

## **EFFECTOS DEL POLÍMERO Y DEL COATING DE SUSTITUTOS DE TEJIDO ÓSEO SOBRE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS PRECURSORAS DE OSTEÓBLASTOS *IN VITRO* Y LA REGENERACIÓN DE TEJIDO ÓSEO EN LESIONES CRÍTICAS EN CALOTA DE RATA**

*EFFECTS OF POLYMER AND COATINGS OF BONE TISSUE SUBSTITUTES ON THE OSTEÓBLAST PRECURSOR CELLS DIFFERENTIATION IN VITRO, AND THE BONE TISSUE REGENERATION IN CRITICAL LESIONS IN RAT CALVARIA MODEL*

Investigadores USAL:

Balañá, María Eugenia (maria.balana@usal.edu.ar); Aguilar, Jorge Ernesto; Leirós, Gustavo José

Investigadores Externos:

Cruz Gaitán, Ana María; Olmedo, Daniel Gustavo; Renou, Sandra; Ruiz Arias, Ignacio Eduardo

Alumna USAL:

Burelli, María Pía

**Palabras clave:** regeneración ósea, diferenciación osteogénica, matrices de impresión 3D

**Keywords:** *bone regeneration, osteogenic differentiation, scaffolds-3D printing*

### **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 asociado 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 evaluación de la capacidad osteoconductora y osteoinductiva (*in vitro* e *in vivo*) de prototipos de sustituto óseo, generados en nuestro laboratorio, para la regeneración de tejido óseo en lesiones de hueso 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 utilizarán los polímeros sintéticos policaprolactona (PLC) y ácido poliláctico (PLA), que han demostrado en trabajos previos de nuestro laboratorio no ser citotóxicos, ni generar productos de degradación citotóxicos. Nuestros trabajos previos han mostrado que los cons-

tructos generados tienen una estructura similar al tejido óseo trabecular en porosidad y propiedades mecánicas. Para aumentar su poder osteoconductor y osteoinductor, se recubrirán con elementos de la matriz extracelular ósea, tales como hidroxiapatita (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 osteoconductor y osteogénica, radica en que el proceso no requeriría la toma de muestra de tejido del paciente para la obtención de células autólogas, evitando la morbilidad asociada, ni el uso de células alogénicas, que conlleva riesgos de rechazo inmunológico e infecciones concomitantes.

### **Abstract**

*Bone tissue regeneration ability is limited in extensive or pathological lesions and thus therapeutic intervention is required. Bone tissue grafting is associated with problems of morbidity, availability and risk of infection. Metal or ceramic implants have limitations related to extensive injuries, the load to be supported, rejection and high costs. Bioengineered bone substitutes emerge as a new therapeutic strategy. Constituted by a matrix or scaffold, with or without cells, they promote bone regeneration and wound healing. They must be osteoconductive and osteoinductive, which implies recruiting progenitor cells and stimulating their migration and osteogenic differentiation. Additionally, 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 from tomography images of bone lesions. The project aim is to evaluate the osteoconductive and osteoinductive capacity (in vitro and in vivo) of bone-tissue substitute prototypes, generated by our laboratory, in order 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 synthetic polymers polycaprolactone (PLC) and polylactic acid (PLA) will be used, which have demonstrated, in our own previous studies, to be neither cytotoxic nor generate cytotoxic degradation products. Our previous studies also have demonstrated that the generated constructs have a similar structure to trabecular bone tissue both in porosity and mechanical properties. 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 vascularization of the graft. A bone substitute without cells but with osteoconductive and osteogenic capacity is of great interest as the process would not require tissue sampling from the patient to obtain autologous cells, which is associated with morbidity and it avoids the use of allogeneic cells preventing immune rejection and concomitant infections.*