

DESARROLLO DE UN PROTOTIPO DE SUSTITUTO ÓSEO PARA TRATAMIENTO DE LESIONES CRÍTICAS EN TEJIDO ÓSEO

DEVELOPMENT OF A BONE SUBSTITUTE PROTOTYPE FOR THE TREATMENT OF CRITICAL BONE TISSUE INJURIES

Investigadores USAL:

Balaña, María Eugenia (mebalana@gmail.com); Aguilar, Jorge Ernesto; Leirós, Gustavo José; Vassallo, Mariano

Investigadores externos:

Renou, Sandra; Olmedo, Daniel Gustavo; Martinez, María Andrea; Oppenheimer, Florencia; Lorenti, Alicia Susana; Ruiz Arias, Ignacio Edgardo

Alumna practicante de posgrado:

Burelli, María Pía

Palabras clave: regeneración ósea, impresión 3d, bioingeniería

Keywords: bone regeneration, 3d printing, bioengineering

Resumen

La capacidad de regeneración del tejido óseo se ve limitada en lesiones de gran extensión o patológicas y requiere intervención terapéutica. El trasplante de tejido óseo vivo tiene asociados problemas de morbilidad, disponibilidad y riesgo de infecciones. Los implantes metálicos o cerámicos tienen limitaciones relacionadas con la extensión de la lesión, la carga a soportar, el rechazo y los altos costos. Los sustitutos óseos generados por bioingeniería surgen como una nueva estrategia terapéutica. Constituidos por una matriz o *scaffold* con o sin células, promueven la regeneración ósea y el curado de la lesión. Deben ser osteoconductivos y osteoinductivos, lo que implica reclutar células progenitoras y estimular su migración y diferenciación osteogénica. Requieren, además, una estructura tridimensional similar a la matriz extracelular propia del tejido óseo. La utilización de la impresión 3D permite el diseño y producción de *scaffolds* biomédicos complejos con una microestructura controlada que emplea imágenes de lesiones óseas generadas a partir de tomografías computadas. El proyecto apunta a la generación de un prototipo de sustituto óseo para la regeneración de tejido óseo en lesiones de tamaño crítico, basado en la impresión 3D de un *scaffold* con un polímero sintético termoplástico y biocompatible. Para la impresión de los *scaffolds*, se propone utilizar los polímeros sintéticos policaprolactona (PLC) y ácido poliláctico (PLA), por la baja toxicidad de sus productos de degradación, su similitud con el tejido óseo trabecular en porosidad y propiedades mecánicas y la capacidad de sostener la proliferación y formación de matriz extracelular a partir de células osteo-

blásticas, así como también sustentar la diferenciación osteogénica de células madre mesenquimales. Para aumentar su poder osteoinductivo, se recubrirán con elementos de la matriz extracelular ósea, tales como hidroxapatita (HAp) combinada con colágeno I y con citoquinas que favorezcan la inducción osteogénica y la vascularización del injerto. El gran interés de generar un sustituto óseo sin células, pero con capacidad osteoconductora y osteogénica, radica en que el proceso no requeriría la toma de muestra de tejido del paciente para la obtención de células autólogas, lo que evitaría la morbilidad asociada y el uso de células alogénicas, que conlleva riesgos de rechazo inmunológico e infecciones concomitantes.

Abstract

Bone tissue regeneration's ability is impaired in extensive or pathological lesions and thus therapeutic intervention is required. The gold standard is bone tissue graft but it has limitations of supply, morbidity and risk of infection. Metal or ceramic implants have some disadvantages in extensive injuries, they may have poor mechanical strength, rejection and high costs. Bioengineered bone substitutes constituted by a matrix or scaffold, with or without cells, emerge as a new therapeutic strategy promoting bone regeneration and wound healing. They must be osteoconductive and osteoinductive, which implies recruiting progenitor cells and stimulating their migration and osteogenic differentiation. The bone substitutes require a three-dimensional structure similar to the extracellular matrix of bone tissue. The use of 3D printing allows the design and production of complex biomedical scaffolds with a controlled microstructure derived from tomography images of bone lesions. The project's aim is to generate a bioengineered prototype substitute for bone tissue regeneration in lesions of critical size, based on the 3D printing of a scaffold with a thermoplastic and biocompatible synthetic polymer. For the impression of the scaffolds, the use of the synthetic polymers polycaprolactone (PLC) and polylactic acid (PLA) is proposed given the low toxicity of their degradation products, their similarity to trabecular bone tissue, both in porosity and mechanical properties, and the ability to sustain the proliferation and formation of extracellular matrix from osteoblastic cells, as well as, supporting the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. To increase their osteoinductive properties, they will be coated with elements of the bone extracellular matrix, such as hydroxyapatite (HAp) combined with collagen I and with cytokines that favor osteogenic induction and graft vascularization. A bone substitute without cells but with osteoconductive and osteogenic abilities is of great interest as the process does not require a biopsy from a patient, which is associated with morbidity, and it avoids the use of allogeneic cells preventing immune rejection and concomitant infections.