

**REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES**

DISCURSO INAUGURAL

DEL AÑO ACADÉMICO 2002-2003

LEÍDO EN LA SESIÓN CELEBRADA EL DÍA 6 DE NOVIEMBRE DE 2002

POR EL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. D. PEDRO GARCÍA BARRENO

SOBRE EL TEMA

A NUESTRA PROPIA IMAGEN



MADRID
DOMICILIO DE LA ACADEMIA
VALVERDE, 22 - TELÉFONO 917 014 230
2002

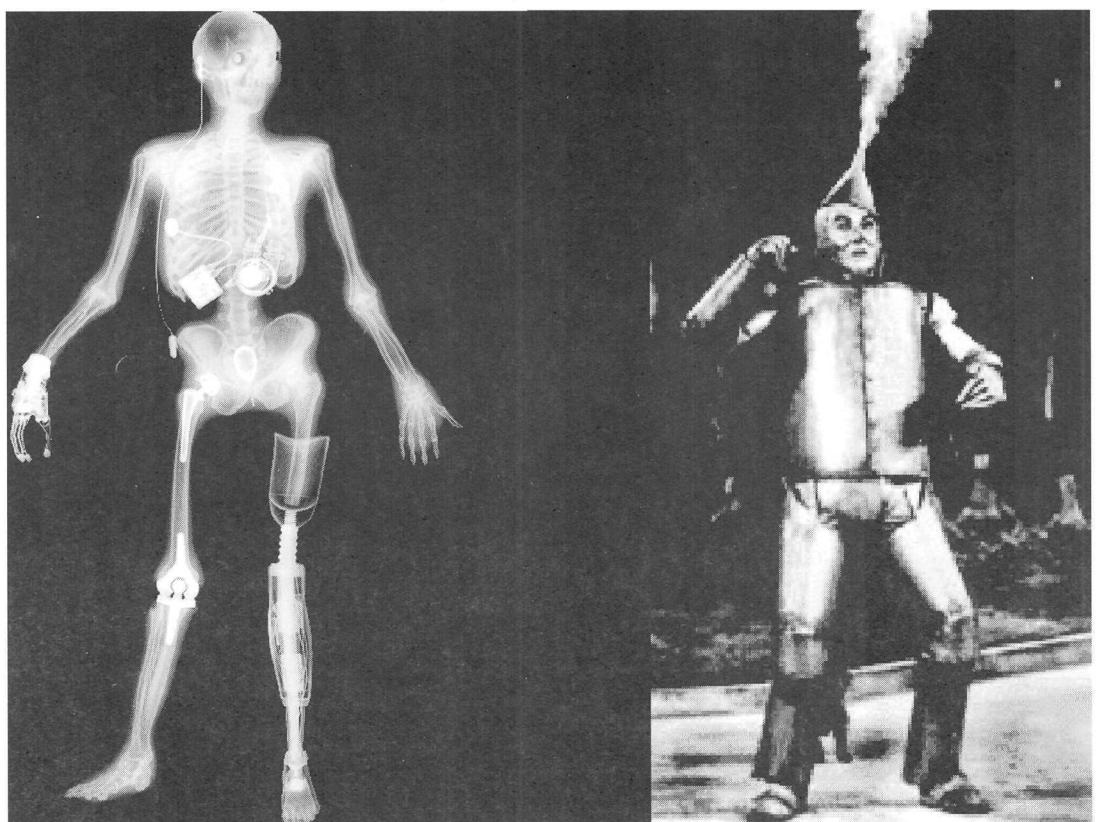
Depósito legal: M. 44.618-2002

Impreso en Realigraf, S. A - Pedro Tezano, 26. 28039 Madrid

Índice

	<i>Págs.</i>
I. Panorama histórico	7
II. Corazón artificial	7
III. Sangre artificial	11
IV. Nanomedicina	12
V. Medicina regenerativa	20
VI. Biónica	28
VII. La última frontera	37
VIII. Bibliografía seleccionada	38

A NUESTRA PROPIA IMAGEN



I. Panorama histórico

Como el «hombre de hojalata» del *Mago de Oz*, miles de pacientes con enfermedades cardíacas, hígados enfermos o tejidos lesionados, necesitan —para seguir joviales y alegres— conseguir un órgano para reemplazar el suyo caduco (**Figura 1**). Acuciados por la escasez de órganos disponibles para trasplantar, bioingenieros, biólogos celulares y clínicos han unido sus habilidades para diseñar repuestos de cualquier parte del cuerpo humano. Un sueño que no es nuevo (**Tabla I**).

• La biónica —en el contexto médico, este término se refiere al desarrollo de órganos artificiales (desde una prótesis ocular a una retina artificial; desde un corazón artificial a un marcapasos cardiaco; etc). También se refiere a artilugios mecánicos que emulan el comportamiento de un organismo vivo (desde un miembro artificial controlado electromecánicamente a robots de diferentes tipos)— tiene una rica y fascinante historia. En el desarrollo de las prótesis de brazos y de piernas, el progreso ha sido un proceso lento y gradual; por el contrario, en otros campos, como el trasplante de órganos, pasaron décadas desde los intentos iniciales hasta los logros modernos que garantizaron la rutina de tales procedimientos. Este progreso a ráfagas ha sido contingente, las más de las veces, del éxito en otras disciplinas en principio distantes; por ejemplo, la dependencia de los trasplantes respecto de la inmunología o del descubrimiento fortuito de fármacos antirrechazo (**Figuras 2-5**).

II. Corazón artificial

Tal vez, en el contexto biónico, uno de los temas más conocidos es el del corazón artificial. Los trasplantes de corazón se contemplan como milagros por su impacto en la

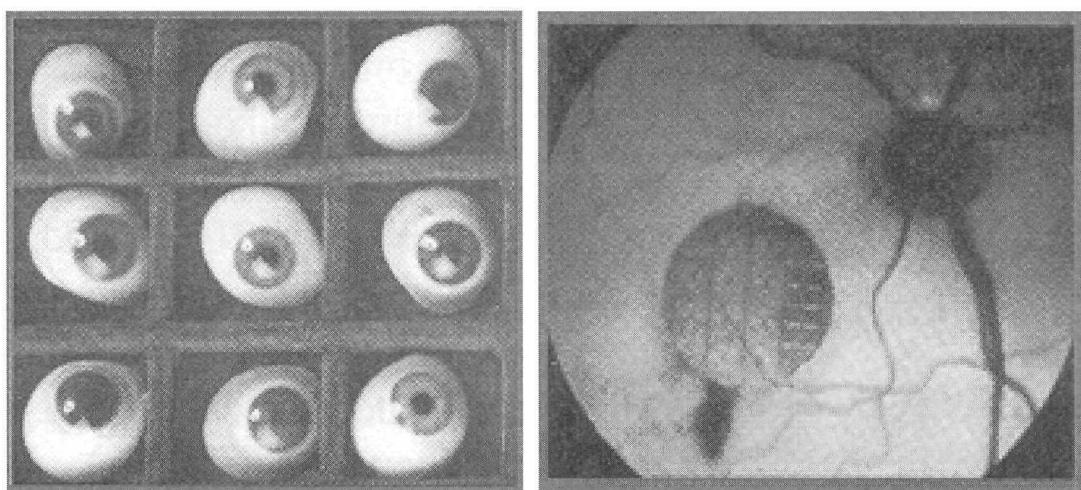


Figura 2. Prótesis oculares (c. 1990) e implante sub-retiniano (ojo de gato).

Tabla I. Biónica: un panorama histórico.

	prótesis	sangre, órganos, tejidos
1504	Mano de hierro con dedos articulados.	
1597		Reconstrucción nasal con injertos tisulares.
1628		Teoría de la circulación de la sangre.
1666		Transfusión de sangre entre dos perros.
1667		Transfusión de sangre de oveja a humano.
1682		Reparación de cráneo humano con hueso craneal canino.
1822		Autoinjerto de piel.
1847	Amalgama de plata en odontología.	Aloinjerto de piel.
1881		Solución Ringer para conservar tejidos.
1883		
1888	Lente ocular de contacto.	Grupos sanguíneos.
1901		Trasplante de cornea.
1905	Prótesis artificial de cadera.	Cultivo celular <i>in vitro</i> .
		Transfusión de sangre entre humanos.
1908	Prótesis de rodilla de cadáver.	Citrato (anticoagulante) para almacenar sangre.
1911	Inyección de parafina para tratar parálisis de las cuerdas vocales.	
1914		Implicación del sistema inmune en el rechazo de injertos.
1928	Pulmón artificial para tratar polio.	
1943	Riñón artificial.	Trasplante renal entre gemelos.
1949		Isotrasplante de médula ósea.
1951	Implante válvula cardiaca artificial.	
1953	Máquina corazón-pulmón.	Importancia del sistema de histocompatibilidad en el tipaje de tejidos.
1954		Trasplante hepático.
1956		Trasplante de páncreas.
1957	Implante coclear.	Trasplante cardíaco.
1958	Marcapaso cardíaco implantable.	
1963		Alotrasplante médula ósea.
1966		Ciclosporina.
1967		
1969	Cerámica biocompatible.	
	Corazón artificial total.	
1972	Prótesis de cadera acero/polímero.	
1973		
1978		
1979	Audioimplante en tronco cerebral.	
1981	Puente nervioso implantado en la médula espinal lesionada de una rata.	1 ^{er} fármaco bioingenierizado (insulina).
1982	Jarvik-7: primer corazón artificial total.	Trasplante de pulmón.
1983		Baby Fae recibe el corazón de un babuino, sobreviviendo 20 días.
1984		
1987	Hígado bioartificial.	FK506: nuevo fármaco inmunodepresor.
1990		
1993	FDA aprueba la asistencia mecánica ventricular izquierda como un puente hacia el trasplante cardíaco.	Xenotrasplante de médula ósea de un babuino.
1995		Trasplante de neuronas porcinas en pacientes con Enf. de Parkinson.
1997		Trasplante de una mano humana.
1998		Trasplante total de laringe.
2000	Implante de un páncreas artificial.	
2001	Implante de <i>AbioCor</i> .	

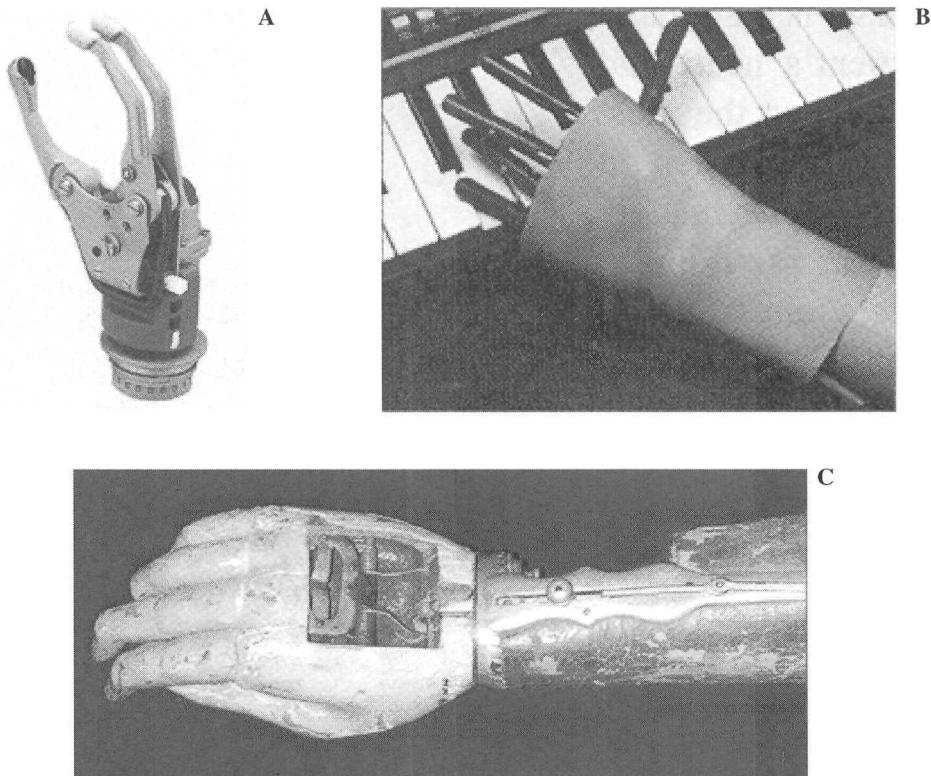


Figura 3. Prótesis de extremidad superior: A) prótesis de mano responsiva (*SensorHand®*); B) mano artificial controlada por tendones, y C) brazo protésico (1920s).

cuantía y calidad de vida; desafortunadamente, como los milagros, no se prodigan. Cada año, en los EE.UU., alrededor de 2.000 pacientes con fracaso cardiaco terminal reciben un corazón ajeno. Y otros 400.000 individuos desarrollan fracaso cardiaco cada año; de ellos, 30.000 a 100.000 son candidatos potenciales a un trasplante cardiaco. Los médicos —arropados por un consenso general— deben determinar, entre todos ellos, cuales son los candidatos para un trasplante. La edad, otras enfermedades concomitantes o determinados hábitos, son condicionantes desfavorables. Pero nadie quiere encontrarse en la incómoda posición de tener que decidir quién accede y quién no, a un trasplante. Así, los médicos, durante décadas, han desarrollado, de la mano de ingenieros y otros especialistas, máquinas complejas —marcapasos y válvulas artificiales cardíacas, por ejemplo— que pueden salvar pacientes terminales. El objetivo final es desarrollar una máquina, tan buena o incluso mejor que el corazón donado, que evite la necesidad de un trasplante. Como resultado del amplio eco en los medios de comunicación de la reintroducción del corazón artificial total (*total artificial heart*, TAH) en julio de 2001, el interés de la comunidad médica y de los ciudadanos en general ha reabierto la discusión sobre la utilización de los sistemas mecánicos de asistencia circulatoria en el tratamiento de las cardiopatías terminales (**Figura 6**).

Un implante TAH es una intervención de alto riesgo que reemplaza la función cardíaca; una función que pasa a depender de la tecnología más sofisticada de las aplicadas hasta ahora en el ser humano. Un TAH debe latir, aproximadamente, entre 35 y 40 millones de veces por año, asegurando una eyeción de sangre entre 5 y 6 litros por minuto. Los diseños actuales ofrecen una fiabilidad del 70% tras cinco años de su implan-

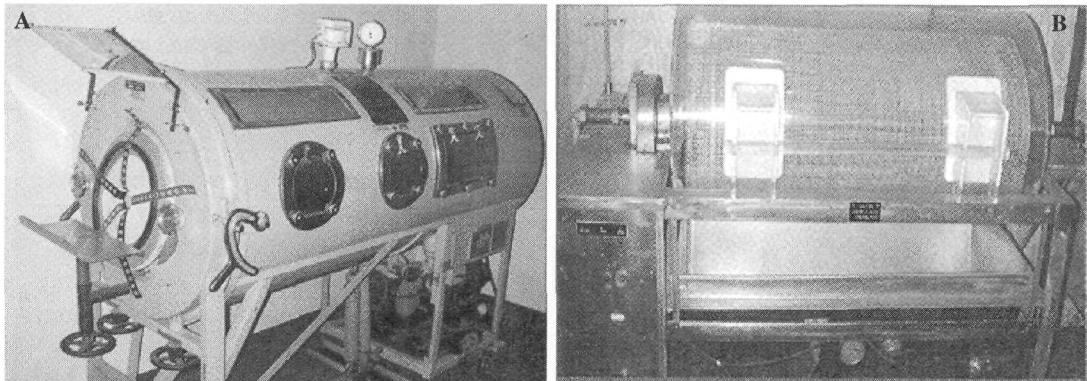


Figura 4. A) Pulmón de acero (respirador Emerson, c. 1950). B) Riñón artificial (unidad de diálisis Kolf-Brigham, c. 1950).

te, que es comparable a la supervivencia de los trasplantes cardiacos hoy día. El TAH *AbioCor®* —implantado quirúrgicamente en julio de 2001— es una construcción de titanio y polímeros que utiliza un sistema electrohidráulico para cortacircuitar la sangre de las cámaras de eyeción derecha e izquierda del corazón.

Un TAH presenta muchos retos de diseño. Con toda probabilidad el paciente morirá rápidamente si la máquina falla. El principal problema es la formación de coágulos sobre las válvulas de la prótesis como respuesta al material «extraño» con el que la sangre está constantemente en contacto, y facilitado por las condiciones hidrodinámicas del flujo sanguíneo provocadas por el perfil interno de la prótesis. También pueden surgir problemas pulmonares por falta de acoplamiento entre los flujos derecho e izquierdo de la prótesis. La infección es otra amenaza, y problemas de diseño hacen que los TAHs no se adapten a los tórax de mujeres ni de niños. Las limitaciones inherentes de la tecnología TAH actual hacen que sólo el 10% de los pacientes con cardiopatía terminal sean candidatos a tal estrategia terapéutica.

Frente a ello, la mayoría de los clínicos creen que el 90% de tales pacientes pueden beneficiarse de asistencia mecánica ventricular (*ventricular assist device*, VAD) que ayuda al ventrículo izquierdo, la localización preferente del daño cardíaco grave, en su función eyectora de sangre hacia el sistema arterial periférico. Durante el reposo ventricular que asegura el VAD, el músculo cardíaco enfermo comienza su recuperación pudiendo conseguir la reparación y mejorar la función; ello elimina, en ocasiones, la necesidad de un trasplante posterior (Figura 7).

El diseño de los VADs comenzó a principios de los 1960s, pero su progreso se aceleró significativamente en los 1990s. Hasta la fecha, miles de pacientes se han beneficiado, a veces durante varios años, de los VADs. El más utilizado es el *HeartMate®*, un motor que produce un flujo de sangre pulsátil y al que se asigna una incidencia mínima de émbolos de un 2% utilizando exclusivamente aspirina como anticoagulante. Más recientemente se han desarrollado bombas —más sencillas y baratas— que producen un flujo de sangre continuo no pulsátil, que no provoca pulso palpable ni presión sanguínea periférica medible. Los prototipos de este último sistema VAD incluyen el *Jarvik 2000®*, el *Micro-Med DeBakey®* y el *HeartMate II®*, todos en fase de ensayo clínico.

El futuro incluye dos escenarios: pequeñas bombas de sangre suspendida magnéticamente, completamente implantadas y alimentadas mediante fuentes de energía transcutáneas; y la combinación sinérgica de tales bombas con nuevas terapias biológicas —terapia génica (transfección del gen *VGF* que produce factor proangiogénico, que estimulará la formación de nuevos vasos en un territorio infartado), trasplante de células troncales musculares o

cardiomiositos (que reemplazarán a las células perdidas tras un taponamiento de una arteria coronaria), o fármacos beta-agonistas (estimulan una hipertrofia fisiológica del músculo cardíaco sano remanente en una zona lesionada de la pared ventricular, asegurando una mayor fuerza contráctil)— que representan otras estrategias terapéuticas de las cardiopatías subyacentes. Una vez el miocardio reparado, la bomba puede ser retirada.

III. Sangre artificial

La bomba cardíaca o las diferentes estrategias de sustitución, impelen hacia el sistema circulatorio un fluido excepcional. La idea de usar sustitutos de la sangre en vez de esta para transfundir a pacientes no es nueva. En el siglo XVII, Sir Christopher Wren sugirió que cerveza, vino e incluso opio podían utilizarse como sustitutos de la sangre. La era moderna de la transfusión de sangre comenzó en el año 1901 con el descubrimiento de los grupos —antígenos— sanguíneos por Karl Landsteiner. Varios años después, en 1913, Ottenberg aplicó, en la práctica clínica, la serología de los grupos sanguíneos. Una de las tareas principales de la sangre es captar oxígeno en los pulmones, transportarlo a través del cuerpo y liberarlo en los tejidos; allí debe captar el CO₂ producido en el metabolismo celular y vehicularlo hasta los pulmones donde será liberado. Todo ello es llevado a cabo por la hemoglobina, la proteína transportadora de oxígeno contenida en los eritrocitos. Otros componentes celulares de la sangre son los leucocitos, involucrados en tareas de defensa, y las plaquetas de las que depende la coagulación de la sangre.

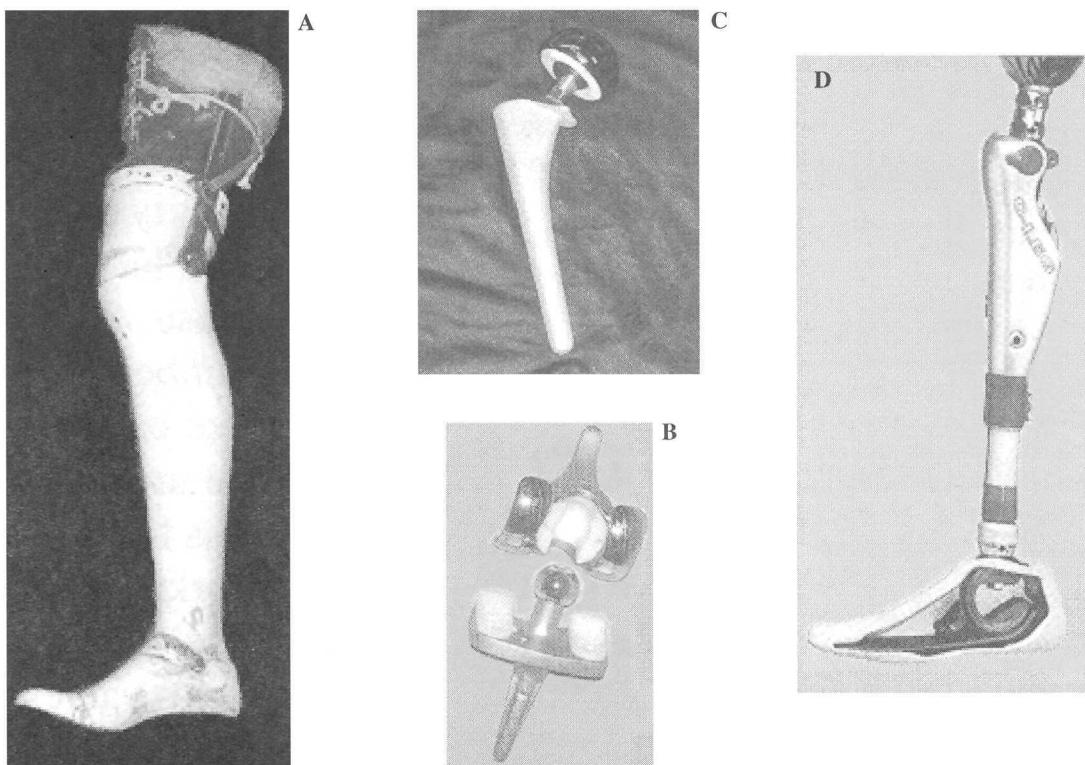


Figura 5. Prótesis de extremidad inferior: A) pierna artificial (c. 1937); B) implante de rodilla (1970s); C) implante de cadera (1990s), y D) prótesis de pierna (*C-Leg System®*).

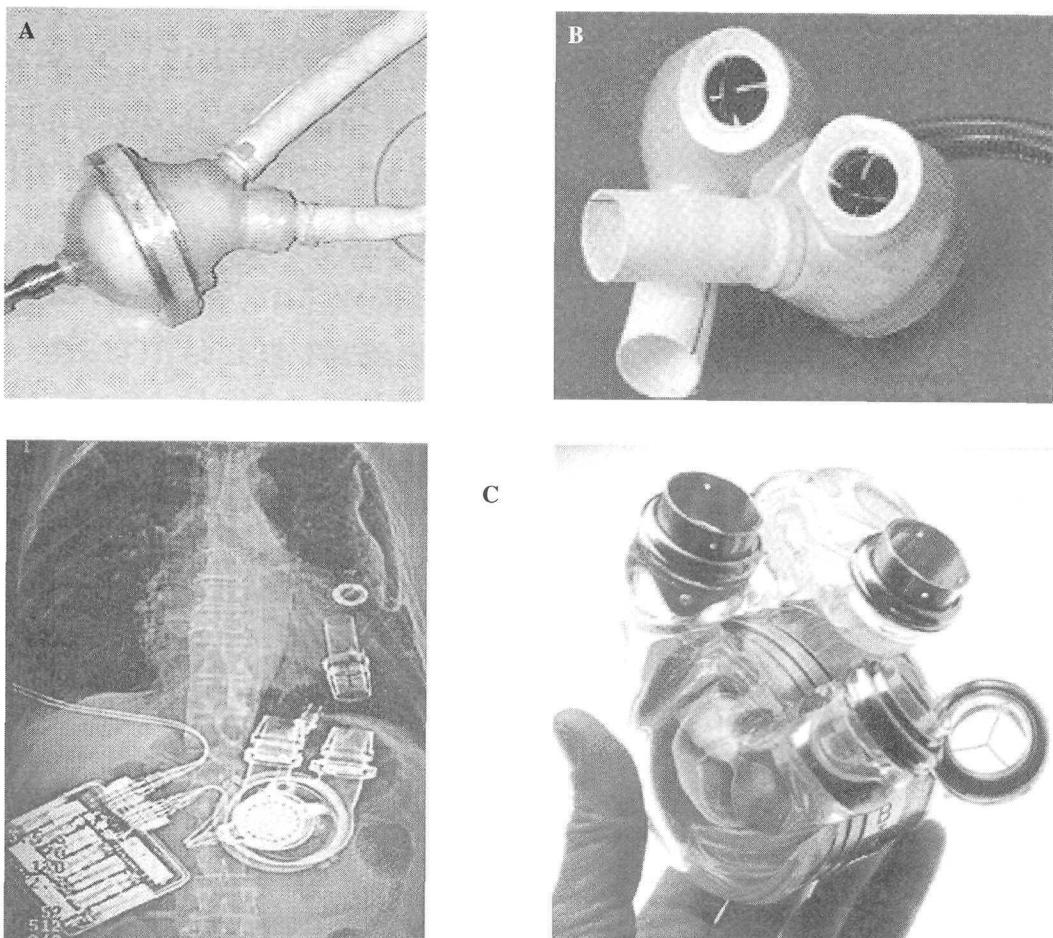


Figura 6. Asistencia mecánica ventricular izquierda: A) tipo De Bakey (c. 1966), B) tipo *LionHeart®*. C) Corazón artificial total: *AbioCor®*.

Aunque la transfusión de sangre humana donada es un procedimiento rutinario y seguro, existen varias razones para desarrollar sustitutos o sangre artificial. La sangre humana exige condiciones especiales de conservación; es fuente potencial de contaminación —especialmente de VIH (antes de disponer de test para el VIH, el riesgo de sida transmitido por transfusión alcanzaba el 38/100.000) y de hepatitis—, y requiere tipaje o pruebas de compatibilidad previas. Existen dos tipos de sustitutos de la sangre actualmente en desarrollo: aquellos derivados de la hemoglobina (*hemoglobin-based oxygen carriers*, HBOCs), y emulsiones de perfluorocarbonos (PFCs) (**Tabla II**):

IV. Nanomedicina

Sin embargo, existe otra estrategia para abordar problemas del tipo del transporte de oxígeno a los tejidos y muchos otros. En abril de 1998 Neal Lane —entonces director de la Fundación Nacional para la Ciencia y luego asesor del Presidente de EE.UU. para Ciencia y Tecnología— declaraba en una comparecencia ante el Congreso que «... si fuera preguntado por un área de la ciencia y de la ingeniería que revolucionará el mañana señalaría la ciencia y la ingeniería nanoscales llamadas, simplemente, nanotecnolo-

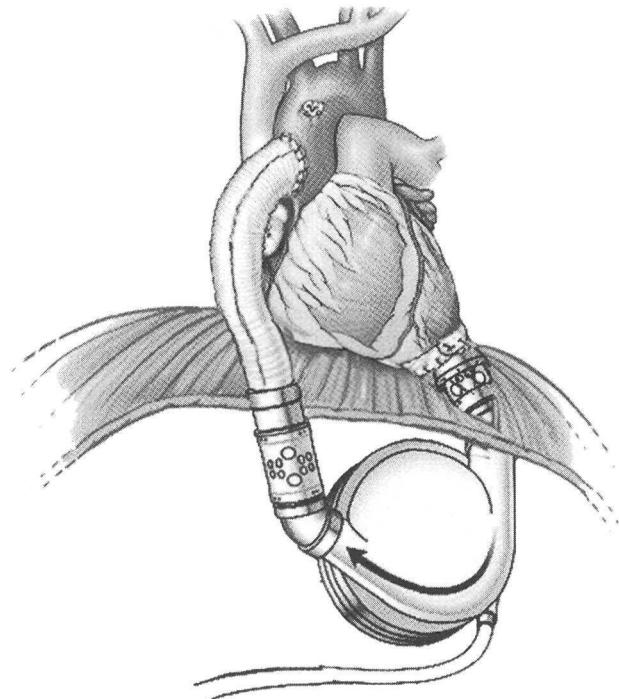


Figura 7. Asistencia mecánica ventricular izquierda tipo *HeartMate®*.

gía. La idea general no es nueva —comentaba Neal Lane—; ha sido estudiada desde que Richard Feynman (**Figura 8**) perfiló tal idea en una charla en 1959. Pero solo recientemente los científicos han sido capaces de objetivar la visión de Feynman creando nanoestructuras rudimentarias».

Albert Einstein (**Figura 8**), como parte de su Tesis doctoral, calculó el tamaño de una molécula de azúcar a partir de los datos experimentales de la difusión de dicho compuesto en el agua; su trabajo demostró que la molécula media, aproximadamente, un nanómetro

Tabla II. Sustitutos de la sangre en fase de ensayo clínico

Producto (Compañía)	Origen	Indicación	Vida media	Conser- vación	Efectos colaterales
Hemopure® (Biopure)	Hb bovina modificada	Cirugía electiva	24-26 h	2 años T-ambiente	Vasoconstricción, ↑ Enzimas hepáticas
PolyHeme® (Northfield Laboratories)	Hb humana modificada	Trauma, hemorragia masiva	24 h	1 año refrigerada	No comunicados
Hemolink® (Hemosol)	Hb humana modificada	Cirugía cardiaca	18-20 h	1 año refrigerada	Vasoconstricción, tinción cutánea
Oxygent® (Alliance)	PFC	Cirugía general	24-48 h	2 años refrigerada	Hipertermia, plaquetopenia



Figura 8. Durante 1905, su «*annum mirabile*», **Albert Einstein** (1879-1955) publicó cinco artículos que cambiaron la Física. El 20 de julio presentaba su Tesis doctoral a la Universidad de Zurich; el 19 de agosto, inmediatamente después de que fuera aceptada, los *Annalen der Physik* recibieron una versión ligeramente diferente para su publicación. El estudio del movimiento browniano por parte de Einstein constituye uno de los puntos culminantes de la larga tradición de investigación sobre la teoría cinética del calor, así como de sus propias contribuciones a este campo («Sobre el movimiento de partículas pequeñas suspendidas en líquidos en reposo exigido por la teoría cinético-molecular del calor». *Annalen der Physik* 17: 549-560, 1905). Einstein fue el primer físico en formular claramente la nueva base cinemática para toda la física inherente a la teoría del electrón de Lorenz. Esta cinemática surgió en 1905 a partir de su examen crítico del significado físico de los conceptos de intervalos espacial y temporal. Einstein presentó la teoría de la relatividad especial en el tercer artículo de su excelente año («Sobre la electrodinámica de cuerpos en movimiento». *Annalen der Physik* 17: 891-1021, 1905). En el cuarto artículo de la «serie 1905», Einstein presenta argumentos a favor de una de las consecuencias más importantes de la teoría: la equivalencia de masa y energía («¿Depende la inercia de un cuerpo de su contenido de energía?» *Annalen der Physik* 18: 639-641, 1905). Al describir sus artículos de 1905, Einstein sólo caracterizaba como revolucionario el quinto de ellos. Aún se considera revolucionario por haber desafiado la validez ilimitada de la teoría de la luz de Maxwell y sugerido la existencia de cuantos de luz y por lo que recibió el Premio Nobel de Física de 1922 («Sobre un punto de vista heurístico concerniente a la producción y transformación de la luz». (*Annalen der Physik* 17: 132-148, 1905) (J Stachel (ed) *Einstein 1905: un año milagroso*. Drakontos Clásicos / Crítica, Barcelona, 2001). Para sus colegas científicos, **Richard P. Feynman** (1918-1988) fue un «mago distinguido». Arquitecto de teorías cuánticas —proporcionó a los físicos una nueva manera de describir y calcular las interacciones entre las partículas subatómicas— compartió el Premio Nobel de Física de 1965 con Sin-Itiro Tomonaga y Julian Schwinger «por su trabajo fundamental en electrodinámica cuántica, con profundas repercusiones para la física de las partículas elementales». Su curiosidad le llevó más allá de la ciencia: experto en ritmos complejos de percusión, masajista, sinólogo, ...y miembro extraordinariamente crítico de los comités de control de las misiones de la NASA (J Gleick, *Genious. The life and science of Richard Feynman*. Pantheon Books, New York, 1992).

de diámetro. Un nanómetro, la milmillonésima parte de un metro, es la esencia de lo minúsculo. Un nanómetro es, también, la dimensión en la que opera una nueva rama de la tecnología. «*Me gustaría abordar un campo en el que se ha hecho poco pero en el que, en principio, puede hacerse una enormidad* —comentaba Feynman en su, ahora clásica, conferencia *There's Plenty of Room at the Bottom*, dictada el 29 de diciembre de 1959 durante la reunión anual de la Sociedad Americana de Física, celebrada en Caltech— ... *Lo que quiero es hablar sobre el problema de manipular y controlar la materia a una*

escala mínima. Cuando lo comento me responden hablando de miniaturización; de motores eléctricos del tamaño de una uña o de dispositivos con los que se puede escribir el Padre Nuestro en la cabeza de un alfiler. Pero mi idea no tiene que ver con esto, aunque representa el primer paso en la dirección de lo que quiero discutir: el asombroso y minúsculo mundo subyacente. En el año 2000, cuando hagan balance de nuestro siglo, se sorprenderán de que no fuera hasta el año 1960 cuando alguien comenzó a moverse, seriamente, en tal dirección. ... Ofrezco —comunicó Feynman— un premio de \$1000 al primero que pueda reducir en una escala lineal de 1/25000 la información contenida en la página de un libro, de tal manera que pueda ser leída por un microscopio electrónico. Y quiero ofrecer otro premio de otros \$1000 a quién construya un motor eléctrico rotatorio, con control externo, con las dimensiones de un cubo de 1/64 pulgada».

A Feynman le cautivó la biología: «Un sistema biológico puede ser algo mínimo. Los organismos unicelulares son criaturas autosuficientes de tamaño extraordinariamente pequeño: son activos, manufacturan diferentes componentes, se mueven, almacenan información y hacen toda clase de cosas maravillosas a una escala muy pequeña». ¿Qué entienden los científicos por nanotecnología? (**Figura 9**). En el lenguaje de la ciencia, el prefijo nano significa la milmillonésima parte de algo: de un metro, de un segundo. La nanociencia y la nanotecnología se refieren a un mundo de dimensiones nanométricas; entre uno y 200 nanómetros ($1-200 \times 10^{-9}$ m), el contexto espacial natural de las

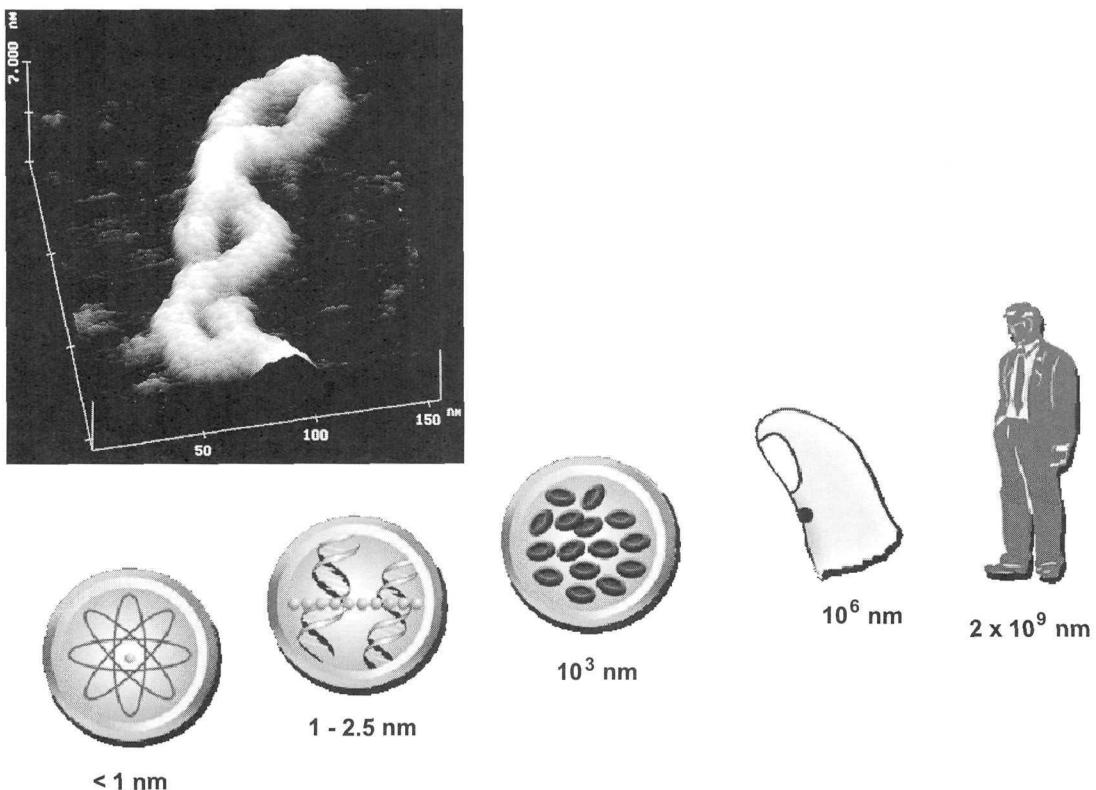


Figura 9. Nanotecnología. Nano deriva de la palabra griega para enano. Su utilización como prefijo refiere la milmillonésima (10^{-9}) parte de la unidad. Los átomos individuales ocupan, apenas, 1 nm. Diez átomos de hidrógeno, codo con codo, se extiende no más allá de 1 nm; la molécula de ADN tiene 2.5 nm de ancho. Las células biológicas, como los eritrocitos, tienen diámetros en el rango de los miles de nm y, un lunar, un millón de nm. Dos metros de altura representan 2 mil millones de nm.

moléculas y sus interacciones. Los jugadores en esta dimensión se distribuyen en un amplio abanico de estructuras, desde la molécula triatómica del agua a moléculas mucho mayores como la hemoglobina, formada por miles de átomos, o la gigantesca molécula de ADN con millones de átomos. La nanoescala es aquella en la que los sistemas biológicos construyen sus componentes estructurales como microtúbulos, microfilamentos o cromatina; ello sobre la base de una propiedad clave de las nanoestructuras biológicas: el reconocimiento molecular que permite el autoensamblaje y la replicación de estructuras (**Figura 10**).

«*Hasta el momento —insistía Feynman— nos contentamos con extraer minerales de las minas, procesarlos y utilizarlos para hacer cosas a gran escala; siempre aceptamos la estructura atómica que la naturaleza nos proporciona ... Apenas tengo dudas de que cuando seamos capaces de controlar la estructura de los materiales a escala atómica, podremos incrementar enormemente las propiedades de la materia y hacer cosas diferentes de las que ahora hacemos.*» Estas ideas fueron recogidas, elaboradas y resumidas en su sueño de «rehacer el mundo átomo a átomo» - y dadas a conocer al público en general por K. Eric Drexler —ahora conocido como Mr Nano— en el popular libro *Engines of Creation: The coming era of nanotechnology* (1986), recibido con diversidad de opiniones (**Figura 11**).

Si descompusiéramos un cuerpo humano en sus ingredientes más básicos rellenaría- mos unos pequeños tanques de oxígeno, de hidrógeno y de nitrógeno; recogeríamos unos discretos puñados de azufre, fósforo, hierro y magnesio, y obtendríamos trazas de poco más de otros veinte elementos. Valor total: no mucho. Desde el punto de vista de la nanoingeniería, la naturaleza transforma tan abundantes e inanes ingredientes en criaturas autogeneradoras, autorreparadoras y autoconscientes que caminan, ven, piensan e incluso sueñan. Valor total: incalculable. Los campos emergentes de la ciencia, la ingeniería y la tecnología nanoescalares (nanotecnología) —la capacidad para trabajar la materia al nivel molecular, átomo por átomo, para crear micro y macro estructuras con nuevas propiedades y funciones fundamentales— comienzan a vislumbrar un conocimiento y control sin precedentes de las propiedades de las piezas básicas que conforman los mundos natural y

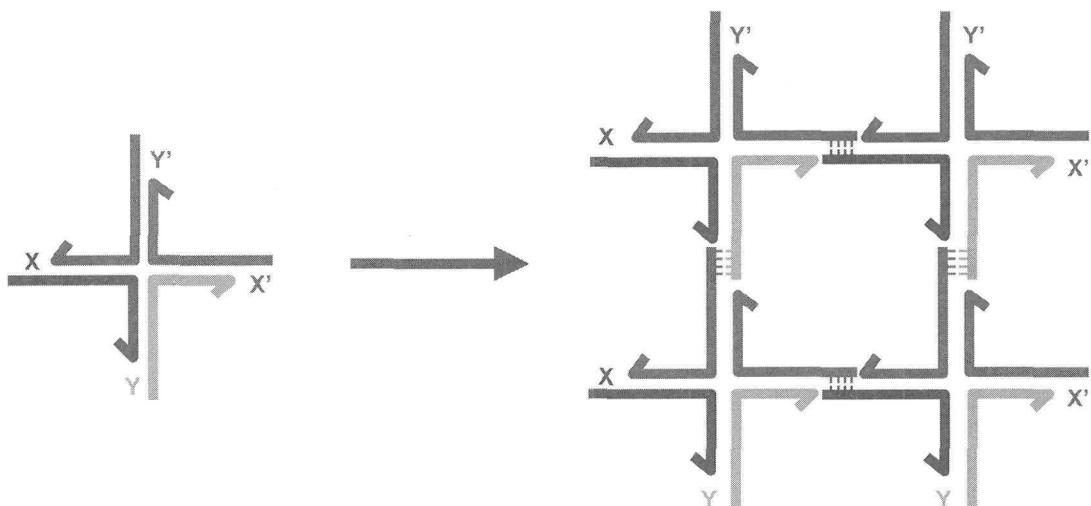


Figura 10. Formación de una red 2D a partir de la cohesividad de los extremos complementarios de una estructura primaria. X e Y son extremos cohesivos y X' e Y' son sus complementarios. Cuatro monómeros (izquierda) estabilizados confluyen de acuerdo a las propiedades de sus extremos para formar una figura compleja (derecha).

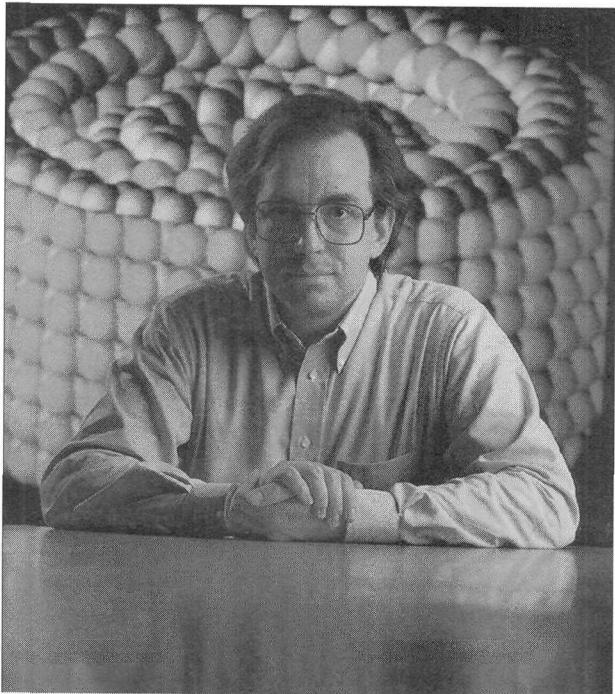
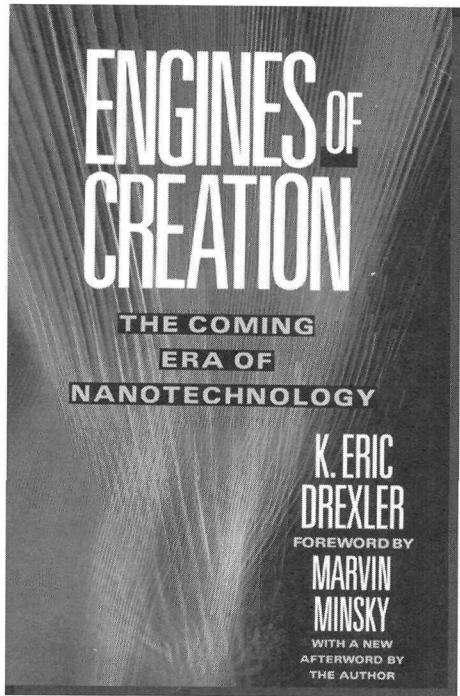


Figura 11. K. Eric Drexler (n1955) concibió el concepto de «sistemas mecánicos moleculares». Su libro «*Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology*», publicado en 1986, representó un revulsivo que pocos supieron interpretar, catalogándose tanto como «libro técnico» como «obra visionaria».

manufacturado. La revolución nanotecnológica se basa en la capacidad, recientemente desarrollada, de medir, manipular y organizar la materia en la dimensión de unos pocos nanómetros, inalcanzable hace unos pocos años. La nanoescala es el contexto espacial natural para las moléculas y sus interacciones.

La nanotecnología se encuentra, hoy, en fase exploratoria. Los científicos no comprenden, aún, los fundamentos científicos y tecnológicos que definen lo que puede suceder y lo que puede hacerse en el régimen nanoescalal. Existen poderosas herramientas que permiten soslayar el límite impuesto por las características de la luz visible cuya longitud de onda, en el rango de los 380 nanómetros, impide al acceso al terreno nanoescalal haciendo inviables tales tecnologías. Herramientas representadas por la cristalográfia de rayos X y la espectroscopía por resonancia magnética nuclear; y, sobre todo, por las posibilidades del microscopio túnel de barrido (*scanning tunneling microscope*, STM) y de su pariente el microscopio sonda de barrido (*scanning probe microscope*, SPM), que permiten analizar la identidad de átomos y de moléculas sobre las superficies. Los SPMs son, además, herramientas capaces de incidir y mover átomos individuales; con uno de ellos, un equipo de investigación de IBM litografió, en 1991, el logo de la compañía utilizando 35 átomos de xenón que ocuparon tres nanómetros sobre una superficie de níquel. Otra nanolitografía corresponde a los caracteres japoneses Kanji para «átomo» (99 átomos de hierro sobre cobre) (**Figura 12**). Otra herramienta es la epitaxia de haces moleculares (*molecular beam epitaxy*, MBE), con la que los investigadores fabrican, nanocapa a nanocapa —a modo de una pintura mediante pulverización de átomos— cristales especializados; materiales multiestratificados que presentan propiedades especiales como una gran magnetoresistencia (*giant magnetoresistance*, GMR). Los STMs y los SPMs y la MBE permiten a los nanoingenieros observar el mundo nanoescalal y construir nano y microestructuras que necesitan ensamblar en construcciones supra-

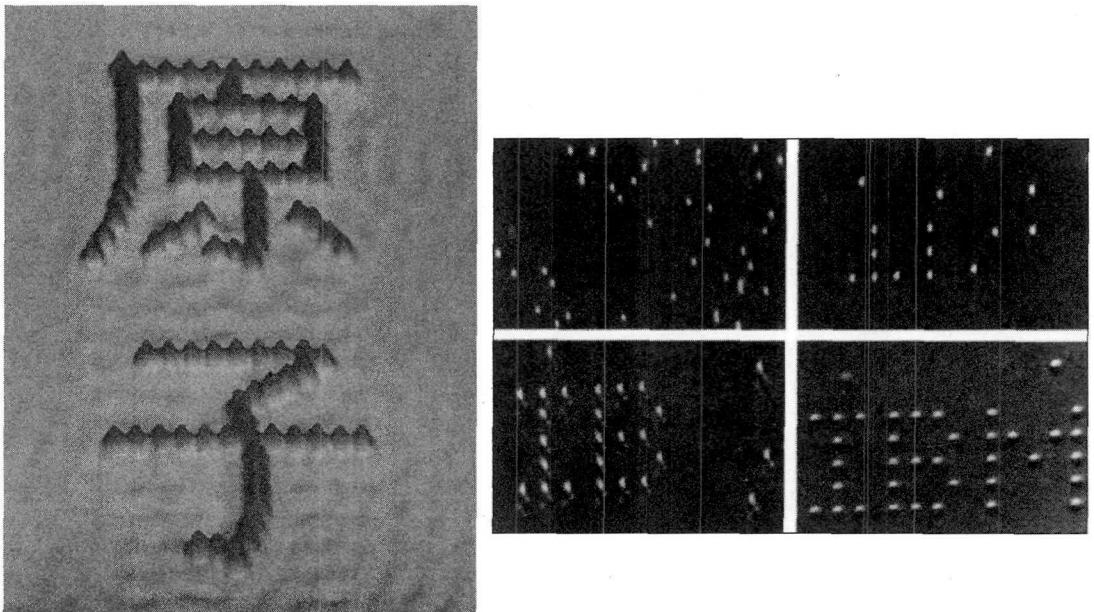


Figura 12. Nanolitografías. En 1981, Gerd Binning y Heinrich Rohrer, del Centro de Investigación de IBM en Suiza, nanolitografiaron con un STM el logo de su compañía; utilizaron 35 átomos de xenón sobre níquel. Otra obra nanolitográfica son los caracteres japoneses Kanji para átomo (99 átomos de hierro sobre cobre) (Tomada de: www.nsf.gov/nano/, y www.nano.gov).

moleculares. El tema tiene, sin embargo, numerosos flancos abiertos. Los nanoespecialistas saben que trabajan en las proximidades del extraño mundo cuántico en el que las propiedades de las nanopartículas (partículas Q) dependen del tamaño y no de su estructura intrínseca, o que dos superficies conductoras a muy corta distancia se atraen en vez de repelerse («stiction» efecto Casimir)

«Nuestro presupuesto (año fiscal 2002) contempla una nueva Iniciativa Nacional Nanotecnológica dotada con más de 500 millones \$. Imagenen —reclamó el Presidente William J. Clinton, el 21 de enero de 2000— las posibilidades: materiales diez veces más resistentes que el acero y cien veces más livianos, ... ubicar toda la información contenida en la Librería del Congreso en un dispositivo del tamaño de un terrón de azúcar, ... detectar tumores cancerosos cuando aún no son más que un par de células, mejorar la manufacturación industrial o el control medioambiental. La nanotecnología ha cautivado la imaginación de científicos, ingenieros y economistas; ello por la explosión de innovadores descubrimientos y por sus potenciales aplicaciones sociales. Hoy, la nanotecnología está en su infancia; algunos de nuestros objetivos nos llevarán no menos de veinte años; pero ello es, precisamente, lo que hace de esta Iniciativa una pieza clave en el Gobierno Federal».

El compromiso de la nanociencia con la medicina vislumbra varios desafíos. Uno de ellos es desarrollar capacidades que permitan manipular células o grupos celulares utilizando nanoobjetos fabricados que sean capaces de interactuar o reemplazar estructuras funcionales determinadas. El típico nanodispositivo médico —«nanodoc»— será un robot de escala micrométrica formado por el ensamblaje de partes nanoescalares; componentes de 1-100 nm que formarán una micromáquina de 0.5-3 μm (10^{-6} m). Tres micras de diámetro son el tamaño máximo para un nanorobot médico circulante debido a los requerimientos del gálibo capilar; los nanorrobots extravasculares tendrán unas dimensiones de

50-100 μm . Un tratamiento típico nanomédico consistirá en la inyección de unos pocos mililitros de una suspensión de nanorobot micronizados en un líquido, probablemente solución salina fisiológica. La dosis típica será de 1-10 billones (10^{12}) de nanorrobots, aunque en ocasiones sólo serán necesarias dosis de unos pocos a unos cuantos miles de millones. Los nanorrobots se dirigirán a las dianas elegidas mediante navegación activa o a través de biomarcadores.

Los nanodocs más estudiados hasta la fecha son los respirocitos o mecanoeritrocitos artificiales, los plaquetocitos, «clotocitos» o mecanoplaquetas y las microvíboras o mecanofagocitos; ello, al margen de la nanotecnología del ADN (**Figura 13**). Los *respirocitos* son nanotanques de gases que pueden transportar 9 mM de moléculas de O_2 o de CO_2 , almacenadas a una presión de 1000 atmósferas. Un respirocito podrá aportar 236 veces más oxígeno por unidad de volumen que los eritrocitos naturales. La administración de una dosis de 5 ml de una suspensión acuosa 50% de respirocitos puede suplir la capacidad total transportadora de gases de 5400 ml de sangre en condiciones de reposo. El reemplazamiento del 20% de los eritrocitos circulantes por respirocitos permitirá a un individuo en reposo permanecer sin respirar durante 4 h, o correr dando una bocanada de aire cada 15 min. Un *plaquetocito* es un nanorobot esférico de 2 μm de diámetro que contiene una red fibrosa —nanotubos de 2.5 nm— compactamente plegada y que el nanocontenedor expone inmediatamente que reconoce un vaso dañado, siendo el tiempo de respuesta 100 a 1000 veces más rápido que la hemostasia natural. Los plaquetocitos, 10.000 veces más efectivos que las plaquetas, tienen, como mayor peligro, el desencadenamiento de un cuadro de coagulación intravascular diseminada; por ello están dotados de agentes anti-coagulantes que liberarían en caso de detectar biomarcadores del proceso de coagulación patológica. Por su parte, las *microvíboras*, cuya función primaria es destruir patógenos

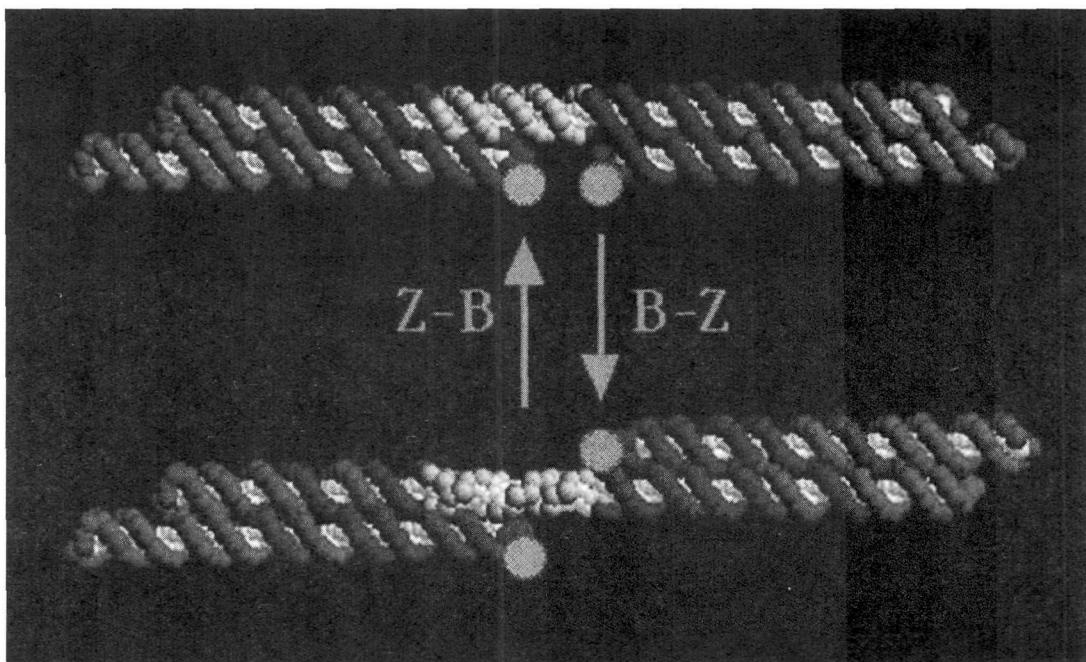


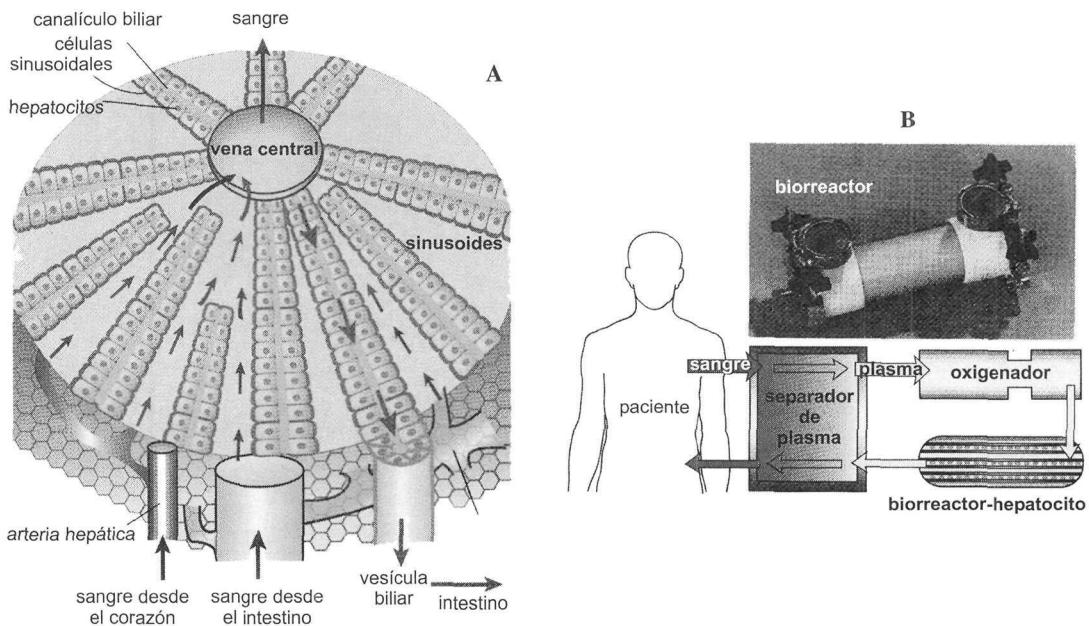
Figura 13. Dispositivo nanomecánico de ADN basado en la transición B – Z. El dispositivo consta de dos moléculas duplex conectadas por una hélice que permite la transición B – Z. Cuando ello ocurre, el dominio inferior de la molécula situada a la derecha se desplaza hacia la parte superior mediante un movimiento de rotación.

microbianos, utilizan protocolos de fagocitosis y descarga. Una microvíbora es un nanomecanismo esférico, de unas dimensiones de $3.4 \mu\text{m} \times 2 \mu\text{m}$, formado por ~ 610.000 millones de átomos dispuestos en un volumen de $12 \mu\text{m}^3$. La microvíbora consume 200 pw de manera continua mientras atrapa y destruye microbios a una tasa máxima de $2 \mu\text{m}^3$ de materia orgánica s^{-1} . Las microvíboras actúan 1.000 veces más rápido que las defensas naturales ayudadas por antibióticos, y son 80 veces más eficaces como agentes fagocíticos que los macrófagos, en términos de volumen s^{-1} digerido por unidad de volumen de agente fagocítico.

V. Medicina regenerativa

Solucionados los problemas de la sangre y su bombeo y distribución, la tercera escala de esta panorámica se sitúa en los órganos y tejidos. Uno de los metabólicamente más complejos servirá de ejemplo. El hígado sano es capaz de autorregenerarse tras una agresión, pero una vez dañado por fibrosis o cirrosis —una cicatrización anómala causada por una serie de agresiones crónicas como el abuso de alcohol o las hepatitis virales— tal capacidad se pierde. El trasplante de hígado es un tratamiento de rutina en hepatopatías terminales; pero la escasez de hígados donados plantea problemas similares a los establecidos en el trasplante de corazón. Sistemas mecánicos de asistencia circulatoria y riñones artificiales, que ofrecen un compás de espera hasta el trasplante cardíaco o renal, tienen en el hígado bioartificial (*bioartificial liver, BAL*) su contrapartida en el campo de la hepatología (Figura 14).

El hígado tiene asignadas una serie de funciones cruciales que son llevadas a cabo, principalmente, por los hepatocitos. Estas células sintetizan muchas proteínas —factores de coagulación, por ejemplo—, producen bilis y regulan el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y grasas. Los hepatocitos destoxifican el amonio producido en el metabolismo del nitrógeno, y degradan alcohol y otras drogas; además, las



células de Kupffer —una población celular hepática relevante— forman parte del sistema inmunológico. El problema es decidir cuales son las funciones hepáticas que deben llevarse a cabo por un biorreactor BAL. La función biosintética puede que sea, tal vez, la menos importante. El principal reto para el biorreactor BAL del futuro es cómo mantener hepatocitos funcionales viables fuera del organismo; quizás, la ciencia de biomateriales proporcione andamiajes que induzcan a los hepatocitos a retener su polarización epitelial, o la ingeniería tisular, mediante el cocultivo celular, consiga la organización tridimensional esencial para el correcto funcionamiento del órgano.

El pasado año, la revista *Time* predijo que la «ingeniería tisular» sería la actividad más pujante de los próximos decenios. No hay dudas sobre la necesidad de productos de ingeniería tisular o medicina regenerativa. El envejecimiento de la población Occidental conlleva el incremento de patologías por desgaste como la osteoporosis, la diabetes o enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. La medicina regenerativa promete una solución más permanente que la que ofrecen los productos farmacológicos al uso.

La capacidad regenerativa permanece en el cuerpo humano a través de toda la vida. Por ejemplo, la sangre y la piel están en renovación constante; por el contrario, el hígado, los huesos, el músculo o los vasos, retienen una limitada capacidad de autorreparación. En cualquier caso, tras la agresión severa traumática o por enfermedad, el poder de regeneración de los tejidos adultos no es suficiente para reparar completamente el daño sufrido. En algunos casos, el tejido cicatrizado (cirrosis hepática, infarto del miocardio) es incapaz de garantizar la función del órgano afectado: el tejido cicatrizal no es funcionalmente activo pues está compuesto, principalmente, por fibroblastos y fibras de colágeno. Cuando los órganos o los tejidos están irreparablemente dañados pueden remplazarse con un dispositivo artificial o mediante un órgano donado. Sin embargo, a pesar de los avances conseguidos, los órganos artificiales y bioartificiales solo ofrecen una solución temporal —ya quedó antes señalado— hasta que se disponga de un donante; por su parte, la donación de órganos desciende o, en el mejor de los casos, permanece estable. Miles de pacientes esperan «su» donante.

Una posible solución, muy debatida, es el xenotrasplante (transferencia de células, tejidos u órganos completos, de una especie a otra); sin embargo, está siendo cuestionado sobre la base del posible riesgo de infección cruzada entre las especies donante y receptora. Los primates son la especie xenodonante ideal, pero su utilización no es práctica. El cerdo, cuya fisiología es similar a la humana, aparece como una alternativa viable. La combinación de ingeniería genética y clonaje vislumbra el desarrollo de cerdos genéticamente modificados como potenciales donantes de alo-órganos para los humanos, evitando el rechazo agudo e hiperagudo, las más de las veces, de los xeno-órganos discordantes. Sin embargo, la posibilidad de transmisión de virus, en particular retrovirus porcinos que son intrínsecos al genoma porcino, ha puesto en cuarentena el proyecto.

William Haseltine acuñó el término «medicina regenerativa» para referirse a diversas estrategias para reparar o reemplazar tejidos enfermos o lesionados. Haseltine creyó que la medicina regenerativa se implantará en cuatro fases. La primera estimula o copia los mecanismos de reparación del propio organismo, imitando las acciones de los factores de crecimiento. La segunda implantará tejidos y órganos crecidos en el laboratorio una vez identificados todos y cada uno de los factores de crecimiento y diferenciación involucrados. La tercera implicará tecnologías que podrán rejuvenecer tejidos envejecidos mediante la reprogramación de los relojes celulares. La fase final explotará la ciencia emergente de la nanotecnología y la ciencia de materiales. «*Las moléculas orgánicas* —dice Haseltine en *Nature Biotech*— *están ingenierizadas a escalas subatómicas, y la nanotecnología permitirá artificializarlas. La nanotecnología hará posible fabricar*

nuevos componentes celulares y tisulares que permitirán su perfecta integración en el organismo humano».

Entre los programas de medicina regenerativa más desarrollados se encuentran la construcción de una vejiga urinaria como ejemplo de ingeniería de órganos, y el cultivo intensivo de piel para el tratamiento de grandes quemados y de úlceras crónicas de determinada etiología. La combinación de ingeniería tisular y terapia génica ofrece la posibilidad de disponer de una piel productora de antibióticos y de factor de crecimiento angiogénico; un tejido ingenierizado o «apósito» de diseño para el tratamiento de las afecciones indicadas. Quizás, uno de los objetivos más apremiantes para la medicina regenerativa sea el cerebro que, presa fácil de la enfermedad, tiene una limitadísima capacidad auto-reparativa. Los accidentes cerebrovasculares y enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson carecen de tratamiento efectivo. Las estrategias para la reparación neuronal incluyen la administración de factores de crecimiento neuroespecíficos o trasplantes de células troncales. Se dispone en el mercado de una pequeña molécula que atraviesa la barrera hematoencefálica y activa genes que expresan factores de crecimiento neuronales; ensayos clínicos en fase inicial estudian su efecto en la enfermedad de Alzheimer. Por su parte, un factor de crecimiento neuroespecífico, también en ensayo clínico, se investiga en la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, son las estrategias que emplean células troncales las que llaman más la atención. Trasplantes de células fetales han sido objeto de ensayos clínicos en pacientes con enfermedades de Parkinson y de Huntington, con accidentes cerebrovasculares y con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico. Sin embargo, la evaluación de la eficacia de tales tratamientos no podrá realizarse antes de diez años.

Las células troncales (CTs) o madres tienen la capacidad, en cultivo, de dividirse durante períodos indefinidos y dar lugar a células especializadas (**Figura 15**). Las CTs se comprenden mejor en el contexto de la morfogénesis humana normal. Un individuo comienza su desarrollo a partir de la fertilización de un oocito o huevo por un espermatozoo; un encuentro por el que se forma una célula con el potencial necesario para formar un organismo completo. Este huevo fertilizado es *totipotente*; ello quiere decir que su potencial es total. En las primeras horas tras la fertilización, esta célula se divide en células idénticas e igualmente totipotentes; ello significa que cualquiera de esas células, si se implantara en un útero, tiene el potencial para formar un feto completo viable. Aproximadamente cuatro días después de la fertilización y tras varios ciclos de divisiones celulares, tales células totipotentes comienzan a especializarse y llegan a formar una esfera celular hueca denominada blastocisto. El blastocisto pre-embionario tiene una cubierta celular y, dentro de la cavidad y adosada a la pared en un polo determinado, una aglomeración de células denominada «masa celular interna, MCI» (**Figura 16**).

La capa exterior de células o cubierta dará lugar a la placenta y a otros tejidos de soporte embrionario necesarios e imprescindibles para el desarrollo fetal en el útero. De la MCI derivarán la totalidad de los tipos celulares que forman un individuo adulto. Aunque cualquiera de las células (blastómeros) de la MCI del blastocisto puede dar lugar a la totalidad de los tipos celulares que forman un individuo adulto, ellas no tienen la capacidad de construir un individuo porque son incapaces de formar la placenta y los tejidos de soporte necesarios para el desarrollo del feto en el útero. Las células de la MCI son *pluripotentes*; ello porque son capaces de dar lugar a la mayoría pero no a todos los tipos celulares que son necesarios para el desarrollo fetal. Dado que su potencial no es total, no son totipotentes y no son embriones. En efecto, si cualquiera de las células de la MCI se colocara en un útero materno no desarrollaría un feto. Las células troncales pluripotentes (CTPs) sufren una especialización progresiva en células troncales comprometidas con una función definida; por ejemplo, células troncales hematopoyéticas que darán lugar a las diferentes estirpes celulares sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquet-

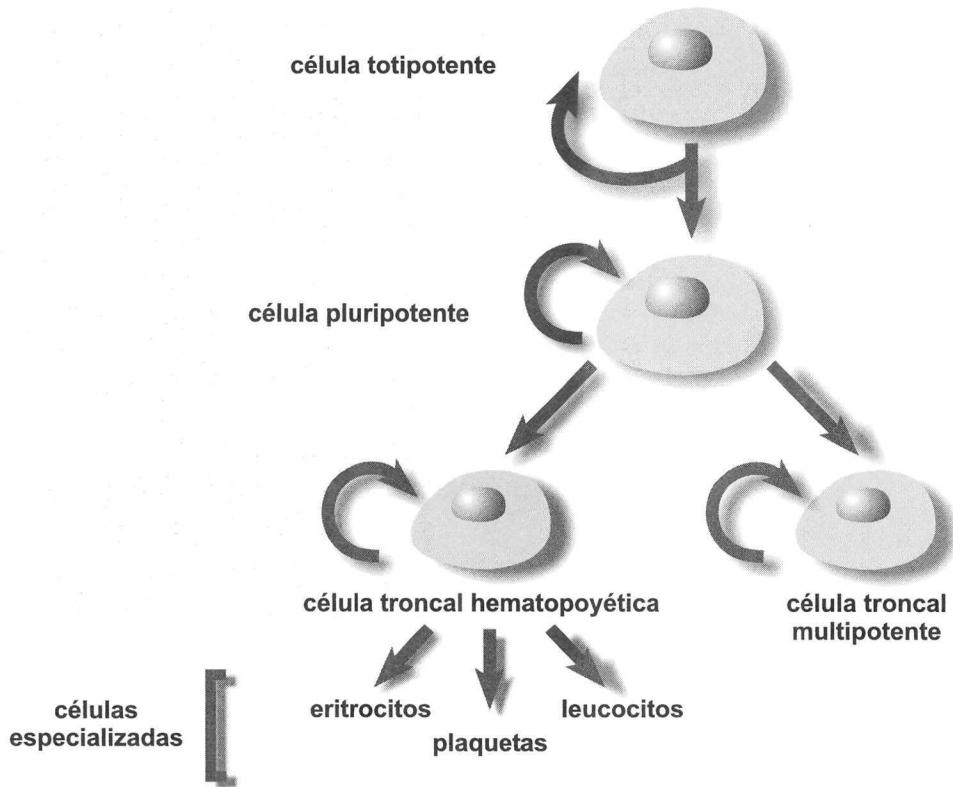


Figura 15. Células troncales totipotentes, pluripotentes y multipotentes.

tas). Tales células troncales más especializadas se denominan *multipotentes*. Mientras que las células pluripotentes son esenciales en los desarrollos embrionario y fetal, las células multipotentes lo son en la infancia y en la edad adulta.

James A. Thomson *et al* aislaron CTPs directamente de la MCI de pre-embiones humanos en estadio blastocístico. Los investigadores recibieron embriones conseguidos mediante fertilización *in vitro* excedentes de las necesidades establecidas para tratamientos de infertilidad. Los embriones fueron obtenidos con propósitos de reproducción, no de investigación. Tras la obtención del consentimiento informado y de la aprobación de las parejas donantes, el equipo investigador disoció las células de la MCI y, tras cultivarlas, obtuvo una línea de CTPs. Por su parte, el equipo de John D. Gearhart aisló CTPs de tejido fetal obtenido de embarazos interrumpidos. Tras la obtención del consentimiento informado y de la aprobación de las parejas progenitoras que habían tomado la decisión de abortar, los investigadores tomaron células (células primordiales germinales) del tejido fetal destinado a formar ovarios o testículos. Aunque las células desarrolladas en los laboratorios de Thomson y de Gearhart derivaron de fuentes diferentes, parecen muy similares en sus comportamientos.

Hay otras posibilidades para obtener CTPs (**Figura 17**). Una, a partir de células carcinoma-embriónarias derivadas de teratocarcinomas. Otra, la utilización de transferencia nuclear celular somática o clonaje terapéutico por el que se obtiene un blastocisto; ello a partir de la transferencia del núcleo de una célula somática de un enfermo a un oocito anucleado donado. En este caso, las CTPs serán utilizadas en beneficio del propio enfermo; ello, produciendo el tipo celular adecuado para reemplazar el tejido enfermo

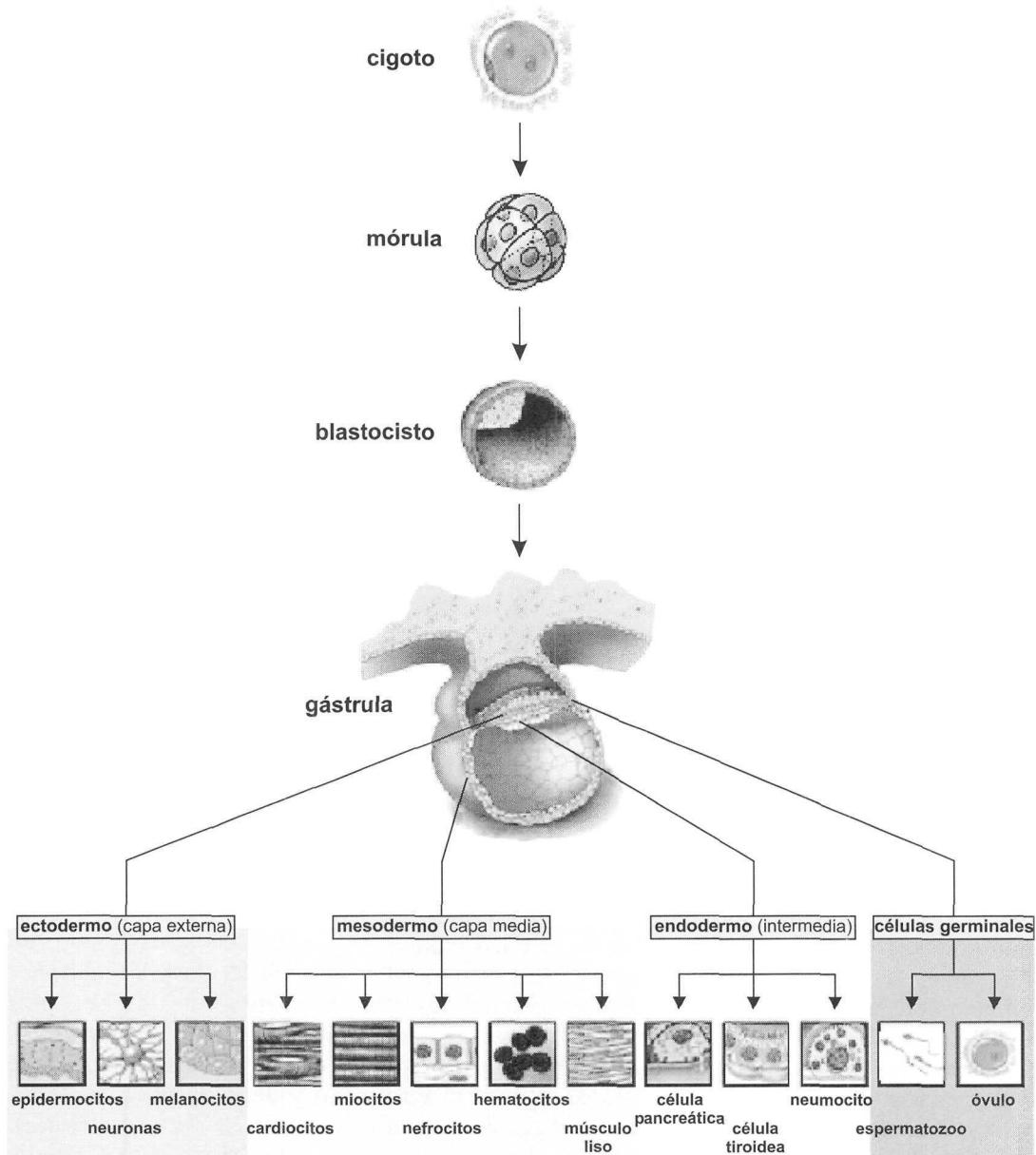


Figura 16. Diferenciación de los tejidos humanos a partir de las tres láminas embrionarias (**Modificada de:** R Kirschstein y LR Skirboll. *Stem Cells*. NIH, USA. 2001).

causante de su enfermedad y evitando los problemas de rechazo (en este caso, las CTPs derivan de un blastocisto genéticamente idéntico al núcleo donado por el propio paciente).

Además, células troncales multipotentes (CTMs) se encuentran en algunos tipos de tejidos adultos. De hecho, tales CTMs son necesarias para reponer las células que, normalmente, se destruyen y/o eliminan del organismo (células sanguíneas, células epiteliales digestivas, células epidérmicas cutáneas). Las CTMs no se encuentran en todos los tejidos adultos, pero el catálogo se amplía cada día. Por ejemplo, un dogma bien aceptado esta-

blecía que el sistema nervioso central era estable y carente de células con potencial regenerador; sin embargo, se han identificado y aislado células troncales neurales de ciertas áreas cerebrales. Por su parte, se tienen pruebas de que células multipotentes como, por ejemplo, células troncales hematopoyéticas, pudieran reprogramarse para producir hepatocitos o neuronas, «transformando sangre en hígado o en cerebro» (Figura 18). Tales hallazgos sugieren que incluso después de que una CTP ha comenzado la especialización, tal célula puede, bajo determinadas condiciones, ser más flexible de lo que un principio se pensó. Si pudieran aislarse CTs adultas de un paciente, inducir su división y dirigir su especialización y, luego, retrasplantarlas al paciente, es indudable que esas células pasarían desapercibidas al sistema de vigilancia inmunológico (trasplante autólogo). Ello evitaría la necesidad de acudir a blastocistos humanos como fuente de CTs. De todos modos, la plasticidad señalada de las células troncales —la capacidad de determinados tipo celulares presentes en los tejidos adultos de asumir nuevas identidades— inspira debates tan encendidos como los motivados por la fusión fría entre los físicos. James A. Thomson, de la Universidad de Wisconsin en Madison, quién en 1998 aisló por vez primera células troncales humanas insiste en que los científicos deben educar al público en el sentido de que la ciencia es un negocio a muy largo plazo. La gran mayoría de los científicos involucrados compara el contexto creado alrededor de las células troncales con el surgido alrededor de la terapia génica en sus comienzos. El primer protocolo autorizado se aplicó en septiembre de 1990; doce años después la terapia génica sigue rezagada.

Con una u otra estrategia, la llamada terapia celular, basada en la utilización de CTs, ofrece impresionantes posibilidades terapéuticas. Un futuro cuya explotación reclama el

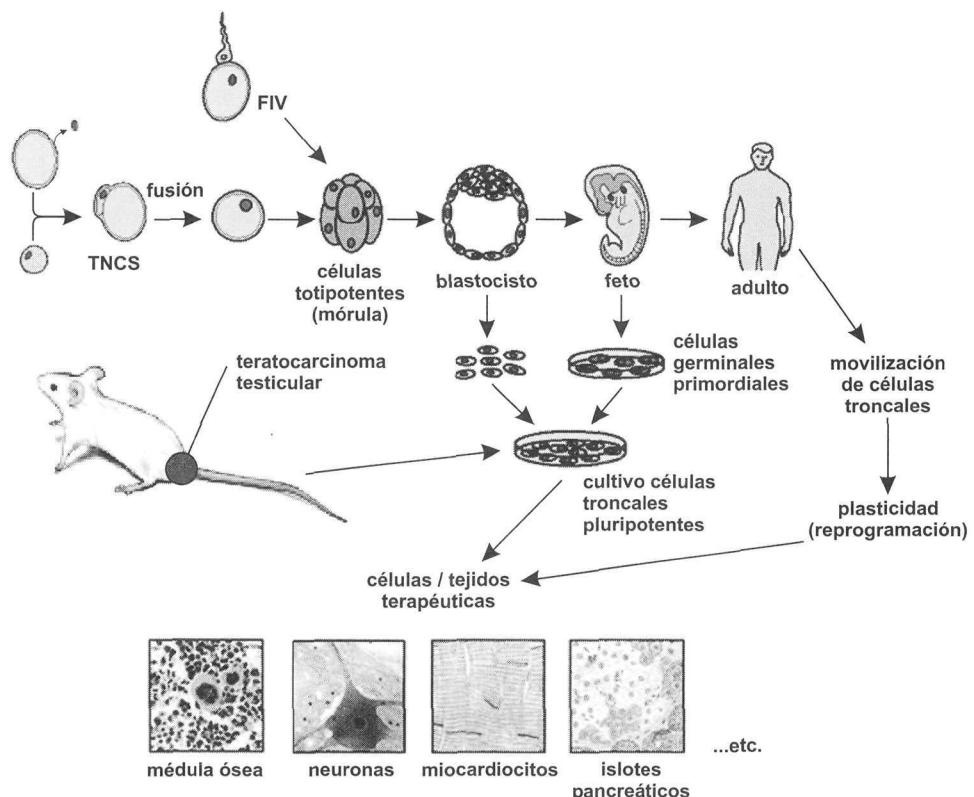


Figura 17. Obtención de células troncales a partir de la masa celular interna del blastocisto, de las células germinales primordiales del feto, de células troncales del adulto o de un teratocarcinoma.

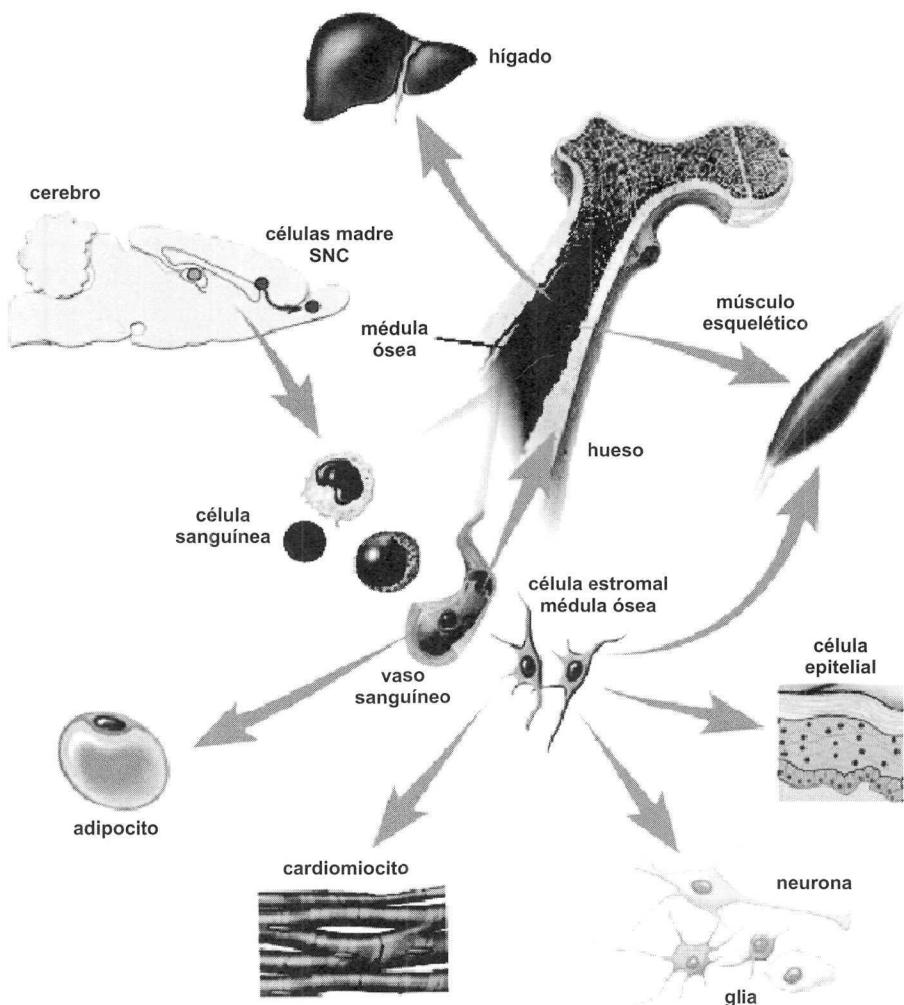


Figura 18. Plasticidad o interconversión funcional, entre células troncales del adulto (no humanas) (Modificada de: R Kirschstein y LR Skirboll. *Stem Cells*. NIH, USA. 2001).

diálogo franco entre los científicos y los demás ciudadanos. La ciencia es un bien común y, como tal, es un activo social sometido a las reglas de juego que rigen el colectivo. Los ciudadanos de todos los estamentos de la sociedad deben estar bien informados para decidir con libertad la postura a adoptar ante cada una de las oportunidades científico-técnicas con que se topa cada día.

Otro ingrediente indispensable a la hora de construir un neo-órgano —una forma tridimensional— es el andamiaje que lo soporta (**Figura 19**). El éxito clínico de los implantes bioinertes, bioactivos y reabsorbibles, ha sido la respuesta a las necesidades de una población que envejece rápidamente

Los primeros biomateriales eran bioinertes; sus características distintivas eran la resistencia y la atoxicidad, esta última definida por la mínima respuesta inmune por parte del organismo. La segunda generación de materiales biomédicos proporcionó compuestos bioactivos que podían suscitar una acción y reacción controladas en el ambiente fisiológico. Otro avance importante de esta segunda generación fue el desarrollo de biomateriales reabsorbibles que exhibían un patrón de degradación química y de reabsorción contro-

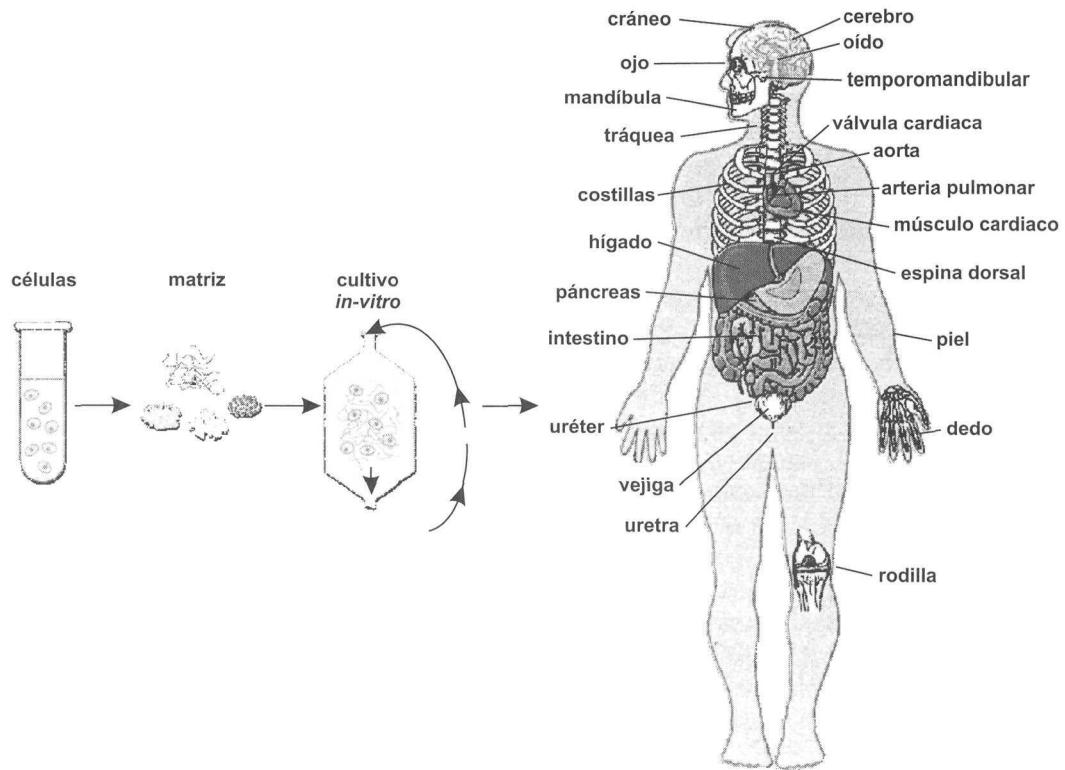


Figura 19. Bioandamiajes. Diferentes tipos de biopolímeros garantizan la estructura funcional propia del órgano ingenierizado: células + biopolímero → órgano bioartificial..

lado; con ello, el problema de la interfaz implante-organismo (que exige biocompatibilidad o ausencia de reacción inmunológica) quedaba eliminado, al ser reemplazado el material biomédico por tejido neoformado.

La tercera generación de biomateriales se está desarrollando desde la perspectiva de métodos biológicos de reparación y de regeneración de tejidos. Los nuevos materiales biomédicos se diseñan para estimular respuestas celulares específicas al nivel molecular. Los conceptos, separados, de materiales bioactivos y de materiales reabsorbibles, han confluido. Modificaciones moleculares de sistemas poliméricos reabsorbibles provocan interacciones específicas con moléculas de la superficie celular y dirigen la proliferación o la diferenciación celular, o la producción y organización de matriz extracelular. Vidrios bioactivos de tercera generación y materiales espumosos macroporosos se designan para activar genes que dirigen la regeneración tisular. Ingeniería tisular —fabricación de órganos y tejidos— y regeneración tisular *in situ* son dos estrategias en la utilización de biomateriales confeccionados. Hace unos pocos años estos conceptos eran inimaginables. Debe recordarse que no más allá de 30 años, la mera propuesta de un material que no fuera rechazado de inmediato por el organismo era una fantasía.

Hasta la fecha, las compañías involucradas en medicina regenerativa han captado la atención de los medios de comunicación pero no de los inversores. Tales compañías se han segregado, tradicionalmente, en áreas específicas: 1) ingeniería tisular (*Advanced Tissue Sciences, Organogenesis, Collagenesis*), con programas de piel, cartílago y tejido vascular; 2) biomateriales (*Advanced Materials Design*, por ej), que desarrollan polímeros reabsorbibles y matrices tisulares, y 3) factores de crecimiento (*Human Genome Sciences*, por

ej) con intereses dirigidos hacia la cicatrización de heridas y la regeneración ósea, vascular o nerviosa. Más recientemente, las compañías (*Stem Cell Sciences*, por ej.) intentan domesticar las características únicas de las células troncales. Sin embargo, la propiedad intelectual está fragmentada entre diferentes compañías y ello limita las expectativas; solo la colaboración intelectual podrá abordar el reto de crear órganos *de novo*. Por otra parte, el sector está debilitado por la redundancia en áreas específicas; ya se han producido fusiones para crear «la primera compañía de medicina regenerativa relativamente completa».

La financiación es el principal problema de las compañías interesadas en medicina regenerativa; un área particularmente especulativa y costosa. El «santo grial» de la medicina regenerativa es desarrollar órganos o partes de órganos para reemplazar válvulas cardíacas, vasos sanguíneos, hígados, riñones o páncreas; parcelas donde la escasez es más acuciente y el mercado potencialmente más vasto. Pero cualquiera de esos productos dista de estar disponible para el mercado antes de diez años (¿2015?); por ello, el director de una de las compañías interesadas —las de nombres más sugestivos han sido mencionadas— comentaba que no está claro como hacer comercialmente viable a la empresa; el modelo de negocio requiere encontrar un balance entre el interés científico y el pragmatismo comercial. Los primeros productos en alcanzar el mercado fueron los técnicamente más factibles; los destinados al tratamiento de heridas y a traumatología. Algunas compañías han apostado por utilizar la piel ingenierizada como el primer escalón de un largo camino hacia áreas más lucrativas, pero más lejanas, como productos cardiovasculares u ortopédicos.

La ignición para la puesta en marcha de la medicina regenerativa se ha visto dificultada por la ausencia de colaboraciones con la industria farmacéutica, auténtico balón de oxígeno de la industria biotecnológica. Hasta la fecha, las compañías farmacéuticas no se han interesado por los productos de la medicina regenerativa; ello, porque no son, de momento, superventas. Sin embargo, la ausencia de interés de los grandes grupos farmacéuticos ha proporcionado una buena oportunidad a las compañías de medicina regenerativa para aliarse con compañías de dispositivos médicos; compañías que fueron las primeras en darse cuenta que la ortopedia habría de moverse desde el material metálico al material biológico. Existen signos de que colaboraciones más lucrativas con las compañías farmacéuticas asoman por el horizonte. Por ejemplo, las compañías con programas propios de trasplante comienzan a valorar favorablemente la medicina regenerativa; ello, porque los productos de segunda generación para tratar enfermedades comunes como cardiovasculares, diabetes o cáncer, serán superventas que fraguarán alianzas farma-biotecnológicas. Con todo, se debe ser realista; es fascinante hablar de órganos construidos en el laboratorio, pero es más interesante, por ahora, encontrar la manera de reemplazar la rótula utilizando cartílago producido a partir de cartílago del propio paciente. Además, medicina regenerativa es un bonito eslogan, pero puede difuminar las diferencias entre tecnologías y diferentes estrategias para alcanzar el mismo objetivo.

Corazón y sangre artificiales; órganos bioartificiales; ingeniería de tejidos y medicina regenerativa; células troncales y materiales biomédicos de tercera generación; nanomedicina; ...

VI. Biónica

Por su parte, los ingenieros biónicos se esfuerzan en construir herramientas que restablezcan la movilidad en aquellas personas que han perdido, física o funcionalmente, una o varias de sus extremidades. Esas herramientas son el resultado de la amalgama de los materiales más avanzados, de microelectrónica y megacomputación, de robótica avan-

zada y de sofisticados algoritmos. Esos ingenieros están aprendiendo cómo y donde pueden acceder al sistema sensoriomotor residual a efectos de transmitir sus «intentos» motrices a las partes corporales reemplazadas o reactivadas.

Cuando se reemplaza una parte corporal perdida por otra artificial aparece un ingrediente de lo más común: la comunicación. Desafortunadamente, para las partes biónicas, la comunicación es el eslabón más débil de la cadena de componentes que incluye electrónica, computación, actuadores (*actuators*), mecanismos y materiales. La profunda brecha entre las capacidades humanas y de las máquinas es reflejo de esa falta de comunicación. La biónica puede restaurar la motilidad perdida si el paciente, primero, puede expresar control cognitivo sobre funciones motoras relevantes a través de una anatomía residual, y, segundo, si un diseño electrónico puede recoger y descifrar esa voluntad. El primer requerimiento queda satisfecho en aquellos individuos que han perdido alguna función por parálisis o por amputación, pero que pueden imaginar que controlan articulaciones afuncionales o ausentes. Esos individuos expresan control motor sobre sus miembros perdidos mediante una actividad neural dirigida a sus miembros residuales; una expresión que puede registrarse mediante la apropiada tecnología. Pacientes que no reúnen este requisito por lesión del componente neuromuscular residual tienen una opción quirúrgica reconducido sus nervios motores de una región (la mano, por ejemplo) a regiones alternativas (el hombro, por ejemplo). En los ejemplos apuntados, la transferencia de las señales de control de una mano hacia los músculos pectorales, hace que tales señales pueden ser fácilmente accesibles y descifradas.

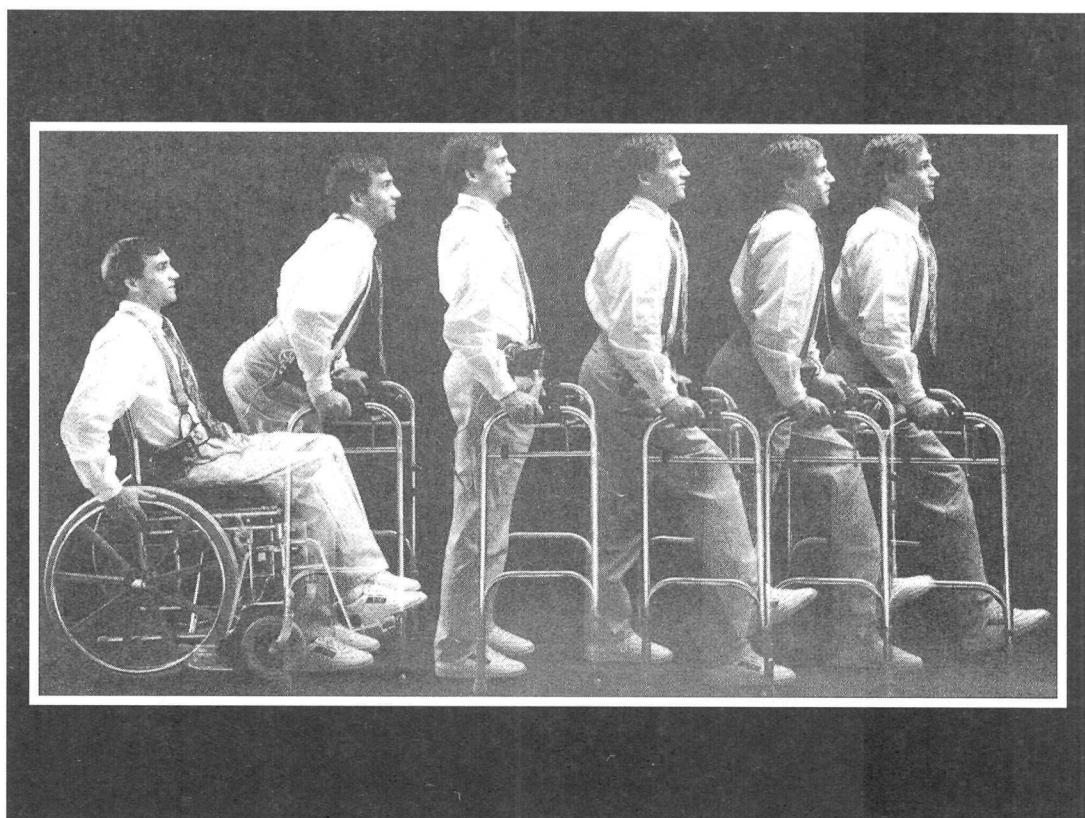


Figura 20. *Parastep System®*. Desarrollado por Sigmedics Inc., en Northfield- Illinois, ejecuta la marcha mediante la estimulación eléctrica programada de los músculos de las piernas.

El segundo requerimiento es más problemático dada la complejidad del control del movimiento humano. Cada acción se origina a partir de unas pocas neuronas de la corteza frontal, cuyo trabajo conjunto dispara la actividad de un complejo entramado neuronal que coordina las acciones de varios músculos agonistas efectores tras recibir y procesar información de retroalimentación a partir de millones de sensores táctiles, posicionales y visuales. Ello constituye una nueva disciplina: háptica. Transformar esa maraña de millones de pulsos eléctricos en movimientos gráciles es una rutina ejecutada sin dificultad por el sistema sensoriomotor, pero que la ingeniería biónica apenas comienza a vislumbrar. Sin embargo, el primer paso ya está dado con el *RoboWalker®*, un exoesqueleto que posibilita andar a individuos paralíticos.

Aunque difícil de duplicar, el sistema sensoriomotor humano está siendo abordado por interfaces biónicas cada vez más versátiles. El control cognitivo de miembros artificiales, al menos para funciones primitivas como agarrar, puede conseguirse con una interfaz cerebro-máquina biónica (*brain-machine interface*, BMI) en individuos con miembros amputados o paralíticos. Pacientes con discapacidades motoras pueden desarrollar habilidades primarias cuando las instrucciones de sus cerebros o médulas espinales son recogidas mediante métodos no invasivos (electroencefalograma, EEG) o por medio de electrodos implantados. Pacientes tetrapléjicos entrenados con un chip implantado en el cerebro han aprendido a mover cursor y seleccionar letras en una computadora, y a

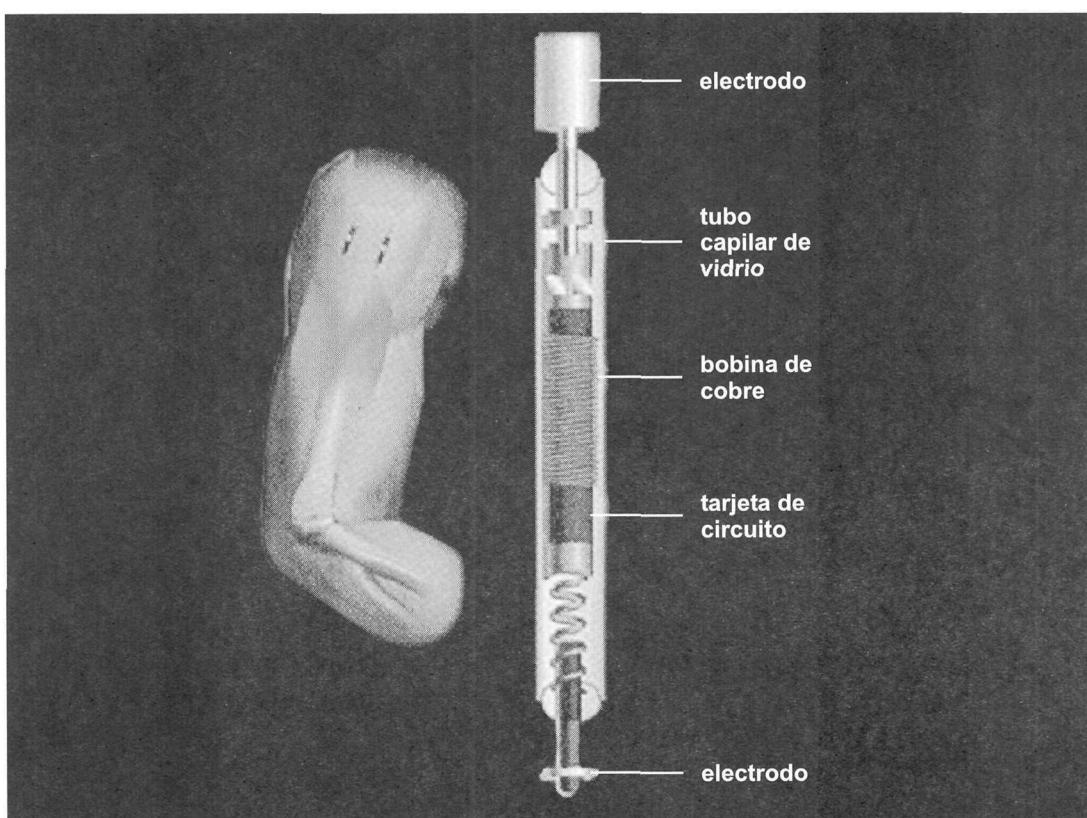


Figura 21. Restauración biónica de la motilidad manual. El paciente, con una lesión neural (sección nerviosa o daño medular), puede asir objetos duros cuando los músculos de su antebrazo son estimulados con *Bion®es*. La computadora de control, ubicada en un bolsillo, interpreta la intención de «coger» un objeto y activa los biones (Modificada de: W Craelius. *Science*, nº 5557, pg 1018).

dirigir los movimientos de un brazo robótico utilizando una tecnología conocida como interfaz cerebro-computadora (*brain-computer interface*, BCI).

¿Cuántas más funciones pueden restaurarse con sistemas biónicos avanzados? Funciones complejas —andar— probablemente no puedan conseguirse a partir de métodos no invasivos —EEG— por su pobre resolución de la actividad cerebral. La dificultad de extraer información volitiva del EEG se debe a las limitaciones de la tecnología actual, incapaz de descifrar más de 25 bits de información (tres caracteres) por minuto. El movimiento más simple exige una velocidad de procesamiento miles de veces más rápida. Una resolución más fina y por ello más funcional, puede obtenerse mediante el registro directo a través de electrodos implantados en la corteza cerebral. El número mínimo de neuronas requeridas para elaborar un conjunto de movimientos coordinados no excede, probablemente, las mil; sin embargo, la electrónica hoy disponible para disponer de mil canales es demasiado voluminosa para adaptarla al cráneo humano. Por ahora, electrónica del tipo BCI o BMI debe ubicarse sobre la superficie craneal y recibir las señales de manera indirecta a través del cráneo; una tecnología que, en primates, ha demostrado su operatividad en tiempo real aunque en operaciones extraordinariamente sencillas.

Mientras que las interfaces cerebrales bucean en el sistema sesoriomotor, poniendo directamente al cerebro al frente del control del movimiento, estrategias biónicas alternativas circuitean al cerebro y se comunican directamente con el sistema neuromuscular periférico. Tales interfaces periferia-máquina (*peripheral-machine interface*, PMI) operan mediante estimulación eléctrica funcional (*functional electrical stimulation*, FES) de los nervios y músculos periféricos y que pueden programarse para patrones o conjuntos de movimientos específicos. Un ejemplo es *FreeHand®*, el primer brazo biónico aprobado por la *Food and Drug Administration*. *FreeHand* restaura la capacidad de agarrar en pacientes con parálisis de los miembros superiores; ello mediante el control, sobre los músculos extrínsecos de la mano, por los músculos del hombro que generan ondas de radio que activan electrodos en el antebrazo.

Las tecnologías biónicas pueden adaptarse para restaurar, en algún grado, casi cualquier función perdida. Hoy, el interés se orienta, principalmente, hacia los parapléjicos quienes pueden deambular sin ayuda externa, mediante la estimulación programada de la médula espinal (*Parastep System®*, **Figura 20**). La estrategia estrictamente periférica

Tabla III. *Estrategias para la restauración biónica del movimiento*

<i>Estrategia biónica (electrodos externos o implantados)</i>	<i>Usuarios potenciales</i>	<i>Tipos de actuadores</i>
BMI (<i>brain-machine interface</i>)	Personas tetrapléjicas que pueden beneficiarse de diseños mecánicos.	Motores (por ej., mover brazos robóticos).
BCI (<i>brain-computer interface</i>)	Personas tetrapléjicas que desean, simplemente, comunicarse.	Computadoras (por ej., mover un cursor).
PMI (<i>peripheral-machine interface</i>)	Amputados y pacientes con SNC intacto pero miopáticos.	Motores (por ej., mano protésica).
HBMI (<i>hybrid brain-machine interface</i>)	Lesión medular con músculos cerebrales directo de <i>FreeHand</i> .	Músculos (por ej., control
CBI (<i>computer-brain interface</i>)	Enfermedad de Parkinson.	Músculos.

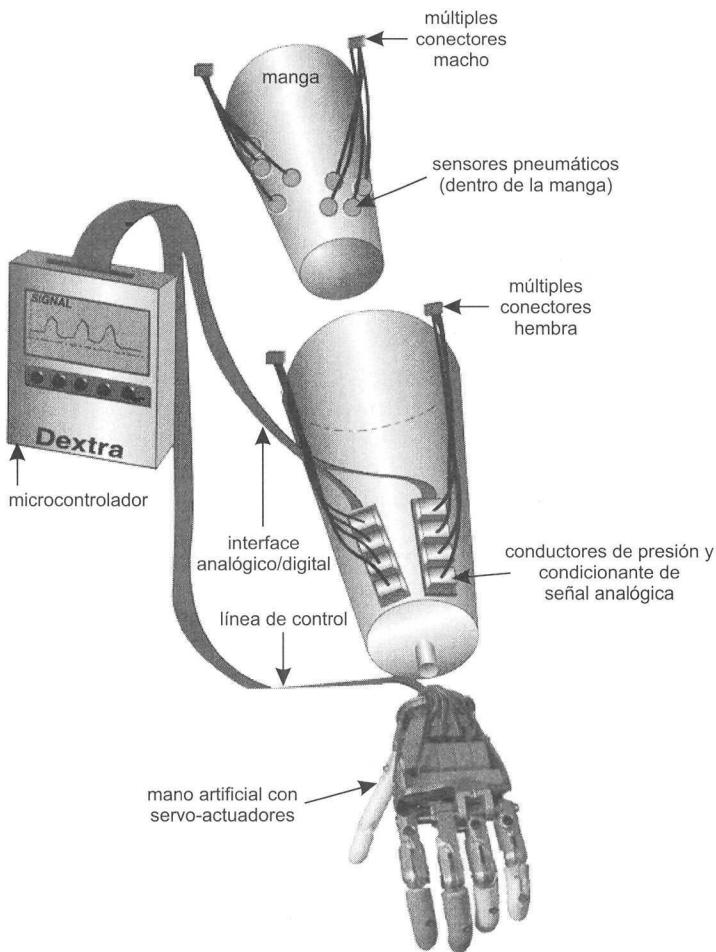


Figura 22. Prótesis manual biomimética *Dextra*®. La mano puede flexionar y extender activamente los dedos como respuesta a los comandos de las vías motoras naturales del paciente (**Modificada de:** DJ Currie *et al.* IEEE Trans Neural Syst Rehabil 9: 69, 2001).

requiere tecnología FES que microcontrole todas las acciones. Un control más natural puede conseguirse mediante el desarrollo de interfaces híbridas cerebro-máquina (*hybrid brain-machine interfaces, HBMIs*), en las que las señales volitivas recogidas electroencefalográficamente pueden controlar los músculos.

Un nuevo diseño —*Bion*®— ha supuesto un destacado avance en la coordinación biónica de los movimientos musculares (**Figura 21**). Los *biones* son estimuladores del tamaño de un grano de arroz que pueden inyectarse en los músculos con una aguja estándar y controlarse por una fuente externa de radiofrecuencia. Diferentes ensayos clínicos han demostrado su operatividad durante más de un año. Diversos *biones* pueden controlar, de manera independiente, cada uno de los músculos involucrados en un movimiento coordinado. El control directo de los músculos es deseable porque, al contrario de los actuadores robóticos, los músculos humanos responden, incomprensiblemente, de un modo no lineal e impredecible a su controlador natural: las neuronas.

Cuando se excluye al cerebro de los circuitos de control, los ingenieros biónicos deben descodificar, de alguna manera, la voluntad en la periferia. La estrategia más común es entrenar a los usuarios para ejecutar actividades musculares específicas que producen

patrones electromiográficos (EMG) superficiales, reconocibles por el descodificador. Esta estrategia puede restaurar un número limitado de actividades, como agarrar en una dimensión; pero es incapaz de resolver voliciones con más de un grado de libertad. Otra alternativa de control EMG registra voliciones en el conjunto tridimensional de fuerzas generadas en el miembro residual: imagen cinética residual (*residual kinetic imaging*, RKI). Una ventaja de la RKI es que es biomimética: las vías motoras originales pueden utilizarse para controlar partes robóticas sustitutivas, como los dedos de una mano; ello lo consigue la prótesis manual biomimética *Dextra®* (**Figura 22**).

Cada estrategia de restauración biónica se especializa para su utilización en una situación característica, particular. Por ejemplo, BCI (interfaz cerebro-computadora) está indicada en pacientes con parálisis extensas, para quienes la comunicación más simple con el mundo externo es el objetivo primario. La estrategia espectral de BCI, CBI (interfaz computadora-cerebro), puede tratar condiciones como la enfermedad de Parkinson, dominada por los temblores. El primer diseño comercial con este propósito, *Activa Tremor Control®*, estimula rítmicamente el tálamo para simular las operaciones de las neuronas enfermas.

Personas con un sistema nervioso central intacto pero que han perdido completamente la función de grupos musculares específicos, pueden ser ayudados por diseños robóticos controlados directamente desde el cerebro mediante sistemas HBMI, o desde los músculos o los nervios periféricos a través de sistemas PMI. Artilugios estrictamente periféricos pueden controlarse merced a la activación muscular. Tales interfaces, posiblemente en combinación con reinervación quirúrgica, puedan beneficiar a parapléjicos, amputados y a pacientes con otras enfermedades neuromusculares.

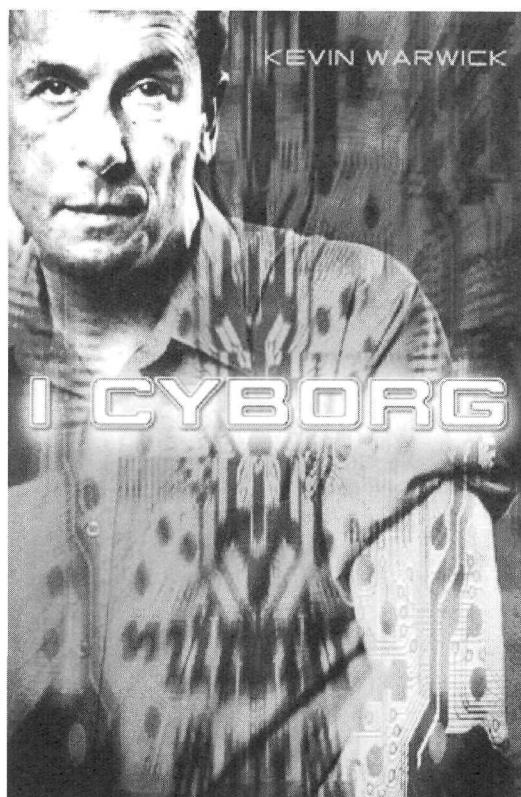


Figura 23. Kevin Warwick.

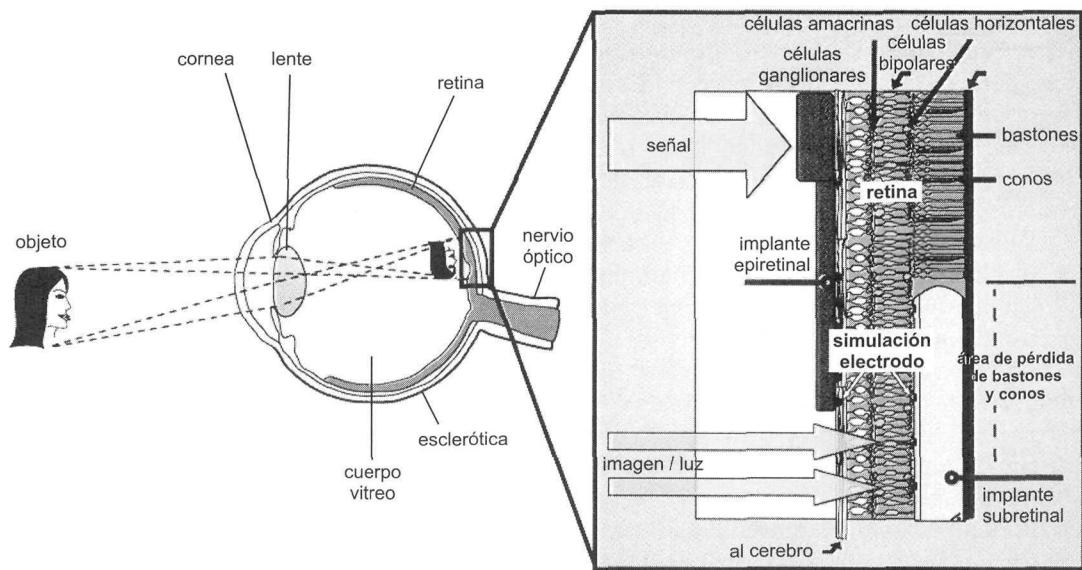


Figura 24. Implantes de retina (**Modificada de:** E Zrenner. *Science*, nº 5557, pg 1022).

Es posible que los problemas de las interfaces vayan resolviéndose con rapidez; pero existen otras limitaciones. En primer lugar, la microtecnología no elimina el problema de la limitación de espacio; una interfaz mínima para abordar movimientos primarios exige una superficie de 60 cm^2 . Solo la nantotecnología solucionará el problema. Conseguida la miniaturización adecuada, otro problema es conseguir sellar herméticamente el mecanismo a efectos de aislarlo de la corrosión insalvable de los fluidos orgánicos. Tampoco debe olvidarse la susceptibilidad de la electrónica, en especial de los sistemas digitales, a la interferencia electromagnética generada, principalmente, con el trabajo cardiaco y con la actividad cerebral. Los requerimientos energéticos y de computación, en especial los sistemas de descodificación, son otros retos sin resolver. Por último, y a efectos de conseguir un control por retroalimentación, el enraizamiento de la prótesis —osteointegración— es un tema relevante; ello proporcionará un engarce sensorial que es crucial para la restauración biónica de la función.

A lo largo de este año, Kevin Warwick (**Figura 23**), profesor de cibernetica de la Universidad de Reading (U.K.), piensa convertirse en el primer cyborg real. Conectará los dos extremos de los nervios seccionados de uno de sus brazos a una colección de microprocesadores; una computadora analizará y clasificará diferentes patrones de actividad. Las señales nerviosas centrífugas y centrípetas deberán ser interpretadas por la computadora, que intentará enviar centrípeta y centrífugamente, respectivamente, las señales requeridas. Warwick hará lo mismo en uno de los brazos de su esposa, intentando una comunicación biónica entre ambos, motora y sensorial, e independiente de sus cerebros. La polémica está servida; excitante para unos, improcedente para otros.

En 1956 Gregory E Tassiker describió, en una patente (U.S. Patent 2.760.483), como una pequeña célula fotosensible subrretiniana era capaz de restaurar transitoriamente, en un ciego, la capacidad de percibir la sensación luminosa. Intentos posteriores para restaurar la visión mediante la aposición de electrodos sobre la corteza visual de personas ciegas no consiguieron incitar imágenes útiles; ello, por la escasa resolución espacial y la fugacidad de los fósfenos (sensación lumínica). Ensayos clínicos más recientes con implantes corticales han sido más prometedores, pero la parquedad de la excitación neuronal y la estabilidad de la resolución espacial son problemas no solucionados; ello, incluso con

dispositivos que incluyen matrices de cien microelectrodos densamente empaquetados. Otra estrategia abordó el nervio óptico, también sin grandes éxitos.

A comienzos de la década de 1990s los esfuerzos se orientaron a desarrollar prótesis que pudieran implantarse, directamente, en la retina. Dos clases de implantes de retina están en fase de desarrollo: subrretiniano y epirretiniano (**Figura 24**). El primero —miles de microfotodiódos fotosensibles ensamblados sobre un delicado soporte— se implanta en el espacio subrretiniano, entre las capas epitelial pigmentada y la externa de la retina que contiene las células fotorreceptoras. La luz incidente sobre la retina genera corrientes eléctricas en los fotodiódos; la activación resultante de los microelectrodos «inyecta» una corriente eléctrica en las neuronas sensoriales retinianas (células horizontales, bipolares, amacrinas y ganglionares). El implante subrretiniano tiene algunas ventajas: los microfotodiódos reemplazan directamente las células fotorreceptoras (conos y bastones) lesionadas; la red neuronal de la retina remanente permanece intacta, con lo que es capaz de procesar señales eléctricas; la colocación de la prótesis en el espacio subrretiniano es relativamente fácil; no se requieren cámaras ni procesadores externos, y los movimientos oculares pueden localizar objetos exteriores. Cuando se iluminan, los microfotodiódos subrretinianos son capaces de transferir esos estímulos externos, vía de sus microelectrodos, a las neuronas retinianas de una manera retinotópica. Sin embargo, la luz ambiental por sí sola no es capaz de estimular los microelectrodos; se necesita la ayuda de una fuente supletoria de energía lumínica. Por su parte, el implante epirretiniano no tiene elementos fotosensibles ni utiliza el remanente de la trama neuronal retiniana para procesar información; es, en esencia, una matriz de lectura que recibe señales eléctricas que contienen información gráfica y que han sido generadas por una cámara y una unidad de procesamiento localizadas fuera del cuerpo. En respuesta al estímulo externo, el implante

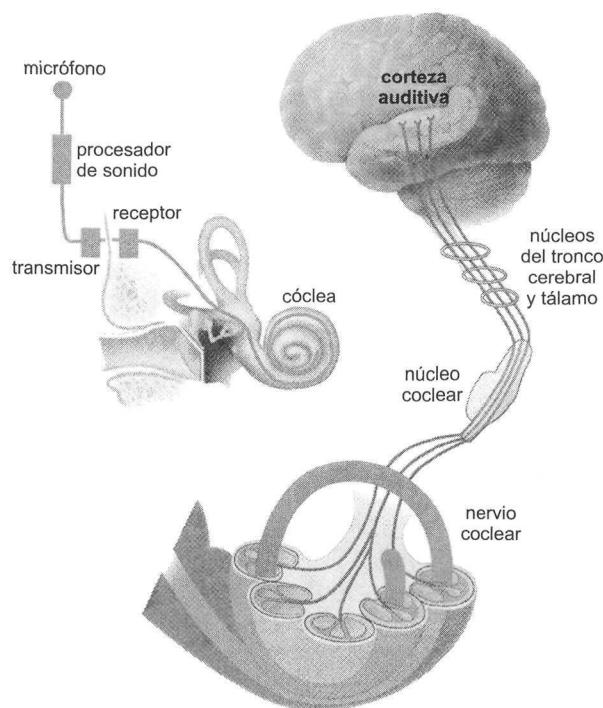


Figura 25. Implantes cocleares (**Modificada de:** JP Rauschecker y RV Shannon. *Science*, nº 5557, pg 1025).

epirretiniano genera impulsos nerviosos que viajan vía de los axones de las células ganglionares por el nervio óptico hasta el cerebro. Los resultados de ambos tipos de implantes están en cuarentena. En la reunión anual de 1993 de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología se presentaron dos trabajos sobre implantes retinianos; en la reunión de 1999 fueron 33 los discutidos. La noticia aparecida el día tres de diciembre de 1999 sobre la supuesta recuperación visual de Stevie Wonder gracias a un dispositivo desarrollado en la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, no fue, al menos, sensata. La opinión unánime es que habrá que esperar al desarrollo de la nanotecnología para conseguir los resultados esperados en ingeniería de la visión.

La audición es algo más fácilmente abordable. Más de 40.000 personas se benefician de algún tipo de implante coclear (CI): un microelectrodo implantado en la cóclea que estimula directamente el nervio auditivo (**Figura 25**). Un paso más, en pacientes con el nervio auditivo lesionado, lo representan los implantes auditivos en el tronco cerebral (*auditory brainstem implants*, ABIs), bien de contacto sobre la superficie del núcleo (ABIs de primera generación) o matrices penetrantes (ABIs de segunda generación).

Por último, ciertas estrategias celulares, moleculares y de bioingeniería, a efectos de reparar la médula espinal lesionada han mostrado, en el animal de experimentación, algunos resultados esperanzadores y que se traducen en una recuperación parcial de la motilidad (**Figura 26**). Existen cuatro estrategias neurobioquirúrgicas: 1) promover la regeneración de los tractos de fibras nerviosas lesionados. Ello mediante la utilización de factores neurotróficos (neurotrofina 3) y de crecimiento nervioso (NGF); o de moléculas (anticuerpos monoclonales, mAb IN-1) que bloquean a los inhibidores de las extensiones neuronales (neuritas) y que proceden, principalmente, de la mielina dañada (proteína NogoA).

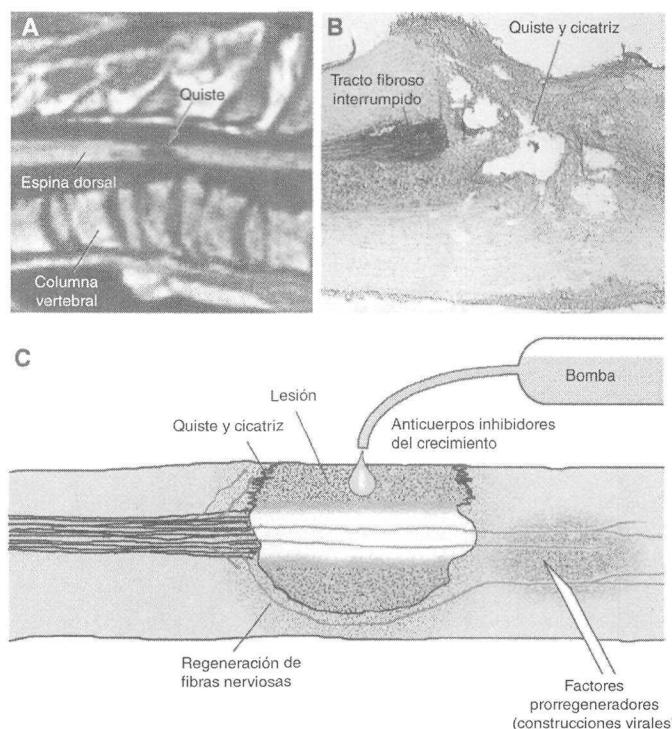


Figura 26. Neurobiocirugía (Modificada de: ME Schwab. *Science*, nº 5557, pg 1030). A) Imagen por resonancia magnética: formación quística producida a partir de una zona medular contusionada. B) Sección longitudinal anatomo-histológica a través de un área medular lesionada. C) Estrategias para separar la lesión medular.

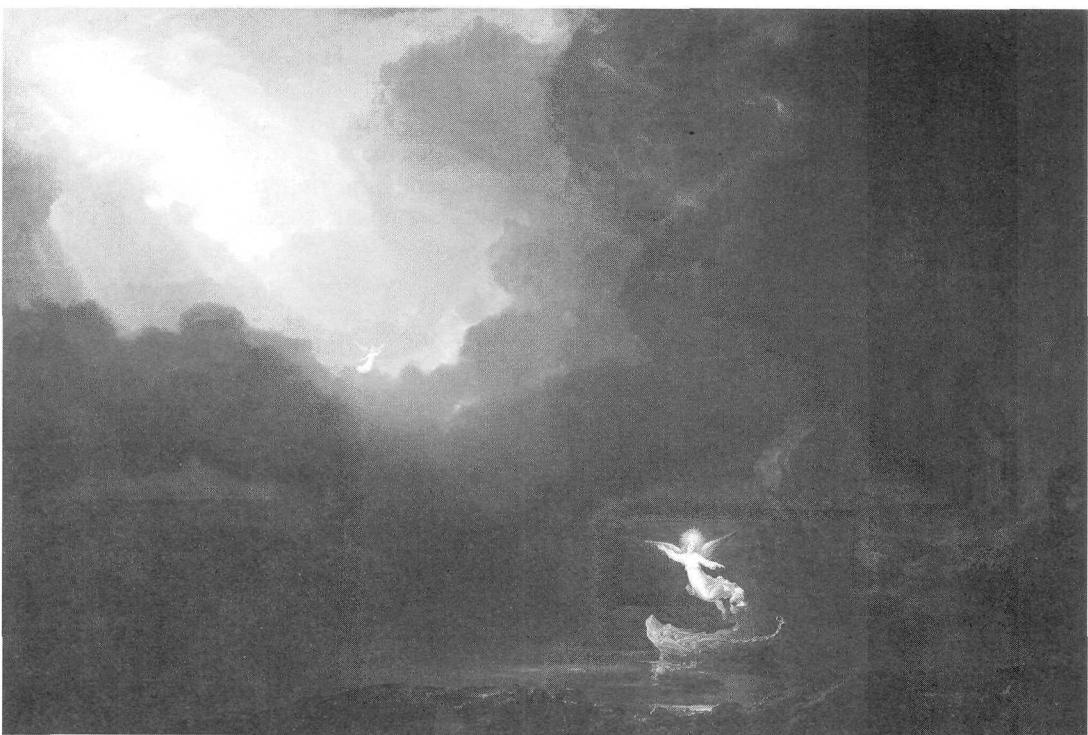


Figura 27. *El Viaje de la Vida: Vejez*. Thomas Cole (1801-1848) National Gallery of Art, Washington / Ailsa Mellon Bruce Fund 1971.

2) Reparar la solución de continuidad con andamiajes impregnados con factores de crecimiento nervioso que promueven el crecimiento axonal, y eliminar quirúrgicamente la barrera causada por la cicatriz tisular. 3) Reparar la mielina dañada para restaurar la conductividad nerviosa en el área lesionada. Células troncales neurales obtenidas de biopsias cerebrales pueden dirigirse hacia oligodendrocitos que, implantados en el lugar de la lesión, promueven la mielinización de axones conservados. 4) Incrementar la plasticidad del sistema nervioso central promoviendo el crecimiento compensador de fibras nerviosas de reserva, lo que se consigue mediante el bloqueo de factores inhibidores del crecimiento de neuritas. Todo ello indica un horizonte halagüeño y no muy distante para conseguir terapias clínicas eficaces para pacientes parapléjicos y tetrapléjicos.

VII. La última frontera

Es difícil definir el envejecimiento (**Figura 27**). Abundan las teorías: acumulo de lesiones celulares provocadas por especies moleculares reactivas, especialmente radicales libres de oxígeno, producidas inexorablemente en el metabolismo celular o inducidas por xenobióticos, o fenómenos de glicación, que provocan la rigidez y fragilidad de los tejidos, con formación de enlaces entre proteínas y azúcares. Otra teoría culpa al acortamiento progresivo de los telómeros, los extremos de los cromosomas, cada vez que una célula se divide. Los científicos desconocen si el envejecimiento es un proceso unitario —la expresión, quizás, de un patrón predecible de expresión génica alterada—, o, acaso, de un conjunto de procesos que ocurren con grosera sincronía. Otros apuntan que la restricción calórica prolonga la longevidad en diferentes especies.

En cualquier caso, William Haseltine, de *Human Genome Science* en Rockville, Maryland, y a quién ya se hizo referencia como el «padre» de la medicina regenerativa, se muestra optimista. Está convencido de que las células troncales nos conducirán por la autopista de la inmortalidad. Haseltine predice la posibilidad de que la «resiembra de nuestro cuerpo con nuestras propias células nos fortalecerá y rejuvenecerá», de manera similar a cuando repoblamos un pueblo caduco. Tom Johnson, de la Universidad de Colorado, en Boulder, quién demostró que el cambio de un único gen puede casi duplicar la vida media de un nematodo también es optimista: «*Si el hombre es tan maleable como las lombrices —apunta Johnson— podrá alcanzar la frontera de los 350 años*». El problema es que no hay, que sepamos, biomarcadores de envejecimiento —como se han definido para el cáncer y otras enfermedades— que nos permitan actuar en el momento adecuado. Hoy por hoy, el biomarcador más fiable del envejecimiento es la muerte. Pero no debemos deprimirnos.

VIII. Bibliografía seleccionada

- Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell* 2001; **105** (7): 829-41.
- Bloom FE. Editorial - Breakthroughs 1999. *Science* 1999; **286** (5448): 2267.
- Cohen P. Supercell. *New Scientist* 1999; **162** (2183):32-7.
- Ditlea S. The trials of an artificial heart. *Scientific American* 2002; **287** (1): 44-53.
- Drexler KE. *Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology*. Anchor Books-Doubleday, New York, 1986.
- Elices M. *Structural Biological Materials. Design and Structure-Property Relationships*. Pergamon Materials Series volume 4. Pergamon, Amsterdam, 2000.
- Evers K. Stem cells – Scientific, medical, and political issues. *The New England Journal of Medicine* 2002; **346** (20): 1576-82.
- Feynman R. There's plenty of room at the bottom. En: www.zyvex.com/nanotech/feynman.html (Ver: Nanotechnology, en: www.zyvex.com/nano/)
- Freitas RA. *Nanomedicine page*. En: www.foresight.org/Nanomedicine.
- Fuchs E, Segre JA. Stem cells: A new lease on life. *Cell* 2000; **100** (1): 143-55.
- Haseltine WA (ed) *e-biomed: the journal of regenerative medicine* (vol 1: 2000). En: www.liebertpub.com/ebi/default1.asp.
- Heiduchka P, Thanos S. Implantable bioelectronic interfaces for lost nerve functions. *Progress in Neurobiology* 1998; **55** (5): 433-61.
- Hines PJ, Purnell BA, Marx J (eds) Special issue: Stem cell research and ethics. *Science* 2000; **287** (5457): 1417-46.
- Hogness JR, VanAntwerp M (eds) *The Artificial Heart. Prototypes, Policies, and Patients*. Institute of Medicine. National Academic Press, Washington DC, 1991.
- Holden C, Vogel G. Plasticity: time for a reappraisal? *Science* 2002; **296** (5576): 2126-9.
- Johnson FB, Sinclair DA, Guarante L. Molecular biology of aging. *Cell* 1999; **96** (2, Review issue - Mammalian development: from stem cells to aging): 291-302.
- Kline RM. Whose blood is it anyway? *Scientific American* 2001; **284** (4): 30-7.
- Lanza RP, Langer R, Vacanti J. *Principles of Tissue Engineering* – 2nd ed. Academic Press, San Diego CA, 2000.
- Lavine M, Roberts L, Smith O (eds) If I only had a ... *Science* 2002; **295** (5557): 995-1033.
- Marshak DR, Gardner RL, Gottlieb D. *Stem Cell Biology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001.
- Nasseri BA, Ogawa K, Vacanti JP. Tissue engineering: an evolving 21st-century science to provide biologic replacement for reconstruction and transplantation. *Surgery* 2001; **130** (5): 781-4.
- National Research Council-Institute of Medicine. *Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine*. National Academic Press, Washington DC, 2002.

- National Science and Technology Council. *National Nanotechnology Initiative. Leading to the Next Industrial Revolution* (NNI). A Report by the Interagency Working Group on Nanoscience, Engineering and Technology. February 2000. En: www.nano.gov/nni.htm.
- National Science and Technology Council. *National Nanotechnology Initiative. The Initiative and Its Implementation Plan* (NNI). A Report by the Interagency Working Group on Nanoscience, Engineering and Technology. July 2000. En: www.nano.gov/nni2.htm.
- Petit-Zeman S. Regenerative medicine. *Nature Biotechnology* 2001; **19** (3): 201-6.
- Rennie J.(ed) The promise of tissue engineering. *Scientific American* 1999; **280** (4) : 37-65.
- Roco MC, Bainbridge WS (eds) *Societal Implications of Nanoscience and Nanotechnology*. National Science Foundation. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskovitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2001; **345** (20): 1435-43.
- Shambrott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins GR, Gearhart JD. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1998; **95** (23): 13726-31.
- Service RF. Can sensors make a home in the body? *Science* 2002; **297** (5583): 962-3.
- Thompson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; **282** (5391): 1145-7.
- Warwick K. I, *Cyborg*. Ver: www.kevinwarwick.com.
- Weissman IL. Stem cells: Units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; **100** (1): 157-68.
- Weissman IL, Baltimore D. Editorial – Disappearing stem cells, disappearing science. *Science* 2001; **292** (5517): 601.