

# Piel artificial

Un sustituto cutáneo podrá utilizarse como injerto en el tratamiento de quemaduras y lesiones graves

PUBLICADO EN DICIEMBRE DE 2014


Cada año se registran en Brasil alrededor de un millón de casos de personas con quemaduras. De ese total, un 10% busca atención hospitalaria y 2.500 pacientes fallecen. Los accidentes con el fuego constituyen la segunda causa de muerte infantil en el país y en Estados Unidos. Por ese motivo, la creación en laboratorio de sustitutos de piel ha constituido un importante foco de investigación durante los últimos 30 años. Científicos de diversos países intentan desarrollar una especie de piel artificial que pueda aplicarse con éxito en pacientes con lesiones graves. Aquí en Brasil, vale destacar el trabajo realizado por un equipo de investigadores de la Universidad de Campinas (Unicamp), que probó en ensayos de laboratorio la eficacia de un sustituto cutáneo tridimensional que posee en su composición una sustancia extraída de un árbol nativo del país, la copaiba (*Copaifera langsdorfii*). El estudio, desarrollado en el marco del doctorado

de la bióloga Ana Luiza Garcia Millás, del Departamento de Ingeniería de Materiales y Bioprocesos de la Facultad de Ingeniería Química de la Unicamp, mediante una beca de la FAPESP, obtuvo en septiembre el primer puesto en certamen de innovación del 8º Encuentro Nacional de Innovación en Fármacos y Medicamentos, organizado por el Instituto de Investigación y Desarrollo de Fármacos y Medicamentos junto a la Sociedad Brasileña Proinnovación Tecnológica.

“El tratamiento de quemaduras y lesiones cutáneas extensas y graves constituye un desafío para la medicina regenerativa. Existen algunas alternativas para la sustitución de la piel, pero ninguna de ellas es acorde al 100% de la demanda y de las necesidades para una óptima cicatrización. Nuestro objetivo consiste en crear una piel artificial que el organismo pueda asimilar, solucionando problemas crónicos, tales como úlceras, escaras profundas y quemaduras de tercer grado”,

dice Garcia Millás. “Nos proponemos desarrollar un sustituto cutáneo 3D, que, además de su función reparadora, también cumpla un rol regenerativo, estético y que facilite la cicatrización”.

Esa nueva piel artificial se elaborará a partir de una solución compuesta por un polímero absorbible denominado PLGA (sigla en inglés para copolímero de ácido láctico y glicólico en inglés oleoresina de copaiba y un solvente). El PLGA, muy utilizado para la fabricación de implantes, es gradualmente degradado y absorbido por el organismo del paciente. Una vez lista, la solución del polímero se transforma en una fibra mediante una técnica conocida como electrohilado. La estructura resultante de ese proceso, también denominado *scaffold*, servirá como soporte o como armazón celular tridimensional, mimetizando la estructura de la piel. Simultáneamente, se extraen fibroblastos –un tipo de células de la dermis, la parte más profunda de la piel– mediante biopsia, del paciente



Tronco de  
copaiba: la  
materia prima  
para la extracción  
de la oleoresina  
que facilita la  
regeneración en  
quemaduras

quemado. Se realiza entonces un cultivo de esas células sobre la estructura fibrosa que, luego de unos días, se implanta en el paciente.

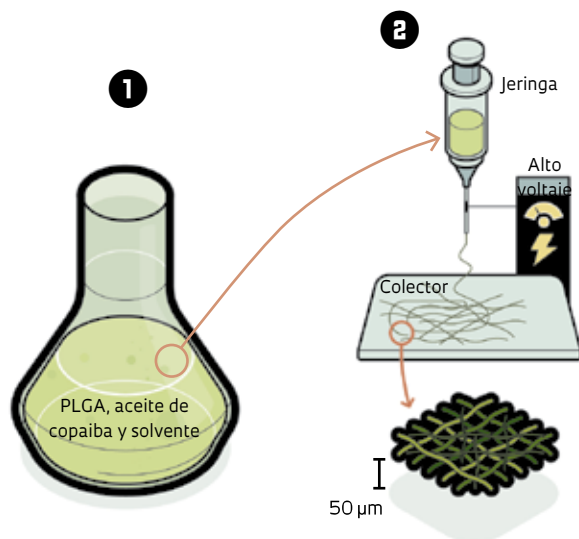
Según Benedicto de Campos Vidal, profesor emérito del Instituto de Biología de la Unicamp y experto en colágeno, los resultados *in vitro* logrados hasta ahora son muy prometedores y permitieron arribar a una importante constatación: las células están adhiriéndose, proliferando, diferenciándose y, aparentemente, produciendo colágeno, una proteína fundamental para el proceso de cicatrización. “Todo indica que los fibroblastos [células de la dermis] se están transformando en una matriz de colágeno. Esto es fundamental para el éxito de la investigación”, dice Vidal. La nueva estructura celular tiene la función de brindar el soporte para que la epidermis, la parte más superficial de la piel, pueda proliferar. Más allá de trabajar con células del propio paciente, García Millás pretende también utilizar fibroblastos provenientes de terceros. “La ventaja de utilizar células extraídas de otros individuos radica en la posibilidad de producirla a gran escala para contar con un banco de piel. El punto negativo es que se elevan las posibilidades de rechazo”.

Un aspecto relevante de la investigación es el empleo de la técnica de electrohilado, que en inglés se conoce con el término *electrospinning*, y que ha atraído interés en el campo de la ingeniería de tejidos por la facilidad para producir fibras ultradelgadas y con gran diferencia entre superficie y volumen sin necesidad de un instrumental caro y complejo. Dicha técnica, aplicable a una gran variedad de polímeros naturales o sintéticos, también despunta porque permite el control del diámetro, la porosidad y la topografía de los filamentos. También aumenta la eficiencia en el transporte de nutrientes entre la matriz de fibras y el ambiente externo.

La incorporación en el sucedáneo cutáneo de una sustancia natural poco estudiada y con probadas propiedades terapéuticas es otra de las innovaciones de la investigación. La oleoresina de copaiba, que se utiliza con fines medicinales desde el siglo XVI, actúa como agente cicatrizante, analgésico, antiinflamatorio y antimicrobiano. “Éste es un aspecto innovador del trabajo, en con-

## Injerto sintético

Conozca las principales etapas del desarrollo del producto que podrá utilizarse para realizar implantes en la piel



### SOLUCIÓN POLIMÉRICA

El primer paso es la preparación de una solución integrada por *pellets* del polímero biorreabsorbible (copolímero de ácido láctico y glicólico), al que se conoce simplemente como PLGA, oleoresina de copaiba y un solvente

### MATRIZ FIBROSA

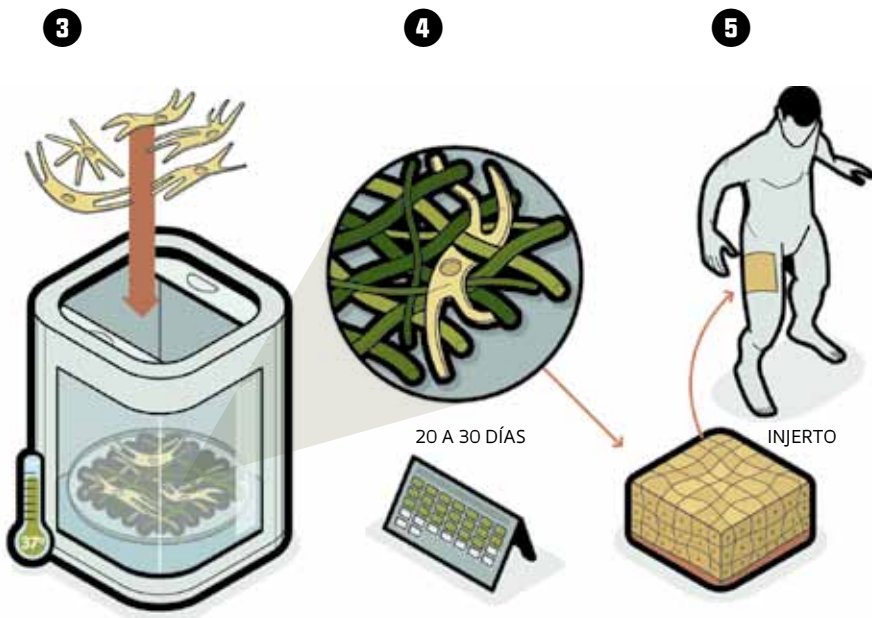
### ELECTROHILADO

La solución polimérica se coloca en una jeringa y se transforma en un hilo por medio de la técnica de electrohilado. El resultado es una matriz fibrosa (o *scaffold*), formada por filamentos. El *scaffold* fibroso polimérico se esteriliza mediante rayos gamma o ultravioleta

FUENTE ANA LUIZA GARCIA MILLÁS/ UNICAMP

junto con el uso de un polímero para la producción de la matriz que será aplicada sobre la lesión”, sostiene la dermatóloga Beatriz Puzzi, coordinadora del laboratorio de Cultivo de Células de Piel de la Facultad de Ciencias Médicas de la Unicamp y codirectora de doctorado de García Millás. La incorporación del aceite de copaiba a la matriz tiene como objetivo hacerlo funcional, facilitando la regeneración en las quemaduras. La doctoranda de la Unicamp explica que la sustancia extraída del tronco del árbol recibe el nombre de oleoresina porque está compuesta por aproximadamente un 45% de aceites esenciales volátiles y un 55% de resina.

**Las pruebas *in vitro* revelaron que el material es biocompatible. El próximo paso consistirá en hacer los ensayos clínicos en humanos**



### CULTIVO CELULAR

En un horno a 37 grados Celsius que permite el intercambio gaseoso, las células del paciente, responsables de la síntesis del colágeno y denominadas fibroblastos, se colocan sobre el *scaffold*. Luego de fijarse en el sustrato, éstas crecen, se multiplican y se diferencian

### CRECIMIENTO

El tamaño del poro de la matriz fibrosa permite que los fibroblastos migren y proliferen dentro de ella, uniéndose unos con otros y creciendo en capas que forman una estructura tridimensional. Este proceso demora entre 20 y 30 días

### IMPLANTE

Por último, la piel artificial (o sustituto de piel) formada por el conjunto formado por *scaffold* polimérico y células dérmicas está lista para implantarla en pacientes con lesiones cutáneas graves, tales como quemaduras de tercer grado, úlceras y escaras

### IMPRESORA DE PIEL

Hasta ahora, no se han realizado pruebas preclínicas en animales, ni ensayos clínicos en humanos, pero el grupo ya vislumbra la posibilidad de producir el material a una mayor escala, utilizando impresoras 3D digitales en combinación con la técnica de electrohilado. La idea de emplear esas impresoras surgió debido a la necesidad de escalar la producción del material y las exigencias de manipulación de la estructura para el implante. “Comenzamos con algunos test que combinan las dos técnicas, impresión 3D y electrohilado. Podría ser una alternativa, porque las matrices son extremadamente frágiles y difíciles

de manipular”, dice Garcia Millás. “Las pruebas in vitro han revelado que el material es biocompatible y tiene un gran potencial. Considero que las pruebas clínicas podrían iniciarse dentro de dos años y, si todo saliera bien, en cinco años podría comenzar su comercialización”.

La innovación surgida en la Unicamp presenta semejanzas con dos productos estadounidenses de las empresas Organogenesis, dueña del Apligraf, y Forticell Bioscience, con el Orcel. Ambas emplean colágeno bovino y fibroblastos humanos. La investigación de Garcia Millás es una evolución de un estudio iniciado durante su maestría, en 2010, intitulada “Instauración de tecnología

de *electrospinning* para la producción y caracterización de nanofibras de celulosa integradas con aceite natural”. Ese trabajo condujo a la elaboración de una patente que resguarda el uso de fibras producidas mediante la tecnología de electrohilado e integradas con aceites esenciales, no sólo para su uso como piel artificial o como apósito, sino también como filtros, tejidos y envoltorios para alimentos y cosméticos. El desarrollo del sustituto cutáneo contó con la participación de un equipo conformado por los ingenieros químicos Edison Bittencourt, docente de la Facultad de Ingeniería Química de la Unicamp y supervisor del doctorado de Garcia Millás, y João Vinícios Silveira, además de los profesores Maria Beatriz Puzzi y Benedicto Vidal, también de la Unicamp.

Parte del desarrollo de la piel artificial se llevó a cabo en el exterior. En 2012, Garcia Millás obtuvo financiación para su posgrado del programa de becas de intercambio internacional del banco Santander, e hizo un programa sándwich, intercalando parte de sus estudios en Inglaterra. “Conté con la supervisión del científico Bob Stevens, profesor de la Universidad Nottingham Trent e investigador colaborador en The Electrospinning Company. Esa empresa utiliza la plataforma de *electrospinning* para el desarrollo de biomateriales fibrosos con utilidad en el área de medicina regenerativa. Durante el período que pasé en la empresa, elegí el polímero que utilizaría para el propósito que buscaba, determiné todas las condiciones de las soluciones y del aparato de electrohilado para la producción de los *scaffold* y realicé pruebas in vitro preliminares utilizando fibroblastos de pulmón”. En 2013, Garcia Millás realizó un nuevo sándwich, en este caso en el marco del programa Ciencia sin Fronteras, en la Universidad Cornell, en Estados Unidos. ■ Yuri Vasconcelos

### Proyecto

Desarrollo de *scaffolds* bioactivos integrados con aceites vegetales para la regeneración de tejido cutáneo a partir de la tecnología de electrohilado (n° 2012/ 09110-0); Modalidad Beca en el País – Regular – Doctorado; Investigador responsable Edison Bittencourt (Unicamp); Becaria Ana Luiza Garcia Millás (Unicamp); Inversión R\$ 116.615,19 (FAPESP).

### Artículo científico

Yusuf, M. et al. Platinum blue staining of cells grown in electrospun *scaffolds*. *Biotechniques*. v. 57, n. 3, p. 137-41. sept. 2014.