



Huesos de la
cara: las fracturas
podrán repararse
mediante
biomateriales
producidos con
bacterias

Mimetismo ÓSEO

Membranas con
celulosa y vidrio
estimulan la
regeneración celular

Dinorah Ereno

PUBLICADO EN ENERO DE 2012

Investigadores brasileños están desarrollando, mediante abordajes innovadores, biomateriales para aplicaciones en los campos médico y odontológico que se unen con el tejido celular y ayudan en la formación de los vasos sanguíneos y en la rápida recuperación del hueso. Uno de esos materiales bioactivos es una membrana construida con base en la celulosa producida por bacterias, que contiene en su composición péptidos (fragmentos de proteínas) sintetizadas en laboratorio, capaces de estimular procesos que mejoran la reparación ósea, aparte de otros elementos constituyentes de los huesos, tales como colágeno e hidroxiapatita. En contacto con los fluidos fisiológicos, los materiales clasificados como bioactivos, como son los casos de las cerámicas y los vidrios, son capaces no sólo de regenerar la capa perdida, sino también de establecer la conexión con el tejido óseo. Son materiales diferentes al titanio, por ejemplo, muy utilizado para fijar implantes, aunque no posee una unión química efectiva con el hueso.

El material compuesto a base de celulosa bacteriana, desarrollado en la Universidad Estadual Paulista (Unesp) de Araraquara, en el interior paulista, puede utilizarse para implantes dentales en los casos en que no hubiera hueso suficiente para la colocación del perno de soporte o en procesos de extracción dental que provocan reabsorción del hueso. Los ensayos realizados indican sus posibles aplicaciones para la reparación de pequeñas fracturas óseas en sitios sin gran carga mecánica, como es el caso de los huesos del rostro. La celulosa ya se utiliza en el área médica, como por ejemplo

en las curaciones antibacterianas indicadas para quemaduras que se comercializan habitualmente, aunque hasta ahora no se la había aprovechado para regenerar tejidos óseos.

“Introducimos en la celulosa dos tipos de péptidos, uno conteniendo cinco residuos de aminoácidos y otro 14, y ambos promovieron una mejor reparación ósea”, dice el profesor Reinaldo Marchetto, del Instituto de Química, coordinador del proyecto y líder de un grupo de investigación de Síntesis, Estructura y Aplicaciones de Péptidos y Proteínas de la Unesp de Araraquara. Marchetto fue el director del trabajo de doctorado de la cirujana dental Sybele Saska, galardonada en la 88ª Asamblea General de la Asociación Internacional de Investigación Dental, realizada en julio de 2010 en Barcelona, España, como el mejor trabajo en la categoría Materiales Dentales. El estudio forma parte de dos proyectos financiados por la FAPESP y coordinados por el investigador. En función de los resultados obtenidos, se realizó el depósito de una patente en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) con la ayuda del Programa de Apoyo a la Propiedad Intelectual (Papi), también de la Fundación.

La celulosa está formada por nanofibras producidas por las bacterias del género *Gluconacetobacter*, y cada una mide entre 10 y 50 nanómetros (1 nanómetro equivale a la millonésima parte de un milímetro). Éstas son excretadas por las bacterias que quedan inmersas en un medio de cultivo compuesto por glucosa, aminoácidos, extracto de levadura y sales, durante un período de 120 horas

y a una temperatura de 28°C. Las capas se van superponiendo hasta formar una especie de manta con consistencia gelatinosa formada entre el medio de cultivo y la superficie. Al alcanzar 5 milímetros de espesor, la manta es retirada del medio para lavarla y remover las bacterias. Luego de atravesar un tratamiento químico, lavajes con agua destilada y esterilización, queda tan sólo la celulosa pura en la cual se acondicionan componentes tales como el colágeno, la hidroxiapatita y los péptidos.

Luego de analizar las propiedades fisicoquímicas del material y de realizar ensayos mecánicos de resistencia a la tracción, los investigadores realizaron test *in vitro* con células precursoras de huesos cultivadas durante un máximo de 21 días sobre las membranas que contienen péptidos y también sin la presencia de ellos. “Las muestras que recibieron los péptidos exhibieron una proliferación mucho mayor de células de osteoblastos, las células jóvenes del tejido óseo, y el proceso de mineralización fue superior, comparado con las muestras sin proteínas”, dice Marchetto. El resultado sugiere una regeneración más veloz del hueso. Culminados los test *in vitro*, los investigadores realizaron ensayos empleando regeneración ósea guiada en pequeñas fracturas de fémur en ratas. Los análisis efectuados para evaluar la biocompatibilidad, la eficiencia del péptido regulador

y la densidad ósea abarcaron períodos de 7, 15, 30 y 120 días. “El péptido realmente promovió la conducción y la inducción ósea”, informa Marchetto. En un lapso de 15 a 30 días, el hueso estaba formado. Los ensayos iniciales apuntaron que la reabsorción de las membranas por parte del organismo recién ocurre en períodos superiores a 120 días. Para que la membrana de celulosa modificada pueda aplicarse en consultorios odontológicos todavía serán necesarios nuevos ensayos con animales y humanos.

El biovidrio elaborado a temperatura ambiente permite el agregado de fármacos con acción localizada

Otro material, desarrollado en la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), es un vidrio bioactivo compuesto básicamente por sílice, calcio y fósforo, indicado inicialmente para la recuperación ósea en implantes dentales. En un futuro, el producto podrá utilizarse en aplicaciones ortopédicas tales como reparación de vértebras y en asociación con colágeno, por ejemplo. Sus aplicaciones se expanden a la sustitución de huesos con mayor resistencia mecánica, como en el caso de los de las piernas y brazos. En el mercado brasileño ya existen biovidrios fabricados por empresas estadounidenses, aunque el material desarrollado en la universidad y que se encuentra en fase de perfeccionamiento en la empresa *startup* Ceelbio, de Belo Horizonte, aporta como innovación su proceso de síntesis a temperatura ambiente. Aparte de consumir menos energía, este proceso permite la incorporación de fármacos de liberación controlada y acción localizada. “En el proceso convencional, de fusión de las materias primas y enfriamiento rápido, el biovidrio se fabrica a 800°C”, dice la profesora Rosana Domingues, del Instituto de Ciencias Exactas de la UFMG, coordinadora del proyecto biovidrio y una de las socias de Ceelbio. “La alta temperatura densifica el material y no permite la incorporación de medicamentos”.

Los investigadores escogieron una ruta de síntesis denominada sol-gel, consistente en una secuencia de procesos químicos acelerados por un catalizador, a temperatura ambiente. Al final del proceso se obtiene un gel con estructura porosa, transformado en polvo para facilitar la preparación y adición de medicamentos. Los ensayos de evaluación de la toxicidad del material reconocidos por la Agencia Nacional de Monitoreo Sanitario (Anvisa) comprobaron que no es tóxico. En colaboración con el Instituto de Ciencias Biológicas y la Escuela de Odontología de la UFMG, los investigadores realizaron test *in vitro* en ratas, además de un estudio preliminar con personas, utilizando el vidrio bioactivo asociado con antibióticos y antiinflamatorios, con buenos resultados.

Las investigaciones en la universidad que desembocaron en el desarrollo del biovidrio a temperatura ambiente comenzaron a finales de la década de 1990, con una alumna de doctorado tutelada por Rosana que creó un biomaterial con base de hidroxiapatita y circonio. Desde entonces, se creó una línea de investigación exclusiva para el desarrollo de

Membrana de celulosa luego del secado



LOS PROYECTOS

1. Péptidos sintéticos con aplicación en el área de la salud: perspectivas de innovación y desarrollo tecnológico – nº 2010/ 10168-8
2. Nanocompuestos con base de celulosa bacteriana para su aplicación en la regeneración del tejido óseo – nº 2009/ 09960-1
3. Materiales nanocompuestos con base de celulosa bacteriana, colágeno, hidroxiapatita, factores de crecimiento y péptidos afines, para aplicación en la regeneración del tejido óseo – nº 2009/ 50868-1

MODALIDAD

1. y 2. Apoyo Regular a Proyecto de Investigación
3. Programa de Apoyo a la Propiedad Intelectual

COORDINADOR

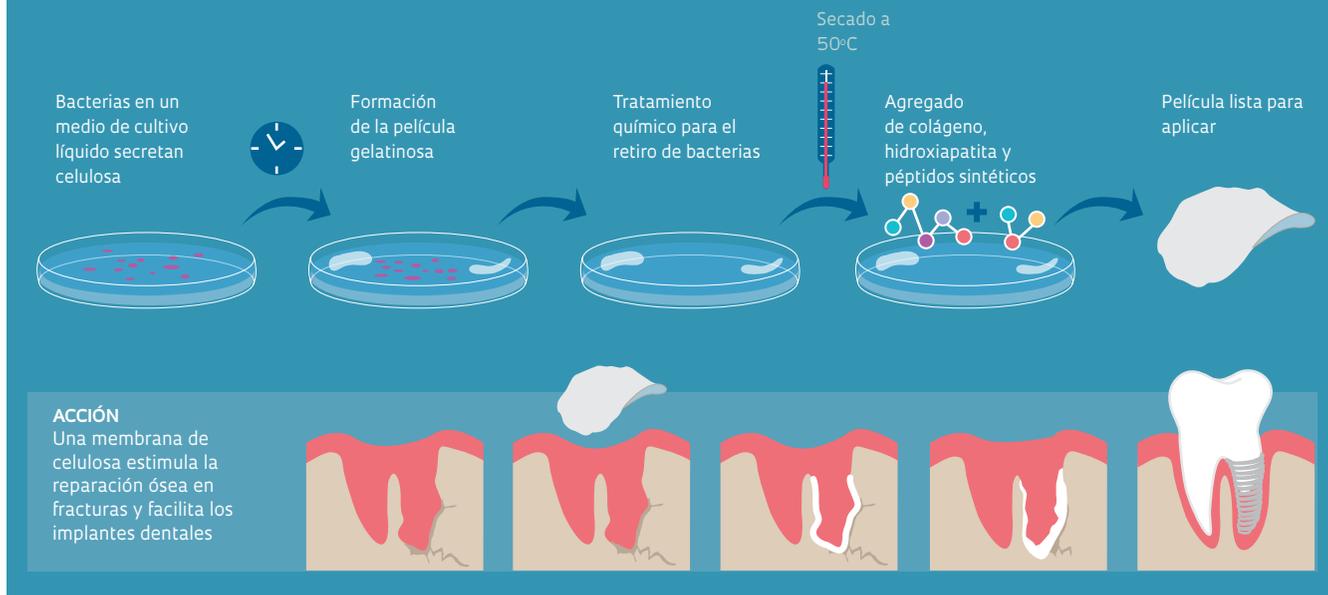
- 1., 2. y 3. Reinaldo Marchetto – Unesp

INVERSIÓN

1. R\$ 366.830,00 (FAPESP)
2. R\$ 131.672,04 (FAPESP)
3. R\$ 18.651,50 (FAPESP)

Celulosa bacteriana

Paso por paso, la producción de la película para uso odontológico



materiales cerámicos bioactivos en el Departamento de Química de la UFMG. El desarrollo del biovidrio mediante la ruta sol-gel contó con un pedido de patente depositado en 2002, y, a partir de 2008, estudios encaminados hacia su aplicación comercial.

Además de Domigues, también es socio de Ceelbio el profesor Tulio Matencio, del mismo departamento. La empresa inicialmente fue albergada en la incubadora de empresas de la UFMG, la Inova. Como la incubadora no posee permiso para funcionar en el área biológica, la firma se está mudando a la incubadora de la empresa Biominas llamada Habitat. Ceelbio trabaja con materiales cerámicos en dos líneas distintas. Una es la de las células de combustible, un aparato similar a un generador destinado a la producción de energía eléctrica a partir del hidrógeno, y la otra la constituyen las cerámicas bioactivas para el área biológica. El proyecto cuyo resultado fue el biovidrio obtuvo financiación por valor de 30 mil reales, proveniente de la Fundación de Apoyo a la Investigación Científica del Estado de Minas Gerais (Fapemig), 120 mil reales de la Financiadora de Estudios y Proyectos (Finep) y 67 mil por haberse impuesto en el Desafío Brasil 2011, un premio a la acción emprendedora e innovación promovido por Intel y por el Centro de Estudios

en Private Equity y Venture Capital de la Escuela de Administración de Empresas de São Paulo, dependiente de la Fundação Getúlio Vargas.

En la Universidad Estadual de Campinas (Unicamp), el grupo de investi-

Agencia de Innovación de la Unicamp, Inova. Esta modificación funciona como acelerador del proceso de formación de fosfato de calcio en la conexión entre el vidrio y el tejido óseo. “Logramos acelerar la respuesta biológica del biovidrio

sin que sea necesario alterar la sencillez de su procesamiento”, informa Bertran. Tanto el proceso como el material resultante son nuevos”.

La caracterización completa de la composición de la superficie del biovidrio, así como la determinación de la

Una modificación en la superficie del biovidrio acelera las reacciones de interacción con el organismo

gación del profesor Celso Bertran, del Instituto de Química, desarrolló una modificación funcional en la superficie de un biovidrio comercial denominado Bioglass 45S5, compuesto por calcio, fósforo, silicio y sodio, que acelera las reacciones de interacción con el organismo, induciendo un crecimiento más rápido de los tejidos óseos. “Modificamos la superficie del biovidrio con iones de calcio en la concentración adecuada”, dice Bertran, director de la tesis doctoral de João Henrique Lopes, con beca de la FAPESP, que derivó en un depósito de patente en el INPI por parte de la

velocidad con que los iones que componen esa superficie modificada son liberados hacia el tejido, convirtiéndose en responsables de los procesos inductores de la formación ósea y la conexión del biovidrio con el tejido hospedador, ya han sido realizadas por los investigadores. La idea inicial consistía en modificar la superficie del biovidrio manteniendo las propiedades vítreas, lo cual se logró con éxito. Actualmente la investigación tiene como objetivo la determinación de los mecanismos de modificación de la superficie del biovidrio y la evaluación biológica del material *in vitro*. ■