

Nanomedicinas Terapéuticas y Profilácticas

Por Dra. Eder Romero (Argentina)

La nanomedicina es la aplicación de la nanotecnología a la resolución de problemas médicos y, básicamente, cuando hablamos de nanotecnología hablamos de diseño de unas estructuras. Los nanotecnólogos diseñamos, estudiamos y empleamos nanoestructuras que se conocen con el nombre de nano-objetos, que son estructuras que nosotros ingenierizamos, no son naturales, y tienen una, dos o tres dimensiones en la nano-escala. La nanomedicina se divide en cuatro plataformas que podemos agrupar en: tratamiento y diagnóstico; *drug-delivery* con re-ingeniería de nano-objetos; bio-nano materiales e ingeniería de tejidos. La más importante por número de patentes, por publicaciones y por llegada al mercado es la aplicación terapéutica de *drug-delivery*.

Aportes de la ciencia de materiales al campo de la medicina regenerativa Contributions of Materials Science to the Field of Regenerative Medicine

Por Dr. Gustavo A. Abraham⁴⁸

Resumen: En este artículo se definen los alcances de la ciencia e ingeniería de biomateriales y la ingeniería de tejidos o medicina regenerativa, teniendo en cuenta la notable evolución que estos campos multidisciplinarios han experimentado en los últimos años. Asimismo, se presentan las principales estrategias abordadas en la actualidad y a nivel mundial para la regeneración

de tejidos y órganos. Se describen también algunos ejemplos propios de los trabajos de investigación en curso. Finalmente, se presentan brevemente los enormes desafíos científicos, tecnológicos y sociales que enfrenta la ciencia de materiales para mejorar la calidad de vida del ser humano en su extensa y constante contribución a la medicina.

Palabras clave: Biomateriales, Ingeniería de Tejidos, Medicina Regenerativa, Matrices Poliméricas

⁴⁸ Gustavo Abel Abraham. Licenciado en Química y Doctor en Ciencia de Materiales. Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales, INTEMA (UNMDP-CONICET), Av. Juan B. Justo 4302, 7600, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. Tel: +54 223 481 6600. Fax: +54 223 481 0046. Email: gabraham@fi.mdp.edu.ar

Abstract: In this work, the scope of biomaterials science and engineering as well as tissue engineering or regenerative medicine, is defined taking into account the remarkable evolution that these multidisciplinary fields achieved in the last years. The main strategies applied at the present and worldwide for tissue and organ regeneration are presented.

Moreover, some examples of research works currently performed by the author are described. Finally, the huge scientific, technological and social challenges that materials science faces to improve the life quality of the human being, in its broad and constant contribution to the medicine, are briefly presented.

Key words: *Biomaterials, Tissue Engineering, Regenerative Medicine, Polymer Scaffolds*

Biomateriales e ingeniería de tejidos

Desde tiempos remotos el hombre ha utilizado diferentes materiales para la fabricación de objetos, desarrollando tecnologías y definiendo el avance de la civilización. Hoy en día, los biomateriales juegan un rol cada vez más importante en la determinación de la calidad de vida de los seres humanos. Los dispositivos médicos actuales son el resultado de un largo trabajo de investigación y desarrollo de carácter multidisciplinario, que se inicia con el diseño y síntesis de biomateriales específicos para cada aplicación.

La ciencia e ingeniería de biomateriales han permitido la obtención de materiales y el diseño de dispositivos para reemplazar, aumentar o extender diversas funciones realizadas por los sistemas biológicos.¹ Como ejemplos de dispositivos biomédicos se pueden mencionar dispositivos de asistencia cardíaca, válvulas cardíacas, prótesis de cadera y rodilla, lentes intraoculares, implantes dentales y mamarios, injertos y estents cardiovasculares, lentes intraoculares y de contacto, discos intervertebrales, por nombrar sólo algunos de los numerosos disponibles. Muchos de estos dispositivos permiten un aumento de la calidad de vida e incluso salvar vidas. Sin embargo, los materiales empleados en estas terapias poseen serias limitaciones, están sujetos a fatiga, fractura, toxicidad, inflamación, liberación de partículas de desgaste, corrosión, mineralización, disolución y otros fenómenos de degradación. Además, los dispositivos actuales no se comportan fisiológicamente como tejidos u órganos y carecen de remodelación con el tiempo (crecimiento, cambio de forma, respuesta, etc.).

Las tecnologías médicas emergentes definen un nuevo escenario. El desempeño de los biomateriales en sistemas de liberación de drogas y fármacos, ingeniería de tejidos y terapias celulares, diseño de órganos y patrones celulares, nanotecnología basada en sistemas de imágenes y diagnóstico, y dispositivos microelectrónicos, requiere de sistemas autoensamblados, nanopartículas, nanofibras, dendrímeros, vectores no virales y marcadores cuánticos y otras estructuras y diseños.

Estas nuevas tecnologías y situaciones, en que los materiales adquieren un rol crucial, definen una nueva visión del concepto de biomaterial.² En este contexto, un biomaterial puede considerarse como “una sustancia diseñada para tomar una forma en la que, sola o como parte de un sistema complejo, se emplea para dirigir, mediante el control de las interacciones con los componentes de sistemas vivos, el curso de un procedimiento terapéutico o de diagnóstico, en medicina humana o veterinaria”. De esta manera, muchas de las sustancias y sistemas que tradicionalmente no se consideraban como biomateriales (tejidos ingenierilmente diseñados, células, órganos y virus) deben tenerse en cuenta como tales, dado que sus funciones y prestaciones están directamente controladas por las interacciones con los tejidos y los componentes tisulares.

Las necesidades médicas de una población en constante aumento y con mayor longevidad, sumado al incremento de toda clase de accidentes, requiere un mayor suministro de órganos artificiales o el reemplazo de órganos y tejidos. A nivel mundial se realizan millones de procedimientos quirúrgicos que requieren el uso de tejidos u órganos sustitutos para reparar o reemplazar los que sufren de alguna patología o están severamente dañados por cáncer, anomalía congénita o trauma. Además, el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) informa una realidad que es compartida internacionalmente: el número de pacientes en lista de espera de tejidos y órganos supera ampliamente el número de donantes reales. En la Argentina, el número de donantes por millón de habitantes en octubre de 2014 fue de 10,94.

En este contexto, a finales del siglo XX surge la ingeniería de tejidos, como una aproximación multidisciplinaria para sobrellevar las limitaciones de las terapias tradicionales tales como autoinjerto, aloinjerto (trasplante), xenoinjerto y dispositivos biomédicos basados en biomateriales.³ La ingeniería de tejidos puede definirse como “la creación (o formación) de un tejido nuevo para la reconstrucción terapéutica del cuerpo humano, por la estimulación deliberada y controlada de determinadas células blanco, a través de una combinación sistemática de señales moleculares y mecánicas”.²

En la ingeniería de tejidos confluyen diversas disciplinas que se complementan, ciencias químicas, biológicas y médicas (bioquímica, biomecánica, biología celular, inmunología, fisiología, anatomía, cardiología, ortopedia, etc.), ingenierías (ciencia y tecnología de materiales, mecánica computacional, cinética química y dinámica de fluidos), bio- y nanotecnologías (cultivo celular, separación de células y transfección génica), entre otras. El desarrollo de la biología molecular y celular, genética y la ingeniería de tejidos condujo a la aparición de la medicina regenerativa, campo que involucra tanto el empleo de matrices extracelulares como de moléculas solubles, terapia génica y terapia con células madre. Más allá de este detalle, los términos ingeniería de tejidos y medicina regenerativa se emplean indistintamente. Desde sus orígenes, los mayores esfuerzos de la ingeniería de tejidos se dirigen al diseño y desarrollo de diferentes matrices porosas y degradables así como de tecnologías de fabricación para satisfacer la alta demanda de tejidos existente. En esta aproximación, el punto de partida es el diseño de biomateriales con composición y arquitectura apropiadas para conformar

una matriz extracelular artificial o andamiaje temporal (*scaffold*), un microentorno en el que tienen lugar los procesos celulares que conducen al crecimiento de los tejidos. La Figura 1 ilustra el concepto de ingeniería de tejidos.



Figura 1: Concepto de ingeniería de tejidos

Las matrices deben proporcionar un soporte estructural para que residan las células, contribuir a las propiedades mecánicas de los tejidos, proporcionar estímulos bioactivos para que las células respondan a su microambiente, actuar como reservorios de factores de crecimiento y para potenciar sus acciones, y permitir la remodelación de los tejidos en respuesta a los procesos dinámicos. Las principales estrategias involucran el empleo de matrices acelulares (que pueden implantarse sin previo cultivo o después de cultivo celular *in vitro* en biorreactor), matrices celulares (láminas celulares o impresión de órganos) y matrices híbridas biomaterial/células (hidrogeles con células encapsuladas o microintegración de células durante la preparación de la matriz).

La biocompatibilidad de la matriz es un requerimiento fundamental y puede definirse como “la capacidad de un biomaterial para ejercer su función con respecto a una terapia médica, sin provocar ningún efecto indeseable local o sistémico en el beneficiario de tal terapia, y generando una respuesta celular o tisular apropiada en esa situación específica, optimizando el rendimiento clínicamente relevante de la terapia”.^{2,4}

Las matrices requieren una microestructura con porosidad controlada, donde el tamaño, forma y grado de interconexión de poros, espesor y área superficial de pared, morfología y química superficial resultan características importantes. La velocidad de degradación, estabilidad y resistencia mecánica tienen que evaluarse

para cada aplicación específica. Los productos de degradación no deben ser tóxicos y eliminarse con un perfil de degradación tal que permita el ingreso de tejido y su remodelación bajo la influencia de cargas.

Existen numerosas técnicas disponibles para la preparación de matrices tridimensionales porosas.^{5,6} Los métodos de fabricación tradicionales permiten un control limitado del tamaño y forma de poro, y pierden sensibilidad para definir la arquitectura de la matriz porosa. Por otra parte, los métodos de manufactura aditiva basados en tecnologías, diseño y fabricación asistida por computadora (CAD/CAM) tienen un excelente control espacial de la arquitectura polimérica y, recientemente, las “bioimpresoras” se están aplicando a la fabricación de matrices tridimensionales para ingeniería de tejidos.⁷

Estudios en curso con matrices poliméricas para ingeniería de tejidos

La División Polímeros Biomédicos del Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales, INTEMA (UNMDP-CONICET) es un referente en el campo de los biomateriales en la Argentina por sus estudios en el campo de investigación en polímeros biomédicos con una trayectoria de 22 años en actividades de experimentación, docencia, formación de recursos humanos a nivel de grado y posgrado. Las líneas de investigación actuales se centran principalmente en aplicaciones para ingeniería de tejidos blandos y liberación controlada de agentes terapéuticos para medicina regenerativa.⁸

El desarrollo de injertos vasculares de pequeño diámetro para aplicaciones como derivación (*bypass*) arterial se lleva a cabo en colaboración con el Grupo de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería de la Universidad Tecnológica Nacional Regional Buenos Aires y el Laboratorio de Acústica Ultrasonora de la Universidad de la República, Uruguay. El principal desafío consiste en la obtención de injertos vasculares biodegradables que muestren un comportamiento mecánico semejante a las arterias nativas. Con ese fin se desarrollan estructuras tubulares nanofibras de polímeros biocompatibles, empleando tecnología de electrohilado de soluciones (Figura 2).⁹ Los estudios realizados indican que estos injertos sintéticos presentan una respuesta mecánica en condiciones pulsátiles fisiológicas que se asemeja a la respuesta de arterias nativas (Figura 3).¹⁰ La estructura bicapa y la composición de las capas de nanofibras, que incluyen polímeros con diferente elasticidad, permite lograr excelentes propiedades mecánicas en la respuesta presión-diámetro, elasticidad y retención de sutura.

En colaboración con el Departamento de Ciencias Fisiológicas, Farmacológicas y Bioquímicas de la Universidad Favaloro se desarrollan terapias regenerativas para el tejido miocárdico dañado, empleando herramientas como la terapia celular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos. En particular, se estudia el efecto de la aplicación en la superficie infartada de estas láminas con mioblastos diafragmáticos, genéticamente modificados sobre la retención celular, la reducción del tamaño de infarto, la atenuación o prevención de la remodelación y la mejoría

de la función ventricular izquierda en un modelo ovino de infarto agudo de miocardio, en comparación a la inyección intramiocárdica directa de mioblastos diafragmáticos con y sin modificación genética.

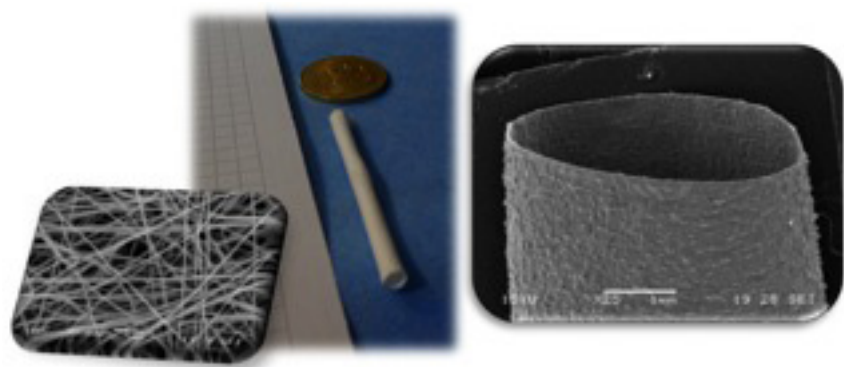


Figura 2: Estructuras tubulares nanofibrosas diseñadas por electrohilado de soluciones de polímeros biorreabsorbibles para aplicación como injerto vascular de pequeño diámetro (5 mm)

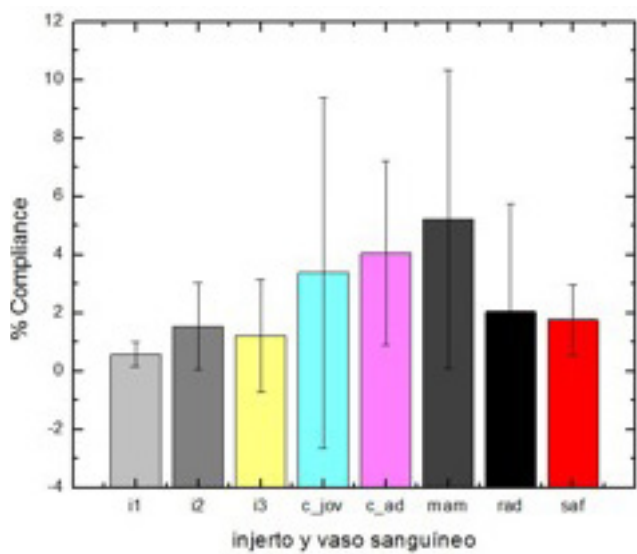


Figura 3: Comportamiento mecánico de injertos vasculares nanofibrosos en comparación con vasos sanguíneos humanos (arteria coronaria joven y adulta, arteria mamaria, radial y vena safena)

El empleo de estructuras poliméricas micro/nanofibrosas como plataforma para liberación de agentes terapéuticos dispersos o encapsulados también está siendo explorado por nuestro grupo. En esta dirección, la incorporación de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antirretrovirales, agentes antifúngicos y factores de crecimiento en matrices poliméricas se lleva a cabo empleando diversas estrategias.

En un trabajo realizado recientemente en colaboración con la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela, España, se ha estudiado el efecto de la morfología y el contenido de factores de crecimiento ricos en plaquetas (PRGF) en la adhesión y proliferación de células madre mesenquimales (MSC).¹¹ La nanotopología de la superficie de la matriz nanofibrosa influye notablemente en los mecanismos de adhesión y proliferación. La Figura 4 muestra la proliferación de MSC en membranas con nanofibras con dirección aleatoria y con alto grado de alineación, al mismo tiempo que la matriz libera PRGF de forma controlada.

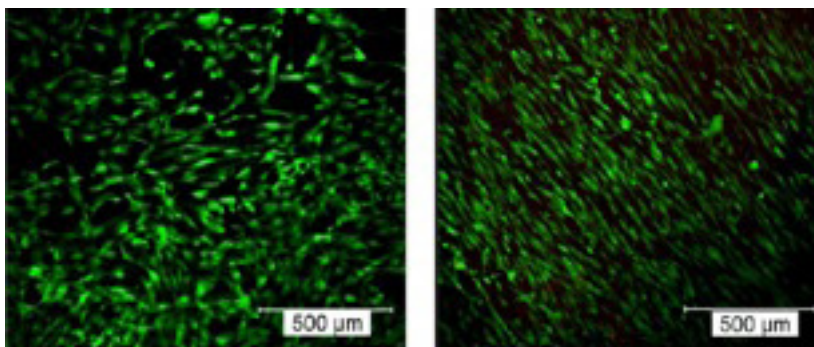


Figura 4: Micrografía para análisis de citocompatibilidad y morfología de células madre mesenquimales sobre matriz de nanofibras con dirección aleatoria (izquierda) y altamente alineadas (derecha).

Las matrices poliméricas porosas permiten dispersar fármacos poco solubles en agua y posibilitan incrementar la biodisponibilidad y modificar la cinética de liberación de los principios activos, permitiendo obtener diferentes velocidades y perfiles de liberación. En la Figura 5 se muestra una matriz biodegradable y microfibrrosa que contiene embelina, un agente bioactivo de origen natural, extraído de la especie de uso medicinal *Oxalis erythrorhiza*, hierba de la Provincia de San Juan, conocida como “boldo de la cordillera”.^{12,13} Este producto es obtenido por investigadores del Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan. La embelina presenta elevada cristalinidad, muy baja solubilidad en agua y un amplio espectro de actividades biológicas: antimicrobial, anti-Leishmania, cicatrizante, antioxidante, antiparasitario y analgésico. Los sistemas preparados permiten dispersar y encapsular embelina en diferentes morfologías tales como membranas micro/nanofibrosas simples y multicapa, así como micropartículas.

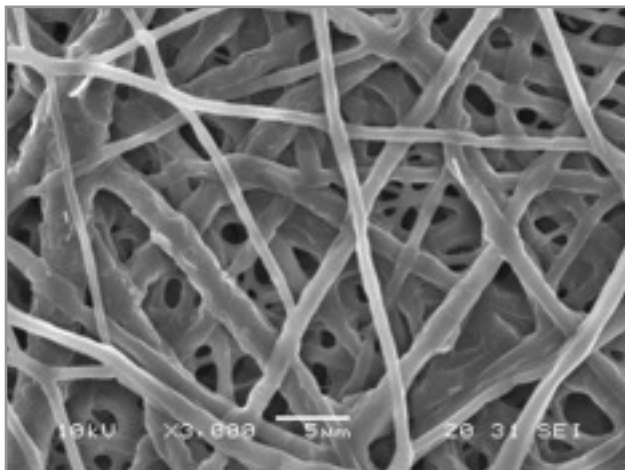


Figura 5: Micrografía obtenida por microscopía electrónica de barrido de una matriz microfibrrosa polimérica biocompatible y biodegradable con incorporación de fármaco derivado de benzoquinona natural.

Desafíos de la ciencia de materiales en medicina regenerativa

Si bien se han realizado importantes avances en la última década, la naturaleza multidisciplinaria de la medicina regenerativa y la complejidad de los sistemas biológicos naturales plantean nuevos desafíos científicos y tecnológicos, que obligan a redefinir estrategias, enfoques y prioridades. Entre los principales desafíos se encuentran:

El desarrollo de biomateriales con funcionalidades específicas para mejorar el comportamiento de los materiales clásicos empleados en la industria de dispositivos biomédicos.

La generación de nuevas técnicas de procesamiento de materiales poliméricos y compuestos para la producción de estructuras tridimensionales porosas con arquitectura espacial y superficial a escala micro y nanométrica, y de biofuncionalidad específica para mejorar las funciones celulares, biocompatibilidad, hemocompatibilidad, etc.

El diseño de tejidos *in vitro* con arquitectura biomimética y capacidad para incorporar e integrar gradientes de células y liberar proteínas y factores de crecimiento sin perder su actividad biológica.

El mayor entendimiento de los parámetros claves que controlan los procesos y las interacciones celulares con la matriz polimérica sintética, para permitir

las condiciones óptimas que conduzcan a productos de ingeniería de tejidos clínicamente viables.

La necesidad de biomateriales de alta calidad accesibles a la población más necesitada en los países en vías de desarrollo y el desarrollo de normas y mecanismos de control por parte de las agencias regulatorias.

No hay dudas del importante aporte que la ciencia e ingeniería de biomateriales y la nanotecnología realizarán en los próximos años desarrollando nuevos e interesantes dispositivos funcionales, terapias, métodos de monitoreo y diagnóstico para medicina regenerativa. La mayoría de estas aplicaciones están aún en su infancia. En un futuro, los estudios que se llevan a cabo dejarán el ámbito académico, el laboratorio, los ensayos *in vitro* y los ensayos *in vivo* y pasarán a etapas clínicas para llegar finalmente al paciente. Los esfuerzos que se realizan a nivel mundial, regional y en particular en nuestro país^{14,15} para el desarrollo de materiales y tecnologías, sumado a la investigación multidisciplinaria, harán realidad un aporte importante para mejorar la calidad de vida del hombre.

Agradecimientos:

El autor agradece al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, Univ. Nac. de Mar del Plata y Programa Iberoamericano CYTED (red RIMADEL) por los subsidios recibidos para los trabajos de investigación y movilidad de estudiantes. Además se agradece a los Dres. Ricardo Armentano Feijoo y Leandro Cymberknop (UTN-BA), Dres. Alberto Crottogini y Rubén Laguens (Univ. Favaloro), Dr. Gustavo Guinea (Univ. Politécnica de Madrid), y los Dres. Ángel Concheiro y Carmen Álvarez-Lorenzo (Univ. de Santiago de Compostela) por el entusiasmo y la colaboración en la discusión de resultados. Finalmente, a todos los becarios e investigadores que desarrollan su trabajo de investigación en la División Polímeros Biomédicos de INTEMA.

Bibliografía:

1. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine, 2nd ed., San Diego CA, USA: Elsevier Academic Press. 2004
2. Williams DF. Biomaterials 2009; 30:5897–5909.
3. Lanza RP, Langer RS, Vacanti J, Principles of Tissue Engineering, 3rd ed., San Diego CA. USA: Academic Press, 2007.
4. Williams DF. Biomaterials 2008; 29:2941-53.

5. Ma PX, Elisseeff J. Scaffolding in Tissue Engineering. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Taylor and Francis Group, 2006.
6. Abraham GA, Caracciolo PC, Buffa F, Cuadrado TR. An. Acad. Nac. Cienc. Exactas Fis. Nat. Bs. As. 2007; 59:115-30.
7. Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay. Mat Today 2013; 16:496-504.
8. División Polímeros Biomédicos INTEMA. <http://www3.fi.mdp.edu.ar/biomat>
9. Montini Ballarin F, Caracciolo PC, Blotta E, Ballarin VL, Abraham GA. Mat Sci Eng C 2014; 42:489-99.
10. Suárez Bagnasco D, Montini Ballarin F, Cymberknop LJ, Balay G, Negreira C, Abraham GA, Armentano RL. Mat Sci Eng C 2014; 45:446-54.
11. Díaz-Gómez L, Montini Ballarin F, Abraham GA, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. J Appl Polym Sci 2014, 131. In Press. doi: 10.1002/app.41372
12. Cortez Tornello PR, Feresin GE, Tapia A, Veiga IG, Moraes ÂM, Abraham GA, Cuadrado TR. Polym J 2012; 44:1105-11.
13. Cortez Tornello P, Caracciolo PC, Cuadrado TR, Abraham GA. Mat Sci Eng C 2014; 41:335-42.
14. Caracciolo PC, Cortez Tornello PR, Montini Ballarin F, Abraham GA. J Biomat Tissue Eng 2013; 3:39-60.
15. David Tirrell. Biomaterials: Important Areas for Future Investment. Pasadena, CA, USA: National Science Foundation, 2013.