

Introducción a la ingeniería tisular

Parte I

Dr. G. Falke

Area Trasplante de Pulmón. Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Definición

Hasta hace poco tiempo, el trasplante de órganos era considerado un concepto futurista. En los últimos años de este milenio un constante desarrollo de nuevas técnicas para el trasplante de órganos y tejidos ha sido sistemático. A pesar de estos constantes cambios en el campo de la trasplantología, han surgido nuevos problemas, requiriendo soluciones novedosas. En este contexto es que el campo de la ingeniería tisular emergió en la última década.

Se entiende por ingeniería tisular a un nuevo campo de la medicina que se ocupa de la reconstrucción de órganos y tejidos a partir de células y matrices sintéticas o biodegradables. Este campo interdisciplinario esta conformado por muy variadas áreas, tales como biología celular y molecular, fisiología, inmunología, bioquímica, biofísica y cirugía. El concepto de construir un nuevo órgano se basa en el cuidadoso sembrado de células en matrices biodegradables *in vitro*, para su posterior implantación *in vivo*, permitiendo así que el huésped facilite la vascularización, crecimiento y función del neo-tejido.

La pérdida total o parcial de tejido como así también la pérdida de la función de un órgano es uno de los problemas de salud de un ser humano más graves y costosos de resolver. Actualmente la utilización de la cirugía reconstructiva y trasplantológica son las armas fundamentales para la atención de estos pacientes. La utilización de órganos para trasplantes usualmente se ve limitada por la baja cantidad de donantes. Anualmente un gran número de pacientes muere en listas de espera y muchos otros no llegan siquiera a integrarlas. Esta creciente necesidad de órganos, llevó a investigadores a utilizar células vivientes autólogas para la reconstrucción de órganos y tejidos. La ventaja de esta nueva tecnología es la de evitar la terapéutica inmunosupresora.

La células y la matriz extracelular

La célula es la unidad estructural y funcional fundamental de los seres vivos. La teoría celular moderna afirma que las células constituyen las unidades morfológicas y fisiológicas de todos los organismos vivientes. Las propiedades de un organismo dependen de sus células individuales y la continuidad celular se mantiene a través de su material genético¹.

Si por medios mecánicos o de otra naturaleza se destruye la organización celular, la función de la célula también se altera. Aún cuando puedan persistir algunas funciones vitales, la célula pierde su significado como unidad organizada y muere. La compleja organización celular da origen a los tejidos.

La matriz extracelular no sólo ofrece una superficie de soporte a las células que conforman estos tejidos, sino que también es un sistema dinámico integrado por diversas moléculas y su organización varía con los diferentes tejidos^{2, 3}. La matriz extracelular esta compuesta por diversas moléculas como: colágeno, glicoproteínas, ácido hialurónico, proteoglicanos, glicosaminoglicanos, elastina y fibrina. Además de moléculas tales como factores de crecimiento, citoquinas y diversas enzimas⁴.

La dinámica interacción entre las células y la matriz extracelular, contribuye a la migración celular, proliferación, diferenciación, forma, metabolismo y la consecuente muerte celular.

Transportadores celulares

En ingeniería tisular se manipulan células vivientes específicas para intentar desarrollar sustitutos biológicos para la reconstrucción tisular. Esto permite que paralelamente se manipulen genéticamente las células previamente a su implantación. Las células transfectadas con un adecuado material genético po-

drán expresar una sustancia específica una vez implantadas. Asimismo ofreciendo una adecuada modulación genética de la expresión de los componentes de la membrana celular, se podrán prevenir o bien atenuar el inmuno-reconocimiento celular de las mismas previo a ser implantadas.

Tres tipos de estrategias se utilizan para la creación de nuevos tejidos.

Trasplante directo de células: Las células previamente aisladas pueden implantarse ya sea a órganos específicos o bien vertirse directamente al flujo sanguíneo. Las células trasplantadas utilizarán los suplementos del tejido vascular y el estroma provisto por el tejido huésped para adherirse, desarrollarse y reorganizarse.

Utilizando esta técnica resulta difícil obtener masa celular suficiente para reemplazar la pérdida de función de un tejido. Existen limitaciones propias de esta técnica para obtener adecuado crecimiento celular y aceptable citoarquitectura. Esta técnica podrá ser útil para reemplazar tejidos endocrinológicos dañados pero no ha mostrado utilidad para la formación de tejidos estructuralmente compactos como el cartilago.

Sistemas cerrados de transporte celular: Estos sistemas pueden ser implantados dentro del organismo o bien utilizados como sistemas extracorpóreos. Aquí las células son aisladas por diversos mecanismos y son colocadas dentro de estos sistemas semipermeables que permiten que los nutrientes y metabolitos difundan a través de sus paredes. Debido al tamaño de las microperforaciones que presentan estas membranas semipermeables se hace imposible que las células del sistema inmune del receptor se pongan en contacto con las células donantes impidiendo así su destrucción. Existen tres tipos de sistemas cerrados de transporte celular: microcápsulas, macrocápsula y compartimentos extravasculares. Recientemente la primera experiencia clínica en pacientes portadores de diabetes tipo I fueron tratados por un período prolongado con células beta dentro de un sistema de microencapsulación. El mayor problema que ocurre con estos sistemas es que el tejido fibroso circundante crece alrededor de estos sistemas disminuyendo la difusión de nutrientes y metabolitos afectando la vitalidad de las células trasplantadas.

Polímeros biodegradables: Sistemas abiertos de trasplante celular, permiten que las células trasplan-

tadas estén en contacto directo con el organismo receptor. Estos sistemas proveen una permanente y natural solución para la sustitución de tejidos vivos. Las células para mantenerse vivas deben permanecer adheridas a sus transportadores ya sean, bionaturales, como las matrices de colágeno, o sintéticos y biodegradables. Las células deben permanecer allí hasta que sean capaces de secretar su propia matriz extracelular y se incorporen al tejido del receptor. La matriz ideal para el trasplante de células deberá ser biocompatible y reabsorbible permitiendo así una reconstitución tisular apropiada siguiendo la natural degradación del polímero. La función de estos materiales sintéticos es de:

1. actuar como transportador las células trasplantadas

2. regular y controlar el potencial crecimiento de las células del huesped

3. crear un espacio que permita el desarrollo y crecimiento del neo-tejido, ofreciendo soporte mecánico para así guiar el natural proceso de la formación de tejido.

Los Polímeros del grupo químico del poliéster, específicamente de la familia de ácido poliláctico (PLA) y ácido poliglicólico (PGA) como así también la familia de copolímeros de ácidos lácticos y glicólicos (PLGAs) son los que mayormente reúnen estos criterios antes mencionados: biocompatibilidad, procesabilidad (manualidad) y degradación controlada. Estos polímeros se degradan por hidrólisis dejando metabolitos naturales intermedios y con un rango de reabsorción de meses hasta años según el tipo de material utilizado.

Existen también polímeros especialmente manufacturados que permitirán la continua y progresiva liberación de hormonas y factores de crecimiento.

La constitución química de los polímeros está intencionalmente modificada para favorecer la interacción célula-polímero y así garantizar una adecuada adhesión celular. La alta porosidad que caracteriza a este tipo de polímeros favorecerá la difusión de nutrientes y aumentará así la superficie de contacto celular.

La viabilidad celular depende estrictamente del tipo de polímero utilizado y varía desde menos del 10% en algunas sustancias hasta más del 90% en otros polímeros compuestos de poliglactina.

El polímero adecuado deberá ofrecer adecuado "attachment" a las células, y proveer las condiciones necesarias para preservar la sobrevivencia celular, favorecer la diferenciación celular y permitir el crecimiento celular para cada diferente tipo celular sembrado en él.

Formación y regeneración de tejido

La utilización de sistemas tridimensionales biodegradables en cultivo o bioreactores para el cultivo celular in vitro nos han permitido establecer un patrón de crecimiento celular con una inigualable oportunidad de evaluar el desarrollo tisular y su consecuente regeneración in vitro. Estos hallazgos probaron que las células in vitro mantienen similar información genética y se desarrollan y diferencian en los tejidos que filogenéticamente eran previamente. Así vemos que las células endoteliales se alinean en forma de capilares en cultivo y sembradas en polímeros se organizan en estructuras lacunares. Similares propiedades se observan en células acinosas que en cultivo desarrollan acinos. Las células musculares tienden a crecer en capas simulando las cito-estructuras musculares naturales. Hepatocitos fetales se organizan en estructuras ductales. Se está estudiando a nivel molecular los mediadores químicos de estos fenómenos con la intención de entender su naturaleza, a fin de usar esta información para mejorar la habilidad de desarrollar tejido por ingeniería tisular.

Regulación de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA)

Los polímeros biodegradables de la familia de los poliésteres como el PLA, PGA y los copolímeros de ácido láctico y glicólico, reúnen los criterios de biocompatibilidad requeridos por esta agencia. De hecho se utilizan clínicamente en forma de materiales de sutura, mallas de soporte y otros sistemas. Estos materiales han sido aprobados por la FDA. Es ampliamente reconocida la baja inmunogenicidad que poseen los componentes estructurales del colágeno. Su utilización clínica es ampliamente difundida y en la mayoría de los casos, el colágeno utilizado es de otras especies. En cuanto al trasplante de células utilizando técnicas de ingeniería tisular, la regulación propuesta en febrero de 1997, hace referencia a la utilización

de tejidos humanos que no hayan sido sometidos a un extensivo proceso deberán tener una evaluación infectológica previa y otras pruebas para confirmar que no implican un riesgo de contaminación. Aquellos que preserven la integridad y función del mismo no requieren aprobación de FDA para su utilización en humanos. La FDA requerirá la aprobación previa de tejidos que sean fabricados con células humanas para su venta comercial o su combinación con drogas u otros productos biológicos.

Conclusión

La ingeniería tisular ofrece un futuro promisorio para el tratamiento de diversas deficiencias de órganos y tejidos, como así también desórdenes genéticos y metabólicos. Existen actualmente aplicaciones clínicas que han probado su utilidad.

La formación de piel, cartilago, córnea y recientemente la aplicación clínica a pacientes diabéticos, son sólo algunos de los resultados iniciales.

La continua investigación con su consecuente experimentación son los pilares fundamentales a desarrollar para consolidar esta nueva terapéutica.

Bibliografía

1. Atala A., Nyberg LM: Tissue Engineering. World Journal of Urology Vol 18-Nro 1- P. 67-71. February 2000.
2. Kim B-S., Baez CE., Atala A.: Biomaterials for Tissue Engineering. World Journal of Urology Vol 18-Nro 1- P. 71-80. February 2000.
3. Machluf M., Orsola A., Atala A.: Controlled Release of Therapeutic agents: Slow delivery and cell encapsulation. World Journal of Urology Vol 18-Nro 1- P. 80-84. February 2000.

Dr. G. Falke
Uriburu 1001
(1643) Beccar
Buenos Aires, Argentina