

# Materiales Proinflamatorios. Una Alternativa en Medicina Reparativa y Preventiva

MEJÍA J. SANTIAGO\*, MORENO FERNANDO\*\*, SIERRA ANA M.\*\*\*, PIEDRAHITA MANUEL\*\*\*, MUSKUS CARLOS\*, VÉLEZ IVÁN D\*.

## **RESUMEN**

Una de las áreas del conocimiento humano en las que se anticipa una acelerada expansión, es el desarrollo de nuevos materiales y su aplicación en ingeniería tisular. Los materiales que se han desarrollado se caracterizan por la mínima inducción de inflamación debido a que son esencialmente inertes, degradables o inductores de integración tisular. Los materiales proinflamatorios son una nueva categoría de materiales que pueden usarse para aprovechar algunas de las consecuencias del proceso inflamatorio como son la angiogénesis o la inducción de respuestas inmunes. Es posible atrapar antígenos en polímeros de neopreno y generar matrices insolubles que, dependiendo de la formulación, inducen una respuesta inflamatoria dominada por fibroblastos y angiogénesis o una reacción granulomatosa. Los Sistemas de Depósito de Antígeno (SDA) son una modalidad de implante de materiales proinflamatorios en los que el antígeno es extraído, procesado y presentado al sistema inmune por células fagocíticas del huésped. La posibilidad de incorporar cualquier tipo de antígeno y modular la naturaleza de la respuesta inflamatoria e inmune que desencadena, ofrece alternativas en inmunoprolifaxis e inmunoterapia de patologías infecciosas, tumorales, alérgicas, degenerativas o autoinmunes. Finalmente, un sistema de depósito de antígeno, como el SDA-neopreno, permitirá evaluar la eficiencia de implantes multiantígenos para vacunar, en una sola ocasión, contra varios tipos de microorganismos causante de enfermedad en humanos o animales.

\* Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET). Universidad de Antioquia.

\*\* Instituto de Ciencias de la Salud, CES.

\*\*\* Estudiante último semestre Ingeniería Biomédica. Escuela Ingeniería de Antioquia (EIA) - Instituto de Ciencias de la Salud (CES).

## PALABRAS CLAVES:

*Materiales proinflamatorios*

*Ingeniería tisular*

*Reparación tisular*

*Materiales híbridos*

*Medicina reparativa*

## ABSTRACT

*The development of new materials and its application in tissular engineering is one of the areas of human knowledge in which an accelerated expansion is expected. The materials that have been developed so far are characterized by the minimal inflammation that they induce either because they are essentially "inert", degradable or inductors of tissular integration. The proinflammatory biomaterials is a new category of materials that can be use to take advantage of some of the consequences of the inflammatory process they trigger such as angiogenesis or the induction of immune responses. It is possible to trap antigens in neoprene polymers to generate insoluble matrices which can be built to induce either an inflammatory response dominated by fibroblast and angiogenesis or a granulomatous reaction. The Antigen Depot Systems is a type of proinflammatory biomaterial implant in which the antigen is actively extracted, processed and presented by the host phagocytic cells to the immune system. The possibility of incorporating any kind of antigen and to modulate the inflammatory and immune system that it triggers, offers alternative in immunoprophylaxis and immunotherapy of infectious, tumoral, allergic, degenerative and autoimmune diseases. Finally, an antigen depot system of this kind will permit the evaluation of multiantigen implants designed to vaccinate, in one shot, against several microorganisms that causes diseases in humans and animals.*

## KEY WORDS:

*Proinflammatory biomaterials*

*Tissular engineering*

*Tissue repair*

*Hybrid materials*

*Reparative medicine*

## INTRODUCCIÓN

Una de las áreas del conocimiento humano en las que se anticipa una acelerada expansión, es el desarrollo de nuevos materiales y su aplicación en ingeniería tisular. La disponibilidad de órganos híbridos artificiales, implantes y plataformas para el crecimiento celular, permitirá el desarrollo de nuevos enfoques diagnósticos, terapéuticos y profilácticos en las ciencias biomédicas (1).

Los materiales híbridos, en los que se incorporan diversos tipos de células o moléculas (enzimas, glicanos, lectinas, anticuerpos, plásmidos, lípidos o drogas) a una plataforma sintética o natural, pueden ser usados como sensores, sistemas diagnósticos, sistemas de administración de drogas, órganos artificiales o implantes médicos y dentales (2-4).

## ANTECEDENTES:

La **primera generación** de materiales usados en medicina (suturas, prótesis, implantes), fue seleccionada por su resistencia mecánica y mínima inducción de reacciones tisulares. Sin embargo, la persistencia de estos materiales en los tejidos por largo tiempo, induce una reacción inflamatoria crónica que puede causar problemas debido a degradación del implante, contractura de la cápsula fibrótica, infección o cáncer (5, 9).

Los materiales de **segunda generación** incluye polímeros naturales (fibrina, colágeno, chitosan, alginato) o sintéticos como el PLGA (copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico). Estos materiales se caracterizan por ser biodegradables, biocompatibles, fáciles de esterilizar y moldeables (4). Su modificación fisicoquímica ha permitido disminuir el riesgo biológico, la velocidad de degradación, la antigenicidad y mejorar las propiedades mecánicas (3, 4, 10, 11).

Los materiales de **tercera generación** promueven la integración tisular por medio del direccionamiento controlado de los procesos inflamatorio y de reparación tisular (12). El desarrollo de estos materiales biomiméticos ha sido posible gracias a los avances en nanotecnología y química que han permitido conferirles nueva textura (3, 4, 13, 14) y recubrirlos con sustancias que modulan la adhesión tisular (péptidos, ácido hialurónico, pluronics, forforilcolina, PEG, PEO) respectivamente (3, 4, 15, 16).

Adicionalmente, nuevos métodos de producción permiten simular condiciones fisiológicas (pulsación o gravedad) para producir materiales resistentes al estrés mecánico (13, 17).

El grado de sofisticación y versatilidad de estos nuevos materiales permitirían abordar problemas complejos en medicina como son la regeneración nerviosa o la producción de un hígado artificial (13, 14).

## **APLICACIONES DE LOS BIOMATERIALES**

### **Órganos híbridos artificiales**

El desafío que representa desarrollar órganos híbridos artificiales es formidable. Actualmente es posible cultivar la mayoría de las células humanas en monocapas sobre superficies plásticas. Sin embargo, el escalamiento del cultivo a estruc-

turas tridimensionales demandará nuevas tecnologías en biomimética extracelular y sistemas de perfusión y difusión tisular, para lo cual se requerirá desarrollar plataformas que confieran estabilidad mecánica al tejido y que promuevan el establecimiento de los microambientes adecuados para la expresión estable de fenotipos complejos. Adicionalmente, los biomateriales usados deberán integrarse al tejido para minimizar las reacciones fibróticas y los riesgos de infección, autoinmunidad o cáncer.

### **Xenotrasplantes encapsulados**

Con células de pobre capacidad de replicación, como algunas células endocrinas, se ha recurrido al encapsulamiento y aislamiento inmune de células provenientes de otros mamíferos. Este sistema de xenotrasplante, en ausencia de terapia inmunosupresora, ha sido ampliamente estudiado como alternativa para el tratamiento de diabetes insulina-dependiente y ha impulsado el desarrollo de biomateriales de permeabilidad selectiva y baja reactividad tisular (18,23). Este tipo de materiales es particularmente útil en medicina reparativa y ofrece oportunidad para defectos congénitos, enfermedades degenerativas y endocrinas (24).

## **NUEVOS TIPOS DE BIOMATERIALES**

### **Materiales proinflamatorios**

Todos los materiales descritos se caracterizan por la mínima inducción de inflamación debido a que son esencialmente inertes (materiales de primera generación), degradables (de segunda generación) o inductores de integración tisular (de tercera generación).

Existe la posibilidad de una cuarta categoría de biomateriales, los proinflamatorios. Estos materiales se caracterizarían por la capacidad de acti-

var, de manera regulada, alguno de los programas inflamatorios o inmunes del repertorio tisular, lo cual podría ser aprovechado para generar algunas de las consecuencias del proceso inflamatorio como la angiogénesis (25,26) o la inducción de respuestas inmunes. Estos efectos pueden ser usados en patologías causadas por hipoperfusión vascular o para el desarrollo de Sistemas de Depósito de Antígeno (SDA) para inmunoprofilaxis o inmunomodulación.

### **Sistemas de Deposito de Antígeno (SDA)**

Actualmente estamos evaluando las características de las respuestas inflamatorias e inmunes a antígenos atrapados en matrices cauchosas. El uso de pegantes a base de neopreno, un elastómero de cloropreno (27) (sacol-XL), permite atrapar antígenos generando matrices insolubles, poco degradables, esterilizables y que dependiendo de la formulación, induce una respuesta inflamatoria dominada por fibroblastos y angiogénesis o una reacción granulomatosa con lenta degradación del material.

En esta modalidad de implante no se desea la liberación lenta del antígeno sino que este sea extraído, de manera activa, por las células fagocíticas del huésped, para posteriormente ser procesado y presentado al sistema inmune. De esta manera se promueve la vinculación de los sistemas innatos y adaptativos del sistema inmune, el posible efecto adyuvante del biomaterial y el efecto de depósito de la matriz.

La posibilidad de incorporar cualquier tipo de antígeno y modular la naturaleza de la respuesta inflamatoria e inmune que desencadena, ofrece alternativas en inmunoprofilaxis e inmunoterapia de varios tipos de patologías (infecciosas, tumorales, alérgicas, degenerativas o autoinmunes). Adicionalmente, permite adelantar el concepto de vacunas personales que pueden ser útiles para el desarrollo de vacunas contra microorganismos que no han podido ser cultivados in vitro (p.e.

virus de la hepatitis C) o que presentan gran variabilidad antigénica (p.e. Plasmodium falciparum).

Finalmente, un sistema de depósito de antígeno, como el SDA-neopreno, permitiría iniciar la evaluación de la eficiencia de implantes multiantígenos que permitan vacunar en una sola ocasión contra varios tipos de microorganismos causante de enfermedad en humanos o animales.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Griffith LG. Emerging design principles in biomaterials and scaffolds for tissue engineering. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 96: 83-95.
2. Healy KE, Rezanian A, Stile RA. Designing biomaterials to direct biological responses. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 875: 24-35.
3. Prestwich GD, Matthew H. Hybrid, composite, and complex biomaterials. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 961: 106-8.
4. Chaikof EL, Matthew H, Kohn J, Mikos AG, Prestwich GD, Yip CM. Biomaterials and scaffolds in reparative medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 961: 96-105.
5. Tang L, Jennings TA, Eaton JW. Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1998; 95: 8841-6.
6. Tang L, Ugarova TP, Plow EF, Eaton JW. Molecular determinants of acute inflammatory responses to biomaterials. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 97: 1329-34.
7. Gottenbos B, Klatter F, Van Der Mei HC, Busscher HJ, Nieuwenhuis P. Late hematogenous infection of subcutaneous implants in rats. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2001; 8: 980-3.
8. Kirkpatrick CJ, Alves A, Köhler H, Kriegsmann J, Bittinger F, Otto M et al. Biomaterial-indu-

- ced sarcoma. A novel model to study preneoplastic change. *American Journal of Pathology* 2000; 156: 1455-67.
9. Potter M, Wax J, Jones GM. Indomethacin is a potent inhibitor of pristane and plastic disc induced plasmacytomagenesis in a hypersusceptible BALB/c congenic strain. *Blood* 1997; 90: 260-9.
  10. Godbey WT, Atala A. *In vitro* systems for tissue engineering. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 961: 10-26.
  11. Cassell OCS, Morrison WA, Messina A, Pennington AJ, Thompson EW, Stevens GW et al. The influence of extracellular matrix on the generation of vascularized, engineered, transplantable tissue. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 944: 429-42.
  12. Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science* 2002; 295: 1014-7.
  13. Prokop A. Bioartificial organs in the twenty-first century: nanobiological devices. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 944: 472-90.
  14. Patel N, Padera R, Sanders GHW, Cannizzaro SM, Davies MC, Langer R et al. Spatially controlled cell engineering on biodegradable polymer surfaces *The FASEB Journal* 1998; 12: 1447-54.
  15. Bottaro DP, Liebmman-Vinson A, Heidarman MA. Molecular signaling in bioengineered tissue microenvironments. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 961: 143-53.
  16. Allan B. Closer to nature: new biomaterials and tissue engineering in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*. 1999; 83: 1235-40.
  17. Niklason LE, Gao J, Abbott WM, Hirschi KK, Houser S, Marini R et al. Functional arteries grown *in vitro*. *Science* 1999; 284: 489-93.
  18. Babensee JE, Stein MM, Moore LK. Interconnections between inflammatory and immune responses in tissue engineering. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 961: 360-3.
  19. Lember N, Petersen P, Wesche J, Zschocke P, Enderle A, Doser M et al. *In vitro* test of new biomaterials for the development of a bioartificial pancreas *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 944: 271-6.
  20. Iwata H, Murakami Y, Ikada Y. Control of complement activities for immunoisolation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 875: 7-23.
  21. Bartkowiak A, Canaple L, Ceausoglu I, Nurdin N, Rindisbacher L, Wandrey C et al. New multi-component capsules for immunoisolation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 875: 135-45.
  22. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 944: 62-73.
  23. Chang TMS. Artificial cells, encapsulation, and immobilization. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 875: 71-83.
  24. Sipe JD. Tissue engineering and reparative medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 961: 1-9.
  25. Browder T, Folkman J, Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 1521-24.
  26. Kyriakides TR, Leach KJ, Hoffman AS, Ratner BD, Bornstein P. Mice that lack the angiogenesis inhibitor, thrombospondin 2, mount an altered foreign body reaction characterized by increased vascularity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1999; 96: 4449-54.
  27. Melnick RL, Sills RC, Portier CJ, Roycroft JH, Chou BJ, Grumbein SL et al. Multiple organ carcinogenicity of inhaled chloroprene (2-chloro-1,3-butadiene) in F344/N rats and B6C3F mice and comparison of dose-response with 1,3-butadiene in mice. *Carcinogenesis* 1999; 20: 867-78.