

Hidrogel:

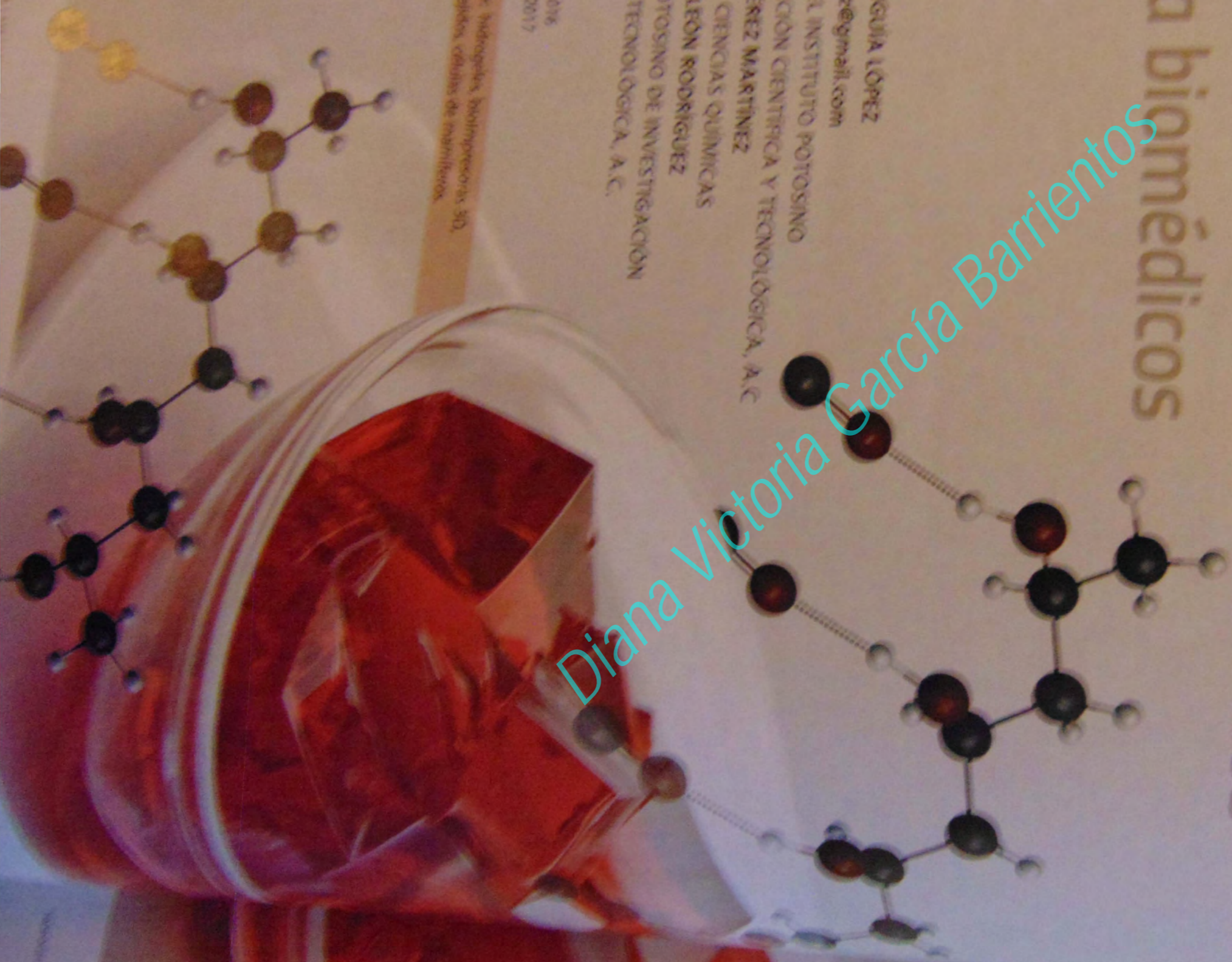
De productos cotidianos
a biomédicos

JOSÉ GIL MUNGUÍA LÓPEZ
jmunguialopez@gmail.com
EGRESADO DEL INSTITUTO POTOSINO
DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A.C
ANA SILVIA PÉREZ MARTÍNEZ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ANTONIO DE LEÓN RODRÍGUEZ
INSTITUTO POTOSINO DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A.C.

Recibido: 15/12/2016
Aceptado: 26/07/2017

Palabras clave: hidrogel, biomateriales, 3D,
ingeniería de tejidos, células de mamíferos.

Diana Victoria García Barrientos



¿Alguna vez te has preguntado si los productos de uso cotidiano pueden ser empleados en la investigación médica para encontrar soluciones a enfermedades como el cáncer o ayudar en la regeneración de órganos? Actualmente eso es una realidad; productos alimenticios como la gelatina, flanes, gomitas y para el cuidado personal como el gel para el cabello y el antibacteriano están elaborados con compuestos llamados biopolímeros, moléculas de carbohidratos o proteínas a los que una vez que se les agrega agua forman compuestos gelatinosos (figura 1). Este material es conocido como hidrogel.

Los hidrogeles son materiales porosos, flexibles y de gran estabilidad, que tienen la capacidad de absorber y almacenar grandes cantidades de agua por tiempos prolongados. Debido a ello han llamado la

atención de científicos para su uso en el campo de la biomedicina. Estas características se deben a su composición química, esto significa que dependiendo de la cantidad y el tipo de polímeros pueden retener por mayor o menor tiempo el agua.

Los componentes que forman los hidrogeles pueden ser de origen natural, sintéticos o una mezcla de ambos. Los compuestos de fibras naturales incluyen polímeros derivados de animales y plantas como la gelatina, colágeno, ácido hialurónico, alginato y quitosano, por ejemplo, mientras que los que contienen compuestos sintéticos incluyen fibras producidas en laboratorios mediante reacciones químicas, generando materiales más homogéneos y reproducibles, como el polietilenglicol, que emplea la industria manufacturera para la producción de plásticos, coadyuvantes, lubricantes, entre otros.

El alginato, un carbohidrato extraído de algas marinas y algunas bacterias, es empleado en

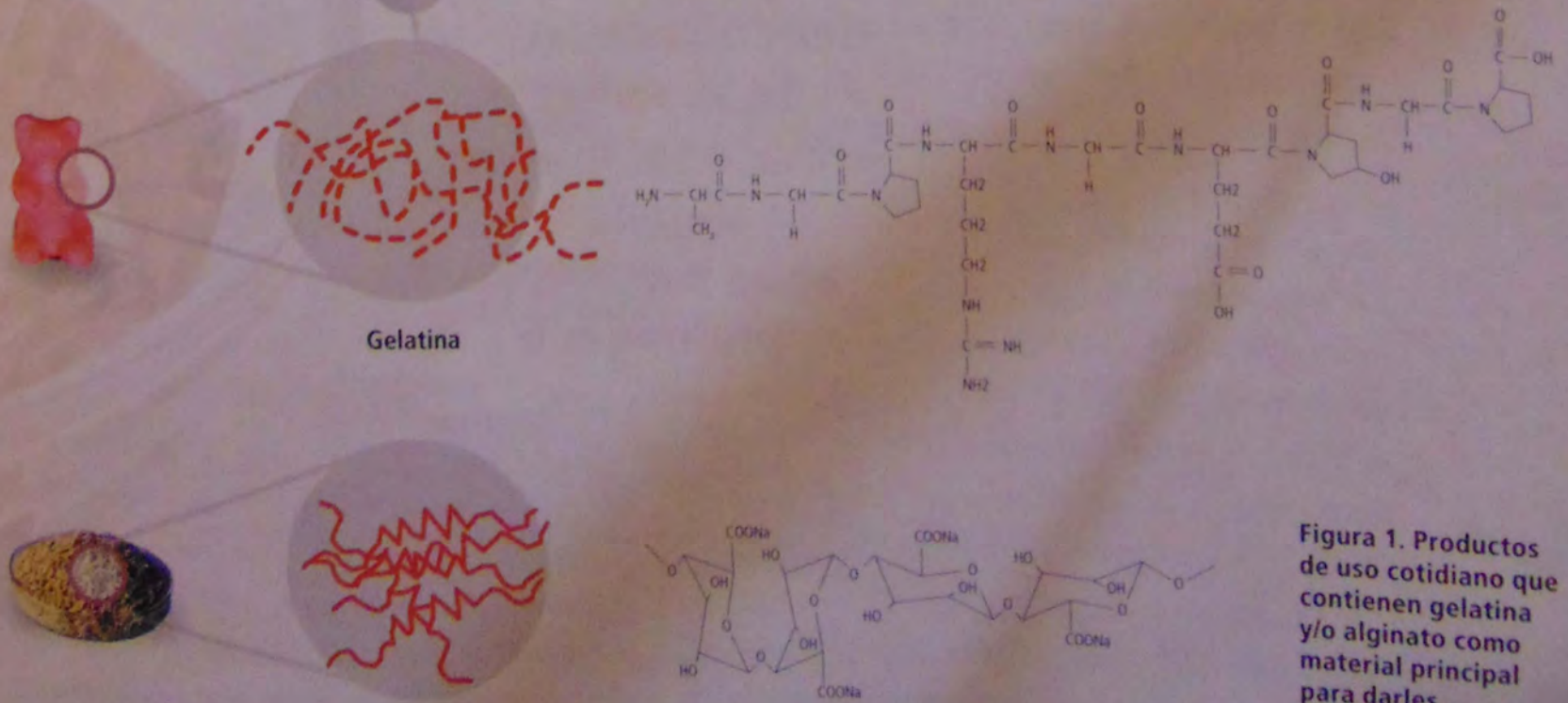


Figura 1. Productos de uso cotidiano que contienen gelatina y/o alginato como material principal para darles consistencia y

Hidrogeles compuestos de fibras naturales
polímeros derivados de animales y plantas



Gelatina
Se obtiene a partir del colágeno procedente del tejido conectivo de animales hervidos con agua.



Colágeno
Proteína que se encuentra en todos aquellos alimentos ricos en proteínas, como las carnes.



Ácido hialurónico
Se encuentra en nuestro organismo, siendo nuestra piel el punto de mayor concentración.



Alginato
Se encuentra ampliamente en las paredes celulares de las algas marinas pardas.



Quitosano
Proviene de las cáscaras de los crustáceos.

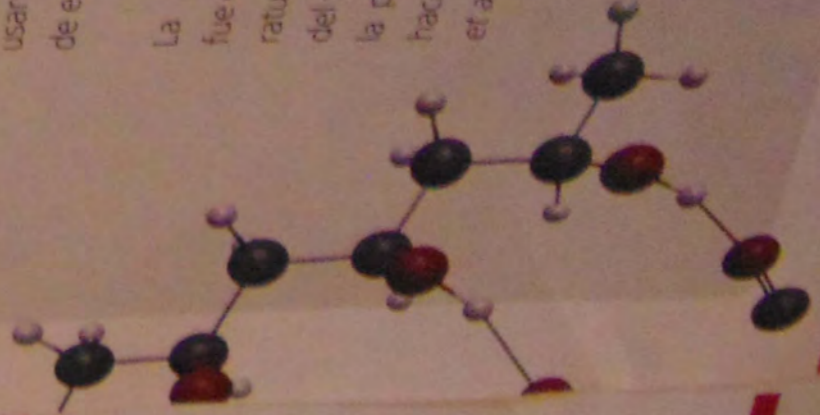
la industria alimentaria para dar consistencia y viscosidad a los alimentos; puede encontrarse en bebidas lácteas como el yogur, chocolate y ponche de huevo; además, se usa en helados y paletas para evitar que se cristalicen y conseguir una consistencia cremosa. La gelatina es un derivado del colágeno. Ambos polímeros (gelatina y alginato) son comúnmente empleados en la elaboración de hidrogeles para fines médicos debido a la compatibilidad que tienen con organismos vivos y a que pueden ser absorbidos por el hospedero para usarse como fuente de energía.

geles como hoy los conocemos (Buwalda et al., 2014), en los cuales se usan polímeros con alta afinidad con el agua, que puede ser retenida internamente en su estructura tridimensional, y debido a estas propiedades, se propuso usar los directamente en pacientes.

A raíz de esto, se han hecho diferentes modificaciones químicas en los polímeros que constituyen a los hidrogeles, con la finalidad de cambiar sus propiedades mecánicas, físicas y eléctricas para facilitar su uso en biomedicina. Con ello se han creado los hidrogeles "inteligentes" o estímulos-dependientes. Este tipo de material se clasifica por su tipo de polimerización, generado por un agente externo que provoca que la estructura interna se modifique creando un material más resistente y estable, más poroso, con mayor capacidad de almacenamiento de líquidos por mayor tiempo, etcétera, manteniendo la estructura 3D que se desea. Los agentes que ayudan a...

Los hidrogeles tienen la capacidad de absorber y almacenar grandes cantidades de agua por tiempo prolongado

La palabra hidrogel fue empleada en la literatura científica a finales del siglo XIX. No obstante, la publicación en la que se hace referencia a ella (Buwalda et al., 2014) describe un compuesto tipo gel sin las características que hoy en día se consideran para determinarlo como tal. Tiempo después, en la década de 1960, se describió por primera vez un compuesto que se asemeja más a los hidro-



hidrogeles son clasificados como: 1) estímulos físicos, en los cuales se incluyen la luz, temperatura, presión, sonido y campo eléctrico o magnético, 2) estímulos químicos, como pH, compuestos especiales o soluciones químicas diferentes al agua.

El uso de hidrogeles inteligentes en biomedicina para la regeneración de tejidos o liberación controlada de fármacos en sitios específicos presenta grandes ventajas. En el caso de liberación de fármacos, pueden ser inyectados en los pacientes, donde se activarán y liberarán la sustancia química en sitios específicos, debido a las condiciones ambientales como pH o un compuesto determinado que los active dentro del cuerpo. En el caso del uso de hidrogeles para la ingeniería de tejidos, estos solo funcionan temporalmente como soporte y al cabo de un tiempo, debido a su compatibilidad con organismos vivos, pueden ser metabolizados por el paciente, utilizando el material con el que se elaboró como nutriente o desechándolo por medio de heces y orina.

Ahora que conocemos un poco las características físicas y químicas de los hidrogeles, es importante adentrarnos un poco en el área biológica para entender por qué son materiales

tan interesantes para la comunidad médica-científica. Desde el punto de vista biológico, las células (unidades morfológicas y funcionales de un organismo vivo) están rodeadas por diferentes moléculas, como proteínas y carbohidratos, que forman una estructura-matriz tridimensional que les da soporte y estabilidad; ésta se conoce como matriz extracelular (MEC). De acuerdo con las condiciones ambientales y funciones de las células, la MEC puede cambiar la cantidad de moléculas/proteínas, haciendo una matriz rígida o suave.

Para entender un poco la rigidez o estabilidad que puede generar la MEC en las células, imaginemos una gelatina con frutas, por ejemplo fresas, que en este caso juegan el papel de las células. Si ponemos poca cantidad de grenetina (que es la responsable de la consistencia gelatinosa de nuestra golosina y, en este caso, sería la MEC), las fresas de nuestro postre se irían al fondo del recipiente debido al peso y poco soporte que la grenetina proporciona. Pero, si aumentamos la cantidad de grenetina, por ejemplo 10 veces más, las frutas quedarían suspendidas y distribuidas en todo nuestro postre. Este aumento en la concentración de grenetina genera un material más rígido y estable, que da mayor soporte a la fruta y la coloca en posiciones específicas. Lo mismo

Funcionamiento de la matriz celular (MEC)



Matriz suave

Estructura con poca consistencia que imposibilita el control y soporte de los elementos.



Matriz rígida

Estructura con mayor concentración que da soporte y coloca los elementos en posiciones específicas.

sucede con las células, en una MEC rica en proteínas, el ambiente que las rodea tiende a ser más rígido y evita que las células se muevan con mayor velocidad que en una donde la concentración de moléculas/proteínas es menor, y de esta manera puede formar tejidos y órganos.

Si tomamos en cuenta la importancia de la MEC en sistemas biológicos, podemos extrapolar esta idea al uso de hidrogeles, donde las propiedades de visco-elasticidad permiten crear matrices artificiales donde pueden colocarse células y generar modelos de órganos o tejidos, como ocurre de manera natural. Aunque los hidrogeles proporcionan un soporte especial para las células, simulando una MEC sintética, las células necesitan más aditivos para ejercer sus funciones vitales como reproducirse, crecer, comunicarse con otras y degradar o producir compuestos específicos. Debido a ello, y siguiendo la línea de los hidrogeles inteligentes, grupos de investigación

como el del doctor David Mooney de la Universidad de Harvard, quien está interesado en estudiar cómo las células de mamíferos reciben la información de los materiales de su ambiente externo, han trabajado durante años en el desarrollo de nuevos hidrogeles modificados químicamente con unos pequeños adaptadores denominados secuencias de adhesión, que son indispensables para que la célula se adhiera y pueda realizar sus funciones como si estuviera en un organismo vivo.

Estos pequeños adaptadores son reconocidos por las células y se anclan a ellos, adquiriendo la morfología celular característica que les permita realizar las funciones para las cuales fueron diseñadas. Gracias a ellos es posible crear tejidos completos como músculo, hueso y cartilago, entre otros, que posteriormente pueden emplearse en trasplantes de órganos.

Sin embargo, los tejidos celulares y órganos presentan una complejidad geométrica

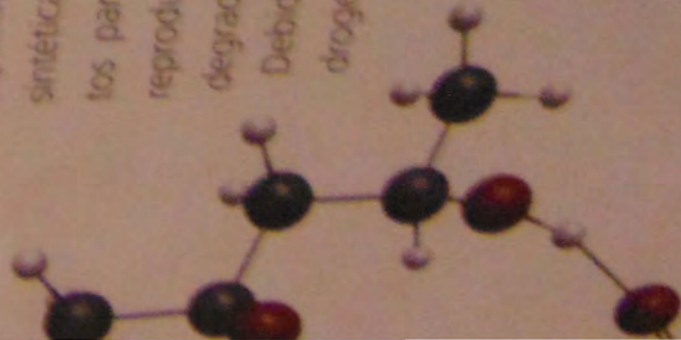


Figura 2. Imagen de moléculas tridimensionales usadas hidrogeles como fuente

Realizó sus estudios de doctorado en la División de Biología Molecular del Instituto Prototipo de Investigación Científica y Tecnológica, A.C. Actualmente trabaja en una consultoría en el estado de Colima, en donde desarrolla el proyecto "Uso de hidrogeles como modelos in vitro tridimensionales para su uso en investigación de Cáncer".

presionante que ha forzado a los investigadores a buscar nuevas tecnologías para mimetizar su arquitectura micrométrica, a fin de crear estructuras tridimensionales reproducibles y fiables para fines biomédicos. No fue sino hasta la década de 1980 cuando Charles Chuck Hull inventó la primera impresora 3D basada en estereolitografía (Schubert et al., 2014). Este tipo de tecnología utiliza una solución sensible a la luz, que al ser curada con rayos ultravioleta puede crear una capa por capa— estructuras 3D, utilizando imágenes digitalizadas como molde. Posteriormente, diversas metodologías fueron desarrolladas para crear estructuras 3D, incluyendo la bioimpresión por extrusión (figura 2), técnica que presenta grandes ventajas debido a que las tintas de impresión que se emplean son hidrogeles, y con ello pueden crearse estructuras geométricamente complejas, fiables, estables y reproducibles que contengan altas concentraciones de células vivas, para así formar modelos *in vitro* de tejidos vascularizados e incluso órganos completos.

Las modificaciones en técnicas y/o metodologías de bioimpresión, así como la mejora de los hidrogeles, han ido en crecimiento exponencial. Recientemente se ha desarrollado un nuevo tipo de hidrogel inteligente (Munguía-López et al., 2014), el cual se basa en la incorporación de nanomateriales (materiales sintéticos de escala nanométrica) como nanopartículas o nanotubos de carbono con la finalidad de mejorar las propiedades físicas, mecánicas, eléctricas y ópticas de los hidrogeles (Figura 3).



Figura 3. Construcción de modelos 3D de hidrogeles con nanomateriales.

Si es verdad que muchos de los modelos aún están en etapa de prueba, también lo es que se han desarrollado grandes avances en los últimos años, lo que ha abierto un nuevo campo de estudio para crear órganos completos y funcionales que puedan ser empleados en trasplantes para seres humanos.

Bibliografía:

Buwalda, S. J., Boere, K. W., Dijkstra, P. J., Feijen, J., Vermonden, T. and Hennink, W. E. 2014. Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials. *J Control Release*, 190, pp.254-73.

Munguía López, J., Jiang, T., Muñoz-Sandoval, E., De León Rodríguez, A. and Joseph Matthew Kinsella. 2016. Carbon Nanotube-Alginate-Gelatin Hydrogel Composites as Bioprinting Inks. *Tissue Eng Part A*, 22, S-145

Schubert, C., Van Langeveld, M. C. and Donoso, L. A. 2014. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol*, 98, pp.159-61.