



Hidrogeles inteligentes que entregan oxígeno para la regeneración del tejido cartilaginoso: Una revisión

Smart oxygen-delivery hydrogels for cartilage tissue regeneration: A review

Hidrogéis distribuidores de oxigênio inteligentes para regeneração do tecido da cartilagem: Uma revisão

Caterine Yesenia Carrasco-Montesdeoca ^I

caterine.carrasco@esPOCH.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-5704-5563>

Paola Belén Salazar-Montero ^{II}

psalazar@institutos.gob.ec

<https://orcid.org/0000-0002-9509-6521>

Correspondencia: caterine.carrasco@esPOCH.edu.ec

Ciencias técnicas y aplicadas
Artículo de investigación

***Recibido:** 22 de mayo de 2021 ***Aceptado:** 20 de junio de 2021 * **Publicado:** 05 de julio de 2021

- I. Master en Ciencia e Ingeniería de Materiales, Biofísica, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
- II. Master en Prevención de Riesgos Laborales, Médico General, Docente del Instituto Tecnológico Superior Riobamba, Riobamba, Ecuador.

Resumen

El cartílago es uno de los tejidos del cuerpo que no se repara por sí solo, los problemas asociados con el cartílago son muy comunes en todo el mundo y se consideran la principal causa de dolor y discapacidad, la falta de oxígeno en el tejido es una de las principales causas que hace que las células proliferen lentamente o a su vez no proliferen, dando como resultado una regeneración casi nula. Este problema despierta el interés de estudiar nuevos materiales con propiedades similares a la matriz extracelular nativa, capaces de entregar suministros de oxígeno, que permitan el crecimiento celular en ambientes hipóxicos para reparar el tejido cartilaginoso. De esta manera, el presente trabajo tiene la finalidad de investigar a través de la metodología de revisión bibliográfica los hidrogeles sus propiedades químicas y físicas óptimas que permitan responder a estímulos externos para liberar varios agentes bioactivos para promover una respuesta tisular deseable. En esta revisión bibliográfica también se explora diferentes tipos y características de hidrogeles y, específicamente, la gelatina metacrilato por ser un tipo de hidrogel modificado que permite encapsular nanopartículas liberadoras de oxígeno, en presencia de medio acuoso y mediante la porosidad e hinchamiento controladas, permite el intercambio de sustancias entre el medio interno con el medio externo de la matriz. Además, en esta revisión bibliográfica también se discuten los métodos de síntesis de biomateriales liberadores de oxígeno y su mecanismo de liberación.

Palabras claves: Biomateriales inteligentes; regeneración del tejido cartilaginoso; gelatina metacrilato (GelMA); nanopartículas liberadoras de oxígeno.

Abstract

Cartilage is one of the tissues of the body that does not repair itself, the issues associated with cartilage are very common throughout the world and also are considered the main cause of pain and disability, the lack of oxygen in the tissue is a one of the main causes that makes cells proliferate slowly or in turn not proliferate resulting in almost zero regeneration. This problem arouses the interest of studying new materials with properties similar to the native extracellular matrix being able to delivering oxygen supplies, which allow cells growth in hypoxic environments to repair cartilage tissue. In this way, the present research has as a purpose of investigating through the literature review methodology hydrogels their optimal chemical and physical properties that allow them to respond to external stimulus to release various bioactive agents to further promote a desirable tissue response. This

bibliographic review also explores different types and characteristics of hydrogels and specifically methacryloyl gelatin as it is a type of modified hydrogel that allows encapsulation of oxygen-releasing nanoparticles, in the presence of an aqueous medium and by means of controlled porosity and swelling, exchange of substances between the internal environment with the external environment of the matrix. In addition, this bibliographic review the synthesis methods of oxygen-releasing biomaterials and their release mechanism were discussed.

Keywords: Smart biomaterials; cartilage tissue regeneration; gelatin methacryloyl (GelMA); oxygen-releasing nanoparticles.

Resumo

A cartilagem é um dos tecidos do corpo que não se auto-repara, os problemas associados à cartilagem são muito comuns em todo o mundo e são considerados a principal causa de dor e incapacidade, a falta de oxigênio no tecido é uma das principais causas que faz as células proliferarem lentamente ou, por sua vez, não proliferarem, resultando em quase nenhuma regeneração. Esse problema desperta o interesse de estudar novos materiais com propriedades semelhantes à matriz extracelular nativa, capazes de fornecer suprimentos de oxigênio, que permitem o crescimento celular em ambientes hipóxicos para reparar o tecido da cartilagem. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo investigar através da metodologia de revisão de literatura hidrogéis suas propriedades químicas e físicas ótimas que os permitem responder a estímulos externos para liberar vários agentes bioativos para promover uma resposta tecidual desejável. Esta revisão bibliográfica também explora diferentes tipos e características de hidrogéis e, especificamente, metacrilato de gelatina por ser um tipo de hidrogel modificado que permite o encapsulamento de nanopartículas liberadoras de oxigênio, na presença de meio aquoso e por meio de porosidade e inchamento controlados. troca de substâncias entre o ambiente interno com o ambiente externo da matriz. Além disso, esta revisão de literatura também discute os métodos de síntese de biomateriais liberadores de oxigênio e seu mecanismo de liberação.

Palavras-chave: Biomateriais inteligentes; regeneração do tecido da cartilagem; gelatina de metacrilato (GelMA); nanopartículas de liberação de oxigênio

Introducción

El tejido del cartílago es uno de los tejidos más críticos para la reparación. No puede regenerarse por sí mismo debido a la pequeña cantidad de oxígeno y por la falta de vasos sanguíneos, nervios y vasos

linfáticos, dando lugar a un ambiente hipóxico. Por lo tanto, las células del cartílago no tienen cantidades suficientes de oxígeno para proliferar y diferenciarse, lo que a menudo causa la muerte celular después de una lesión [1]. Se requiere un período de 4 a 6 semanas para llegar a la vascularización con un 83% de permeabilidad dentro de un tejido dañado [2]. La regeneración completa del cartílago tarda 21 días, pero el período más crítico es después de ese periodo, requiriendo de suplementos de oxígeno [1], [3].

La ingeniería de tejidos ha desarrollado materiales biológicos (biomateriales) basados en hidrogeles hechos de polímeros naturales o sintéticos con composición y propiedades mecánicas comparables a la matriz extracelular nativa del cartílago, que se utilizan para generar andamios para la regeneración del cartílago [4]. Un problema importante con los andamios tradicionales es que no pueden formar un entorno con concentraciones adecuadas de oxígeno en el interior, lo que perjudica la potencial regeneración de los tejidos.

Se han construido algunas tecnologías para suministrar oxígeno y promover el crecimiento celular, como el biorreactor de perfusión, técnicas de microfluidos, incorporación de matrices de andamiaje formadas por células angiogénicas para una rápida neovascularización y para facilitar la formación de vasos sanguíneos. Otros estudios han utilizado matrices de andamio interconectadas porosas que liberan factores de crecimiento. Sin embargo, no se han logrado resultados excelentes debido a la falta de homogeneidad de los factores de crecimiento 3D, la vascularización deficiente formada tanto *in vitro* como *in vivo*, vascularización incompleta y falta de oxígeno [5].

En los últimos años se han utilizado diferentes materiales de origen natural y sintético, como gelatina, quitosano, condroitín sulfato, ácido hialurónico, poli (alcohol vinílico) (PVA) y gelatina de metacrilato (GelMA), para fabricar biomateriales liberadores de oxígeno para reparación de cartílago[6]

El suministro de oxígeno se ha efectuado mediante la carga de partículas liberadoras de oxígeno, dentro de los hidrogeles que se descomponen en un medio acuoso formando andamios biológicos funcionales, permitiendo evaluar *in vitro* la proliferación celular y la supervivencia celular en condiciones naturales. Han sido sintetizados algunos materiales con forma de partículas que liberan oxígeno, incluida: la emulsión de perfluorocarbono (PFC) [7], partículas de hemoglobina [8], peróxido de calcio (CPO), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y partículas de percarbonato de sodio (SPO) [9],

que puede formar oxígeno dentro o junto a los tejidos creados para permitir la migración celular, la neovascularización y el crecimiento ideal de los tejidos [10].

Idealmente, los materiales liberadores de oxígeno deben proporcionar suministro de oxígeno durante 1 a 2 semanas, que es el rango necesario para la vascularización posterior a la implantación y es un período crítico en el que las células necesitan oxígeno, que debe satisfacerse con un suministro externo [11]. Uno de los parámetros importantes es la liberación controlada, lo que significa que las cantidades de oxígeno no deben exceder el porcentaje de oxígeno liberado, el exceso puede inhibir la vascularización, la diferenciación o causar daño tisular.

A la vascularización le siguen tres etapas. Primero, la hipoxia que permite la angiogénesis, seguida de la hiperoxia y finalmente la recuperación que es cuando el tejido necesite cantidades extra de oxígeno, pero sin producir las especies radiactivas o cambios en el pH para evitar inducir la apoptosis y permitir una vascularización completa [12].

Las nanopartículas de peróxido de calcio (CPO) son un material liberador de oxígeno que se carga dentro de los hidrogeles, el CPO tiene mejores características que otros compuestos, presenta mayor pureza, una oxigenación más controlable [10], y la sobresaturación inicial no ocurre como en los peróxidos líquidos. En presencia de una enzima “la catalasa”, la reacción química evita por completo la formación de especies oxidantes reactivas (ROS) y la liberación controlada y sostenida de oxígeno por el CPO[13].

Muchas investigaciones buscan generar materiales inteligentes que combinen materiales poliméricos con características similares a la matriz extracelular y partículas que permitan la liberación de oxígeno y controlen el tiempo que se tarda en regenerar el tejido, sin formar respuestas de toxicidad negativas dentro del tejido. Estos temas son los principales enfoques de este artículo de revisión bibliográfica. Por lo tanto, esta revisión bibliográfica tiene como objetivo presentar algunos conceptos, mecanismos y nanopartículas cargadas dentro de los polímeros para crear materiales inteligentes que puedan suministrar cantidades de oxígeno para la regeneración del cartílago.

Oxígeno y Cartílago

Durante el proceso del tejido, es esencial un gran suministro de oxígeno, porque el oxígeno molecular (O₂) es un requisito previo para la proliferación y diferenciación celular y la formación de nuevos tejidos.

Aunque las células del cartílago articular están adaptadas para sobrevivir en un ambiente de hipoxia, un nivel de oxígeno adecuado es esencial para su actividad metabólica normal. Los niveles de oxígeno por debajo del 1% alteran significativamente la actividad celular de los condrocitos que inhiben la captación de glucosa y la síntesis celular de ácido ribonucleico (ARN). Además, los niveles de oxígeno hasta el 1% hacen que la célula produzca cartílago calcificado. [14].

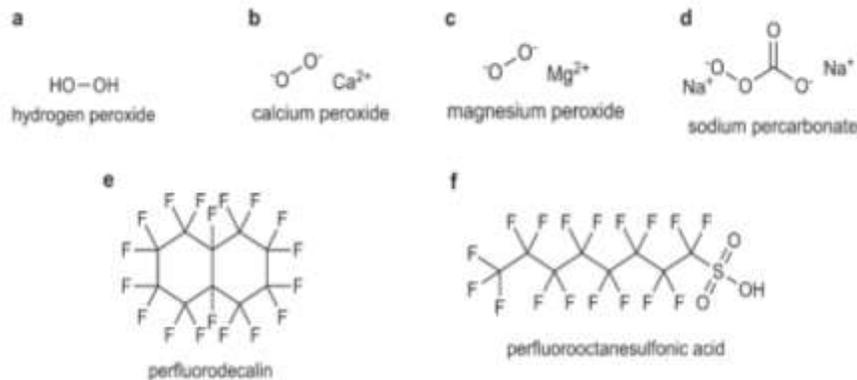
Grimshaw y Mason, mostraron el papel del oxígeno en el metabolismo de los condrocitos, comparando el comportamiento de condrocitos articulares bovinos cultivados en perlas de alginato por un período de 7 días en medio, mantenidos a diferentes niveles de oxígeno (<0,1; 5; 10 y 20%). Los resultados demostraron que los condrocitos articulares deben cultivarse a niveles de oxígeno entre 5% a 10%, las células mostraron mayor actividad en este rango [15].

Materiales liberadores de oxígeno

Los biomateriales con nanopartículas liberadoras de oxígeno se consideran materiales inteligentes con aplicaciones potenciales en el mercado biomédico, especialmente para células y tejidos con más actividad metabólica, y como materiales portadores de suplementos de oxígeno para mantener tejidos sanos (Ej. Corazón, páncreas, músculo, cartílago, piel) [16]. Varios tipos de nanopartículas y sus compuestos en combinación con hidrogeles no solo generan diversidad estructural, sino que también mejoran la resistencia mecánica y las respuestas a la pluralidad de estímulos [17].

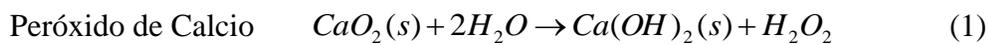
Se pueden crear materiales inteligentes que liberen oxígeno mediante la incorporación de peróxidos de tipos sólidos, líquidos o fluorados [5], incorporado en construcciones de diferentes formas, como microesferas, nanopartículas, películas, electrohilado, nanofibras, electropulverización y andamios [18]. La figura 1 muestra las estructuras químicas de diferentes elementos liberadores de oxígeno.

Figura 1: Estructuras químicas de elementos liberadores de oxígeno. a) peróxido de hidrógeno, b) peróxido de calcio, c) peróxido de magnesio, d) percarbonato de sodio, e) perfluorodecalina y f) ácido perfluorooctanosulfónico (PFOS)[5]



Peróxidos Inorgánicos Sólidos

Los peróxidos de sodio, calcio y magnesio son los peróxidos inorgánicos sólidos más utilizados. La hidrólisis es la principal mecánica para la liberación de oxígeno cuando las nano / micropartículas interactúan con el agua, como se muestra en estas ecuaciones.



Generalmente, el MgO₂ tiene una velocidad de reacción más rápida que a su vez provoca sobresaturación. Una saturación alta no es eficiente, la muerte de las células ocurre por el insuficiente suministro de oxígeno para permitir la proliferación y sobrevivencia celular, generalmente esto ocurre cuando se utilizan perfluorocarbonatos [7].

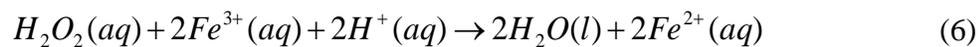
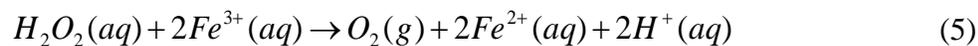
Las nanopartículas a base de calcio se han utilizado en diferentes aplicaciones, incluida la regeneración de tejidos, otorgan la suficiente cantidad de suministro de oxígeno con una velocidad de reacción apta para que las células proliferen. Este tipo de reacción en presencia de una enzima como la catalasa permite la descomposición completa del peróxido y no provoca productos tóxicos secundarios, como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) [18], [19]. La Tabla 1 resume algunos tipos de compuestos generadores de oxígeno, sus coeficientes de solubilidad y cantidades aproximadas de liberación de oxígeno.

Tabla 1: Tipos de compuestos generadores de oxígeno, sus coeficientes de solubilidad y liberación de oxígeno para la regeneración tisular[5]

Componente	Coefficiente de solubilidad	Cantidad de oxígeno liberado
Peróxido de calcio	1,65 g/L at 20 °C	22±3.3 mg/L
Peróxido de magnesio	0.086 g/L at 18 °C	44,38 mg/L
Percarbonato de sodio	120 g/L at 20 °C	40 mg per 100 mL of O ₂ 57,16 mg per 100 mL O ₂

Peróxido inorgánicos líquido

En aplicaciones biomédicas se utilizan peróxidos líquidos para formar partículas liberadoras de oxígeno, presentan una excelente solubilidad en medio acuoso y en contacto con el agua permite una rápida liberación de oxígeno. Su descomposición puede producirse en oxígeno y agua. Cuando la enzima catalasa del cuerpo humano está presente en el hígado, la sangre se transforma en agua y oxígeno. La descomposición sigue estas reacciones:



La velocidad de reacción es un problema cuando se utilizan peróxidos de hidrógeno, por la reacción, generando la sobresaturación inicial de las células. Abdi y sus colaboradores, encapsularon H₂O₂ en ácido poliláctico-co-glicol (PLGA), que fue recubierto por una capa secundaria compuesta de hidrogel de alginato con la catalasa incorporada, esto permitió la descomposición total del peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua, evitando la generación de radicales nocivos que influyen viabilidad de los andamios celulares pero liberando oxígeno [20].

Choi et al. fabricaron microesferas poliméricas para la liberación sostenida de oxígeno y desarrollaron una esponja mediante la incrustación de microesferas en un hidrogel, a base de alginato, que puede suministrar oxígeno para la cicatrización de heridas in vitro e in vivo. Usaron un método de doble emulsión con PLGA para formar una esponja de hidrogel liberadora de oxígeno porosa (ORHS). Los resultados mostraron que la liberación de oxígeno indujo la neovascularización y la proliferación celular, ayudando a la cicatrización de heridas. El día 7, hubo una formación completa de la capa de piel [21].

Métodos y cinética de liberación de oxígeno

La liberación de oxígeno de las nanopartículas que se hibridan en matrices poliméricas, así como la liberación del fármaco, se controla mediante difusión, hinchamiento del hidrogel, interacciones reversibles nanopartícula-polímero y degradación de enlaces covalentes lábiles, ósmosis y erosión [22].

El mecanismo de difusión junto con la porosidad de la matriz juega un papel importante, otras funciones importantes incluyen el tamaño de las nanopartículas en los hidrogeles, los resultados han demostrado que un tamaño más grande de nanopartículas incorporadas produce una tasa de liberación más baja y también aumenta la insolubilidad. La tasa de liberación aumenta con sustancias insolubles o poco solubles [22].

En la mayoría de las matrices de hidrogel, la liberación se controla mediante la difusión de las nanopartículas al exterior de la matriz, la liberación de nanopartículas depende del tiempo, cuando aumenta el tiempo, la liberación de nanopartículas disminuye. Si bien la velocidad de liberación disminuye con el tiempo, puede haber un punto de saturación en el que la difusión ya no se puede controlar y, en cambio, se controla mediante la disolución de las nanopartículas en presencia de un medio líquido. Esto se llama cinética de liberación de orden cero [22], [23].

Para las matrices hidrófilas, las principales variables que afectan la liberación son el tipo de polímero, la relación nanopartícula / polímero, la solubilidad de las nanopartículas, el tamaño de las nanopartículas y otros factores del hidrogel, como viscosidad, fuerza de compresión, incorporación y distribución de nanopartículas en las matrices. Las matrices en contacto con un medio acuoso se hidratan rápidamente y forman la interfaz sólido-líquido [22].

Cuando el medio líquido entra en la matriz de hidrogel, se produce el hinchamiento, el reordenamiento y la relajación de las cadenas de polímero, lo que aumenta el volumen y provoca que las capas más externas sufran un proceso de erosión. La liberación de oxígeno ocurre en la transición del estado cristalino de las matrices por el agua que atraviesa las capas. En el caso de las nanopartículas de peróxido sólido, se produce una reacción química y las moléculas de oxígeno se liberan a través de los poros de la matriz [22].

Es importante entender la cantidad de oxígeno requerido para los tejidos, suficiente oxígeno en las células es crucial para permitir la supervivencia celular en condiciones hipóxicas y evitar inhibir la vascularización, diferenciación o daño tisular por liberación descontrolada de oxígeno [24]. El control de la liberación de oxígeno tiene cuatro razones: 1) el daño oxidativo de las células es causado por

hiperoxia y por ROS, 2) la diferenciación se ve afectada por las ROS, 3) el proceso inflamatorio es producido por ROS que actúa como mediador; y 4) la hipoxia adecuada estimula la infiltración vascular [25].

Para ayudar a la proliferación celular evitar la apoptosis y la necrosis, los hidrogeles deben hibridarse con otro tipo de nanopartículas que se encargan de liberar cantidades suficientes y controladas de oxígeno [26]. Se prefieren las nanopartículas compuestas de peróxidos porque responden con éxito en medio acuoso en combinación con hidrogeles [18]. La adhesión de nanopartículas de calcio también ayuda a mejorar la porosidad y la hinchazón.

Alemdar et al. utilizaron diferentes concentraciones de CPO al 1, 2 y 3% p / p en hidrogeles GelMA. Este estudio mostró que la porosidad y la hinchazón están directamente relacionadas. La relación de hinchamiento aumentó de $\sim 17 \pm 0,8$ a $\sim 27 \pm 0,7$ para los hidrogeles GelMA tras la incorporación de un 3% de CPO, y la supervivencia celular fue del 80% al 3% de CPO el día 5 en comparación con el control, que fue del 60% [19].

Li Z et al, encapsularon peróxido de hidrógeno y poli (2-vinylpiridiona) (PVP) en PLGA para formar micropartículas, que se cargaron en un hidrogel termosensible de oligo (hidroxibutirato) de metacrilato de hidroxietilo, N-isopropilacrilamida (NIPAAm) y acrílico ácido (AAC), fueron cargadas células derivadas de la cardiosfera (CDC) para formar un hidrogel híbrido. Los resultados mostraron una distribución homogénea de las células en la estructura 3D y un aumento significativo de la viabilidad celular, con los hidrogeles generadores de oxígeno colocados en un ambiente hipóxico durante hasta 2 semanas.

Hidrogeles para suministrar oxígeno para el cartílago

Los hidrogeles son poliméricos, hidrófilos y tienen redes tridimensionales. Este tipo de material puede absorber grandes cantidades de agua o fluidos, además de tener una excelente biocompatibilidad [27]. Las propiedades del hidrogel permiten ser aplicados en la biomedicina y la regeneración de tejidos, uno de los problemas asociados a su uso fue la biodegradabilidad que presentaban los materiales poliméricos siendo una dificultad en el pasado. Sin embargo, algunos polímeros naturales y sintéticos se han utilizado como base para construcciones que promueven la angiogénesis en la ingeniería de tejidos, como colágeno, gelatina, quitosano, seda y fibroína, debido a la alta flexibilidad que presentan [28], mediante la hibridación de los polímeros sintéticos y naturales se han logrado mejorar la

propiedades físicas, químicas y mecánicas demostrado ser mejores para la encapsulación de células [16]

Polímeros Naturales

Los polímeros naturales son más baratos y a menudo imitan la matriz extracelular (ECM) proporcionan una mejor biocompatibilidad y adhesión con las células. Sin embargo, la variación en la calidad de los polímeros naturales y las porciones que se extraen de diferentes fuentes son obstáculos para estudiar la reproducibilidad [29]. Los hidrogeles naturales presentan limitaciones, pues no presentan fuertes propiedades mecánicas y no pueden controlarse fácilmente. Los andamios de ingeniería utilizan materiales a base de proteínas, como hialuronano, colágeno, gelatina y fibrina, porque presentan ventajas en entornos extracelulares [30], [31], el hialuronano puede proporcionar células en entornos tridimensionales muy similares a la matriz natural porque es un componente de la matriz extracelular[32].

La Gatta et al, fabricaron andamios a base de esponja sintetizados mediante reticulación de éster metílico de lisina en diferentes cantidades y hialuronano para obtener materiales que se asemejan mucho a los elementos en entornos celulares fisiológicos. Los resultados demostraron que las propiedades de absorción de agua, mecánicas, morfológicas y de estabilidad eran comparables o superiores a las de los armazones únicamente de hialuronano, los condrocitos cultivados se mantuvieron durante 3 semanas, siendo estos hidrogeles prometedores para la reparación del cartílago [32].

El colágeno es otro material natural con propiedades sobresalientes, como baja antigenicidad, biodegradabilidad, biocompatibilidad y adaptación celular, que permiten su uso común en biología y medicina. La tasa de degradación y la estabilidad mecánica del colágeno natural son insuficientes para cumplir los requisitos de la ingeniería de tejidos, esto hace que el colágeno necesite ser modificado y sus propiedades entrecruzadas [33], [34].

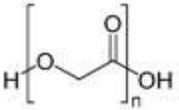
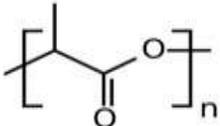
Zhenhui et al. Sintetizaron nanopartículas de puntos de carbono (CD NP) biocompatibles conjugadas sobre colágeno a través de un reticulante de producto natural (genipina) para preparar un hidrogel inyectable, la reticulación aumentó la rigidez del hidrogel, el módulo de compresión fue 21 veces mayor y la tasa de degradación 39,3% menor que el colágeno puro, además el hidrogel aumentó la proliferación en un 205,1% el día 21 [35]

La fibrina también es un material utilizado en biomateriales para la ingeniería de tejidos. Se ha investigado como vehículo celular y como sistema de administración de fármacos terapéuticos. La fibrina requiere una mayor funcionalización para ser un sistema de inyección de hidrogel versátil utilizado en terapias de reparación del cartílago [36]. La gelatina es otro hidrogel que se utiliza actualmente como biomaterial con ventajas en su biocompatibilidad, biodegradabilidad y precio económico, se extrae de un proceso de hidrólisis de colágeno y también puede liberar agua de 5 a 10 veces su propio peso, a pesar de la versatilidad de la gelatina dentro de diferentes campos de biomateriales, tiene una estabilidad mecánica y una durabilidad débil, esto hace que la gelatina necesite polimerizarse con grupos anhídrido para obtener hidrogeles de GelMA con cadenas reticuladas para un libre movimiento de las células dentro de la matriz, y mediante el uso de un fotoreticulante se mejoran las propiedades de degradación [37].

Polímeros sintéticos

Los polímeros sintéticos presentan una flexibilidad de procesamiento aceptable y no tienen problemas inmunológicos en comparación con los polímeros naturales. [38]. La ingeniería de tejidos de cartílago ha utilizado una variedad de polímeros sintéticos, como ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), poli (etilenglicol) (PEG), poli (alcohol vinílico) (PVA), polidioxanona e hidrogeles de gelatina metacrililo (GelMA) [39][40], por las propiedades mecánicas, porosidad, hinchazón y características similares al cartílago natural [41]. Algunas propiedades de los polímeros sintéticos biodegradables se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Propiedades de los polímeros sintéticos biodegradables para la ingeniería de tejidos de cartílago [39]

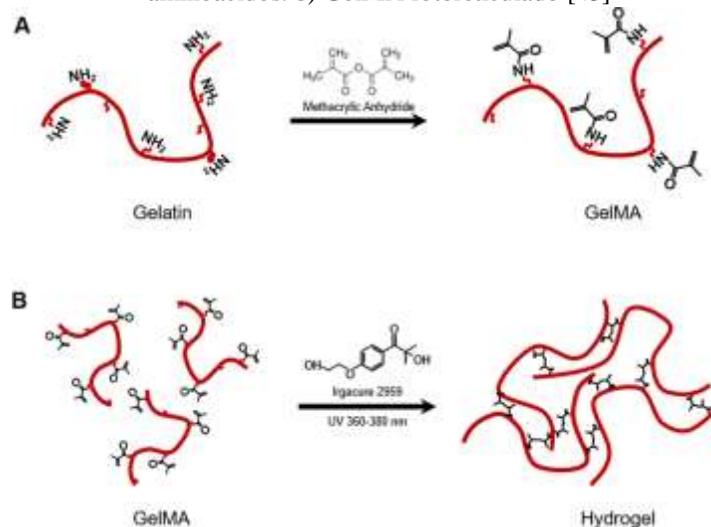
Polímeros	Fórmula molecular	Punto de fusión	Abreviatura	Temperatura de transición vítrea	Estructura química fundamental
Ácido poliglicólico	$(C_2H_2O_2)_n$	225–230 °C	(PGA)	35–40 °C	
Ácido poliláctico	$(C_3H_4O_2)_n$	150–160 °C	(PLA)	60–65 °C	

Ácido (polilactico- glicólico)	Depende del porcentaje de composición (PLA, PGA)	(PLGA)	40–60 °C	
--------------------------------------	--	--------	----------	--

Hidrogeles de gelatina metacrililo (GelMA)

GelMA se deriva de la gelatina (porcina o pescado) y presenta características importantes, como una menor inmunogenicidad que su precursor (colágeno desnaturalizado) (Múnoz, Shih, & Lin, 2014). El ácido arginina-glicina-aspartico (RGD) es la parte bioactiva de la gelatina, que estimula la adhesión y el crecimiento de las células, y la matriz de metaloproteinas (MMP) se utiliza para la remodelación celular. La modificación de la gelatina se obtiene cuando la gelatina reacciona con el anhídrido metacrílico y se reticula ópticamente en presencia de fotoiniciadores [33], [42]. La figura 2, muestra la síntesis de hidrogeles GelMA.

Figura 2: Síntesis y fabricación de GelMA fotoreticulado. a) Se hizo reaccionar gelatina con anhídrido metacrílico (MA) para introducir un grupo de sustitución metacrililo en la amina reactiva y los grupos hidroxilo de los residuos de aminoácidos. b) GelMA fotoreticulado [43]



La resistencia mecánica, como la porosidad, la degradación y la hinchazón son propiedades críticas de los materiales de andamios utilizados para reparar el tejido del cartílago. La resistencia mecánica de los hidrogeles GelMA es esencial para mantener y permitir las células ser encapsuladas. Esta propiedad se puede ajustar cambiando el grado de sustitución del MA, el tiempo de fotoreticulación

y la concentración de GelMA. La Tabla 3, muestra algunas de las principales variables para sintetizar hidrogeles.

Zhao et al. informaron que con un aumento de la concentración de GelMA, la resistencia mecánica aumenta, pero la hinchazón y la degradación disminuyen [44]. Schuurman et al, comunicaron resultados similares en los que la relación de hinchamiento efectiva dependía de la radiación de exposición UV, la tasa de hinchamiento de los hidrogeles disminuyó en un 60% durante 5 minutos de exposición, la hinchazón insignificante fue confirmada después de al menos 25 minutos de exposición a los rayos UV y demostraron que los geles alcanzaron aproximadamente dos tercios de su módulo máximo después de aproximadamente 10 minutos de exposición a los rayos UV [45].

Celikkin et al. informaron obtener una porosidad del $80 \pm 10\%$ para los andamios de GelMA al 5% y la disminución de la porosidad a $60 \pm 10\%$ cuando la concentración de GelMA se aumentó al 10% p / v [46].

Tabla 3: La síntesis de hidrogeles según la característica deseable [42]

Variables regulables	Efectos en las propiedades mecánicas	Typo de células	Resultados	Ref
Concentración de GelMA	Alto módulo de compresión y bajo hinchamiento	Células del estroma de la médula ósea (mBMSCs)	Al 10% (p/v) de hidrogeles de GelMA hay el $60 \pm 10\%$ de la porosidad con un promedio de tamaño de poro de 250 ± 65 nm	(Nehar, et al., 2017)
Tiempo de foto exposición	La viabilidad de las células decrece cuando aumenta el tiempo de exposición (5–20 s)	Células odontoblastos (OD21 células)	Viabilidad de las células decrece 60% después de 24h00 a 20 s de tiempo de fotoreticulación.	(Monteiro, et al., 2018)
Grado de degradación del metacrilato	Al incrementar el grado de sustitución en el GelMA, incrementa el módulo de young del hydrogel resultante.	Células de celosaurus (Huh-7.5 células)	Un alto grado de sustitución de metacrilato promueve la extrusión de las células de 67,6-1,9 kPa a 94,9% y 14.8% de sustitución respectivamente.	(Lee, et al., 2015)

Conclusiones

Concluido el trabajo de revisión bibliográfica se evidencia que los materiales poliméricos sintéticos con características similares a la matriz extracelular nativa (MEC), como la porosidad, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad, presentan ser una alternativa de las nuevas tecnologías basadas en la nanotecnología para aplicaciones en regeneración de tejidos. Las matrices pueden cargarse con nanopartículas y actuar como biomateriales inteligentes liberadores de oxígeno, que responden a estímulos externos para reparar el daño tisular del cartílago, mediante el crecimiento y la proliferación celular, además, estos materiales son buenos candidatos para ensayos in vitro e in vivo.

Aún se requieren más investigaciones sobre los biomateriales para la reparación del cartílago, sin embargo, el desarrollo de biomateriales inteligentes con liberación controlada de oxígeno es una nueva tecnología que ayudará a la ingeniería de tejidos, reemplazando técnicas convencionales que presentan limitaciones, como la falta de integración con cartílago sano, pocos nutrientes existentes y tejido fibroso formado en lugar de cartílago hialino. Por lo tanto, los biopolímeros basados en gelatina de metacrilato y recubiertos de nanopartículas liberadoras de oxígeno en entornos de hipoxia podrían generar suministros de oxígeno permitiendo la supervivencia de los condrocitos celulares y la proliferación de los mismo, dando lugar a la regeneración completa del cartílago.

Referencias

1. He.H, Hongyao.X, Jianying,Z. “Cartilage Tissue Engineering and Regeneration Techniques,” in *Cartilage Tissue Engineering and Regeneration Techniques*, USA: IntechOpen, 2019.
2. Pashneh-Tala S, MacNeil S, Claeysens F, “The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future,” *Tissue Eng Part B Rev*, 2016; 22, pp. 68–100, doi: 10.1089/ten.teb.2015.0100.
3. Narcisi R. et al., “Cartilage and Muscle Cell Fate and Origins during Lizard Tail Regeneration,” *Front. Bioeng. Biotechnol.* | www.frontiersin.org. Bioeng. Biotechnol, 2017. 5, p. 70, doi: 10.3389/fbioe.2017.00070.
4. Hussein Abdelhay E, “Introductory Chapter: Concepts of Tissue Regeneration,” in *Introductory Chapter: Concepts of Tissue Regeneration*, In Tissue., InTech, Ed. Egypt, 2018.

5. Suvarnapathaki S, Wu X, Lantigua D, Nguyen M.A, Camci-Unal G, “Breathing life into engineered tissues using oxygen-releasing biomaterials,” *NPG Asia Materials*, 2019. 11, no. 1. 2019, doi: 10.1038/s41427-019-0166-2.
6. Sánchez-Téllez D, Téllez-Jurado L, and Rodríguez-Lorenzo M, “polymers Hydrogels for Cartilage Regeneration, from Polysaccharides to Hybrids,” 2017, doi: 10.3390/polym9120671.
7. Gulden C, Neslihan A, Annabi N, Ali K, “Oxygen Releasing Biomaterials for Tissue Engineering,” *Polym Int*, 2017. 62, pp. 843–848, 2013, doi: 10.1002/pi.4502.
8. Xiong Y, et al., “Nonvasoconstrictive hemoglobin particles as oxygen carriers,” *ACS Nano*, 2013. 24, pp. 7454–61, doi: 10.1021/nm402073n.
9. Ward C.L, Corona B.T, Yoo J.J, Harrison B.S, Christ G.J, “Oxygen Generating Biomaterials Preserve Skeletal Muscle Homeostasis under Hypoxic and Ischemic Conditions,” *PLoS One*, 2013. 8, no. 8, p. 72485, doi: 10.1371/journal.pone.0072485.
10. Khorshidi S, Karkhaneh A, Bonakdar S, “Fabrication of amine-decorated nonspherical microparticles with calcium peroxide cargo for controlled release of oxygen,” *J Biomed Mater Res A*, 2020.108, pp. 136–147, doi: 10.1002/jbm.a.36799.
11. Li Z, Guo X, Guan J, “An oxygen release system to augment cardiac progenitor cell survival and differentiation under hypoxic condition,” *Biomaterials*, 2012. 33, no. 25, pp. 5914–5923, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.012.
12. Rademakers T, Horvath J.M, van Blitterswijk C.A, LaPointe V.L, “Oxygen and nutrient delivery in tissue engineering: Approaches to graft vascularization,” 2019, doi: 10.1002/term.2932.
13. Carrasco C, et al., “Oxygen-generating smart hydrogels supporting chondrocytes survival in oxygen-free environments,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, 2020. 194, p. 111192, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111192.
14. Silver I, “Measurement of pH and ionic composition of pericellular sites,” *Philos Trans R Soc L. B Biol Sci*, vol. 271, pp. 261–72, 1975, doi: 10.1098 / rstb.1975.0050.
15. Grimshaw M, Mason R.M, “Bovine articular chondrocyte function in vitro depends upon oxygen tension,” *Osteoarthr. Cartil.*, 2000. 8, no. 5, pp. 386–392, doi: 10.1053/joca.1999.0314.

16. Asadi E, Alizadeh E, Salehi R, Khalandi B, Davaran S, Akbarzadeh A, “Nanocomposite hydrogels for cartilage tissue engineering: a review.,” *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018. 46, pp. 465–471, doi: 10.1080/21691401.2017.1345924.
17. Thoniyot P, et al., “Nanoparticle-Hydrogel Composites: Concept, Design, and Applications of These Promising, Multi-Functional Materials,” 2015, doi: 10.1002/adv.201400010.
18. Gholipourmalekabadi M, Zhao S, Harrison B, Mozafari M, Seifalian A, “Oxygen-Generating Biomaterials: A New, Viable Paradigm for Tissue Engineering?,” *Trends Biotechnol*, 2016. 34, pp. 1010–1021, doi: 10.1016/j.tibtech.2016.05.012.
19. Neslihan A, et al., “Oxygen-Generating Photo-Cross-Linkable Hydrogels Support Cardiac Progenitor Cell Survival by Reducing Hypoxia-Induced Necrosis,” *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2017. 9, pp. 964–1971, 2017, doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00109.
20. Syed Izhar H.A, Muk N, Sing, Jeong Ok K, “An enzyme-modulated oxygen-producing micro-system for regenerative therapeutics,” *Int. J. Pharm.*, 2011. 409, no. 1–2, pp. 203–205, 2011.
21. Choi J, Hong G, Kwon T, Lim J, “Fabrication of Oxygen Releasing Scaffold by Embedding H₂O₂-PLGA Microspheres into Alginate-Based Hydrogel Sponge and Its Application for Wound Healing,” *Appl. Sci.*, 2018. 8, p. 1492, doi: 10.3390/app8091492.
22. Doblado Ponce de León J, “Optimización de un sistema de liberación controlada de acetato de zinc para el tratamiento de la enfermedad de Wilson (enfermedad rara)” 2014.
23. Zarzycki R, Modrzejewska Z, Nawrotek K, “Drug release from hydrogel matrices,” *Ecol. Chem. Eng. S*, 2010. 17, pp. 117–136
24. Colton C, “Oxygen supply to encapsulated therapeutic cells,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, Elsevier, 2014. pp. 93–110, Apr. 10, doi: 10.1016/j.addr.2014.02.007.
25. Farris A.L, Rindone A.N, Grayson W.L, “Oxygen Delivering Biomaterials for Tissue Engineering,” *J Mater Chem B Mater Biol Med*, 2016. 4, pp. 3422–3432, doi: 10.1039/C5TB02635K.
26. Klotz B.J, Gawlitta D, Rosenberg A, Malda J, Melchels A, “Gelatin-Methacryloyl Hydrogels: Towards Biofabrication-Based Tissue Repair,” *Trends in Biotechnology*, 2016. 34, no. 5. Elsevier Ltd, pp. 394–407, May 01, doi: 10.1016/j.tibtech.2016.01.002.

27. Xia Q, Xiao H, Pan Y, Wang L, “Microrheology, advances in methods and insights,” *Advances in Colloid and Interface Science*, 2018. 257. Elsevier B.V., pp. 71–85, Jul. 01, doi: 10.1016/j.cis.2018.04.008.
28. Nosrati H, Pourmotabed S, Sharifi E, “Una revisión sobre algunos biopolímeros naturales y sus aplicaciones en angiogénesis e ingeniería de tejidos,” *Rev. Inf. Biotecnol. Apl.*, 2018. 5, pp. 81–91, doi: 10.29252 / JABR.05.03.01.
29. Hoque M, Nuge T, Yeow T, Nordin N, Prasad R.G, “Gelatin Based Scaffolds For Tissue Engineering – A review,” *Polym. Res. J.*, 2015. 9, pp. 15–32.
30. Catoira M, Fusaro L, Di Francesco D, Ramella M, Boccafoschi F, “Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications,” *J Mater Sci Mater Med*, 2019. 30, p. 115, doi: 10.1007/s10856-019-6318-7.
31. Li J, et al., “Advances of injectable hydrogel-based scaffolds for cartilage regeneration,” 2019, doi: 10.1093/rb/rbz022.
32. La Gatta A, De Rosa M, Frezza M, Catalano C, Meloni M, Schiraldi C, “Biophysical and biological characterization of a new line of hyaluronan-based dermal fillers: A scientific rationale to specific clinical indications,” *Mater. Sci. Eng. C*, 2016. 68, pp. 565–572, Nov. doi: 10.1016/j.msec.2016.06.008.
33. Yue K, Trujillo-de Santiago G, Alvarez M, Tamayol A, Annabi N, Khademhosseini A, “Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels,” *Biomaterials*, 2015. 73. Elsevier Ltd, pp. 254–271, Dec. 01, doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.08.045.
34. He L. et al., “Characterization of biocompatible pig skin collagen and application of collagen-based films for enzyme immobilization,” 2020, doi: 10.1039/c9ra10794k.
35. Lu Z. et al., “An injectable collagen-genipin-carbon dot hydrogel combined with photodynamic therapy to enhance chondrogenesis,” *Biomaterials*, 2019. 218, p. 119190, doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.05.001.
36. de Almeida J.C, Frascino A.M, “Regeneración ósea en el seno maxilar,” *Odontol. Vital*, 2019. 1, pp. 31–36, [Online]. Available: <https://revistas.ulatina.ac.cr/index.php/odontologiavital/article/view/257>.

37. Ullah K. et al., “Gelatin-based hydrogels as potential biomaterials for colonic delivery of oxaliplatin,” *Int. J. Pharm.*, 2019. 556, pp. 236–245, Feb, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.020.
38. Liu X, Holzwarth J, Ma Pa, “Functionalized synthetic biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering,” *Macromol Biosci*, 2012. 7, pp. 911–9, doi: 10.1002/mabi.201100466.
39. Ordikhani F, Mohandes F, Simchi A, “Nanostructured coatings for biomaterials,” in *Nanobiomaterials Science, Development and Evaluation*, Elsevier Inc., 2017, pp. 191–210.
40. A. Fatemeh, S. Mohammad, A. Khosro, A. Abolfazl, and D. Soodabeh, “Biodegradable and biocompatible polymers for tissue engineering application: a review,” *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.*, 2017. 45, no. 2, pp. 185–192, doi: 10.3109/21691401.2016.1146731.
41. Sun M, Sun X, Wang Z, Guo S, Yu G, Yang H, “Synthesis and Properties of Gelatin Methacryloyl (GelMA) Hydrogels and Their Recent Applications in Load-Bearing Tissue,” 2018, doi: 10.3390/polym10111290.
42. Xiao S. et al., “Gelatin Methacrylate (GelMA)-Based Hydrogels for Cell Transplantation: an Effective Strategy for Tissue Engineering,” *Stem Cell Rev Rep*, 2019. 15, pp. 664–679, doi: 10.1007/s12015-019-09893-4.
43. Yoon H. et al., “Cold Water Fish Gelatin Methacryloyl Hydrogel for Tissue Engineering Application,” 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0163902.
44. Zhao X. et al., “Photocrosslinkable Gelatin Hydrogel for Epidermal Tissue Engineering,” *Adv. Healthc. Mater.*, 2016. 5, pp. 108–118, doi: 10.1002/adhm.201500005.
45. Schuurman W. et al., “Gelatin-methacrylamide hydrogels as potential biomaterials for fabrication of tissue-engineered cartilage constructs,” *Macromol Biosci*, 2013. 13, pp. 551–563, doi: 10.1002/mabi.201200471.
46. Celikkin N, Mastrogiacomo S, Jaroszewicz J, Walboomers X, Swieszkowski W, “Gelatin methacrylate scaffold for bone tissue engineering: The influence of polymer concentration,” *J Biomed Mater Res A*, 2018. 106, pp. 201–209, doi: 10.1002/jbm.a.36226.