



MATERIALES MESOPOROSOS PARA LA RECONSTRUCCIÓN DE DEFECTOS ÓSEOS

Autor: Esperanza M^a Janer Madiba

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

↑ Esperanza de vida con **defectos óseos** (accidentes deportivos, tumores, osteoporosis etc) → desarrollo de **vidrios mesoporos bioactivos** o **VMBs** (biomateriales de 3^a generación; **estimulan regeneración tejido óseo**), cuyo mecanismo de bioactividad es:

1. **Fijación bioactiva** a través de formación de capa de hidroxiapatita entre implante y tejido.
2. **Libерación** de productos de degradación de VMB que promueven la regeneración de tejido óseo.

Futuras **aplicaciones biomédicas** VMBs: sistemas de liberación controlada de fármacos y proteínas y regeneración de tejido óseo.

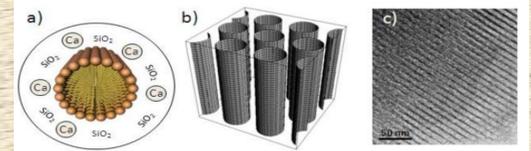


Figura 1. a) Representación esquemática, b) Reconstrucción estructural, c) Imagen de microscopía electrónica de transmisión de un VMB [1]

VIDRIOS SOL-GEL CONVENCIONALES	VIDRIOS MESOPOROSOS BIOACTIVOS
Propiedades texturales	Propiedades texturales
Superficie específica (100-230 m ² /g)	Superficie específica (200-450 m ² /g)
Volumen de poro (0.20-0.35 cm ³ /g)	Volumen de poro (0.45-0.65 cm ³ /g)
Estructuras porosas desordenadas	Estructuras porosas ordenadas
Heterogéneos (nanocristales de CaP)	Homogéneos (Ca y P dispersos en sílice)
Dependencia composición-porosidad	Independencia composición-porosidad
Contenido en CaO como factor determinante bioactividad	Superficie específica como factor determinante bioactividad

Tabla 1. Diferencias entre los vidrios sol-gel convencionales y los vidrios mesoporos bioactivos en el sistema SiO₂-CaO-P₂O₅

OBJETIVOS



Cómo solventarían los defectos óseos: regeneradores y sistemas liberadores de fármacos

Sus avances frente a implantes y prótesis actuales

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica mediante la consulta de artículos científicos relacionados con la materia en cuestión y la búsqueda de información a través de bases de datos PubMed

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los **VMBs** presentan la mayor cinética de **bioactividad in vitro**, por ser materiales porosos altamente ordenados, con elevada área superficial y un volumen de poro de diámetro estrecho. Se obtienen por ruta de precipitación y EISA (*evaporation induced self-assembly*). La **tabla 1** compara los vidrios sol gel convencionales con los VMBs. La **síntesis de materiales mesoporos ordenados** requiere moléculas de **tensoactivos** en disolución acuosa, ya que influyen en la estructura final; **Figura 2**.

[**Tensoactivo**] > **CMC** (Concentración Micelar Crítica) → micelas que actúan como "plantilla" para los oligómeros de silicato por ensamblaje.

REGENERACIÓN ÓSEA

Se realizó un estudio basado en la síntesis de **andamios de 45Ca-VMB** de estructura reticulada con macro-mesoporos, que se implantaron en el fémur defectuoso de ratas para realizar un análisis en el tiempo por un **rastreo cuantitativo isotópico**. Los **resultados** revelaron que:

- Sólo una pequeña cantidad de los **iones de calcio liberados por el VMB** se convirtieron en matriz ósea. Los **componentes activos** de la degradación de los andamios podían activar los niveles de expresión de ARNm de los genes relacionados con osteoblastos en las células madre mesenquimales derivadas de médula ósea de rata (rBMSCs) *in vitro* y promover la regeneración ósea *in vivo*.

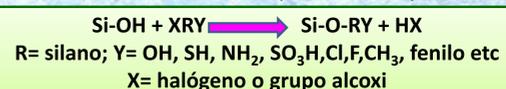
- La **radioactividad de 45Ca** disminuyó o desapareció de los tejidos sin causar cambios histopatológicos anormales → **buena seguridad biológica** para la aplicación clínica. Sobre todo los iones de Si y Ca liberados inducía la diferenciación osteogénica de rBMSCs, mejoraban la osteogénesis inducida por el andamio y conducen a la mineralización del tejido óseo y la quimiotaxis de osteoblastos.



Figura 2. Mecanismo de síntesis de materiales mesoporos de sílice empleando surfactante [2]

VMBs COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Son capaces de **contener y adsorber biomoléculas**: antiinflamatorios, anticancerígenos, antibióticos, factores de crecimiento, agentes osteogénicos... para después liberarse de forma gradual (nanoporosidad); la complejidad de su incorporación radica en el manejo de T⁸. La **funcionalización** de los **grupos silanol** puede incrementar la cantidad de fármaco adsorbida y ralentizar el proceso de difusión de fármaco.



En **cirugía** se evitarían **infecciones óseas** (ej: osteomielitis por *S.aureus* y *S.epidermidis*) aplicando antibióticos en los VMBs por su acción local, siendo más efectivo y reduciendo la dosis. En la **figura 5**. se muestra un ejemplo con un estudio de gentamicina.

En otro estudio, se sugiere que el **boro** es capaz de incrementar la proliferación de osteoblastos en los andamios B-VMB y que los andamios de B-VMB cargados con **DEX (dexametasona)** presentan un gran potencial como sistema liberador para potenciar la propiedad osteogénica y así poder ser aplicados en la ingeniería del tejido óseo

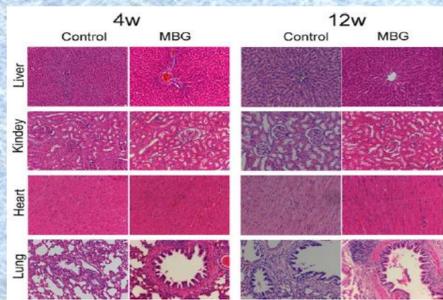


Figura 3. Tejidos de rata tras la implantación de los andamios de VMB en las semanas 4 y 12. No hay cambios patológicos en órganos. [3]

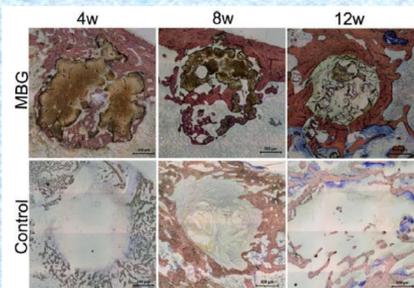


Figura 4. Formación de nuevo hueso y material de degradación en los andamios de VMB las semanas 4, 8 y 12 después de la implantación. Colores rojo, verde y marrón son nuevo hueso formado, el tejido fibroso y el material residual, respectivamente. [3]

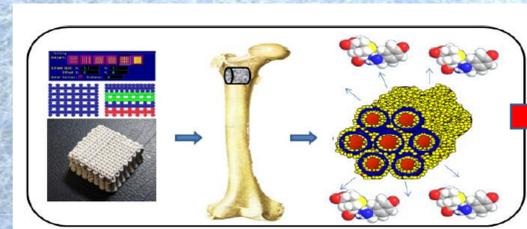


Figura 5. Diseño de la porosidad y preparación por impresión 3D de un VMB (izquierda). Implante en defecto óseo y liberación de gentamicina (derecha). [1]

CONCLUSIONES: Hoy día ante los daños y defectos óseos se están desarrollando los **vidrios mesoporos bioactivos (VMB)** que tienen una excelente **bioactividad, biocompatibilidad y osteoconductividad** para las **terapias regenerativas**, por ser materiales porosos altamente ordenados que emplean la escala nanométrica, con una elevada área superficial y un volumen de poro de diámetro estrecho, que también permitirían que fuesen sistemas de liberación de fármacos y proteínas de forma gradual. Sin embargo, su inconveniente es que son estructuras rígidas y quebradizas. Para la estructura final del andamio es vital seleccionar el **surfactante adecuado** (agente director de estructura).

Una pequeña cantidad de iones calcio de la degradación de VMBs participan en la formación del nuevo hueso. Los iones de Si y Ca promueven los genes osteogénicos que lleva a mineralización ósea y quimiotaxis de osteoblastos. La **funcionalización** de los VMB juega un papel importante ya que influye en la cantidad de biomoléculas que se adsorben y la cinética de liberación de fármacos pero como inconveniente podrían modificar la bioactividad del VMB.

Los componentes activos derivados de la degradación de los andamios de VMB activan los niveles de expresión de ARNm de los genes relacionados con osteoblastos en las células madre mesenquimales. Además no afectan negativamente a los tejidos (**seguridad biológica**). La ventaja de emplear los VMB como sistemas liberadores de fármacos permite emplear fármacos a nivel local, reducir la dosis y que no se vean afectados otros órganos. Con el empleo de antibióticos se garantiza una defensa contra la infección tras el acto quirúrgico.

Por último decir que la incorporación de **boro** mantiene la estructura ordenada, no influye en la carga y liberación de **dexametasona**, es capaz de mantener la liberación sostenida de dexametasona a largo plazo, es capaz de incrementar la proliferación de osteoblastos y junto a la dexametasona muestra un gran potencial para la propiedad osteogénica.

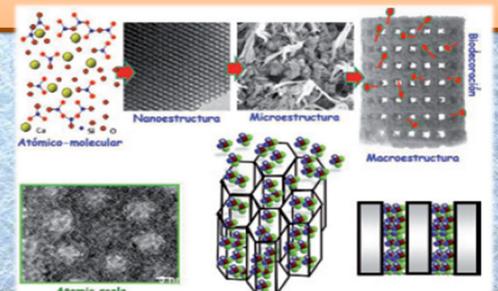


Figura 6. Secuencia estructural desde la escala atómico-molecular de los vidrios hasta la macroestructural de los andamios. En la parte inferior, una micrografía de un vidrio mesoporoso bioactivo y el esquema que indica la posibilidad de introducir molécula en sus poros. [4]

BIBLIOGRAFÍA:

1. Arcos Navarrete D. Vidrios mesoporos bioactivos: implantes y sistemas de liberación de fármacos al servicio de terapias regenerativas óseas. 1st ed. Madrid; 2012.
2. Vallet-Regí M, Doadrio Villarejo A. Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas. 1st ed. Madrid.
3. Sui B, Zhong G, Sun J. Evolution of a Mesoporous Bioactive Glass Scaffold Implanted in Rat Femur Evaluated by 45 Ca Labeling, Tracing, and Histological Analysis. 1st ed. Shanghai; 2013.
4. Vallet-Regí M. Hoja de ruta para el diseño de sustitutos óseos. 1st ed. Madrid.
5. L Hench L, R Jones J, Sepulveda P. Bioactive Materials for tissue engineering scaffolds. 1st ed.
6. López-Noriega A, Arcos D, Izquierdo-Barba I, Sakamoto Y, Teraski O, Vallet-Regí M. Ordered Mesoporous Glasses for Bone Tissue Regeneration. 1st ed. Madrid y Estocolmo; 2006.
7. Yan X, Yu C, Tang J, Zhao D. Highly Ordered Mesoporous Bioactive Glasses with Superior In Vitro Bone-Forming Bioactivities. 1st ed. 2004.
8. Gómez-Cerezo N, Izquierdo-Barba I, Arcos D, Vallet-Regí M. Tailoring the biological response of mesoporous bioactive materials. 1st ed. Madrid; 2015.
9. Wu C, Miron R, Sculean A, Kastel S, Doert T, Schulze R et al. Proliferation, differentiation and gene expression of osteoblasts in boron-containing associated with dexamethasone deliver from mesoporous bioactive glass scaffolds. 1st ed. 2011.