

## Nuevas Estrategias basadas en la Nanotecnología para el Desarrollo y Fabricación de Productos Sanitarios con Utilidad en Ingeniería Tisular

Rafael Alejandro Biedma Ortiz, José Luis Arias Mediano<sup>1</sup>, José Sánchez Morcillo.

### Resumen

La utilización de biomateriales en el diseño de productos sanitarios ha revolucionado las posibilidades y las aplicaciones clínicas de éstos últimos. Por ejemplo, destaca la utilización de biomateriales en el diseño de productos sanitarios de utilidad en cirugía general, angiología, cirugía ortopédica y traumatología, y cirugía plástica, estética y reparadora. En todos estos casos, los biomateriales se utilizan en el diseño de estructuras (plataformas) tridimensionales como parte de un producto sanitario que tiene como fin último el mantenimiento, la sustitución o la reparación de un órgano, tejido o función fisiológica de forma eficaz. En este trabajo se revisa brevemente la situación actual en el desarrollo de este tipo de productos, junto con los factores clave que deben permitir un más eficaz uso clínico.

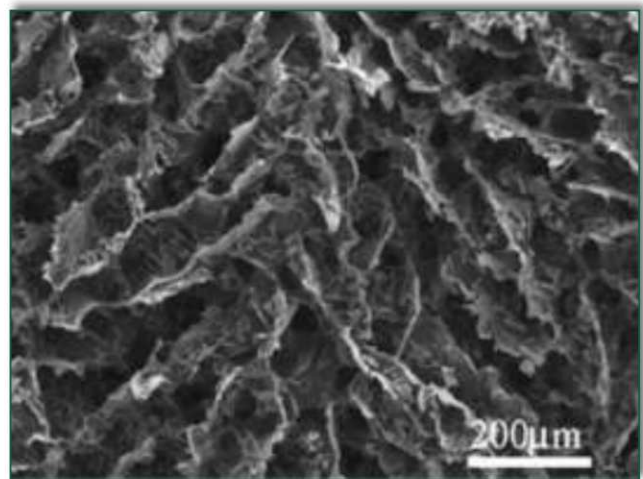
**Palabras clave:** biomateriales, ingeniería de tejidos, medicina regenerativa, nanotecnología, productos sanitarios.

### 1. Productos sanitarios basados en estructuras tridimensionales biodegradables

La introducción de nuevos materiales y estrategias de fabricación de productos sanitarios, basados en plataformas tridimensionales biodegradables, supone en la actualidad el impulso definitivo para el desarrollo de la ingeniería de tejidos. De hecho, numerosos

trabajos científicos preclínicos y clínicos avallan sin lugar a dudas que esta ciencia será una de las más importantes en el presente siglo como medio para mejorar el tratamiento y pronóstico de numerosas enfermedades.

La ingeniería de tejidos en Medicina Regenerativa puede definirse como un campo interdisciplinar relacionado con la ingeniería y ciencias de la vida que permite el desarrollo de estructuras sustitutivas biológicas que restauran, mantienen, o mejoran la función de órganos o tejidos. La regeneración tisular implica el ensamblaje de bioestructuras mediante la perfecta combinación de células y biomateriales. Para ello, suele procederse mediante: a) el cultivo in vitro del tejido u órgano a suplantar, y su posterior trasplante; o, b) el trasplante de la línea celular necesaria y la posterior bioestimulación de la regeneración tisular [1]. En ambos casos, se hace



**Figura 1.** Ejemplo de estructura tridimensional (plataforma) en la que pueden estar basados los productos sanitarios para regeneración tisular. La imagen recoge una microfotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) de una plataforma compuesta poli(D,L-lactida)/hidroxiapatita. Longitud de barra: 200  $\mu\text{m}$ . Adaptado con permiso de la referencia 2. Copyright Elsevier (2008).

<sup>1</sup> Autor de contacto. e-mail: jlarias@ugr.es. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, 18071 Granada (Granada). España. Teléfono: 958 243 902; Fax: 958 248 958. **Sección coordinada por la Vocalía Nacional de Farmacia Hospitalaria**

precisa la utilización de plataformas fabricadas con biomateriales para proporcionar a las células un soporte mecánico donde desarrollarse y formar nuevos tejidos.

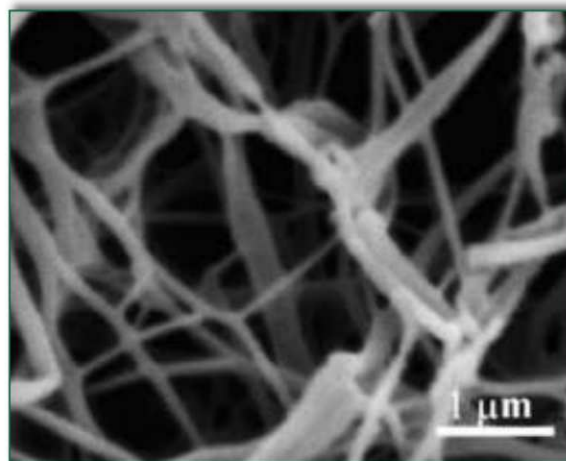
En concreto, los productos sanitarios que pueden construirse basados en estas plataformas para regeneración de tejidos deben tener, en primer lugar, una estructura tridimensional (preferiblemente polimérica) y altamente porosa para posibilitar la fijación de las células y su desarrollo (Figura 1) [2]. Sin embargo, en la práctica la sola adición de células a estas plataformas no es suficiente, ya que además debe mimetizarse la microarquitectura tisular y el micro-ambiente (matriz extracelular) que rodea a las células dentro de los tejidos. Por supuesto, dicha arquitectura debe estar muy bien irrigada para asegurar el aporte adecuado de nutrientes, y también bien conectada con el entorno biológico que la rodea para conducir estímulos biomecánicos que produzcan proliferación, diferenciación, migración y apoptosis de las estructuras celulares. Por último dichos productos sanitarios basados en estas estructuras tridimensionales deben ser biodegradables y biocompatibles [3].

## 2. Plataformas tridimensionales de regeneración tisular: biomateriales, técnicas de fabricación y expectativas de uso clínico

Los materiales, biomateriales y nanomateriales utilizados en el diseño de las estructuras que constituyen los productos sanitarios para regeneración tisular suelen estar basados en compuestos naturales, principalmente, alginato, agarosa y ácido hialurónico. Sin embargo, desde hace pocos años también se ha propuesto la utilización de polímeros sintéticos en la fabricación de matrices extracelulares para regeneración de tejidos. En concreto, los polímeros de la familia de los policarbonatos, los poli(propilén fumaratos), los poli(anhidridos), la polilactona, los poliuretanos, los poli(ortoésteres), los polifosfazenos, el poli(etilentereftalato), la poli(D,L-lactida), la poli(glicolida), el quitosan y el poliéster. Todos estos materiales se caracterizan por su gran biocompatibilidad, biode-

gradabilidad y no inmunogenicidad [3]. Por ejemplo, las estructuras basadas en quitosan son útiles en la ingeniería del tejido cartilaginoso de discos intervertebrales y de huesos [4], y en la regeneración de nervios periféricos [5].

En cuanto a la técnica de fabricación de estas estructuras tridimensionales para regeneración tisular, las principales técnicas que destacan son [2]: *i*) la fabricación de plataformas poliméricas sin células; *ii*) las técnicas de ensamblado celular; y, *iii*) los sistemas híbridos plataforma-célula. La mayoría de las técnicas de fabricación de plataformas poliméricas sin células están basadas en la aplicación de energía calorífica para fusionar las diferentes capas del material polimérico entre sí. La fusión del biopolímero se logra calentándolo bajo presión a una temperatura superior a la de transición vítrea. La mayoría de los polímeros utilizados son de origen sintético y tienen una gran termorresistencia, sin que por ello sean menos biodegradables y biocompatibles. En cuanto a las técnicas de ensamblado celular, su empleo se justifica en los problemas relacionados con la utilización de plataformas poliméricas carentes de células. En concreto, la difícil (ineficaz) incorporación a posteriori de células a la estructura



**Figura 2.** Microfotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) de un material nanofibroso de poli(D,L-lactida), preparado a partir de una solución de este polímero en tetrahidrofurano y a una temperatura de separación de fases de 8 °C. Longitud de barra: 1 µm. Adaptado con permiso de la referencia 2. Copyright Elsevier (2008).

tridimensional. Sin embargo, esta técnica presenta el gran inconveniente de no generar estructuras tridimensionales complejas. Para solventar este problema, algunos grupos de investigación intentan desarrollar nuevos métodos de formulación que permitan la estructuración tridimensional directa de las células vivas, mediante su disposición y fusión espontánea. Finalmente, y ante la dificultad relacionada con la incorporación de células en las plataformas poliméricas fabricadas sin células, y los problemas de estabilidad de las estructuras obtenidas mediante ensamblado celular, los hidrogeles constituyen la alternativa más prometedora en el diseño de plataformas tridimensionales. Esto es consecuencia de su capacidad para proporcionar un soporte estructural para el desarrollo de tejido nuevo muy denso, y a que establece un entorno o matriz extracelular muy parecida a la fisiológica para el desarrollo de las células.

De forma general, los diferentes estudios que describen el uso preclínico y clínico de estos productos sanitarios para ingeniería de tejidos concluyen que las principales etapas para su empleo deben ser [1,2]: a) fabricación de la plataforma bioabsorbible, generalmente utilizado materiales poliméricos aprobados por las autoridades sanitarias para esta aplicación [colágeno, poli(glicolida), poli(D,L-lactida), poli( $\epsilon$ -caprolactona), etc.] (Figura 2); b) sembrado de las poblaciones celulares (típicas del tejido u órgano a regenerar) en el interior de la plataforma polimérica, bajo unas condiciones de cultivo estático; c) crecimiento del tejido prematuro en un ambiente dinámico; d) crecimiento del tejido maduro en un ambiente fisiológico (biorreactor); e)

trasplante quirúrgico; y, f) remodelado/asi-milación de la estructura tisular trasplantada.

### 3. Conclusiones y perspectivas futuras

El uso de productos sanitarios basados en bioestructuras tridimensionales debe permitir, por fin, el completo desarrollo clínica de la ciencia de ingeniería de tejidos, principalmente en dos áreas de gran interés en Salud Pública: la regeneración tisular y la sustitución de órganos (órganos bioartificiales). Sin embargo, todavía queda mucho camino por andar en este sentido. En concreto, deben definirse mejor los mecanismos biomoleculares que determinan la interacción entre estos productos sanitarios y el entorno biológico. Sólo así podrán desarrollarse estrategias más eficaces de diseño y diseñarse biomateriales más efectivos in vivo.

Además, recientes investigaciones han demostrado que la regeneración de tejidos no se logra eficazmente mediante la simple combinación de células y plataformas. Son necesarios factores de crecimiento apropiados, p.ej., el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La entrada de estas biomoléculas al interior del esqueleto del producto sanitario servirá para promover y garantizar la buena marcha de la regeneración tisular. Sin embargo, todavía es necesario encontrar una metodología que permita administrar estos factores de crecimiento de forma adecuada. Quizás la posibilidad más prometedora sea la utilización de nanosistemas transportadores que permitan la liberación controlada de estos factores de crecimiento de forma específica en este lugar [6].

## Bibliografía

- Zhang, L, Webster, T.J. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration. *Nano Today* 4 (2009) 66-80.
- Ma, P.X. Biomimetic materials for tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* 60 (2008) 184-98.
- Hutmacher, D.W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* 21 (2000) 2529-43.
- Chung, C., Burdick, J.A. Engineering cartilage tissue. *Adv Drug Deliv Rev* 60 (2007) 243-62.
- Cunha, C., Panseri, S., Antonini, S. Emerging nanotechnology approaches in tissue engineering for peripheral nerve regeneration. *Nanomedicine* 7 (2011) 50-9.
- Panseri, S., Cunha, C., D'Alessandro, T., Sandri, M., Russo, A., Giavaresi, G., Marcacci, M., Hung, C.T., Tampieri, A. Magnetic hydroxyapatite bone substitutes to enhance tissue regeneration: evaluation in vitro using osteoblast-like cells and in vivo in a bone defect. *PLoS One* 7 (2012) e38710.