

# NANO-ELASTICIDAD DE LOS BIOMATERIALES EN LA INGENIERÍA DE TEJIDOS

Miriam V. Flores Merino\*

Coco Ojo (fragmento)

## Resumen

El estudio de las propiedades mecánicas de los biomateriales es de gran interés para su aplicación en el área de la ingeniería de tejidos. La mayoría de los estudios se han enfocado a las propiedades mecánicas en escala macrométrica, sin embargo el análisis en la escala nanométrica se han visto limitado. Los biomateriales en el área de la medicina regenerativa tienen el objetivo final de estar en contacto con células y a pesar de que tienen un tamaño en la escala microscópica, interactúan a niveles nanométricos con el medio, por tal motivo es de vital importancia el estudio minucioso de los biomateriales a diferentes escalas, desde la macrométrica hasta la nanométrica. En esta breve revisión se expone la importancia de las propiedades mecánicas a nivel nanométrico. ■

Ante la problemática de la falta de donadores de órganos o la necesidad de buscar una solución adecuada a la pérdida o daño de los tejidos u órganos debido a enfermedades o accidentes, la ingeniería de tejidos ha surgido como una solución. La ingeniería de tejidos sigue una metodología que se basa en el aislamiento y cultivo de células con el objetivo de regenerar el tejido dañado; con

\*Profesora Investigadora del Centro de Investigación en Ciencias Médicas, de la Universidad Autónoma del Estado de México.  
mvfloresm@uaemex.mx

esta perspectiva, el uso de biomateriales que reproduzcan las condiciones de la matriz extracelular (medio ambiente de las células) en los seres vivos, es un requerimiento para obtener mejores resultados. Los biomateriales, resultado de compuestos diseñados para estar en contacto con sistemas biológicos; en el caso de la ingeniería de tejidos, tienen la función de dar soporte a las células, así mismo sirven como vehículos liberadores de sustancias activas (ejemplo: factores de

## Desde los implantes de mamas hasta el diseño de corazones artificiales

crecimiento, fármacos, etc.) que ayudan a las células a proliferar y a diferenciarse hacia el tejido deseado (Berthiaume *et al.*, 2011; O'Brien, 2011).

Las aplicaciones de los biomateriales en el área de la medicina regenerativa son amplias, y van desde los implantes de mamas hasta el diseño de corazones artificiales; otros ejemplos incluyen las prótesis dentales, injertos de hueso, vendajes sintéticos de piel, etc. (Berthiaume *et al.*, 2011; O'Brien, 2011). Por lo tanto, dependiendo del tipo de tejido al cual se tenga como objetivo mimetizar van a corresponder diferentes propiedades mecánicas; por ejemplo, para el caso de un biomaterial destinado a la regeneración de hueso, su dureza debe ser mucho mayor que el de otro biomaterial que tiene por objetivo funcionar como piel artificial (Place *et al.*, 2009). De tal forma que es importante caracterizar las propiedades mecánicas (ejemplo: la dureza) de los biomateriales destinados a su aplicación en la ingeniería de tejidos.

### Propiedades nano-mecánicas y microscopio de fuerza atómica

La caracterización mecánica de los biomateriales ya no solo se enfoca a sus propiedades macrométricas, ahora es de vital importancia que también se analicen sus características a otras escalas como la nanométrica, especialmente desde el surgimiento de biomateriales diseñados con tan solo algunas décimas de nanómetros. En el pasado, los estudios de las propiedades nanométricas no eran posibles debido a las limitaciones de las técnicas disponibles; sin embargo, actualmente con el uso de aparatos como el microscopio de fuerza atómica es viable estudiar las características de los materiales a escalas muy pequeñas (Frey *et al.*, 2007), por ejemplo, se puede medir la dureza de los biomateriales en zonas muy localizadas de hasta unas cuantas décimas de nanómetros (Flores-Merino *et al.*, 2010).

El microscopio de fuerza atómica ha sido de gran utilidad especialmente cuando se trata de estudiar sistemas vivos o materiales que necesitan ser examinados en condiciones reales, tal es el caso de los hidrogeles que son materiales de amplio uso en la ingeniería de tejidos y que contienen grandes cantidades de agua o se encuentran extensivamente hidratados. Por otra parte, en técnicas con niveles de resolución en la escala nanométrica, tales como el microscopio electrónico de barrido, es necesario que la muestra se encuentre sin humedad alguna, lo cual limita y hace más complicado el estudio de los biomateriales. Entre otras ventajas del microscopio de fuerza atómica tenemos su resolución a escala atómica, que es realmente útil para imaginar nanomateriales y para la medición de

las propiedades mecánicas de forma localizada, además se considera una prueba no destructiva. En la medición de las propiedades mecánicas el microscopio de fuerza atómica resulta aún más útil, ya que la cantidad de muestra necesaria es mínima en comparación con otras técnicas (por ejemplo: compresión uniaxial), así mismo el manejo de muestras que presentan texturas suaves y comúnmente usadas en varias aplicaciones de medicina regenerativa, es mucho más sencillo (Frey *et al.*, 2007).

### **Nano-elasticidad en los biomateriales y su importancia**

La importancia de las propiedades a escalas nanométricas de los biomateriales para su uso en la ingeniería de tejidos recae en el hecho de que estudios recientes han demostrado que las células pueden sentir las características químicas y físicas de las matrices artificiales o biomateriales en escalas muy pequeñas. Esto es lógico si se toma como ejemplo a la matriz extracelular de los tejidos que posee propiedades topológicas y de adhesión

que va desde algunos pocos nanómetros hasta micrómetros. Así mismo, las células tienen características específicas que solo son observables a nivel nano, por lo cual

### **Para el caso de un biomaterial destinado a la regeneración de hueso**

se puede inferir que las propiedades en nanoescala de los biomateriales pueden influenciar las funciones de las células (Deok-Ho *et al.*, 2012).

De especial interés entre las propiedades de los biomateriales es el módulo de elasticidad, tanto en las matrices extracelulares de los tejidos como en aquellos materiales que buscan mimetizar este tipo de estructuras. El módulo de elasticidad es una medida de la dureza, entre mayor valor tenga, mayor será la dureza del material. En la matriz extracelular de los tejidos de los seres vivos, que es una entidad que soporta y rodea a las células, el módulo de elasticidad es una característica

que no pasa inadvertida (Discher *et al.*, 2005). Uno de los primeros estudios en demostrar que el módulo de elasticidad de las matrices influye el comportamiento de las células se realizó en fibroblastos (células de la piel), sembrados en hidrogeles de poliacrilamida con una capa de colágeno (Pelham y Wang, 1997). En otro estudio, Adam *et al.* demostraron que las células madre mesenquimales se dividen hacia un linaje específico, dependiendo de



Pluma

la elasticidad de la matriz. En este estudio, geles de poliacrilamida de diferentes módulos de elasticidad fueron sintetizados, donde las matrices más suaves fueron diseñadas para mimetizar el tejido del cerebro (~1 KPa), y las matrices con mayor módulo de elasticidad (~100 KPa) semejaban la matriz extracelular del hueso. Dependiendo de la dureza de las matrices, las células mostraron fenotipos neurogénicos cuando se sembraron en las matrices más suaves; mientras que

## Fueron diseñadas para mimetizar el tejido del cerebro

la formación de colágeno de hueso se encontró en los geles de mayor rigidez (Engler *et al.* 2006). Asimismo, en otro estudio se encontró que la dureza del substrato tiene influencia en la formación de actina del citoesqueleto, extensión celular y la expresión de integrinas (Yeung *et al.*, 2005).

Ya que las propiedades nano-elásticas pueden tener implicaciones en las funciones celulares y el destino final de la célula, la elasticidad de los materiales en el área de la ingeniería de tejidos debe estudiarse por medio de técnicas que permitan evaluar esta propiedad en la escala nanométrica. Por ejemplo, uno de los biomateriales de gran elección en medicina regenerativa, debido a su estructura similar a la de la matriz extracelular de los seres vivos, es el hidrogel (Slaughter *et al.*, 2009), en los cuales la heterogeneidad puede ser una ventaja o una desventaja, dependiendo del control que se pueda tener durante la síntesis y de la aplicación deseada. Por tal razón, es necesario evaluar si el

material es homogéneo mecánicamente, incluso en la escala de nanométrica; ya que esto puede afectar o influenciar la diferenciación celular. En literatura se pueden encontrar estudios de las propiedades mecánicas a nivel nano, por ejemplo, el módulo de elasticidad en la escala nanométrica medido en hidrogeles de poli(vinil pirrolidona), sintetizados por polimerización de radicales libres, mostró una dependencia en la heterogeneidad mecánica del material conforme se modificó el porcentaje de entrecruzador usado (Flores-Merino *et al.*, 2010), cabe destacar que este comportamiento no es observable por medio de técnicas tradicionales (por ejemplo: compresión, extensión), sin embargo los resultados se pueden correlacionar, para tener un estudio más completo del módulo de elasticidad y las propiedades mecánicas de los biomateriales.

En un estudio reciente en hidrogeles de polietilenglicol se usó el microscopio de fuerza atómica para estudiar sus propiedades nanomecánicas (Drira y Yadavalli, 2013). Este es uno de los primeros estudios que abarca las propiedades a nivel nano de este biomaterial aprobado por la FDA y ampliamente usado en varias aplicaciones del área de la medicina, entre ellas la ingeniería de tejidos. Así mismo, en los biomateriales compuestos también es posible evaluar la heterogeneidad del módulo de elasticidad en la escala nanométrica, este tipo de biomateriales donde se combina uno o más componentes es de gran importancia en la regeneración de hueso, donde las propiedades mecánicas son esenciales para su correcto funcionamiento. Por ejemplo, en el estudio de Kaufman y colaboradores realizaron estudios nanomecánicos de copolímeros conjugados con aminoácidos,

los cuales pueden ser usados como andamiajes para hueso (Kaufman *et al.*, 2007).

### Conclusiones

El área del estudio de las propiedades mecánicas a nivel nanométrico es relativamente nueva, por lo que son necesarios más estudios de la nanoelasticidad de los biomateriales. Conforme nuevas tecnologías emergen, estamos más comprometidos con analizar las propiedades a escalas aún más pequeñas

que la microescala, para poder diseñar materiales que se desempeñen mejor en los sistemas biológicos y que puedan guiar la diferenciación de las células hacia el tejido u órgano deseado. Un mejor entendimiento de las propiedades y características nanométricas de los biomateriales definitivamente ayudará a sintetizar biomateriales que puedan introducir señales nano-elásticas en los biomateriales que permitan modular el destino final de las células para desarrollar tejidos específicos. ■

### REFERENCIAS ■

- Berthiaume, F., Maguire, T.J., Yarmush, M.L. (17 de marzo de 2011). "Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress and challenges" en *Annual Review Chemical and Biomolecular Engineering*, California: AnnualReviews, vol. 2, pp. 403-430.
- Deok-Ho, K., Provenzano, P.P., Smith, C.L., y Levchenko A. (30 de abril de 2012). "Matrix nanotopography as a regulator of cell function" en *Journal of Cell Biology*, vol. 197, Nueva York: The Rockefeller University Press, pp. 351-360.
- Discher, D.E., Janmey, P., y Wang Y.L. (18 de noviembre de 2005). "Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate" en *Science*, vol. 310, Nueva York: High Wire Press, pp. 1139-1143.
- Drira Z y Yadavalli K.K. (Febrero de 2013). "Nanomechanical measurements of polyethylene glycol hydrogels using atomic force microscopy" en *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Filadelfia: Elsevier, vol. 18, 20-28.
- Engler, A.J., Sen, S., Sweeney H.L., Discher D.E. (2006). "Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification" en *Cell*, vol. 126, Maryland Heights: Elsevier, pp. 677-689.
- Flores-Merino, M.V., Chirasatitsin, S., Lopresti, C., Reilly, G.C., Battaglia G., Engler, A.J. (9 de agosto de 2010). "Nanoscale mechanical anisotropy in hydrogel surfaces" en *Soft Matter*, vol. 6, Londres: Royal Society of Chemistry, pp. 4466-4470.

- Frey, Margo T., Adam Engler, Dennis E. Discher, Juliet Lee, y Yu-Li Wang, (2007). "Microscopic Methods for Measuring the Elasticity of Gel Substrates for Cell Culture: Microspheres, Microindenters, and Atomic Force Microscopy" en Discher Dennis E., y Wang Yu-Li. *Methods in Cell Biology: Cell Mechanics*. New York: Elsevier.
- Kaufman, J.D., Song, J., Klapperich, C.M. (1 de junio de 2007). "Nanomechanical analysis of bone tissue engineering scaffolds" en *Journal of Biomedical Materials Research A*, vol. 81, Malden: John Wiley & Sons, Inc., pp. 611-623.
- O'Brien, F.J. (Marzo de 2011). "Biomaterials and Scaffolds for tissue engineering" en *Materials Today*, vol. 14, Oxford: Elsevier, pp. 88-95.
- Pelham, R.J., Wang, Y.L. (9 de diciembre de 1997). "Cell locomotion and focal adhesions are regulated by substrate flexibility" en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Washington: National Academy of Sciences, vol. 94, pp. 13661.
- Place, E.S., Evans, N.D., Stevens, M.M. (Junio de 2009). "Complexity in Biomaterials for Tissue Engineering" en *Nature Materials*, Nueva York: Nature Publishing Group, vol. 8, pp. 457-470.
- Slaughter, B.V., Khurshid, S.S., Fisher, O.Z., Khademhosseini, A., Peppas, N.A. (4 de septiembre de 2009). "Hydrogels in regenerative Medicine" en *Advanced Materials*, Malden: John Wiley & Sons, Inc, vol. 21, pp. 3307-3329.
- Yeung, T., Georges, P.C., Flanagan, L.A., Marg, B., Ortiz, M., Funaki, M., Zahir, N., Ming, W.Y., Weaver, V., Janmey, P.A. (Enero de 2005). "Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesión". *Cell Motility and the Cytoskeleton*, Malden: John Wiley & Sons, Inc, vol. 60 pp. 24.