

Biocerámicas: evolución y aplicaciones

María Vallet-Regí

Resumen: La Química ha aportado tanto conocimientos como materiales al mundo de los biomateriales, con los que fabricar implantes y sustitutos óseos. Esta disciplina está claramente situada en un campo multidisciplinar y de ciencia transversal. En este artículo se tratará de ilustrar estas afirmaciones.

Palabras clave: Biomateriales, biocerámicas, hueso, células óseas, nanopartículas magnéticas.

Abstract: Chemistry has provided both knowledge and materials to the world of Biomaterials, in order to produce implants and bone replacements. This field of study is clearly a multidisciplinary area with transverse science. This paper will try to illustrate these statements.

Keywords: Biomaterials, bioceramics, bone, bones cells, magnetic nanoparticles.

Introducción

La primera biocerámica está presente en nuestros huesos.¹ Es una apatita biológica de tamaño nanométrico, deficiente en calcio y carbonatada. La estructura ósea tiene una porosidad jerarquizada que va desde la micra hasta cientos de ellas. Por tanto tenemos varios elementos a tener en cuenta, con dimensiones muy diferentes: huesos con porosidad micrométrica, apatitas biológicas de dimensiones nanométricas, células con dimensiones de tamaño micrométrico y proteínas, péptidos y factores de crecimiento óseo, de tamaño nanométrico (Figura 1).

Es útil entender qué factores rigen la formación de un nuevo hueso para introducirnos en el campo aplicado de los biomateriales. Y aquí se pone de manifiesto el primer encuentro entre biología, materiales y medicina.

Evolución de las biocerámicas

Los biomateriales han experimentado una clara evolución, pasando de utilizar materiales inertes a materiales bioactivos y biodegradables.²⁻⁴ De hecho, en estos momentos se habla de tres generaciones de biomateriales: con la primera generación se buscaba sustituir un tejido dañado, con la segunda el objeti-

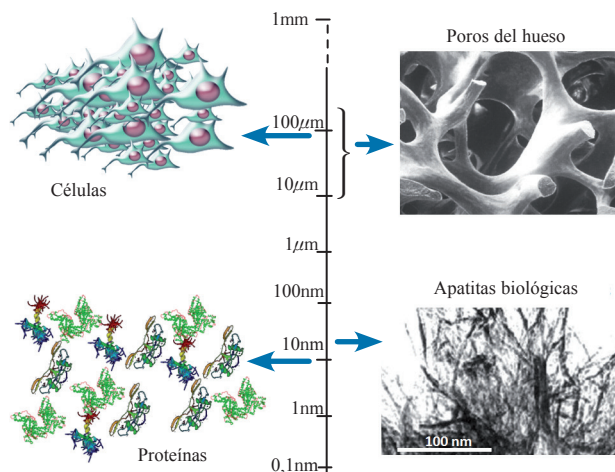


Figura 1. Dimensiones de los elementos participantes en la estructura ósea.

vo se centraba en reparar los tejidos y con la tercera el objetivo es llegar a regenerarlos.⁵

Se empiezan a utilizar cerámicas que posean dos características: *bioactividad* y *biodegradabilidad*. Por bioactividad se entiende que puedan unirse directamente al hueso sin interposición de cápsula fibrosa (Figura 2).

Con la tercera generación se da paso a la biología, que entra de lleno en el campo de los biomateriales reorganizando conceptos y obligando a introducir nuevas disciplinas en este campo tan multidisciplinar. Hay una clara evolución en el conocimiento y enfoque del trabajo a realizar, y los mundos de la medicina y la ciencia de los materiales se abren y coordinan con la *bioquímica* y la *biología* para lograr obtener esos materiales cuya misión es regenerar los tejidos vivos. Las biocerámicas de segunda generación se utilizan como materiales de partida para fabricar las de tercera generación, para lo que es necesario buscar nuevos métodos de conformación a temperatura ambiente de piezas porosas, *scaffolds* (en literatura inglesa), que serán los sustratos sobre los que sembrar células, dando entrada a la **ingeniería tisular**. Se intenta darles un valor añadido funcionalizándolas adecuadamente para que realicen mejor su misión, que es la de regenerar los tejidos



M. Vallet-Regí

Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica
 Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid
 C-e: vallet@farm.ucm.es

Recibido: 13/10/2010. Aceptado: 14/12/2010.

vivos, para lo que es imprescindible introducir la **química de superficies** para que sea posible una interacción efectiva con el mundo biológico. Si además se pueden diseñar de tal forma que puedan responder a estímulos externos, por ejemplo haciéndolas capaces de cargarse con moléculas biológicamente activas, en unos casos para liberarlas de forma controlada en el momento preciso y en el lugar adecuado, como podría ser el caso de fármacos antitumorales, o en otros para unirlos covalentemente a la superficie del material y facilitar su unión a los osteoblastos y así acelerar la formación de nuevo hueso, las haríamos inteligentes. Éste es un campo en el que ahora se comienza a avanzar y que está lleno de nuevas posibilidades. En biocerámicas de tercera generación se busca dar soporte a las células para que ellas desarrollen el trabajo de regeneración. La ingeniería tisular se sustenta en tres pilares fundamentales, las *células*, las *señales* y los *andamios (scaffolds)*.⁶

La reparación del cuerpo humano se puede abordar por dos vías o aproximaciones: la *aproximación biónica*, que utiliza biomateriales de primera y segunda generación para la fabricación de prótesis e implantes útiles para todas las especialidades clínicas, y la *aproximación de medicina regenerativa* que incluye tanto *terapia celular* como *ingeniería de tejidos*, y utiliza biomateriales de tercera generación.

La evolución de los biomateriales en general y de las biocerámicas en particular está siendo espectacular. En muy pocos años han cambiado muchos conceptos y formas de trabajar. Todo ello impulsado por la demanda social, las necesidades clínicas, el desarrollo tecnológico, el empuje legislativo junto a los programas de financiación tanto internacionales como españoles. El avance de los biomateriales, que no son otra cosa que materiales que se utilizan en la fabricación de dispositivos que interactúan con los sistemas biológicos y que se aplican en diversas especialidades de la medicina y la farmacología no ha cesado de reclutar especialistas de los campos de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina. Por sistemas biológicos se entienden moléculas de naturaleza bioquímica, tales como células, tejidos, órganos y fluidos corporales. Las especialidades médicas y farmacológicas incluyen la cirugía reparadora y plástica, la medicina regenerativa, la administración de fármacos y la diálisis, entre otros. Y en todo este conjunto no deben olvidarse los dispositivos de diagnóstico y pronóstico clínico

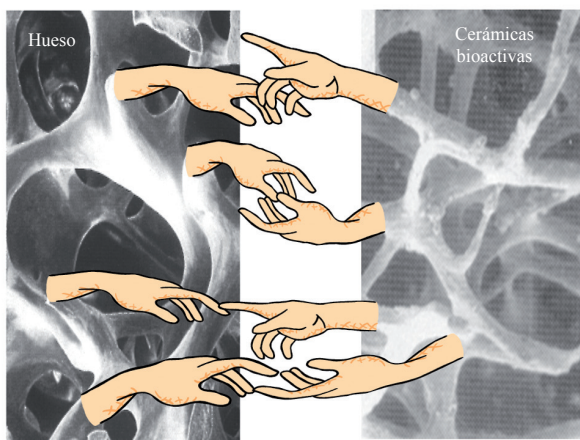


Figura 2. Esquema que ilustra la unión del hueso a las cerámicas bioactivas.

Ingeniería biomédica

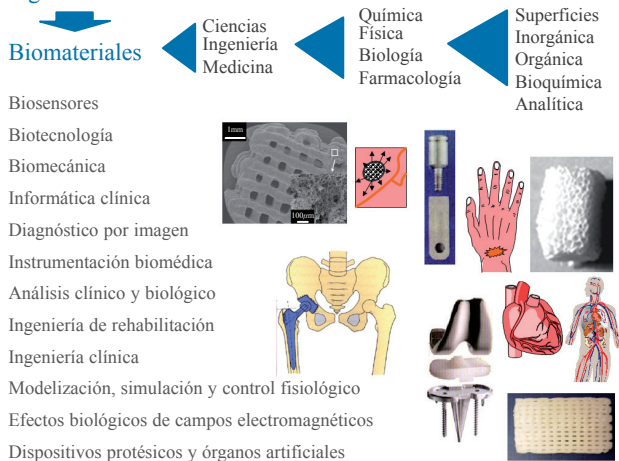


Figura 3. Esquema de distintas disciplinas que forman parte de la ingeniería biomédica. Algunos ejemplos de biomateriales.

en base a sensores o material biológico como el análisis genético y molecular en base a marcadores. Los biomateriales se enmarcan dentro de la ingeniería biomédica, y aglutinan conocimientos del mundo de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina (Figura 3). La *química* está presente y conjuga conocimientos de muchas áreas como puede observarse en la Figura 3.

Regeneración de tejido óseo

La regeneración de tejido óseo es un proceso natural que involucra tanto a células como a la matriz ósea. Las células son las responsables de la formación de hueso, y en ese proceso intervienen muchos factores. En efecto, la matriz ósea está formada fundamentalmente por materia orgánica (un 25%), materia inorgánica (60-70%) y agua (5-8%). La parte orgánica está constituida mayoritariamente por fibras de colágeno tipo I (90%), y en menor proporción, pero no por eso con un papel menos importante, por proteínas no colagénicas y factores bioquímicos locales (Figura 4). En el hueso se encuentran depósitos de minerales, fundamentalmente calcio y fosfatos. La fisiología del calcio es vital para la función muscular, contracción cardíaca, actividad neuronal, hemostasia y, en general, para la mayoría de los procesos de regulación transmembrana. Y para que estos sistemas funcionen adecuadamente las concentraciones plasmáticas de calcio deben mantenerse dentro de unos límites muy precisos. Las funciones del hueso van mucho más allá de las puramente mecánicas. El hueso es extraordinariamente dinámico, de hecho es el único tejido capaz de regenerarse totalmente de lesiones graves, incluso con pérdidas importantes de tejido.⁷

La estructura del hueso tiene dos formas fundamentales. Tejido compacto, ligero pero extraordinariamente resistente, que constituye el hueso cortical y se encuentra en las diáfisis de los huesos largos. Está formado por laminillas concéntricas de disposición cilíndrica, dejando en su centro unos conductos, los *conductos de Havers*, por donde discurren los vasos. La otra forma tisular forma mallas tridimensionales, como un panel, y se denomina hueso trabecular, y se encuentra en la epífisis de los huesos largos y de la mayor parte del tejido de los huesos planos y de las vértebras. El hueso cortical representa el 80%

del total del esqueleto y el trabecular el 20% restante. La función del primero es fundamentalmente mecánica mientras que el trabecular, donde asienta la médula hematopoyética, es crucial en la regulación metabólica. La estructura ósea sufre un proceso extraordinariamente dinámico, *el remodelado óseo*. Para entenderlo hay que analizar las células que se encuentran en el tejido óseo y que son fundamentalmente tres: el *osteoblasto*, que es una célula de origen mesenquimal y es la responsable de la formación de matriz osteoide sobre la que se depositan cristales de hidroxapatita que forman el hueso mineralizado, el *osteoclasto*, que es una célula gigante, multinucleada, capaz de segregar enzimas proteolíticas que disuelven la matriz ósea. Es, por tanto, la célula que destruye hueso, en el proceso de reabsorción ósea, y el *osteocito*, que es una célula que procede del osteoblasto. Durante la formación de osteoide algunos osteoblastos se quedan atrapados en el seno del mismo y se transforman en osteocitos, la célula ósea más abundante. Estas tres células funcionan con una gran precisión y los osteocitos son las células coordinadoras. A su señal, se produce la activación de los precursores de los osteoclastos, formándose la célula multinucleada que se sitúa en la superficie ósea de las trabéculas o en la pared de los conductos de Havers. Allí se inicia el proceso de reabsorción, destruyendo una zona de hueso durante un período de unas dos o tres semanas. En un determinado momento se detiene la reabsorción ósea y sobre la superficie creada se deposita una capa de osteoblastos. Estos empiezan a formar matriz osteoide en forma de capas sucesivas que se van mineralizando y acaban por rellenar los huecos formados por los osteoblastos, en un proceso que dura entre tres y seis meses. En condiciones fisiológicas sanas, se repone tanto hueso como el que se ha destruido, por lo que la situación está equilibrada con respecto a la masa ósea. Este ciclo celular es lo que se denomina *ciclo de remodelado óseo*. La osteoporosis es una alteración del balance en el remodelado óseo. Cuando la destrucción es superior a la formación, ya sea porque el osteoclasto reabsorbe en exceso, ya sea porque el osteoblasto repone menos tejido del debido, o por combinación de ambas situaciones, el balance se hace negativo y el ciclo se

cierra con una pérdida de masa ósea. La hormona paratiroidea y la vitamina D controlan el equilibrio entre formación y destrucción de masa ósea, al regular la cantidad de calcio en plasma y calcio en hueso. Cuando se producen desequilibrios hormonales se rompe este equilibrio y empieza a disolverse calcio del hueso que pasa al plasma con la consecuente pérdida de masa ósea. Todos estos factores están íntimamente interrelacionados. Esto se puede explicar con más detalle, ya que una actividad celular tan intensa tiene un sentido funcional. Por una parte está el mecanismo por el que se regulan los flujos de calcio y otros minerales entre el reservorio óseo y el plasma. Así, en situación de hipocalcemia se incrementa el remodelado liberándose calcio del hueso. Por otra parte, es un mecanismo de reparación constante del fenómeno de fatiga del hueso. Como toda estructura sometida a fuerzas repetitivas, el tejido óseo sufre un cúmulo de lesiones microscópicas, visibles en forma de microgrietas, que son reparadas durante el proceso de remodelado y que dan lugar a hueso fresco, más joven y mejor desde el punto de vista mecánico. Mediante este proceso se calcula que un adulto reemplaza todo su tejido óseo cada diez años aproximadamente.⁸

Este remodelado óseo se regula en primer lugar por hormonas, fundamentalmente las hormonas calciotropas PTH, calcitonina y vitamina D. La PTH induce la reabsorción estimulando el número y función de los osteoclastos. Es el origen de su acción hipercalcemiante, al liberar mineral desde el hueso al plasma. La acción opuesta la ejerce la calcitonina, que inhibe los osteoblastos y detiene la reabsorción ósea. La vitamina D tiene una acción más compleja, reguladora de la mineralización fisiológica, si bien en niveles elevados puede inducir reabsorción e hipercalcemia. Otras hormonas, en situaciones patológicas, pueden alterar el remodelado produciendo pérdida ósea acelerada, por ejemplo en el hipertiroidismo o en el *Cushing*.

Hay también otros factores reguladores del remodelado. Factores locales como prostaglandinas, factores de crecimiento, interleucinas, etc., contribuyen a esta regulación. Hay, sin embargo, dos sistemas centrales de regulación, el *sistema Rank-Rankl-OPG* y el *sistema Wnt-beta catenina*. Estos mecanismos celulares representan la conexión entre las tres células óseas de forma que funcionan armónica y coordinadamente. Prácticamente todas las hormonas o factores que influyen en el ciclo de remodelado lo hacen a través de estos dos sistemas. El sistema Rank-Rankl-OPG regula la reabsorción ósea.

El remodelado óseo es un proceso de destrucción-formación que ocurre de forma constante en nuestro esqueleto adulto y cuya descompensación conduce a la osteoporosis. Esta enfermedad se describe como el proceso de pérdida de la resistencia ósea, que produce un aumento de la fragilidad de los huesos con un alto riesgo de fractura.

Otro elemento importante es la *microarquitectura* del hueso. En el cortical se plasma en la porosidad que, al aumentar, induce un deterioro de su resistencia mecánica. En el trabecular se refleja en la disposición tridimensional de la malla ósea. El grosor, separación, conectividad, conservación de conexiones transversales o preservación de estructura en forma de plataforma contribuyen a la resistencia mecánica del hueso.

La fatiga de materiales también es un elemento crucial en la calidad ósea. Ante cargas mecánicas repetidas miles de veces, el tejido óseo genera microlesiones en forma de grietas microscópicas. Estas microgrietas se hacen más largas y

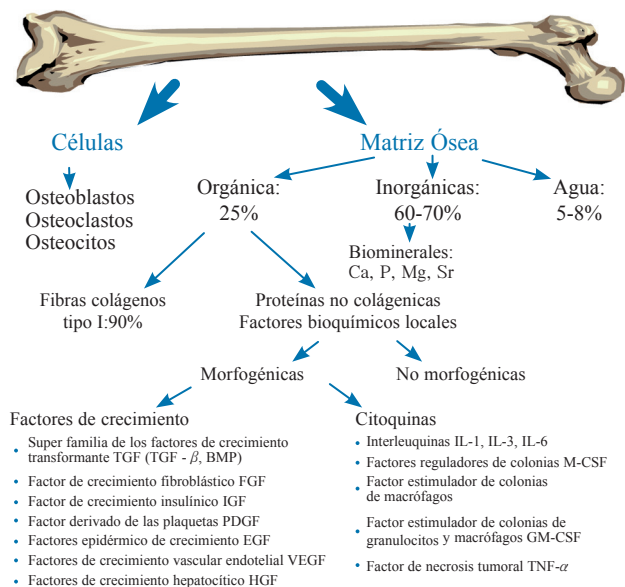


Figura 4. Constituyentes del hueso.

numerosas con el envejecimiento del tejido y su génesis viene muy condicionada por la capacidad elástica del tejido óseo. Cuando un hueso es más rígido tiene más facilidad para generar microgrietas ya que su módulo de elasticidad disminuye y el hueso se hace más rígido. Rigidez y mineralización van muy correlacionadas. A mayor mineralización mayor rigidez. Y la mineralización se incrementa con la edad, que además incrementa la cristalinidad. En efecto, el grado de mineralización es otro de los factores a considerar de la calidad ósea. Al formarse el osteoide durante la producción ósea, se deposita mineral de hidroxiapatita sobre el mismo en un proceso denominado mineralización primaria que a los tres-seis meses induce un grado de mineralización del nuevo hueso de aproximadamente un 70%. A partir de ahí la mineralización sigue progresando, de una manera mucho más lenta, durante años alcanzando grados de mineralización superiores al 90%. Ello induce a que este hueso más mineralizado sea menos dúctil. Precisamente uno de los objetivos del remodelado es reemplazar constantemente este hueso hipermaduro, altamente mineralizado, por hueso fresco más apto mecánicamente.

También el tipo y tamaño de los cristales minerales son importantes. A medida que el proceso de mineralización progresa el tamaño y disposición de los cristales de hidroxiapatita va variando. El envejecimiento conlleva siempre una mayor cristalinidad, y en el caso de los huesos no es una excepción. Los cristales aumentan progresivamente su tamaño, y además se reorganizan de otra forma sobre la malla colágena que conforma la matriz orgánica del hueso, originando una mayor rigidez, lo que propicia las rupturas óseas.

La matriz no mineral, proteica, del tejido óseo, es otro elemento a valorar en la calidad ósea. El colágeno también madura, con formación de polímeros cada vez más complejos, que tienen menos capacidad de resistencia a la deformación. Además, las fibras proteicas constituyen los elementos de ensamblaje entre los cristales del tejido óseo que le dan su capacidad de absorber fuerzas mecánicas con una resistencia elevada, que hace que el tejido óseo se deforme sin dañarse y se recupere intacto tras cesar esta fuerza. El ciclo de remodelado también repone la matriz proteica.

También es importante para la calidad ósea la apoptosis de los osteocitos. Cuando la experimentan desencadenan la señal que inicia focalmente el remodelado óseo. Hay elementos, como el envejecimiento o tóxicos como los corticoides, que promueven esta apoptosis. En sentido opuesto, un gran número de tratamientos protegen a los osteocitos de esta apoptosis y contribuyen de esta forma a evitar fracturas.

El ciclo de remodelado es el mecanismo que condiciona desde la geometría hasta la composición de la matriz ósea, controlando cantidad y calidad del hueso. La osteoporosis es, en el fondo, un síndrome de alteración del remodelado, en respuesta a procesos de involución o de un numeroso grupo de enfermedades que impactan negativamente sobre el esqueleto. El conocimiento del remodelado y de los mecanismos que lo regulan puede ayudar a buscar soluciones para esta enfermedad y sobre todo a entender cómo funciona la naturaleza, para que a la hora de diseñar biomateriales que intenten regenerar el hueso se haga de manera efectiva. Todo esto es imprescindible para abordar la fabricación de andamios o soportes (*scaffolds* en la literatura inglesa) y todos los procesos a seguir en ingeniería de tejidos.

Teniendo en la mente el proceso natural de formación del tejido óseo, no es difícil entender el rumbo que ha tomado el mundo de los biomateriales de tercera generación, donde el papel de las células es prioritario, y la necesidad de funcionalizar la superficie de los biomateriales con diversos grupos funcionales ha pasado a ser una necesidad evidente para poder anclar proteínas y/o factores de crecimiento. Aquí la *química* juega un papel importantísimo, y la inorgánica, la orgánica y la bioquímica deben aunar esfuerzos (Figura 5).

Funcionalizar las superficies

Híbridos orgánicos-inorgánicos

- * Posiciones de reconocimiento celular
- * "Moldeado de proteínas" utilizando diversos ligandos con elevado reconocimiento específico y que su ubicación espacial sólo sea posible en ciertas zonas
- * Evitar que se modifique su conformación
- * Evitar la desnaturalización de las proteínas en la superficie andamio

El reto consiste en obtener superficies a las que puedan unirse proteínas sin modificar la actividad de las células

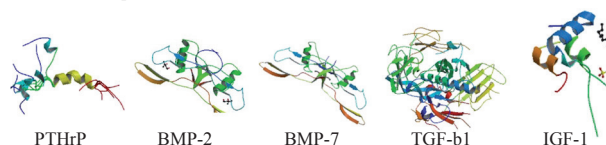


Figura 5. Objetivos a alcanzar al funcionalizar las superficies de los biomateriales.

Cuando un biomaterial se implanta en el cuerpo humano es imprescindible tener en cuenta el contexto biológico que se va a encontrar, que es complejo tanto a escala celular como molecular. Se va a poner en contacto con distintos tipos celulares y diferentes biomoléculas, que van a interactuar y a entrar en contacto directo con el implante. En función de cómo sea esa interacción célula-biomaterial se producirán situaciones muy diferentes: encapsulación del implante en una cápsula colaginoso acelular, que es lo que ocurre con los biomateriales inertes, o por el contrario, si esa interacción es positiva, el tejido dañado se regenerará, y nos encontraremos por tanto, con implantes de tercera generación.

En esta última situación pueden intervenir proteínas y factores de crecimiento, de forma similar a como se produce el proceso natural. Entre las moléculas de interés para unirse covalentemente a la superficie de los biomateriales se encuentran todas aquellas que favorecen la interacción con la matriz extracelular y con la membrana celular, de tal forma que se faciliten los procesos de adhesión y proliferación celular en la zona del implante. Y no hay que olvidar en este contexto a las moléculas que facilitan y promueven la angiogénesis, para favorecer la formación de vasos sanguíneos. Para lograr las mejores condiciones de interacción entre el implante y el mundo biológico en el que va a ser implantado, una vía que actualmente se está investigando es la adecuada funcionalización de la superficie del implante, que tiene como objetivo la modificación de la superficie de los biomateriales, con diversos grupos funcionales, de tal forma que facilite la interacción con las distintas biomoléculas que están presentes en el entorno celular y molecular del entorno del implante. De esta forma, se lograrán biomateriales con superficies funcionalizadas,

que facilitarán la adhesión de las células proporcionándoles un entorno apropiado. Favorecer la interacción de las células que rodean al implante con su superficie las estimulará en sus procesos de adhesión, proliferación y angiogénesis, así como los procesos de mineralización imprescindibles para la regeneración del tejido óseo. Se han utilizado tanto péptidos que contienen una secuencia de aminoácidos presentes en las proteínas implicadas en adhesión celular como otros péptidos no relacionados pero que facilitan la adhesión de las células.⁹ Todos ellos contienen una secuencia de aminoácidos con afinidad por los heparán sulfato, que es un componente de los proteoglicanos de la membrana celular. Los factores morfogenéticos (BMPs) son proteínas que se están utilizando para la regeneración ósea, porque estimulan los procesos de proliferación y diferenciación de las células progenitoras pluripotentes, es decir, las células mesenquimales en osteoblastos, que son las células formadoras de hueso.

Cómo preparar la superficie de los biomateriales

Así como los biomateriales de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo biológico, los de tercera generación, por el contrario, están diseñados teniendo en cuenta que van a estar en contacto con tejidos vivos y que las propiedades de superficie de dichos materiales tales como la *topografía*, la *carga superficial* y todos los aspectos relacionados con la *química de sus superficies* es fundamental para una respuesta positiva cuando dicho material se ponga en contacto con los tejidos vivos. Esto conlleva una funcionalización adecuada de las superficies libres de dichos biomateriales para facilitar la adherencia, proliferación y diferenciación celular en condiciones óptimas, como ya se ha dicho.¹⁰⁻¹³

Los andamios ideales para ingeniería de tejidos deben proporcionar un soporte mecánico biocompatible, que no induzca a una respuesta tisular adversa y que pueda sostener temporalmente carga mecánica. También debe tener una tasa de degradación apropiada, equivalente a la del proceso de regeneración del tejido, y una porosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro apropiada, que promuevan la invasión celular y del tejido, el tráfico de metabolitos y con una elevada área superficial para el anclaje celular. Por supuesto debe propiciar el reconocimiento biológico, de tal forma que dé soporte y promueva adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular. Y por supuesto debe constituir un nicho adecuado para el desarrollo de tejido vivo, que permita secuestrar y liberar factores morfogénicos.

La ingeniería tisular

El objetivo de la ingeniería tisular es el desarrollo de compuestos biológicos y biomateriales implantables en el organismo, con intención de reparar, mantener o mejorar la función de órganos y tejidos. Intervienen los andamios, las células y las señales, que si actúan coordinadamente consiguen el objetivo propuesto, esto es, la reconstrucción del hueso natural, cuando de regeneración ósea se trata, evitando la necesidad de utilizar injertos óseos.¹⁴⁻¹⁶ Por tanto, la ingeniería tisular se sustenta en tres pilares, las *células* responsables de la osteogénesis, que es la capaci-

dad de producir tejido óseo por la acción de las células, los *factores bioquímicos* que son las señales y factores de crecimiento responsables de la osteoinducción, que es la capacidad para promover la formación de hueso, y los *andamios*, fabricados con biomateriales naturales y/o sintéticos, que son los responsables de la osteoconducción, que es la capacidad para permitir y favorecer el crecimiento y organización del tejido óseo.⁶ La Figura 6 es un esquema de las distintas posibilidades de implantar un andamio. Lo más sencillo es implantar directamente el andamio con los únicos requisitos de ser biocompatible, poroso, biodegradable o reabsorbible, osteoconductor y con unas propiedades mecánicas mínimas. La siguiente opción sería implantar el andamio en el que previamente se hayan sembrado células del propio paciente, que es lo que se conoce como ingeniería de tejidos. Pero habría otras dos opciones más, implantar el andamio funcionalizado con señales, o implantar el andamio donde estén incluidas tanto señales como células. Estos andamios tridimensionales deben tener una porosidad que permita la entrada de células, a las que debe alojar. Si se implanta directamente *in vivo*, las células del paciente deberán poder entrar y alojarse en todos sus poros. Y si previamente se hace un sembrado de células *in vitro*, las células progenitoras deberán colonizar todo el andamio para posteriormente implantarlo.

Pero, por suerte, las patologías con defectos óseos irreversibles, pueden solucionarse en una inmensa mayoría con sólo el andamio y un tratamiento adecuado; para una minoría de pacientes es necesario la utilización de soportes combinados con factores osteogénicos y sólo para casos muy severos que constituyen realmente una minoría muy pequeña son necesarias células en combinación con soportes y factores osteogénicos.⁶

Las aplicaciones de las biocerámicas se centran en la actualidad en los campos de la cirugía maxilofacial, vertebral y ortopédica fundamentalmente y la investigación para biomateriales del futuro en ingeniería de tejidos y sistemas de liberación de fármacos. Y por supuesto pueden tener proyección en aplicaciones biotecnológicas. En este apartado, las nanopartículas con aplicaciones médicas está siendo en la actualidad ampliamente investigadas.

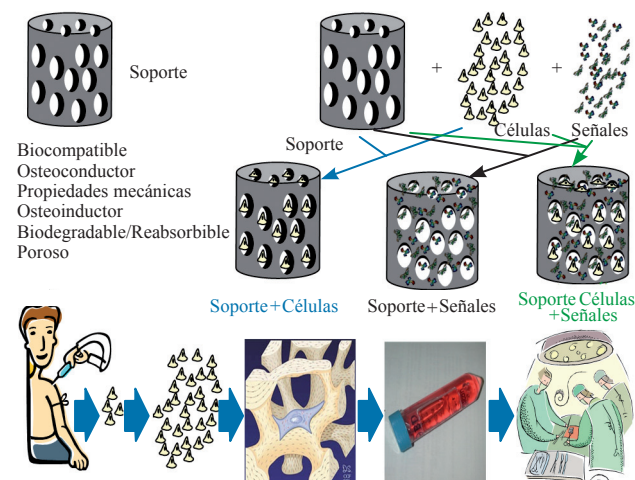


Figura 6. Distintas posibilidades para implantar un "scaffold".

Tendencias en biomateriales

Las tendencias en biomateriales están centradas fundamentalmente en matrices para medicina regenerativa, que deben ser biocompatibles y funcionales y capaces de promover regeneración celular de forma diferenciada para cada aplicación,¹⁷⁻¹⁹ sistemas de liberación controlada,²⁰⁻²⁶ tales como gelificación o encapsulación de moléculas o células con actividad terapéutica incluido el uso de micro y nanopartículas, sistemas de cultivo y validación, donde se incluyen los soportes para cultivo celular o tisular en la fabricación de material de ingeniería de tejidos, producción de ortobiológicos, esto es, sistemas bacterianos modificados genéticamente para la producción y ensamblaje de unidades polipeptídicas que se repiten y producen materiales de origen biológico, superficies bifuncionales, esto es, materiales modificados para albergar componente biológico, como por ejemplo sangre y enzimas, sin contaminar órganos artificiales y dispositivos de diagnóstico, y por último aplicaciones biónicas, es decir, los implantes de materiales tradicionales, bien mejorados o fabricados con nuevos diseños y materiales.

Nanopartículas

Muchas funciones de los organismos vivos tiene lugar en la nanoescala. El cuerpo humano emplea proteínas y otras moléculas, para controlar sus sistemas y procesos, estas moléculas tienen tamaños nanométricos y podrían considerarse como materiales nanométricos naturales. En el laboratorio también se pueden diseñar y fabricar materiales nanométricos, en este caso artificiales, con aplicaciones en biomedicina. Así se pueden diseñar y sintetizar nanopartículas para la liberación de fármacos.²⁷⁻³⁰

El reconocimiento molecular, el encapsulado, la producción de materiales y capas biocompatibles, el análisis molecular y del ADN, híbridos biológico-inorgánicos y técnicas de diagnóstico³¹⁻³⁸ son otras posibles aplicaciones dentro de la nanotecnología dirigida a aplicaciones médicas. En el campo de la ingeniería de tejidos se prevé, en un futuro ya cercano, emplear elementos de construcción a escala nanométrica para la reparación de cartilago, hueso o piel.³⁹

Algunos dendrímeros⁴⁰ y liposomas⁴¹ se utilizan de manera rutinaria en ensayos de *transfección génica* en el laboratorio. La utilización de partículas submicrométricas en las técnicas de diagnóstico se ha practicado durante los últimos 40 años. En gran medida se debe a ventajas tales como la elevada relación entre el área superficial y el volumen, y la posibilidad de una mayor accesibilidad de los tejidos.

Nanopartículas magnéticas

La investigación y el desarrollo de nanopartículas magnéticas⁴² se está desarrollando e incrementando de forma espectacular en los últimos años. Ofrecen un amplio abanico de nuevas posibilidades entre las se pueden destacar la mejora de la calidad de *imagen de resonancia magnética*, el tratamiento de células cancerígenas mediante *terapia hipertérmica*, la *liberación controlada de fármacos* dirigida al área afectada, la manipulación de membranas celulares y la *separación magnética* de células u otras entidades bio-

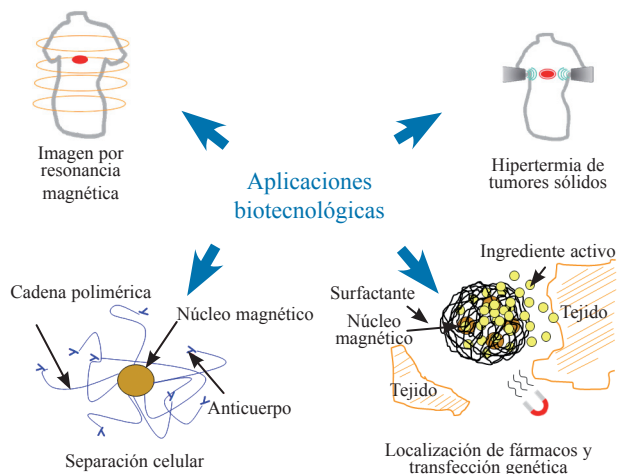


Figura 7. Expectativas de aplicaciones biotecnológicas donde participan nanopartículas magnéticas.

lógicas (Figura 7). Uno de los mayores obstáculos para la aplicación terapéutica de las nanopartículas es la dificultad de dirigir las a una zona específica del cuerpo. Con las nanopartículas magnéticas, se tiene la opción de utilizar gradientes de campo magnético para atraer las partículas a un área determinada del organismo, mantenerlas allí hasta que la terapia finalice y eliminarlas en el momento adecuado. Las propiedades que se buscan con estas nanopartículas magnéticas son la capacidad para ser inyectadas, un alto grado de acumulación en el órgano o tejido cancerígeno, y sobre todo su biocompatibilidad. Los problemas colaterales que existen en la realidad en los ensayos donde ya están utilizando estas nanopartículas es la forma de eliminarlas del organismo una vez que han cumplido su misión. De momento no está siendo fácil llegar a una solución satisfactoria, por lo que la otra vía o estrategia consiste en utilizar la mínima cantidad imprescindible para obtener resultados satisfactorios, con lo que se minimizaría la dosis, lo que de alguna manera mejoraría la parte negativa de este bonito y espectacular sistema.

Como este artículo está centrado en biocerámicas, se seleccionan únicamente nanopartículas magnéticas de óxidos metálicos dejando al margen otro interesante campo de este punto, que lo constituyen las nanopartículas de metales. Su tamaño debe estar comprendido entre 1 y 100 nanómetros. Entre estas nanopartículas de óxidos magnéticos, capaces de formar suspensiones con un comportamiento superparamagnético, en el que la imanación cesa al retirar el campo aplicado, figuran los óxidos de hierro, en particular Fe_3O_4 y $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

Magnetita (Fe_3O_4) y maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) son los óxidos de hierro más empleados para aplicaciones médicas. Las interacciones entre las subredes de magnetita y maghemita son diferentes. La maghemita está compuesta únicamente por iones Fe^{3+} , repartidos en huecos tetraédricos y octaédricos en la estructura cristalina. La magnetita está constituida estructuralmente por $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$, por lo que Fe^{2+} y Fe^{3+} comparten estructura en una relación molar 1:2. La mitad de los iones Fe^{3+} ocupan posiciones tetraédricas y la otra mitad octaédricas, y todos los Fe^{2+} se encuentran en posiciones

octaédricas. Debido a estas diferencias, la imanación a saturación es menor en el caso de la maghemita.

En el campo de la ciencia de materiales, no es sorprendente sintetizar productos clásicos con propiedades diseñadas para usos particulares. Un ejemplo se puede encontrar en la síntesis de nanopartículas magnéticas, que pueden sintetizarse por muchos métodos, algunos tradicionales y otros nuevos, como vías a la obtención de éstas nanopartículas.⁴³ Son muchos los parámetros a tener en cuenta, tales como el control de su tamaño, su forma o su composición, que es imprescindible optimizar en función de la aplicación que se busque.

En general, para todas las aplicaciones biomédicas o relacionadas con la bioingeniería, las nanopartículas magnéticas deben tener altos valores de imanación y tamaños menores de 100 nm, además de una distribución estrecha de tamaño de partícula, con el objeto de conseguir uniformidad de propiedades físicas y químicas. En el caso de los óxidos de hierro es necesario recubrir esas nanopartículas para proteger su superficie de posibles oxidaciones o reacciones con el medio, de tal manera que sea segura su inocuidad y biocompatibilidad, sin impedir la liberación dirigida de las nanopartículas en áreas seleccionadas y localizadas del organismo.

Existen diversos procedimientos para preparar materiales compuestos de nanopartículas magnéticas dispersas en matrices orgánicas o inorgánicas. La ventaja de incorporar las partículas magnéticas en matrices diamagnéticas de tamaño submicrométrico es la posibilidad de funcionalizar la superficie del material, así como de hacerlo biocompatible.

Las nanopartículas magnéticas se han propuesto como *agentes de diagnóstico y bioseparación*, para mejorar el contraste de las imágenes de *resonancia magnética*, separar extractos celulares de interés y purificar fluidos biológicos,⁴⁴⁻⁴⁶ así como para otras aplicaciones tales como las terapias contra el desprendimiento de retina.⁴⁷

También en el diseño de materiales inteligentes como integrantes de un conjunto basado en ADN/nanopartículas magnéticas para la dosificación de sustancias terapéuticas, modificando nanopartículas de sílice mesoporosa, para lograr una liberación estímulo-respuesta de fármacos. De esta forma, diseñar materiales inteligentes en estos sistemas ha pasado a ser una realidad. La inmovilización de una hebra sencilla de ADN en la superficie del material, y su hebra complementaria conjugada con nanopartículas de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, ha permitido complejar ADN/nanopartículas magnéticas para actuar de compuertas de los poros de la matriz de sílice a través de la hibridación de ambas hebras. La progresiva deshibridación del ADN con el incremento de temperatura da lugar a una liberación gradual controlada. El enlace reversible de ADN proporciona un mecanismo de dosificación en el que la liberación se detiene cuando cesa el estímulo. Este sistema se puede combinar con el tratamiento por hipertermia de tumores, y abre la puerta al diseño de dispositivos con control remoto para una termoquimioterapia del cáncer.⁴⁸ La transfección génica es otra importante aplicación de estas nanopartículas. Se pueden diseñar y desarrollar nuevos vectores no virales inteligentes para transportar y liberar material genético. Los dendrímeros poli(propilamina) son por sí mismos agentes de transfección génica no virales. Por lo que funcionalizándolos de manera parcial con grupos alcóxilano, para poderlos

unir covalentemente a la superficie de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro, se pueden obtener nanosistemas de transfección en células que, aplicando un campo magnético (magnetofección), reduce el tiempo de liberación de los genes y aumenta la eficiencia del vector de ADN.⁴⁹

Conclusiones

Las aplicaciones médicas de las biocerámicas se centran en la actualidad en campos de la cirugía maxilofacial, vertebral y ortopédica fundamentalmente y la investigación para materiales del futuro en ingeniería de tejidos y sistemas de liberación controlada de fármacos. Y tendrán proyección en aplicaciones biotecnológicas. En esta familia de materiales hay que diseñar y sintetizar *macroestructuras porosas* cuando el objetivo es fabricar andamios para ingeniería tisular. Pero también “*lo nano*” es imprescindible para funcionalizar superficies, liberar y/o fijar moléculas biológicamente activas, sintetizar nanopartículas con aplicaciones biotecnológicas y nanopartículas magnéticas inteligentes.

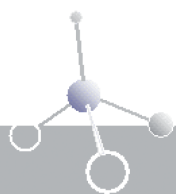
Agradecimientos

Quiero agradecer a todo mi grupo de investigación el trabajo que están realizando en Biocerámicas y al Ministerio de Ciencia y Tecnología, a la Comunidad de Madrid y a la Universidad Complutense de Madrid su ayuda económica. A Pilar Cabañas y Jose Manuel Moreno su amistad y ayuda en el procesado de texto y figuras.

Referencias

1. M. Vallet-Regí, D. Arcos, *Biomimetic nanoceramics in clinical use*. RSC Nanoscience & Nanotechnology. Cambridge. U.K. 2008.
2. M. Vallet-Regí, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 97–108.
3. M. Vallet-Regí, *Dalton Trans.* **2006**, 5211–5220.
4. L. L. Hench, J. M. Polak, *Science* **2002**, 295, 1014–1017.
5. M. Vallet-Regí, *Chem. Eng. J.* **2008**, 137, 1–3.
6. Shinsuke Ohba, Fumiko Yano y Ung-il Chung, *Bone Key*, **6**, **2009**, 405–419.
7. M. Vallet-Regí, J. Faus, E. García-España, J. Moratal. *Introducción a la Química Bioinorgánica*. Síntesis, Madrid, 2003.
8. S. Mann, J. Webb, R.J.P. Williams, *Biomaterialization. Chemical and Biochemical Perspectives*. Edited by VCH. Weinheim-Germany. 1989.
9. D. Lozano, M. Manzano, J. C. Doadrio, A. J. Salinas, M. Vallet-Regí, E. Gómez-Barrena, P. Esbrit. *Acta Biomaterialia* **2010**, 6, 797–803.
10. B. Kasemo. *Surface Science* **2002**, 500, 656–677.
11. D. G. Castner, B. D. Ratner. *Surface Science* **2002**, 500, 28–60.
12. M. Tirrell, E. Kokkoli, M. Biesalski. *Surface Science* **2002**, 500, 61–83.
13. A. Baeza, I. Izquierdo-Barba, M. Vallet-Regí. *Acta Biomaterialia* **2010**, 6, 743–749.
14. R. Langer, *Advanced Materials* **2009**, 21, 3235–3236.
15. D. F. Williams. *Biomaterials* **2009**, 30, 5897–5909.
16. D. W. Hutmacher, J. T. Schantz, *J. Tissue Engin. Regen. Medicine* **2007**, 1, 245–260.
17. D. Arcos, M. Vallet-Regí, *Acta Biomaterialia* **2010**, 6, 2874–2888.

18. M. Vallet-Regí. *C. R. Chimie* **2010**, *13*, 174–185.
19. C. G. Trejo, D. Lozano, M. Manzano, J. C. Doadrio, A. J. Salinas, S. Dapia, E. Gomez-Barrena, M. Vallet-Regí, N. Garcia-Honduvilla, J. Bujan, P. Esbrit, *Biomaterials* **2010**, *31*, 8564–8573.
20. M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7548–7558.
21. M. Manzano, M. Vallet-Regí, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 5593–5604.
22. M. Vallet-Regí, M. Manzano, J. M. González-Calbet, E. Okunishid, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2956–2958.
23. L. Meseguer, A. Bernabeu, M. Clavel-Sainz, S. Sánchez, S. Padilla, A. Martín, M. Vallet-Regí, F. López, Cl. Meseguer, P. Sánchez, *Tissue Engineering* **2008**, *14*, 857–857.
24. M. Vallet-Regí, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5934–5943.
25. F. Balas, M. Manzano, P. Horcajada, M. Vallet-Regí, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8116–8117.
26. M. Vallet-Regí, M. Colilla, B. González. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 596–607.
27. S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, *Faseb Journal* **2005**, *19*, 311–330.
28. O. C. Farokhzad, R. Langer, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2006**, *58*, 1456–1459.
29. M. Ferrari, *Nature Nanotechnology* **2007**, 37–47.
30. F. Jotterand, *Nanomedicine* **2007**, *2*, 401–405.
31. A. K. Dash, G. C. Cudworth, *J. Pharmacological and Toxicological Methods* **1998**, *40*, 1–12.
32. C. M. Niemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128–4158.
33. N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1547–1562.
34. R. Weissleder, K. Kelly, E. Yi Sun, T. Shtatland, L. Josephson, *Nature Biotechnology* **2005**, *23*, 1418–1423.
35. I. Steinhauser, B. Spänkuch, K. Strebhardt, K. Langer, *Biomaterials* **2006**, *27*, 4975–4983.
36. T.-J. Yoon, K. N. Yu, E. Kim, J. S. Kim, B. G. Kim, S.-H. Yun, B.-H. Sohn, M.-H. Cho, J.-K. Lee, S. B. Park, *Small* **2006**, *2*, 209–215.
37. J.-H. Park, G. von Maltzahn, E. Ruoslahti, S. N. Bhatia, M. J. Sailor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7284–7288.
38. M.-S. L. Raddatz, A. Dolf, E. Endl, P. Knolle, M. Famulok, G. Mayer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5190–5193.
39. M. Vallet-Regí, *J. Inter. Medicine* **2010**, *267*, 22–43.
40. C. L. Gebhart, A. V. Kabanov, *J. Control Release* **2001**, *73*, 401–416.
41. H. Q. Mao, K. Roy, V. L. Truong-Le, K. Janes, K. Y. Lin, Y. Wang, J. T. August, K. W. Leong, *J. Control Release* **2001**, *70*, 399–421.
42. C. C. Berry, A. S. G. Curtis, *J. Phys. D-Applied Physics* **2003**, *36*, R198-R206.
43. R. Massart, *IEEE Transactions on Magnetics* **1981**, *17*, 1247–1248.
44. L. Babes, B. Denizot1, G. Tanguy, J. J. Le Jeune, P. Jallet, *J. Colloid and Interface Science* **1999**, *212*, 474–482.
45. A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995–4021.
46. J. Cheon, J. H. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1630–1640.
47. J. P. Dailey, J. P. Phillips, C. Li, J. S. Riffle, *J. Magn. Magn. Mater.* **1999**, *194*, 140–148.
48. E. Ruiz-Hernández, A. Baeza, M. Vallet-Regí. *ACS Nano* **2011**, DOI: 10.1021/nn1029229.
49. B. González, E. Ruiz-Hernández, C. López de Laorden, D. Arcos, C. Ramírez-Santillán, C. Matesanz, M. J. Feito, T. Portolés, M. Vallet-Regí. *J. Mater. Chem.* **2011**, DOI: 10.1039/c0jm03526b.



EUCHEM Conference on Stereochemistry
Brunnen, Switzerland

'Bürgenstock Conference'



The 46th Bürgenstock Conference will take place in
Brunnen, May 1-6, 2011

<http://www.stereochemistry-buergenstock.ch/>