotecnologia cel·lular, biomecànica i biofísica cel·lular; nanobiotecnologia, biomaterials, implants i enginyeria de teixits, senyals i instrumentació mèdica, robòtica i imatges mèdiques; intentant introduir cada grup investigador en un dels àmbits». Aquesta classificació no va acabar de funcionar mai, ja que, en la pràctica, les activitats de recerca i les metodologies ultrapassaven les fronteres definides entre programes.

Aquest fet va provocar que, a partir del pla estratègic 2014-2017 i després d'una reflexió interna, deixéssim l'estructuració en programes, per cercar una estructura i una metodologia que ens facilités la interdisciplinarietat i la transdisciplinarietat, focalitzant el programa científic de l'Institut a intentar resoldre problemes amb una integració dels coneixements dels diferents grups de recerca. En aquest sentit, la National Science Foundation havia publicat el 2014 un informe [35] de com

aconseguir la convergència i la transdisciplinarietat entre ciències físiques enteses com les matemàtiques, la física i la química, les ciències de la vida, l'enginyeria i més enllà.

Aquest informe analitza, defineix i fa propostes, a través de diferents exemples de centres de recerca creats en els darrers anys als EUA, de com afavorir l'assoliment d'una recerca transdisciplinària. Molts dels exemples citats són de l'àmbit de la recerca en ciències de la vida que, pels seus reptes i la seva complexitat, requereixen provar noves maneres d'abordar-los.

En aquest sentit l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) [36] es defineix ara com una institució de recerca que se situa en la frontera entre disciplines amb un focus primordial amb les tecnologies i el coneixement que es proporcionen: l'enginyeria cel·lular, la mecànica cel·lular i de teixits, la nanotecnologia i les tecnologies de la informació aplicades a la salut per estudiar problemes relacionats amb l'envelliment saludable, la regeneració de teixits i òrgans i la medicina de precisió. Aquest enfocament és el que hem fet servir per al desenvolupament de l'IBEC des de 2014, que ha estat reconegut com a Centre d'Excel·lència Severo Ochoa en les convocatòries 2014 i 2018.

\* \* \*

Dintre de la bioenginyeria, i com un dels eixos de recerca de l'IBEC, la meua activitat com a investigador ha estat immersa dins el que es denomina *nanomedicina*. La nanomedicina constitueix un paradigma d'investigació translacional, ja que requereix la investigació fonamental que prové de la química, la física o la biologia i la investigació aplicada de ciència i tecnologia de materials, farmacologia, bioelectrònica i enginyeria biomèdica, així com la investigació mèdica clínica. Aquest fet implica nous enfocaments de treball i necessitats de formació dirigides no només a estudiants, investigadors o professionals del sector sanitari, sinó també al públic en general, perquè assoleixi un coneixement suficient tant de les perspectives com de les limitacions o riscos assumibles que en aquest moment tenen les diferents línies d'investigació. En aquest sentit, considerem molt rellevant la implicació dels agents reguladors de les tecnologies sanitàries en el desenvolupament d'aquesta àrea de recerca.

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, a la vegada que disminueixen el cost sanitari. Es tracta d'un àmbit econòmic que inclou sectors com el farmacèutic, les tecnologies mèdiques o la biotecnologia.

D'altra banda, la creació, l'any 2005, de la Plataforma Espanyola de Nanomedicina [37] i posteriorment de l'Aliança Catalana de Nanobiomedicina, el 2011,

dins l'activitat del BIOCAT [38], Bioregió de Catalunya, han servit per impulsar un àmbit de recerca en el qual Catalunya té una gran rellevància i impacte a escala internacional.

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

Així, per exemple, l'any 2012 es va publicar a la revista *Science Translational Medicine* [39], amb l'epígraf *nanomedicine*, el primer resultat clínic que feia servir una nanopartícula polimèrica combinada amb el fàrmac docetaxel per tractar tumors sòlids, resultats obtinguts per investigadors del Massachusetts Institute of Technology (MIT) i de la Harvard Medical School, conjuntament amb altres hospitals nord-americans.

En el cas de la medicina personalitzada o de precisió, el focus es posa en allò que està succeint al pacient en particular, i la recerca pretén determinar de forma predictiva quina estratègia de teràpia és la més adequada per a un pacient o conjunt de pacients que compleixin una sèrie d'indicadors que determinen una correlació directa amb l'eficiència del tractament. Per tant, intenta reduir la incertesa de resposta sobre l'eficàcia de les teràpies segons la variabilitat humana deguda a les diferències genètiques, epigenètiques o d'immunitat adquirida de tots nosaltres.

\* \* \*

Com un exemple de la transdisciplinarietat i la capacitat translacional de la nanomedicina, voldria acabar comentant breument una línia de recerca en què hem treballat en el meu laboratori de nanobioenginyeria en els darrers vint anys per tal de desenvolupar sistemes que ajudin a entendre i generar sistemes per detectar substàncies químiques de la mateixa manera que ho fa l'òrgan de l'olfacte. Ha estat un treball que ha comptat amb múltiples col·laboracions i en el qual he coordinat dos consorcis europeus: el «Single protein nanobiosensor grid array Spot-Nosed» [40] (2003-2006) i el Bioelectronic Olfactory Neuron Device (BOND) [41] (2009-2012), amb diversos col·laboradors i doctorands.

El sentit de l'olfacte en els mamífers és un dels sistemes biològics més complexos i a la vegada més perfeccionats per l'evolució biològica per tal d'identificar substàncies químiques de baix pes molecular (usualment de menys de 300 Da). En els humans, com en la resta dels mamífers, a l'epiteli nasal es troben distribuïdes les neurones olfactives, de les quals s'han identificat més de 700 tipus diferents, amb una concentració de  $10^7$  cèl·lules receptores. Els axons d'aquestes neurones s'agrupen en els glomèruls del bulb olfactiu, dels quals n'hi ha de l'ordre

de 10.000 i cada un d'ells agrupa la connexió d'unes 25.000 neurones. L'olfacte dels mamífers és capaç de detectar concentracions molt baixes de les substàncies odorants (entre  $10^{-7}$  M i  $10^{-11}$  M). El sentit de l'olfacte és un important tema de recerca actual, ja que es desconeixen molts dels mecanismes que fan possible que puguem percebre una aroma i distingir-la d'una altra.

L'any 1914, Alexander Graham Bell va presentar un repte [42]:

Did you ever try to measure smell? Can you tell whether one smell is just twice as strong as another? Can you measure the difference between one kind of smell and another? It is very obvious that we have very many different kind of smells, all the way from the odour of violets and roses up to asafoetida. But until you can measure their likeness and differences you can have no science of odour [...] If your ambition is to discover a new science, measure a smell [...]

Això requereix, d'una banda, entendre com funciona biològicament el sentit de l'olfacte i, de l'altra, el desenvolupament de dispositius que funcionin com a sensors olfactivus.

Els primers desenvolupaments de sensors olfactivus daten dels anys setanta a partir de la possibilitat de fer servir reaccions redox de components volàtils per detectar canvis en la conductivitat de materials.

El primer sistema electrònic complet de sensor olfactivu va ser reportat per Persaud i Dodd [43] l'any 1982, que es basava en la idea de mimetitzar el sistema olfactivu humà per identificar i mesurar concentracions de compostos volàtils fent servir sensors bioquímics. Aquests sistemes requereixen dos elements bàsics, un sistema químic o bioquímic de detecció i un processament de la informació amb sistemes de reconeixement de patrons [44].

Un salt significatiu, des del punt de vista biològic, per entendre l'olfacte, van ser les descobertes de Linda Buck i Richard Axel [45] l'any 1991 sobre la naturalesa combinatoria de la interacció entre els receptors olfactivus, que majoritàriament són proteïnes transmembrana (*G-protein-coupled receptors*) i els odorants [46]. Aquests treballs van servir perquè els dos investigadors rebessin el Premi Nobel de Medicina l'any 2013. Aquestes proteïnes transmembrana estan localitzades en els cilis de les neurones olfactives. S'han trobat fins ara més de 2.000 gens involucrats en l'expressió dels receptors olfactivus. En els mamífers, cada neurona olfactiva expressa majoritàriament només un únic tipus de receptor olfactivu [47]. Quan una molècula d'odorant s'enllaça a la regió de reconeixement de la proteïna del receptor olfactivu, el complex procés de transducció intern s'inicia dins la neurona fins a modificar el flux d'ions sodi i calci dels canals iònics de la neurona i, per tant, produeix un potencial d'acció que es transmetrà a través de l'axó de la neurona i serà processat en el glomèrul.

El concepte desenvolupat durant aquests anys a l'IBEC [48, 49, 50] ha estat a partir d'una substància (odorant) que volem detectar:

En primer lloc, cal identificar quines neurones olfactives són sensibles a aquell odorant, per exemple, mitjançant tècniques d'electrofisiologia. Una vegada identificades, cal determinar quina és la codificació genètica que expressa la proteïna que fa de receptor d'aquell odorant.

El pas següent és, mitjançant enginyeria genètica, produir un gran nombre de proteïnes fent servir un sistema d'expressió d'alt rendiment. Donada la fragilitat de les proteïnes de membrana i la seva capacitat de perdre les seves propietats en el procés que es denomina *desnaturalització*, cal aconseguir un entorn que les mantingui funcionals i que permeti la seva manipulació. Això es pot aconseguir mitjançant nanopartícules lipídiques naturals o artificials que poden ser d'una mida del voltant de 100 nm.

A continuació cal mesurar quants receptors tenim en cada nanopartícula i aconseguir dipositar de forma precisa aquestes nanopartícules en un sistema que combini suport estructural i capacitat de fer una traducció cap a un senyal elèctric o òptic que puguem processar. Això ho podem aconseguir emprant sistemes de detecció electroquímica sobre elèctrodes especialment preparats o mitjançant canvis en l'absorció òptica com, per exemple, per ressonància superficial localitzada de plasmons.

Finalment, haurem de generar una cel·la que permeti l'entrada dels odorants de forma controlada i una amplificació del senyal generat que permeti la seva interpretació.

Cadascun d'aquests passos comporta reptes tecnològics rellevants i a la vegada ens han permès d'entendre millor processos tant moleculars, com biològics, de nanotecnologia, de sensors i d'instrumentació.

No està feta tota la feina i encara hi continuem treballant, però sí que s'han aconseguit prototips que són capaços de detectar substàncies odorants i sistemes en forma de matriu, com un detector òptic semblant al que tenen les nostres càmeres digitals, però que, en lloc de detectar fotons, detecten substàncies químiques. El fet de combinar disciplines i anar cap a una nova inter- o transdisciplinarietat ens permet afrontar reptes com aquest.

Aquests sistemes poden resultar molt útils en un futur en què la tecnologia superi els reptes actuals per a diferents àmbits d'aplicació. Un d'ells, i el que ens interessa més particularment, és el de les aplicacions mèdiques, ja que s'ha vist que gossos entrenats poden detectar tumors en fases molt inicials a partir de l'olor de l'alè o d'odorants presents en la suor o en l'orina de pacients.

Encara no hem assolit completament el repte que va plantejar Bell fa més de cent anys, però el que sí que és cert és que hi estem una mica més a prop gràcies a la bioenginyeria i la nanomedicina.

Aquest segle XXI ens ha de servir per poder afrontar problemes de salut mitjançant noves tècniques de diagnosi i nous tractaments capaços de regenerar el teixit i l'òrgan malmès o de poder afrontar infeccions o pandèmies com la que malauradament ens està afectant ara amb la COVID-19. La bioenginyeria i el seu paradigma transdisciplinari per analitzar i comprendre sistemes complexos com els biològics pot ser una eina molt rellevant per aconseguir-ho.

## REFERÈNCIES

- [1] KIM, B. Y. S. [et al.]. «Nanomedicine». *The New England Journal of Medicine*, 363 (25) (2010), p. 2434-2443.
- [2] WEBER, D. O. «Nanomedicine». *Health Forum Journal*, 42 (32) (1999), p. 36-37.
- [3] KALB, C. «The war on disease goes miniature». *Newsweek* [en línia] (31 desembre 1999). <<https://www.newsweek.com/war-disease-goes-miniature-162840>> [Consulta: 10 setembre 2020].
- [4] KIRBY, R. S. [et al.]. *Engineering in history*. Nova York: McGraw-Hill, 1956, p. 32.
- [5] RAE, J.; VOLTI, R. *The engineer in history*. Nova York: P. Lang, 1993, p. 1-83.
- [6] FINCH, J. K. *The story of engineering*. Garden City: Doubleday, 1960, p. 79-101.
- [7] BRONZINO, J. D. (ed.). *The biomedical engineering handbook*. 2a ed. Boca Raton: CRC Press, 2000.
- [8] AGUILAR, M. T. «Descartes y el cuerpo máquina». *Pensamiento*, 66 (249) (2010), p. 755-770.
- [9] PASCAL, B. *Traitez de l'équilibre des liqueurs, et de la pesanteur de la masse de l'air*. París: Desprez, 1664. PASCAL, B. *Tratados de pneumática*. Mèxic: Alianza Editorial Mexicana, 1988.
- [10] GALVANI, L. *De viribus electricitatis in motu musculari commentarius*, 1791. GALVANI, L. *Commentary of the effect of electricity on muscular motion*. Cambridge (EUA): Elizabeth Licht, 1953. 97 p. També disponible en línia a: <<https://library.si.edu/digital-library/book/aloyssiigalvanid00galv>> [Consulta: 10 setembre 2020]. [Traducció de Robert Montraville Green]
- [11] «Letter from Benjamin Franklin to Sir John Pringle, December 21, 1757». A: FRANKLIN, B. *Experiments and observations on electricity made at Philadelphia in America*. 4a ed. Londres: David Henry, 1769.
- [12] AL-KHALILI, J. «The birth of the electric machines: A commentary on Faraday (1832) "Experimental researches in electricity"». *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 373 (2039) (13 abril 2015). DOI 10.1098/rsta.2014.0208.
- [13] DUCHENNE, G. B. A. *De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique*. París: J.-B. Baillière, 1855.
- [14] EINTHOVEN, W. «Le télécardiogramme». *Archives Internationales de Physiologie*, 4 (1906), p. 132-164. [Traduït a l'anglès per BLACKBURN, H. W. Jr. *American Heart Journal*, 53 (1957), p. 602-615]
- [15] WATSON, J. D. *DNA: The secret of life*. Nova York: Random House, 2003.
- [16] TAO, B. Y. «Biological engineering: A new discipline for the next century». *Journal of*



- Natural Resources and Life Sciences Education*, 22 (1993), p. 34-38. TAO, B. Y. [et al.]. «The evolution of biological engineering». *International Journal of Engineering Education*, 22 (1) (2006), p. 45-52.
- [17] RASMUSSEN, S. [et al.]. «Transitions from nonliving to living matter». *Science*, 303 (2004), p. 963-965.
- [18] KAMM, R. D. [et al.]. «Perspective: The promise of multi-cellular engineered living systems». *APL Bioengineering*, 2 (4) (11 octubre 2018). També disponible en línia a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481725/>>. DOI 10.1063/1.5038337.
- [19] HASSE, K.; FREEDMAN, B. S. «Once upon a dish: Engineering multicellular systems». *Development*, 147 (2020). DOI 10.1242/dev.188573.
- [20] DOMANSKY, K. [et al.]. «Perfused multiwell plate for 3D liver tissue engineering». *Lab on a Chip*, 10 (2010), p. 51-58.
- [21] BHATIA, S. N.; INGBER, D. E. «Microfluidic organs-on-chips». *Nature Biotechnology*, 32 (2014), p. 760-772.
- [22] SUNYER, R.; TREPAT, X. «Durotaxis». *Current Biol.*, 30 (9) (2020), p. 383-387. SUNYER, R. [et al.]. «Collective cell durotaxis emerges from long-range intercellular force transmission». *Science*, 353 (6304) (9 setembre 2016), p. 1157-1161. DOI 10.1126/science.aaf7119. ELOSEGUI-ARTOLA, A. [et al.]. «Force triggers YAP nuclear entry by regulating transport across nuclear pores». *Cell*, 171 (6) (30 novembre 2017), p. 1397-1410.e14. TREPAT, X. «Universal physical responses to stretch in the living cell». *Nature*, 447 (2007), p. 592-595. ORIA, R. [et al.]. «Force loading explains spatial sensing of ligands by cells». *Nature*, 552 (2017), p. 219-224. També disponible en línia a: <<https://doi.org/10.1038/nature24662>>.
- [23] MAZZOCCHI, F. «Scientific research across and beyond disciplines». *EMBO Reports*, 20 (2019). DOI 10.15252/embr.201947682.
- [24] KUHN, T. *The structure of scientific revolutions*. Chicago: University of Chicago Press, 1962. KUHN, T. *L'estructura de les revolucions científiques*. Santa Coloma de Queralt: Obrador Edèndum, 2008. ISBN 9788493443474. [Traducció a cura de Josep Batalla]
- [25] LAKATOS, I. «History of science and its rational reconstructions». *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association* [Chicago: The University of Chicago Press] (1970), p. 91-136. També disponible en línia a: <<https://www.jstor.org/stable/495757>>.
- [26] ORTEGA Y GASSET, J. *La rebelión de las masas*. Barcelona: Espasa, 1939. (Austral; 1)
- [27] MORIN, E. *Los siete saberes necesarios para la educación del futuro*. París: UNESCO, 1999. MORIN, E. *La mente bien ordenada*. 2a ed. Barcelona: Seix Barral, 2002. MORIN, E. *Introducción al pensamiento complejo*. Mèxic: Gedisa, 2004.
- [28] SCHRÖDINGER, E. *What is life?: The physical aspect of the living cell*. Cambridge: Cambridge University Press, 1944. També disponible en línia a: <<http://www.whatislife.ie/downloads/What-is-Life.pdf>>.
- [29] XIA, Y.; WHITESIDES, G. M. «Soft lithography». *Annual Review of Materials Science* (1998), 28, p. 153-184. També disponible en línia a: <<https://doi.org/10.1146/annurev.matsci.28.1.153>>.
- [30] MATSON, J. B.; STUPP, S. I. «Self-assembling peptide scaffolds for regenerative medicine». *Chemical Communications*, 48 (2012), p. 26-33. DOI 10.1039/C1CC15551B.

- MATSON, J. B.; STUPP, S. I. «On supramolecular self-assembly: Interview with Samuel Stupp». *Advanced Materials* (15 gener 2020). També disponible en línia a: <<https://doi.org/10.1002/adma.201906741>>.
- [31] NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Convergence: Facilitating transdisciplinarity integration of life sciences, physical sciences, engineering, and beyond*. Washington: The National Academies Press, 2014.
- [32] «Can physics deliver another biological revolution?». *Nature*, 397 (14 gener 1999), p. 89. GARWIN, L. «US universities create bridges between physics and biology». *Nature*, 397 (7 gener 1999), p. 3.
- [33] BIALEK, W.; BOTSTEIN, D. «Introductory science and mathematics education for 21st-century biologists». *Science*, 303 (2004), p. 788-790.
- [34] AGNEW, B. «NIH plans bioengineering initiative». *Science*, 280 (5 juny 1998), p. 1516-1518.
- [35] SAMITIER, J. «Noves perspectives de la bioenginyeria a l'inici del segle XXI». *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, 58 (2007): *Les biotecnologies*, p. 39-49. [Edició de Pere Puigdomènech i Francesc Gòdia]. SAMITIER, J. «Nanobiotecnologia i nanomedicina». *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, 64 (2013): *Les malalties del segle XXI*, p. 131-138. [Edició de Jordi Barquinero i Jaume Reventós]
- [36] Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC): <<http://www.ibecbarcelona.eu/ca/>>.
- [37] Plataforma Española de Nanomedicina (NANOMED Spain): <<https://nanomedspain.net/>>.
- [38] BioNanoMed Catalunya: <<https://www.biocat.cat/ca/fem/acceleracio-innovacio/xarxes-projectes-europeus/bionanomed>>.
- [39] HRKACH, J. [et al.]. «Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile». *Science Translational Medicine*, 4 (128) (4 abril 2012), p. 128-139.
- [40] Projecte de la Comissió Europea *Single protein nanobiosensor grid array*: <<https://cordis.europa.eu/project/id/IST-2001-38899>>.
- [41] Projecte de la Comissió Europea *Bioelectronic Olfactory Neuron Device (BOND)*: <<https://cordis.europa.eu/project/id/228685/es>>.
- [42] BELL, A. G. *Discovery and invention*. Washington: Press of Judd & Detweiler, 1914.
- [43] PERSAUD, K.; DODD, G. «Analysis of discrimination mechanisms in the mammalian olfactory system using a model nose». *Nature*, 299 (1982), p. 352-355.
- [44] ORTEGA, A. [et al.]. «New pattern recognition systems designed for electronic noses». *Sensors and Actuators B: Chemical*, 69 (2000), p. 302-307.
- [45] BUCK, L.; AXEL, R. «A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition». *Cell*, 65 (1991), p. 175-187.
- [46] MALNIC, B. [et al.]. «Combinatorial receptor codes for odors». *Cell*, 96 (1999), p. 713-723.
- [47] MOMBAERTS, P. [et al.]. «Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors». *Nature Reviews Neuroscience*, 5 (2004), p. 263-278. TOHUARA, K. [et al.]. «Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors». *Annual Review of Physiology*, 71 (2009), p. 307-332.
- [48] HOU, Y. [et al.]. «A novel detection strategy for odorant molecules based on controlled bioengineering of rat olfactory receptor I7». *Biosensors and Bioelectronics*, 22 (7) (15 febrer 2007), p. 1550-1555.

- [49] VIDIC, J. [*et al.*]. «Gold surface functionalization and patterning for specific immobilization of olfactory receptors carried by nanosomes». *Analytical Chemistry*, 79 (9) (2007), p. 3280-3290. GOMILA, G. [*et al.*]. «Advances in the production, immobilization, and electrical characterization of olfactory receptors for olfactory nanobiosensor development». *Sensors and Actuators B: Chemical*, 116 (1-2) (28 juliol 2006), p. 66-71.
- [50] SANMARTÍ-ESPINAL, M. [*et al.*]. «Quantification of interacting cognate odorants with olfactory receptors in nanovesicles». *Scientific Reports*, 7 (17483) (2017). DOI 10.1038/s41598-017-16997-9.





