Dr. F. Xavier Gil
Vicerrector de Recerca i Innovació
Universitat Politècnica de Catalunya
Barcelona

En números sucesivos, iremos ampliando, algunas líneas de investigación aquí mencionadas

Actividad científica y tecnológica del grupo de investigación en biomecanica, biomateriales e ingeniería de tejidos de la Universidad Politécnica de Cataluña en Odontología (introducción)

El objetivo principal del grupo de investigación es el desarrollo de biomateriales para la regeneración y/o reparación funcional de tejidos y órganos. Dicho objetivo requiere del diseño de materiales capaces de modular la respuesta biológica del tejido receptor, dando lugar en algunos casos a la regeneración y la neoformación de tejidos degradados y, en otros, a una perfecta integración del biomaterial y la recuperación funcional perdida. Como ejemplo del primer caso tendríamos el diseño de materiales para regeneración ósea, capaces de reabsorberse progresivamente, dando lugar a la formación de nuevo tejido óseo; del segundo, están los implantes dentales que sustituyen la raíz del diente y permiten fijar una prótesis, recuperando la funcionalidad perdida.

El planteamiento de este objetivo es intrínsecamente interdisciplinar, ya que exige por un lado un conocimiento y caracterización muy concienzuda de los diferentes materiales a nivel físico-químico y mecánico y, por el otro, el estudio de las interacciones de los materiales con las entidades biológicas que constituirán sus condiciones de contorno en servicio, a diferentes niveles: proteínas, células y tejidos. En este sentido, son especialmente relevantes las técnicas de caracterización superficial de los materiales y el estudio del efecto de dichas propiedades en la respuesta biológica. Este planteamiento supone una aproximación multidisciplinar al problema, haciendo indispensable la creación de un puente entre ambos ámbitos de conocimiento, el de la ciencia de los materiales y el de la biomedicina.

Por otro lado, la investigación llevada a cabo por el Grupo de Biomecánica, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos (BIBITE) de la Universidad Politécnica de Cataluña (UPC) pretende abastar no únicamente aspectos de ciencia básica sobre caracterización de las interacciones entre los materiales desarrollados y las entidades biológicas, sino también aspectos más tecnológicos, susceptibles de ser transferidos a empresas del sector biomédico. El Grupo forma parte del CREB (Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica), a través del cual presta servicios externos a empresas, hospitales, médicos y dentistas privados.

El grupo consta de 25 investigadores y sus formaciones son diversas: cirujanos, médicos, biólogos celulares y moleculares, ingenieros, físicos, químicos, lo que asegura la interdisciplinariedad de la investigación. La producción científica en los últimos cinco años supera las 150 publicaciones en revistas científicas indexadas fruto de los más de 15 proyectos europeos y 20 proyectos nacionales ejecutados así como diferentes contratos con hospitales y empresas. El grupo de investigación fomenta las colaboraciones con otros grupos y profesionales del sector biomédico y por ejemplo en el sector odontológico se ha participado en estos últimos años en la codirección de más de 20 tesis doctorales juntamente con diferentes Facultades de Odontología de diferentes universidades españolas.

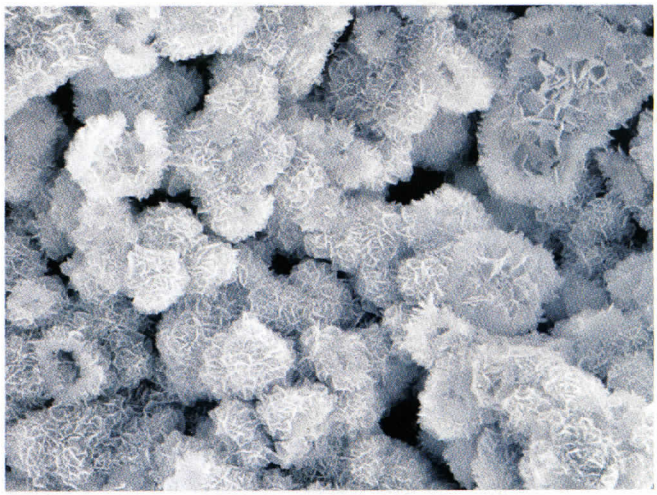
A continuación, se comentan algunas de las líneas de investigación odontológicas que se desarrollan.

1. Materiales de regeneración ósea basados en fosfatos de calcio

Esta línea de investigación, centra su investigación en el diseño y desarrollo de materiales para ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, centrándose principalmente en la regeneración ósea.

El objetivo principal de los investigadores es el diseño de materiales que estimulen las propiedades biológicas de los mismos, capaces de inducir y facilitar ciertos procesos biológicos que favorezcan la regeneración del tejido óseo dañado. La estrategia de la línea es la de diseñar materiales que puedan ser utilizados como análogos de la matriz extracelular ósea, tales como los fosfatos de calcio, presentes en el hueso como componente mineral.

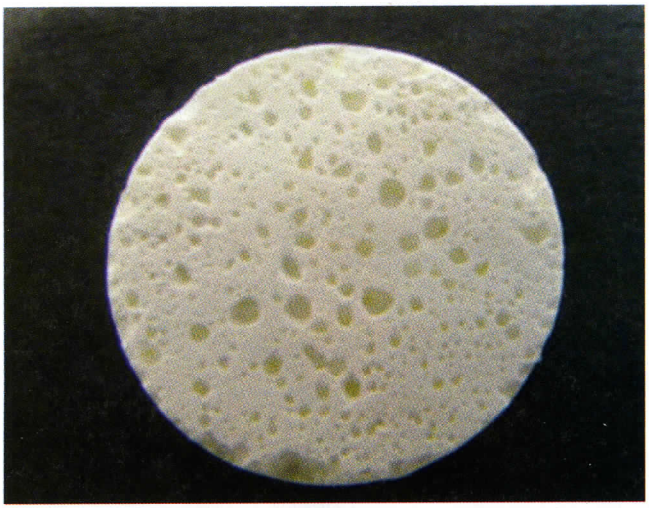
Uno de estos materiales son los cementos óseos basados en fosfatos de calcio, los cuales se parten de un componente sólido que en contacto con el agua fragua formando una pasta sólida de apatita deficiente en calcio, muy parecida al contenido mineral del hueso. Esta pasta fragua en aquellos defectos óseos que deban ser rellenados o zonas que se quiere producir hueso neoformado. Son materiales inyectables y que puede graduar la porosidad para que la sangre pueda penetrar. Este cemento óseo se convierte gradualmente en hueso de las mismas características que el hueso sano.



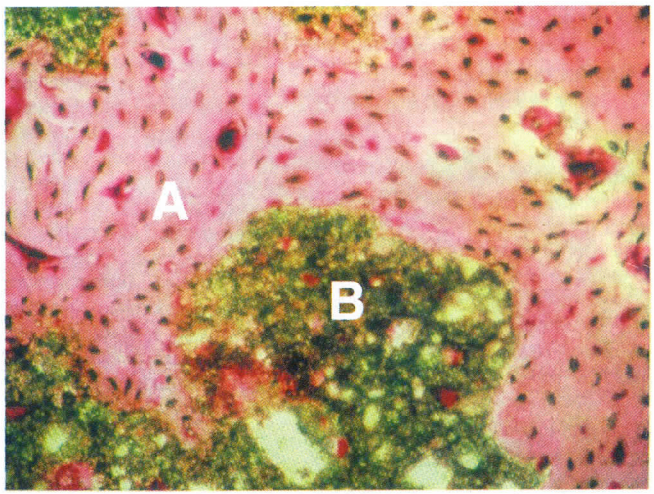
Cemento óseo basado en fosfato de calcio hidrolizado. Las agujas corresponden al producto de la hidrólisis que es hidroxiapatita

Las principales ventajas de estos materiales como regeneradores óseos son:

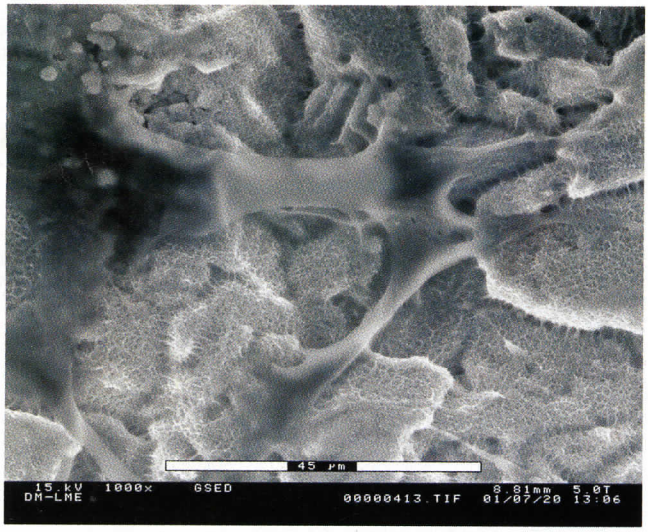
- Moldeabilidad y capacidad para ser inyectado in situ.
- Capacidad de fraguado in situ.



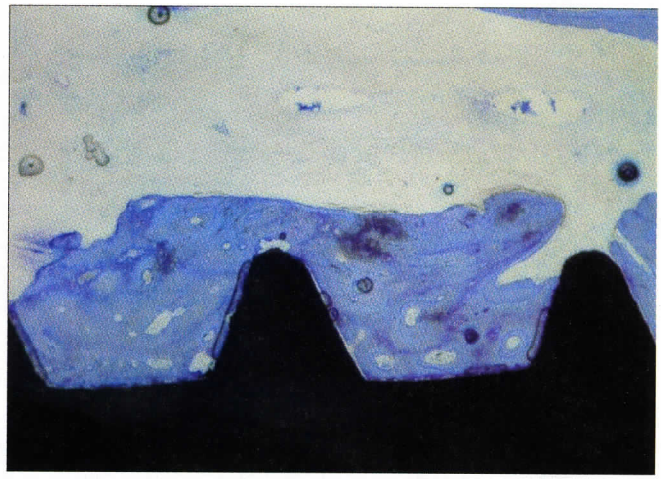
Superficie de disco de espuma de hidroxiapatita deficiente en calcio



A = hueso neoformado; B = cemento óseo



Osteoblasto en la superficie bioactiva de un implante dental



Formación ósea a partir del implante dental bioactivo. Osteoinducción

- No son exotérmicos.
- Producen una hidroxiapatita similar a la propia del hueso.
- Permiten la incorporación de moléculas bioactivas y de fármacos.

Esta línea de investigación se subdivide en otras cuatro más concretas.

1. Cementos de fosfatos de calcio funcionalizados con proteínas de la matriz extracelular.
2. Espumas macroporosas de fosfato de calcio.
3. Fosfatos de calcio dopados con elementos que promuevan la bioactividad.
4. Incorporación de fármacos y moléculas bioactivas en los cementos de fosfatos de calcio.

En todos estos materiales se optimizan sus propiedades físico-químicas, con el objetivo de poder observar su interacción con proteínas y células.

2. Implantes dentales con superficie bioactiva

El objetivo de esta línea de investigación ha sido el diseño y fabricación de implantes dentales con una superficie osteoinductora, es decir, capaz de generar hueso a partir de ella.

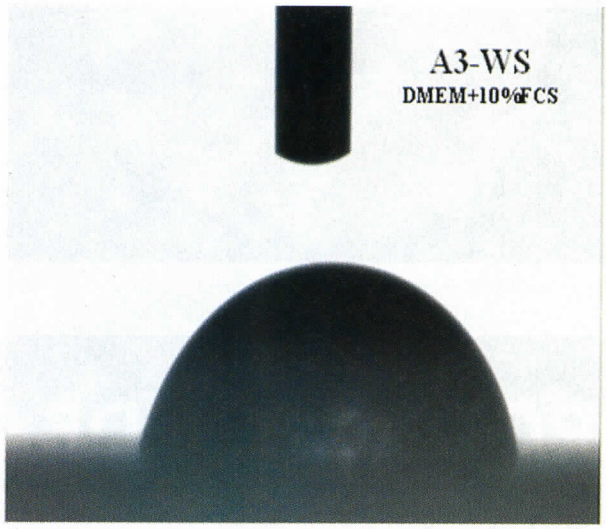
La capacidad osteointegradora del titanio es conocida pero la topografía de la superficie y sus propiedades es crítica para favorecer la adhesión, proliferación y diferenciación osteoblástica que será las precursoras de la formación del tejido óseo.

Una de las características es la rugosidad superficial, donde se estudiaron las diferentes tecnologías para producir esta rugosidad y cual tiene mejor respuesta biológica. Esta resultó ser el Shot Blasting o granallado, consistente en la proyección de partículas abrasivas a una determinada presión, distancia, tamaño y naturaleza de partícula, entre otros parámetros para conseguir la superficie más adecuada.

Asimismo, mediante reacciones termo-químicas se puede conseguir una superficie con apatita, no como un recubrimiento obtenido por proyección plasma con los problemas de falta de cristalinidad y espacios entre el titanio y la capa. En este caso se trata de la creación de enlaces químicos entre el implante dental de titanio y la capa inorgánica de apatita que favorecerá la creación de hueso. Es decir, se consigue mediante una rugosidad optimizada el buen comportamiento óseo y por tanto su fijación a largo plazo. La capa de apatita, que respeta la rugosidad optimizada, favorece el crecimiento a corto plazo y por tanto puede ser un diseño candidato a implantes de carga temprana o inmediata.

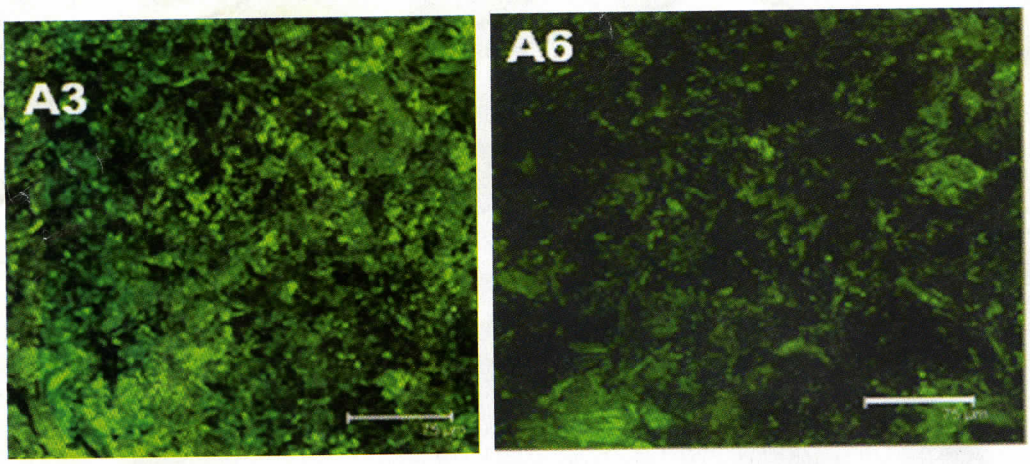
Los estudios realizados in vivo con cerdos han mostrado un nivel de crecimiento óseo de aproximadamente un 65%-70% alrededor del implante dental después de una semana de implantación.

3. Implantes dentales con superficie con adhesión proteica selectiva



Ángulo de contacto para la determinación de la capacidad hidrofílica de una superficie de implante dental

En el apartado anterior se ha determinado cómo la rugosidad y la naturaleza de la capa superficial produce una mejora muy importante en el comportamiento biológico e histológico del implante dental. En esta línea de trabajo se estudia cómo podemos modificar la superficie del implante dental a nivel nano y micrométrico para



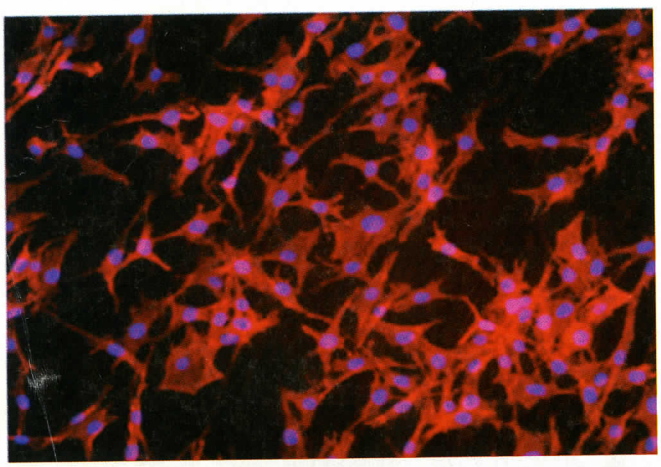
Detección mediante microscopia de fluorescencia de fibronectina para diferentes superficies rugosas en implantes dentales

mejorar la mojabilidad (capacidad hidrofílica o hidrofóbica), energía de superficie..., y las características superficiales para hacer que se adsorban las proteínas que favorezcan la conexión con las citoquinas u otros agentes mediadores para la migración de las células osteoblásticas y que inhiban la adsorción de proteínas a la superficie del implante dental que favorezcan la migración de células fibroblásticas.

Se han estudiado los factores que favorecen el nivel de hidrofilia adecuada para la adsorción de las proteínas que nos interesan así como la energía superficial y potencial zeta adecuadas. Se disponen de equipos para la determinación cuali y cuantitativas de las proteínas adsorbidas, como son la balanza de cuarzo y el TOFF-SIMS que nos permiten detectar a diferentes niveles las proteínas adsorbidas.

4. Implantes dentales biofuncionalizados

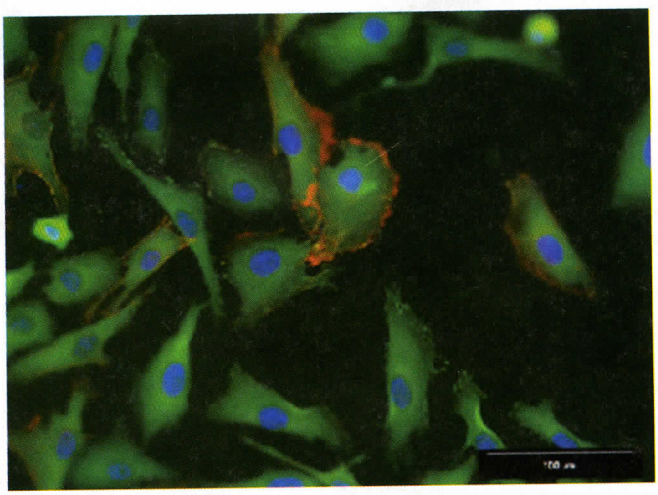
Mediante la biofuncionalización de superficies, el grupo de investigación desarrolla superficies de titanio funcionalizadas con péptidos para la mejora de la reparación y regeneración ósea. Idealmente, una biomolécula sobre una superficie metálica, como las de los implantes dentales, debe poseer una buena adherencia a la superficie del implante, debe promover la bioactividad y debe prevenir la adhesión biomolecular no específica.



Células óseas (osteoblastos) en desarrollo sobre una superficie de titanio funcionalizada

En el caso concreto del titanio como superficie de uso en implantes y prótesis, se investiga el recubrimiento con secuencias peptídicas que promuevan la adhesión de los osteoblastos, o bien realizar recubrimientos de péptidos o biopolímeros que presenten secuencias de nucleación de la fase mineral del hueso (hidroxiapatita) para acelerar el proceso de osteointegración.

5. Nuevas aleaciones biomiméticas biocompatibles libres de níquel para su uso en implantología, prótesis y ortodoncia



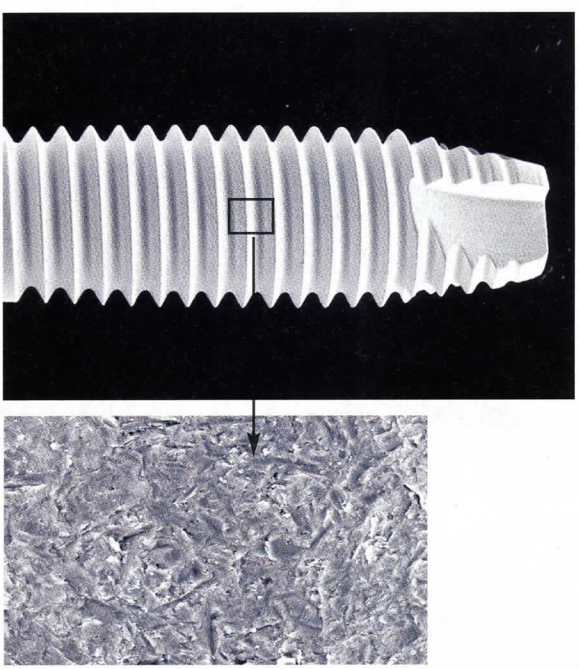
Adhesión celular de osteoblastos sobre la superficie de una aleación Ti-Nb-Hf-Zr

El objetivo de esta línea es desarrollar nuevas aleaciones de Ti libres de Ni con memoria de forma y/o bajo módulo elástico para su aplicación en implantes biomédicos, prótesis y alambres de ortodoncia. Idealmente, el módulo elástico de un biomaterial para ser utilizado en implantes de transferencia de carga debe ser similar al del hueso cortical humano, es decir, de alrededor de 25 GPa. La elevada rigidez de las aleaciones comerciales utilizadas actualmente causa el aflojamiento del implante, debido a la pérdida de masa ósea provocada por el apantallamiento de cargas o bien amortiguación mayor de la carga en los procesos de masticación y terapias más rápidas en los procesos de ortodoncia.

Para obtener dichas aleaciones, se explora el espacio de fase formado por la adición de aleantes betágenos al titanio, como Nb, Ta, Zr y Hf, mediante el empleo de métodos teóricos semiempíricos para la optimización de la búsqueda en dicho espacio de fase.

Además se caracteriza la biocompatibilidad de las aleaciones en términos del comportamiento electroquímico en medio fisiológico, así como en el estudio experimental in vitro de la respuesta celular osteoblástica a dichos materiales. Se investiga también en la funcionalización de las superficies mediante biopolímeros tipo proteína. Se están analizando los coeficientes de fricción de alambres de Ortodoncia respecto al bracket, soldabilidad, elasticidad y otras propiedades mecánicas de importancia para la aplicación ortodóncica.

6. Zirconia. Ventajas y desventajas como material para odontología

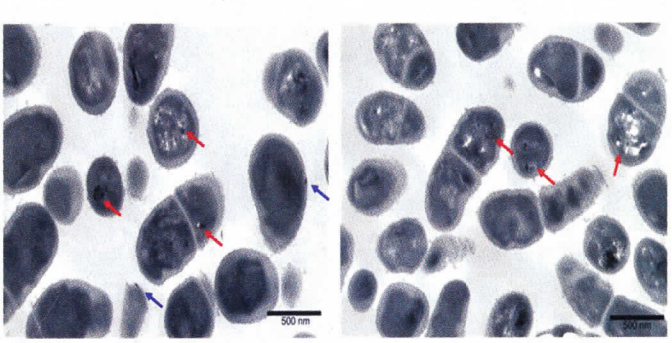


Implante dental de zirconia

El objetivo de esta línea es el estudio de las propiedades de la zirconia en su aplicación en odontología, tanto para implantes dentales de un solo bloque y en materiales de prótesis.

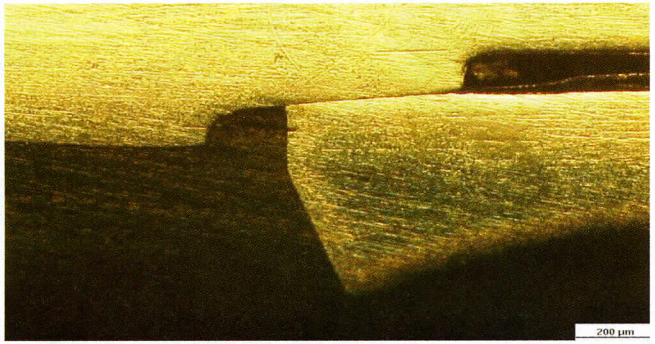
Se han estudiado los problemas de envejecimiento de las piezas de zirconia, así como sus propiedades mecánicas respecto a las piezas metálicas, en general de titanio. Asimismo, se estudian las características estéticas de este tipo de material. Se han demostrado los mecanismos del aumento de tenacidad de estas cerámicas respecto a las otras, como la alúmina, porcelanas, etc.

7. Bacterias. Nuevas estrategias en materiales dentales para evitar sus patologías



Bacterias con residuos de titanio en su interior

Se han estudiado la acción bacteriana (mediante cultivos de cepas bacterianas, más usuales en boca) sobre implantes dentales de titanio. Se han observado daños en las superficies de titanio que provocan pérdida de propiedades mecánicas y pueden causar fallos



Ajustes de un implante dental en tensión de flexión sin espacio para infiltración bacteriana.

prematuros en estructuras metálicas, así como reabsorciones óseas.

Estrategias de pequeños recubrimientos de materiales biocompatibles y biocidas que eviten la colonización bacteriana, así como la mejora en los diseños y ajustes mediante optimización de la micromecanización para evitar que los espacios sean menores que el tamaño de las bacterias.

8. Transferencia de tecnología e innovación en odontología

La transferencia de tecnología es una de las piedras angulares del Grupo de Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos. Es por esta razón que el BIBITE goza de una línea de investigación dirigida específicamente a empresas, hospitales y profesionales principalmente del sector biomédico, a nivel nacional e internacional.

El carácter de los proyectos se engloba dentro de diferentes ámbitos, entre ellos: asesoría científico-técnica para el desarrollo de nuevos productos o procesos, coordinación de las tareas de transferencia de tecnología, formación y control de calidad en el campo de los biomateriales.

Entre nuestros servicios destacan la caracterización superficial y mecánica de materiales, la caracterización de materiales porosos, la caracterización estructural y la biológica.

Las líneas básicas de investigación son:

- Aleaciones de titanio y aleaciones con memoria de forma para aplicaciones ortopédicas, maxilofaciales y dentales.
- Análisis forense de fracasos de implantes.
- Cementos óseos acrílicos y cementos óseos basados en fosfatos de calcio.
- Comportamiento a largo plazo de biomateriales y componentes protésicos (fatiga, desgaste, corrosión y degradación).
- Diseño de materiales porosos para ingeniería de tejidos.
- Diseño de nuevos materiales compuestos bioactivos para la reparación y sustitución ósea.
- Funcionalidad de superficies.
- Tratamientos superficiales de aleaciones de titanio y acero inoxidable.
- Cultivos celulares microbiológicos.
- Coordinación de estudios in vivo y los estudios histológicos.