



Una herramienta que podría cambiar drásticamente nuestra práctica

| 01 AGO 19

La bioimpresión 3D: principios, fantasías y perspectivas

La bioimpresión tridimensional es el uso de técnicas de impresión 3D para la ingeniería de tejidos, rama de la medicina regenerativa. El objetivo de esta disciplina es utilizar las propias células del paciente para crear un injerto autólogo

Autor: N Sigaux , L Pourchet y colaboradores *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, Vol 120, Abril 2019, p 128-132

Página 1

Introducción

La importancia de las técnicas de impresión tridimensional ha aumentado en el campo médico. Varias aplicaciones se utilizan actualmente de forma rutinaria en la cirugía facial, incluidos los modelos anatómicos impresos que se utilizan para la enseñanza y la planificación de la cirugía y la impresión industrial de objetos metálicos para permitir la creación de prototipos de placas y guías quirúrgicas personalizadas.

La bioimpresión tridimensional es la combinación de la impresión 3D y la ingeniería de tejidos. El interés terapéutico potencial en este tipo de impresión 3D podría cambiar la cara de la cirugía reconstructiva, aumentando la precisión y eliminando la necesidad de una zona donante o tratamientos inmunosupresores.

Métodos

Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica detallada en la base de datos PubMed / MEDLINE de todas las publicaciones en idioma inglés hasta mayo de 2018. Los términos de búsqueda utilizados fueron "bioprinting Y cirugía facial", "bioprinting Y cirugía reconstructiva", "bioprinting Y la medicina regenerativa".

Se revisaron los resúmenes y se incluyeron publicaciones pertinentes. Se seleccionaron referencias complementarias entre las bibliografías de los artículos incluidos. Esta revisión se basó en un total de 40 publicaciones.

Discusión

> *Principios de la ingeniería de tejidos*

La ingeniería de tejidos es una rama de la medicina regenerativa. El objetivo de esta disciplina es utilizar las propias células del paciente para crear un injerto autólogo.

Los tres pilares de la ingeniería de tejidos son las células, los andamios y las señales (factores de crecimiento). El éxito del cultivo de tejidos in vitro se juzga por la auto-síntesis de la matriz y la multiplicación de las células.

Ha habido un gran avance en las técnicas de ingeniería de tejidos en el campo de los sustitutos de la piel. Hoy en día, los sustitutos de la piel se obtienen in vitro del cultivo de queratinocitos, que se obtiene de una pequeña biopsia de piel. Después de 4 a 6 semanas de cultivo, las láminas epidérmicas autólogas pueden ser injertadas. Esto ha cambiado el manejo de las quemaduras prolongadas graves.

Desafortunadamente, este tipo de sustituto in vitro no está disponible para otros tejidos. Por ejemplo, en el campo de la reconstrucción ósea, los injertos autólogos de espesor completo (hueso cortical o esponjoso) se extraen directamente del paciente.

Los xenoinjertos y los biomateriales sintéticos podrían ser adecuados para defectos óseos pequeños. Sin embargo, los injertos autólogos aún se consideran el estándar de oro para defectos medianos o grandes, responsables de la morbilidad de la zona donante.

> *Concepto de bioimpresión 3D*

La bioimpresión tridimensional es el uso de técnicas de impresión 3D para la ingeniería de tejidos. Murphy y Atala describieron la bioimpresión 3D como “posicionamiento preciso capa por capa de materiales biológicos, bioquímicos y células vivas, con control espacial de la colocación de componentes funcionales (matriz extracelular, células y microvasos preorganizados) para fabricar estructuras 3D”.

Las impresoras 3D clásicas están adaptadas para recibir tintas celulares. Las células son células diferenciadas o células madre. Se integran en un biomaterial fluido (polímeros sintéticos o naturales) para formar lo que se llama una bio-tinta.

Una vez impreso -el proceso de impresión es similar a la impresión 3D clásica-, el objeto final se mantiene bajo condiciones específicas dentro de una incubadora y pasará por una etapa de maduración que consiste en la adición regular de factores de crecimiento y el suministro diario de medio de cultivo. Algunos autores describieron el tiempo como una cuarta dimensión, lo que lleva al término de bioimpresión 4D.

El éxito del proceso se juzga por la supervivencia de las células y su capacidad para sintetizar su matriz extracelular. El mayor control de la microarquitectura es el principal

interés de la bioimpresión en comparación con la ingeniería de tejidos clásica.

En las muestras bioimpresas, las células y las partículas se diseminan con una distribución uniforme, mientras que la disposición clásica conduce a la acumulación de células y partículas en la parte inferior de la muestra debido a la gravedad.

> *Lo último*

Varios laboratorios han estado trabajando en el desarrollo de la bioimpresión 3D. Se probaron todos los tipos de células (células diferenciadas y células madre). Se probó un número muy alto de tintas biológicas, generalmente mezclando biomateriales reabsorbibles y no reabsorbibles.

Se pueden agregar señales intercelulares, como factores de crecimiento específicos (proteína morfogenética ósea o factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo) durante la preparación de la tinta biológica.

Los resultados *in vitro* más prometedores conciernen a la impresión de tejidos cutáneos. La piel impresa de espesor completo se obtiene después de 21 días de maduración utilizando fibroblastos y queratinocitos, mientras que utilizando la ingeniería de tejidos tradicional fueron necesarios 45 días.

Los primeros estudios en animales ya se han lanzado para varios tipos de aplicaciones. Owens et al. bioimprimieron un injerto de nervio sintético compuesto por tubos de células de Schwann y células madre de médula ósea posteriormente implantadas en ratas para la reparación del nervio ciático. Las pruebas electrofisiológicas motoras y sensibles, así como los hallazgos histológicos mostraron resultados similares a los injertos autólogos.

Hasta la fecha, teniendo en cuenta las limitaciones técnicas para la impresión de construcciones a gran escala, no se han realizado estudios en humanos.

> *Límites*

Los autores comentan que una de las principales limitaciones de la bioimpresión es la falta de consenso debido a la gran cantidad de parámetros involucrados. Hay tantas opciones en composición de tinta biológica (células y biomateriales), condiciones de impresión (tipo de impresora, temperatura, tasa de oxígeno, velocidad de deposición) y procedimiento de maduración (señales y biorreactores) que definir un estándar de oro para cada tejido es una tarea muy ardua.

La vascularización de los tejidos impresos es otro desafío. El resultado global de los implantes de tejidos diseñados depende del éxito de la formación, la maduración y el

diseño de microvasos. Sin embargo, la integración de una red vascular completa (desde grandes vasos hasta capilares) en los tejidos impresos es aún imposible con las técnicas actuales.

> *Perspectivas*

Según los autores, una vez superado el límite de la vascularización, la impresión de órganos y tejidos compuestos de cualquier tamaño podría ser posible, abriendo las puertas para una medicina personalizada.

Dos aplicaciones principales son los objetivos: modelos celulares y de tejidos in vitro y construcciones de ingeniería de tejidos para la implantación in vivo. Los modelos de tejidos patológicos también podrían imprimirse para probar la eficacia de fármacos específicos.

Imprimir grandes modelos funcionales sería de gran ayuda para la enseñanza de la cirugía. Como la simulación en modelos sintéticos se está integrando en la educación médica y quirúrgica, la capacitación en modelos funcionales vivos permitiría trabajar en condiciones muy cercanas a la realidad.

Sobre todo, la cirugía reconstructiva estaría altamente optimizada con tejidos compuestos impresos. En lugar de recolectar un colgajo grande, solo sería necesaria una pequeña biopsia de cada tipo de células, con una gran mejoría en la morbilidad de la zona donante.

Después de mezclar las células y los biomateriales de los pacientes, se imprimirá el colgajo libre autólogo, que incluye una red vascular conectada al pedículo vascular principal que se coloca bajo demanda.

De esta manera, podríamos imaginar un manejo de 2 pasos para los pacientes que esperan un procedimiento de reconstrucción. En una primera cita de 1 día, el paciente tendría múltiples biopsias bajo anestesia local y tendría una imagen de referencia.

El colgajo libre hecho a medida podría imprimirse y colocarse en un biorreactor. Unas semanas más tarde, una vez que el colgajo es funcional, se podría realizar la cirugía para implantar el colgajo libre.

De la misma manera, los órganos autólogos podrían imprimirse, sin necesidad de esperar a un donante y sin indicación de medicación inmunosupresora. También pondría fin al comercio ilegal de órganos humanos.

En la situación específica del trasplante de cara, esto sería de gran beneficio para resolver el problema de identidad al crear un injerto similar al de la cara original.

Los autores afirman que una vez que se resuelva la actual limitación técnica de la vascularización para hacer posible la "impresión de órganos" para uso médico, pueden aparecer problemas regulatorios y socio-éticos. Estos desafíos legales y socio-éticos deben anticiparse para obtener lo mejor de la bioimpresión.

Conclusiones

- Tanto la evolución tecnológica como la social apuntan a la medicina regenerativa y los tratamientos personalizados.
- Las técnicas actuales de cirugía plástica facial y reconstructiva aún son mejorables en términos de resultados morfológicos y morbilidad en la zona donante.
- Cuando se superen las limitaciones actuales, la bioimpresión 3D puede ser clave para estos problemas.
- Teniendo en cuenta las posibles aplicaciones futuras de la bioimpresión en el campo de la cirugía reconstructiva, para los autores se debe tener en cuenta esta herramienta, que podría cambiar drásticamente nuestra práctica.

