

# Importancia de los productos sanitarios en ingeniería tisular

Megías Iglesias R. \*

Sección coordinada por la Vocalía Nacional de Farmacéuticos de Hospital

## RESUMEN

*El presente trabajo tiene por objetivo comprender los principales motivos por los que la ingeniería tisular ha llegado a colocarse entre las tres primeras terapias médicas dentro de la medicina regenerativa y cuál ha sido el papel de los productos sanitarios en este avance. Para ello se expondrán las principales aplicaciones de los productos sanitarios dentro de este campo haciendo especial hincapié en comprender la utilidad de los mismos. Paralelamente se describirá la importancia de la nanotecnología aplicada a estos productos sanitarios, lo cual se espera podrá dar un amplio espectro de productos sanitarios excepcionalmente adaptados y especializados para cada tipo de patología tratado con ingeniería tisular.*

## INTRODUCCIÓN

Definida en el año 1993 como un campo científico multidisciplinar que aplica los principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida al desarrollo de sustitutos biológicos que logren la restauración, el mantenimiento o la mejora del funcionamiento de órganos o tejidos<sup>1</sup>, la ingeniería tisular ha experimentado un gran avance desde entonces. Dicho avance se ha debido a que promete interesantes mejoras con respecto a los tratamientos tradicionales de pérdida de tejido u órgano, tales como el empleo de dispositivos mecánicos, el trasplante heterólogo o autólogo, la reconstrucción quirúrgica y la administración de sustancias producidas por el tejido u órgano afectado.

Una estrategia terapéutica eficaz basada en ingeniería de tejidos eliminaría algunos de los problemas que tiene el clásico trasplante de órganos cómo son: problemas de abastecimiento, aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas, reacciones autoinmunes y posibles consecuencias a largo plazo aún desconocidas<sup>2</sup>.

\* Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. [gcetern@correo.ugr.es](mailto:gcetern@correo.ugr.es)

## INGENIERÍA TISULAR Y PRODUCTOS SANITARIOS

La ingeniería tisular puede valerse de diferentes vías para conseguir la creación de tejido funcional que permita la sustitución de un órgano completo o parte de él por diversas vías. Sin embargo, todas tienen un punto de confluencia donde entran en juego los productos sanitarios. Este punto de confluencia no va a ser más que una matriz soporte que permita, de una u otra manera, el anclaje, desarrollo y adaptación de las células, cuya finalidad es la restitución del material perdido. Esta estructura de anclaje o matriz debe cumplir varios requisitos como ser tridimensional o altamente porosa<sup>3</sup>.

No obstante, estos no son los únicos requisitos que va a tener la matriz soporte para resultar idónea, también debe de tenerse en cuenta qué tipo de tejido vamos a reproducir y qué pretendemos exactamente con la inclusión de esa matriz. No podemos intentar emplear con éxito el mismo tipo de matriz para dar más masa a un hueso que para reemplazar una zona hepática necrosada. Es aquí, en el diseño de una adecuada matriz extracelular, donde vamos a encontrar la conexión entre la ingeniería tisular, productos sanitarios y la nanotecnología. Esta interconexión viene dada por

la similitud que se quiere conseguir, gracias al diseño nanotecnológico de la matriz soporte, entre la matriz extracelular artificial y la natural. De manera general, se espera obtener una matriz capaz de mimetizar el entorno extracelular natural de las células con algunas propiedades mejoradas, por ejemplo, adhesión celular o velocidad de diferenciación *in situ*.

De esta manera, llegamos inevitablemente al abordaje del diseño de matrices soportes por medio de la nanotecnología como método fundamental para conseguir que las células lleguen a su destino terapéutico en un entorno estructural muy similar al que finalmente tendrán en el organismo.

A continuación ofreceremos algunos ejemplos de aplicación de productos sanitarios nanotecnológicos en ingeniería tisular:

1. **Tejido óseo:** la estructura ósea es, fundamentalmente y como puede observar en la Figura 1, un entramado de hidroxiapatita nanocristalina en el que se encuentra embebido el resto de la masa ósea. Este tipo de entorno puede simularse de múltiples formas gracias al empleo de matrices soporte basadas en biocerámicas, polímeros sintéticos o composites. El empleo mismo de hidroxiapatita como matriz también es posible, consiguiendo entornos muy similares que pueden ser optimizados *in vitro* para la obtención de osteoblastos gracias a la incorporación de agentes de diferenciación y otros procesos<sup>4</sup>. Problemas de

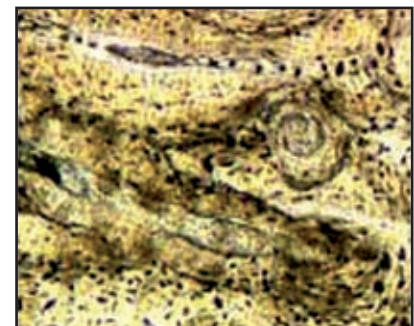


Fig. 1. Estructura ósea

trasplante de hueso, dificultad de obtención o la cantidad limitada de tejido donante, son algunos ejemplos propios de este tipo de tejido además de los típicamente comunes como rechazos o terapia inmunosupresora de por vida. Implantes artificiales como los de Titanio pueden provocar problemas de dolor crónico, corrosión o infecciones. El empleo de estas plataformas para mimetizar la nanoestructura de los componentes de la matriz extracelular (MEC), como son el colágeno tipo I y la hidroxiapatita, supone una prometedora alternativa a los tratamientos previamente mencionados. Ya que estas estructuras tridimensionales pueden servir de soporte para células madre, principalmente mesenquimales cuando hablamos de ingeniería tisular ósea, ayudándoles en los procesos de adhesión, proliferación, diferenciación y migración. Este tipo de células madre son tan empleadas gracias a su capacidad osteogénica y su facilidad de obtención<sup>5</sup>. Existen diversos tipos de matrices empleadas en este tipo de ingeniería tisular. Las más estudiadas están constituidas por los elementos naturales del hueso y algún biopolímero, como PLGA, que colabora en la creación y estabilización artificial del soporte<sup>6</sup>. Uno de los mayores retos está ahora en decidir qué tipo de soporte es el más adecuado. Un criterio a seguir es el de permitir mejor adhesión, migración, proliferación y diferenciación de las células madre empleadas para evitar el uso de factores de crecimiento los cuales, además de añadir un sobrecosto a la terapia, hace que sea más difícil trabajar con el conjunto del sistema por problemas como una corta vida media o la necesidad de correlación *in vitro-in vivo*.

2. **Tejido vascular:** existen diversas técnicas en estudio para la simulación de tejido vascular. Orientadas fundamentalmente a la simulación de vasos de gran y medio calibre, en los cuales se concentran la mayor cantidad de patologías vasculares que pueden ser tratadas con un trasplante como, por ejemplo, el baipás. No todas ellas están basadas en el clásico empleo de células sobre plataforma, si no que se persigue la obtención de un material que pueda presentar las

características mecánicas necesarias para soportar los cambios de presión combinada con biocompatibilidad; en el tejido muscular cardíaco, que puede observarse en la Figura 2, esto es fundamental. Una vez más, la matriz extracelular que rodea a este tejido es un entramado tridimensional compuesto por fibras proteicas y polisacáridicas de dimensiones nanométricas y es por ello que una técnica como el electrohilado o *electrospinning* también ha sido evaluada para la creación de un soporte extracelular para injertos artificiales de tejido vascular. Este tipo de técnica puede aplicarse con diversos materiales poliméricos, permite un cierto control en las propiedades mecánicas del material obtenido y produce un hilo nanométrico sobre enrollado que simula la estructura natural de los vasos sanguíneos. Técnicas algo más complejas con electrospinning combinados dan lugar incluso a un sistema con dos capas diferenciadas que permite una mejor emulación del entorno natural del vaso.

3. **Tejido neurológico:** el tejido nervioso, observable en la Figura 3 y por el contrario del óseo, es un tejido que no presenta propiedades mecánicas tan estrictas de tenacidad o elasticidad. Sin embargo, presenta otras necesidades que podríamos considerar más específicas como la conductividad eléctrica. Las células madre más empleadas para este tipo de tejido son las células madre neuronales debido a su capacidad de autorrenovación y diferenciación hasta neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Varios materiales van a ser empleados para la fabricación de matrices extracelulares artificiales para las células madre neuronales. Uno de los más prometedores y empleados son los nanotubos de carbono. Esto es debido a que faci-

litan la diferenciación hacia linajes neuronales gracias a sus excelentes propiedades eléctricas que propician y facilitan la transmisión de señales entre neuronas<sup>7</sup>.

## MODULACIÓN DE LA INGENIERÍA TISULAR A TRAVÉS DE LA NANOTECNOLOGÍA

El empleo de matrices extracelulares basado en nanotecnología ofrece además una capacidad demostrada para estimular la diferenciación dirigida de células madre neuronales hasta células nerviosas funcionales sin la necesidad de factores de crecimiento específicos. Esta posibilidad significaría una ventaja considerable y, además, estaría en consonancia con otros hallazgos similares realizados para matrices óseas artificiales. Parece que se pueden obtener células adultas perfectamente funcionales a partir de células madre tan solo con un diseño acertado de la matriz donde van a ser sembradas y sin necesidad de factores de crecimiento específicos que guíen la diferenciación de las mismas.

Existen diversas propiedades fisicoquímicas de las plataformas para células que influyen en la diferenciación de las células madre. No sólo pueden influir en los procesos más inmediatos cuando se está constituyendo la plataforma como pueden ser la adhesión, la proliferación o la diseminación celular a su través, si no que parecen estar involucrados en procesos más tardíos como la diferenciación o la supervivencia. Esto es posible gracias a una línea de respuesta presente en las células madre conocida como mecanotransducción. Este proceso no es más que la capacidad que tienen las células madre para elaborar, a partir de estímulos meramente mecánicos y

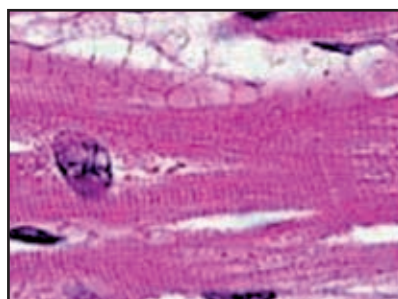


Fig. 2. Tejido muscular cardíaco

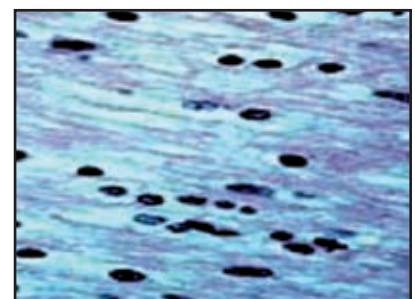


Fig. 3. Tejido nervioso

a través de señales bioquímicas, una respuesta frente a ellos<sup>8</sup>.

A continuación describiremos algunas de las propiedades de las matrices soporte empleadas en ingeniería tisular que han demostrado ser de vital importancia en el proceso de diferenciación de células madre. Es aquí donde queda más patente el punto de confluencia entre este tipo de productos sanitarios y su potencial en esta terapéutica gracias a la nanotecnología.

1. **Química de superficie:** como es de esperar, la diferente composición química que pueda presentar la nanoplataforma en su superficie va a condicionar las interacciones que se den entre esta y las células madre. En este sentido, un hecho que no deja lugar a dudas sobre la importancia de este factor y su relación directa con la maduración de las células madre, es el diferente tipo de células obtenidas a partir del mismo tipo de célula madre, cuando las cultivamos sobre una plataforma de ultrananocristales de diamante con Hidrógeno u otra de idénticas características en la que se sustituyen los átomos de Hidrógeno por Oxígeno. En la primera de ellas las células madre neuronales se diferencian hasta neuronas mientras que en el segundo caso

las células madre originan oligodendrocitos<sup>9</sup>.

2. **Relieve superficial:** Esta característica también tiene un importante peso en ingeniería tisular, principalmente en los procesos de adhesión y diferenciación. Lo fundamental en cuanto al relieve superficial es que éste sea lo más parecido posible al entorno natural del tipo de líneas celulares que queremos obtener a partir de células madre<sup>10</sup>. Existen experiencias en nanoplataformas a base de fibras obtenidas por "electrospun" en las que se ha observado como la adhesión proteica se ve aumentada y, en consecuencia, la diseminación y supervivencia de las células madre inoculadas en ella aumenta cuando estas fibras son fabricadas con una superficie más rugosa y con mayor número de oquedades, pareciéndose más a la matriz ósea natural donde estarían englobadas<sup>11</sup>. Incluso se ha conseguido que células madre endoteliales se diferencien hasta diferentes linajes como osteogénico, endotelial, neuronal o cardíaco cuando son cultivadas bajo las mismas circunstancias y con la única variación del relieve superficial presente en la nanoplataforma donde son sembradas<sup>12</sup>.

3. **Alineamiento de los nanomateriales:** de la misma forma que ocurre con otras propiedades, la disposición de los nanocomponentes que van a formar el soporte para el cultivo de células madre puede controlarse para conseguir mejores resultados de diferenciación y viabilidad. Según numerosos estudios llevados a cabo para elucidar este hecho, matrices poliméricas de diferentes polímeros como PLLA o PCL han demostrado mejores resultados cuando la disposición de las nanofibrillas integrantes siguen determinados patrones de alineación y no se disponen de una manera aleatoria o exhibiendo una organización amorfa<sup>13,14</sup>.

## CONCLUSIÓN

La principal conclusión del presente trabajo es la innegable relación existente entre la ingeniería tisular y los productos sanitarios, los cuales, gracias a su empleo como nanomateriales, han conseguido impulsar este tipo de terapéutica y abrirle un nuevo horizonte de posibilidades y expectativas tanto a sanitarios como pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993; 260 (5110): 920-26.
2. Saxena AK. Tissue engineering: Present concepts and strategies. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2005; 10 (1): 14-9.
3. Ma, PX. Biomimetic materials for tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60: 184-98.
4. Mao X, Chu CL, Mao Z, Wang JJ. The development and identification of constructing tissue engineered bone by seeding osteoblasts from differentiated rat marrow stromal stem cells onto three-dimensional porous nano-hydroxylapatite bone matrix in vitro. *Tissue Cell*. 2005; 37 (5): 349-57.
5. Bruder SP, Kurth AA, Shea M, Hayes WC, Jaiswal N, Kadiyala S. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1998; 16(2): 155-62.
6. Jose MV, Thomas V, Xu Y, Bellis S, Nyairo E, Dean D. Aligned bioactive multi-component nanofibrous nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering. *Macromol Biosci*. 2010; 10 (4): 433-44.
7. Pastorin G. Carbon nanotubes: from bench chemistry to promising biomedical applications. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte Ltd.; 2010.
8. Iqbal J, Zaidi M. Molecular regulation of mechanotransduction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 328 (3): 751-55.
9. Chen YC, Lee DC, Hsiao CY, Chung YF, Chen HC, Thomas JP, Pong WF, Tai NH, Lin IN, Chiu IM. The effect of ultra-nanocrystalline diamond films on the proliferation and differentiation of neural stem cells. *Biomaterials*. 2009; 30 (20): 3428-35.
10. Jose MV, Thomas V, Xu Y, Bellis S, Nyairo E, Dean D. Aligned bioactive multi-component nanofibrous nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering. *Macromol Biosci*. 2010; 10 (4): 433-44.
11. Bao C, Chen W, Weir MD, Thein-Han W, Xu HH. Effects of electrospun submicron fibers in calcium phosphate cement scaffold on mechanical properties and osteogenic differentiation of umbilical cord stem cells. *Acta Biomater*. 2011; 7 (11): 4037-4044.
12. Massumi M, Abasi M, Babaloo H, Terraf P, Safi M, Saeed M, Barzin J, Zandi M, Soleimani M. The effect of topography on differentiation fates of matrigel-coated mouse embryonic stem cells cultured on PLGA nanofibrous scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2012; 18 (5-6): 609-20.
13. Ma J, He X, Jabbari E. Osteogenic differentiation of marrow stromal cells on random and aligned electrospun poly(L)lactide nanofibers. *Ann Biomed Eng*. 2011; 39 (1): 14-25.
14. Bakhshandeh B, Soleimani M, Ghaemi N, Shabani I. Effective combination of aligned nanocomposite nanofibers and human unrestricted somatic stem cells for bone tissue engineering. *Acta Pharmacol Sin*. 2011; 32 (5): 626-36.