

Medicent Electrón. 2020 oct.-dic.;24(4)

Artículo de Revisión

La aplicación de factores de crecimiento en el desarrollo de la Ingeniería de tejidos óseos

Application of growth factors in the development of bone tissue
engineering

Yoel Orozco Muñoz^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5781-8899>

Betty Cruz Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8551-0744>

Yuliet Calaña Domínguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8518-1546>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: yoelom@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: los avances científico-técnicos en el campo de la Biología celular y molecular han permitido restaurar y mejorar la función de órganos y tejidos lesionados por ciertas enfermedades y traumatismos. La Ingeniería de tejido se define como el uso de los principios y métodos de la Ingeniería, la Biología y la Bioquímica, los cuales están orientados a la comprensión de la estructura y la función de los tejidos normales y patológicos, y al consecuente desarrollo de sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar su función.

Objetivo: realizar un acercamiento a algunos aspectos de la Biología celular y molecular vinculada con la Ingeniería tisular ósea.

785

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en SciELO Cuba y en Google académico durante el período de 1 de marzo al 28 de abril de 2018. Se evaluaron 134 artículos y el estudio se circunscribió a los 25 artículos que se enfocaban en estas temáticas de manera integral.

Conclusiones: se ofreció una visión general de los avances que se han obtenido en la Biología celular y molecular, y en particular a: la aplicación de los factores de crecimiento en la Ingeniería del tejido óseo, así como sus futuras perspectivas. Se concluyó que es fundamental consolidar una base apropiada de conocimientos sobre la Biología celular y molecular y el desarrollo actual de la Ingeniería del tejido óseo.

DeCS: medicina regenerativa; péptidos y proteínas de señalización intercelular; ingeniería de tejidos; factor de crecimiento placentario.

ABSTRACT

Introduction: scientific and technical advances in the field of cellular and molecular biology have allowed restoring and improving the function of organs and tissues injured by certain diseases and trauma. Tissue engineering is defined as the use of the principles and methods of Engineering, Biology and Biochemistry, which are aimed at understanding the structure and function of normal and pathological tissues, and the consequent development of biological substitutes to restore, maintain or improve their function.

Objective: to carry out an approach to some aspects of cellular and molecular biology related to bone tissue engineering.

Methods: a bibliographic review was carried out in SciELO Cuba and Google Scholar from March 1 to April 28, 2018. A number of 134 articles were evaluated and the study was limited to 25 articles that focused on these topics in an integral way.

Conclusions: an overview of the advances that have been obtained in cellular and molecular biology was offered, particularly to the application of growth factors in bone tissue engineering, as well as its future perspectives. We concluded that it is



essential to consolidate an appropriate knowledge base on cellular and molecular biology and the current development of bone tissue engineering.

DeCS: regenerative medicine; intercellular signaling peptides and proteins; tissue engineering; placenta growth factor.

Recibido: 2/04/2020

Aprobado: 26/06/2020

INTRODUCCIÓN

Los avances científico-técnicos en el campo de la Biología celular y molecular han permitido restaurar o mejorar la función de órganos y tejidos lesionados por ciertas enfermedades o traumatismos. Estos adelantos han puesto a la Medicina regenerativa (MR) en un primer plano. Esta rama de la Medicina tiene un carácter interdisciplinario, ya que involucra la investigación y la aplicación clínica, y se enfoca en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada por diferentes causas, entre las que se pueden mencionar: los defectos congénitos, los traumatismos y el envejecimiento. Estos procedimientos pueden incluir: el uso de moléculas, la terapia génica, los trasplantes de células madre, la Ingeniería de tejidos y la terapia celular avanzada, así como la reprogramación celular.^(1,2)

Esta creciente necesidad de órganos ha llevado a los investigadores a plantear la posibilidad de utilizar células vivas, administradas solas o en combinación con biomateriales e, incluso, con moldes estructurales de órganos de diversa naturaleza para la reconstrucción de órganos y tejidos, dirigida al reemplazo, reparación o restauración de la función normal de órganos y tejidos lesionados por enfermedades. Para responder a estas necesidades surgió la disciplina que en la actualidad se conoce como Ingeniería de tejidos.^(4,5)



La Ingeniería de tejido se define como el uso de los principios y métodos de la Ingeniería, la Biología y la Bioquímica orientados a la comprensión de la estructura y función de los tejidos normales y patológicos de los mamíferos, y el consecuente desarrollo de sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar su función.^(4,5,6)

La Ingeniería de tejidos incluye tanto la efectuada *in vivo* como *in vitro*. La primera comprende la regeneración y la reconstrucción de tejidos u órganos dentro del propio organismo; la segunda comprende la obtención de tejidos a nivel de laboratorio para su posterior implantación en el sitio dañado.⁽⁷⁾

El hueso es el componente central del sistema músculo-esquelético, es un tejido conectivo duro y calcificado, que tiene entre sus principales funciones: proteger órganos vitales, proveer soporte para la movilidad del cuerpo, almacenar calcio u otros iones, al igual que células madres mesenquimáticas y hematopoyéticas. Los huesos son susceptibles a daños significativos causados por: fracturas, tumores femorales, osteoporosis, entre otros. Las estrategias actuales para reparar el hueso incluyen el uso de: autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos. Estas son terapias con muchas limitaciones y problemas entre los que se pueden mencionar los siguientes: fuentes limitadas de obtención de hueso, morbilidad de los sitios donantes, problemas de rechazo del injerto y transmisión de enfermedades. También se han utilizado implantes y dispositivos biomédicos que tienen como fin reemplazar la función perdida del tejido afectado, pero estas soluciones están sujetas a limitaciones como: fatiga, fracturas, toxicidad y desgaste.⁽⁸⁾

En el campo de la Ortopedia y Traumatología hay resultados prometedores en quistes óseos, fracturas óseas complejas, pseudoartrosis, necrosis aséptica de la cadera y en las lesiones articulares degenerativas, particularmente de la rodilla, en las cuales se logró una mejoría mantenida en alrededor del 60 - 80 % de los pacientes tratados.^(9,10)

Es necesario destacar que en el tratamiento de varias enfermedades los resultados favorables obtenidos en Cuba han sido los primeros o están entre los primeros que se han comunicado en la literatura, y todos siempre basados en



evidencias científicas. La aplicación de la terapia celular ha tenido un gran impacto social, pues gran número de enfermos, sin otras opciones terapéuticas, se han beneficiado en mayor o menor grado al incrementar su calidad de vida.⁽¹⁰⁾

Esta investigación tiene el objetivo de realizar un acercamiento a algunos aspectos de la Biología celular y molecular vinculada con los factores de crecimiento en el desarrollo de la Ingeniería tisular ósea.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en SciELO Cuba y en Google académico durante el período de 1 de marzo al 28 de abril de 2018. Se utilizaron las siguientes palabras claves en esta revisión: medicina regenerativa, Ingeniería de tejidos, tejido óseo, y factores de crecimiento. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 134 artículos, los cuales fueron tamizados con el propósito de conservar solo los que describieran los elementos básicos generales de la Ingeniería tisular, y más aún, aquellos que se refirieran al tema con un enfoque en elementos celulares y moleculares del tejido óseo. De esta manera, el estudio se circunscribió a los 25 artículos que se enfocaban en estas temáticas de manera integral.

DESARROLLO

El aparato locomotor es el conjunto de órganos que realizan la función de locomoción (mecánica) y que estudia el movimiento y el equilibrio del cuerpo. Se originó ontogénicamente de la capa mesodérmica y se divide en dos porciones:

1. La pasiva, que está formada por el esqueleto (huesos y cartílagos unidos por las articulaciones)
2. La activa, que está formada por los músculos.

Entre las funciones del aparato locomotor están las mecánicas y las biológicas: proporciona la base para la forma del cuerpo, es el sostén de las partes blandas,



ofrece protección a los órganos de importancia, interviene en la mecánica animal (movimiento y equilibrio), participa en el metabolismo del calcio y fósforo, la hematopoyesis, y el crecimiento corporal.

Los huesos son órganos duros y resistentes de color blanquecino, en número de más o menos 200, que en estado fresco están constituidos por distintas variedades de tejido conjuntivo, presentan predominio del tejido óseo, tejido conjuntivo denso y regular en el periostio, cartilaginoso en el cartílago articular, y hemopoyético en la médula ósea.

Los huesos se pueden desarrollar por osificación membranosa (intermembranosa) y cartilaginosa (endocondral).

Desde un punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado, que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. El hueso cortical o compacto se estructura en conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. Por otra parte, el hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra la médula ósea.⁽¹¹⁾

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Este fenómeno equilibrado es denominado proceso de remodelado, y permite la renovación de un 5 % del hueso cortical y un 20 % del trabecular al año. Aunque el hueso cortical constituye un 75 % del total, la actividad metabólica es 10 veces mayor en el trabecular, ya que la relación entre superficie y volumen es mayor (la superficie del hueso trabecular representa un 60 % del total). Por esto la renovación es de un 5-10% del hueso total al año.⁽¹²⁾

En el hueso coexisten varios tipos de células. Las células óseas se hallan dentro del propio tejido óseo o en el estroma conjuntivo de la médula ósea.



Los osteoblastos son células óseas grandes (20-30 μm), de forma poliédrica, con citoplasma basófilo y con un aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso de tamaño importante. Proceden de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivascuales. Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3 μm por día y expresan una enzima característica: la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a un ritmo de 1-2 μm por día. Actualmente se sabe que: sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso, dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a la fosfatasa alcalina, median en la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas, y sintetizan factores de crecimiento.

La vida media de los osteoblastos humanos es de 1 a 10 semanas, al término de este período estas pueden desaparecer por mecanismos de apoptosis, transformarse en células limitantes o de revestimiento, o en osteocitos (15 %). Ambos tipos celulares representan estadios más avanzados de maduración. Las células limitantes son células elongadas y planas, con un núcleo en forma de huso, sin apenas organelas. Pueden expresar los marcadores osteoblásticos anteriormente citados como: sialoproteína ósea, osteopontina, osteonectina, y fosfatasa alcalina, así como el receptor de parathormona (PTH). Permanecen a lo largo de la superficie endóstica, y constituyen, junto con el endostio, una capa protectora de la superficie ósea, que juega un papel importante en la activación del remodelado óseo.^(11,12,13,14)

Una vez mineralizada la matriz, algunos osteoblastos quedan atrapados dentro y se transforman en osteocitos. Los osteoblastos, osteoclastos y células limitantes se hallan en la superficie ósea, mientras que los osteocitos están en el interior. Los osteocitos son las células más abundantes del hueso (10 veces más que los osteoblastos). Poseen forma estrellada y su cuerpo se sitúa en el interior de lagunas u osteoplasmas. Los procesos citoplasmáticos se comunican entre sí a través de los conductos calcóforos que están llenos de fluido óseo extracelular. De



esta forma, los osteocitos se organizan y forman un sincitio de células interconectadas que representa una única estructura, con la ventaja de que existe una gran superficie de contacto en el interior y hacia la superficie ósea, para asegurarse oxígeno y nutrientes. Cuando se produce un trauma en el hueso, el cese de la circulación sanguínea origina hipoxia y necrosis de los osteocitos que estén a más de 0,1 mm de un capilar intacto.

Los osteocitos también participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide. Se cree que su función principal es la de controlar el remodelado óseo, y detectar las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado mecanotransducción. Los osteocitos constituyen el estadio final desde la línea osteoblástica y son incapaces de renovarse.^(10,13,14)

Las células encargadas de la reabsorción son los osteoclastos. Estas son células grandes (100 μm), multinucleadas, ricas en mitocondrias y vacuolas. Los osteoclastos contienen fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), la cual permite la desfosforilación de las proteínas, cuya actividad es aprovechada para su identificación, tanto *in vivo* como *in vitro*. Además, tienen receptores para calcitonina.

Los osteoclastos proceden de células madre hematopoyéticas medulares denominadas: «Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos» (CFU-GM), precursoras de macrófagos y monocitos.

Los osteoclastos tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, que es donde tiene lugar la reabsorción, y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Para ello, los osteoclastos se movilizan hacia la zona a reabsorber y, seguidamente, se adhieren a la superficie ósea mineralizada por el ribete en cepillo que sella los bordes del área mediante las integrinas. La integrina del osteoclasto, particularmente la $\text{av}\beta 3$, reconoce la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) existente en el colágeno y otras proteínas de la matriz osteoide. A este nivel el pH es ácido, ya que secretan ácidos (H^+) generados por la anhidrasa carbónica II y enzimas proteolíticas como colagenasas, metaloproteasas, la catepsina K, y la



glucuronidasa, entre otras. Estas van a originar la reabsorción del hueso mediante la solubilización de la matriz orgánica primero y de la mineral después.

De igual forma, se conoce que los osteoblastos son fundamentales para la formación de los osteoclastos. Así, el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) producido por los osteoblastos es requerido en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas. Los conocimientos actuales acerca de la regulación de la osteoclastogénesis se basan en la existencia de 3 moléculas clave:

- OPG (osteoprotegerina, proteína sintetizada por osteoblastos y pre-osteoblastos)
- RANKL (que se ligan en la superficie de osteoblastos y pre-osteoblastos)
- RANK (receptor del anterior situado en la membrana de osteoclastos y pre-osteoclastos).

El RANKL (*receptor activator of NFκB ligand*) antiguamente llamado ODF (*osteoclast differentiation factor*) es una citoquina transmembrana que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF).

La interacción entre RANKL y su receptor RANK produce una activación de la diferenciación y de la actividad osteoclástica, lo que aumenta la reabsorción.

Los efectos del RANKL tanto *in vivo*, como *in vitro* son inhibidos por la osteoprotegerina (OPG), proteína circulante producida por los osteoblastos y pre-osteoblastos perteneciente a la superfamilia de los receptores de TNF.

Cuando se unen OPG y RANKL se inhiben la unión de RANKL a RANK y la diferenciación osteoclástica.

Por ello, OPG, RANK y RANKL son importantes reguladores de la osteoclastogénesis. ^(10,11,12,13,14)

En un experimento de Ingeniería de tejido confluyen tres elementos fundamentales: las matrices tridimensionales, los diferentes tipos de células, y las moléculas de señalización o factores de crecimiento. ^(8,15,16)



Se han identificado varias moléculas de señalización involucradas en: la proliferación y diferenciación celular, la morfogénesis del tejido óseo durante la embriogénesis, en el crecimiento postnatal y en la edad adulta. Los factores de crecimiento son moléculas de señalización que pueden actuar como mitógenos que promueven la proliferación de ciertos tipos de células o como morfógenos e inducen el cambio en el fenotipo de las células blanco.⁽⁵⁾

Los factores de crecimiento óseo son polipéptidos que llegan a la matriz ósea, donde quedan retenidos y ejercen su acción biológica, por lo que se dice que son factores de acción local. Los polipéptidos pueden dividirse en factores exógenos o endógenos según se produzcan fuera del hueso o en el propio hueso, respectivamente. Los factores endógenos son secretados por los osteoblastos, células derivadas de las células osteoprogenitoras, cuya función principal es la síntesis de las fibras y sustancia fundamental del hueso.^(12,13,14)

Los factores de crecimiento más relacionados con la osteogénesis son los siguientes:

- El factor de crecimiento de fibroblastos (FCF)
- El factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP)
- El factor insulinoide de crecimiento (FCI)
- El factor transformante del crecimiento de tipo β (FCTb)
- Las proteínas morfogénicas óseas (BMP)^(5,12)

Cuando se analiza el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF) se conoce que está presentes en la reparación normal de una fractura pues es un anabolizante óseo, ya que es mitógeno de los osteoblastos y de las células endoteliales vasculares, así como de los fibroblastos de angiogénesis y de diferenciación celular tanto *in vitro* como *in vivo*. Está ligado a la proliferación y actividad sintética de osteoblastos y condrocitos, aunque su efecto sobre la síntesis de colágena todavía no está aclarado. Tampoco se ha demostrado experimentalmente que su aplicación exógena a un foco de fractura mejore o acelere su consolidación, ya



que en dependencia de la dosis administrada pueden inducir o inhibir la reparación ósea.

El factor de crecimiento fibroblástico puede ser ácido o básico (FCFa y FCFb). El FCFa participa en la proliferación y diferenciación de osteoblastos, en la inhibición de osteoclastos, y favorece la angiogénesis y la migración celular. El FCFb estimula el crecimiento de: fibroblastos, mioblastos, osteoblastos, células neuronales, endoteliales, queratinocitos y condrocitos, aumenta la producción de fibronectina, estimula la angiogénesis, la proliferación de células endoteliales y la síntesis de colágeno, y está presente en la síntesis de la matriz.

Como ejemplo práctico del efecto del FCF se sabe que las mutaciones en sus receptores producen alteraciones del esqueleto craneofacial: la acondroplasia, el síndrome de Apert y el síndrome de Crouzon, entre otras.⁽¹²⁾

Hace más de 10 años, se comunicó el incremento del crecimiento de tejidos en cultivos cuando se adicionaban plaquetas. Posteriormente, se obtuvieron resultados satisfactorios con el empleo del plasma rico en plaquetas (PRP) o el lisado plaquetario (LP) en diferentes especialidades, lo que apoya el criterio de la regeneración de tejidos por los factores de crecimiento y el resto de los factores solubles presentes en las plaquetas, nombrados por la mayoría de los investigadores como factores de crecimiento plaquetarios (FCDP).⁽¹⁷⁾ Este es un potente mitógeno para fibroblastos, células musculares lisas arteriales, condrocitos, células epiteliales y endoteliales. Tiene un efecto quimiotáctico potente para células hematopoyéticas, mesenquimales, musculares y fibroblastos. Estimula la quimiotaxis y la activación de los macrófagos. Activa el factor transformante del crecimiento b para estimular macrófagos y neutrófilos, y participa en la síntesis de colágeno tipo I y en la angiogénesis (por vía indirecta). Las plaquetas empiezan a secretar activamente estas sustancias 10 minutos después de la formación del coágulo y liberan más del 95% de los factores de crecimiento pre sintetizados en el lapso de una hora. Tras la liberación proteica masiva y de forma más lenta, los trombocitos sintetizan y secretan proteínas entre 5 y 10 días más. Cuando la influencia de las plaquetas comienza a remitir, los



macrófagos que han llegado al foco merced al crecimiento vascular asumen la regulación de la reparación tisular mediante la secreción de sus propios factores. Fuera del torrente sanguíneo, las plaquetas se activan y liberan proteínas proliferativas y morfogénicas. Los factores de crecimiento son importantes para la curación en diferentes tejidos, incluidos: el hueso, el tendón, el cartílago y la piel. Las plaquetas contienen múltiples proteínas que ejercen acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. Actualmente, son consideradas como una bomba o cóctel de moléculas bioactivas (factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, incluso algunas moléculas aún no descritas) y de otras proteínas en proporciones fisiológicas.⁽¹⁸⁾

En la cirugía ortopédica se ha usado el plasma rico en plaquetas (PRP) y el tiempo de recuperación de los pacientes con lesiones musculares, tendinosas o fracturas óseas ha disminuido a la mitad; se ha demostrado en estudios *in vitro* que los factores de crecimiento derivados de las plaquetas estimulan la proliferación de hueso trabecular y de células osteoblásticas humanas. La administración de PRP, en combinación con injertos óseos, favorece una integración ósea más rápida y una regeneración ósea histomorfométricamente más densa.

Su uso tiene una amplia gama de indicaciones:

Ortopedia:

- Osteoartrosis
- Fascitis plantar
- Defectos óseos
- Inserciones óseas
- Tendinitis
- Peritendinitis
- Epicondilitis
- Pseudoartrosis
- Lesión de ligamentos
- Rupturas de meniscos



- Lesiones musculares
- Artrodesis de cuerpos vertebrales
- Retraso de la consolidación de fracturas
- Fracturas óseas complejas

Estomatología y cirugía maxilofacial:

- Defectos periodontales
- Endodoncia
- Regeneración alveolar
- Cirugía dentoalveolar
- Adhesivo tisular
- Implantología
- Comunicaciones buconasales
- Relleno de defectos óseos
- Prevención de la alveolitis seca después de la exodoncia de terceros molares

Medicina deportiva:

- Lesiones de tendones y ligamentos
- Lesiones musculares por sobre uso
- Lesiones articulares ^(18,19,20)

Por otra parte, las principales actividades de los factores de crecimiento tipo insulina (somatomedinas) y hormona de crecimiento son: la mitogénica, la anabólica y la mediadora de algunas acciones de la hormona de crecimiento.

La tipo I desempeña un papel fundamental en la osificación de tipo endocondral, es característica del cartílago de crecimiento, por lo que se le supone alguna actividad en la osificación endocondral de la reparación de las fracturas.

La tipo II es el factor de crecimiento más abundante en el hueso, y presenta acciones similares al tipo I, aunque es menos potente en el estímulo celular.



El factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I y II (FCI-I y FCI-II) favorece el crecimiento de fibroblastos, la mitogénesis y la diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento, mitogénico *in vitro* para algunas células mesodérmicas, promueve la síntesis de colágeno y prostaglandina E2 en fibroblastos, y estimula colágeno y síntesis de la matriz por células óseas ya que regula el metabolismo del cartílago articular.^(12,21)

El factor β transformador del crecimiento (FCTb) es quizás el más extensamente estudiado en el campo de la Biología ósea. Su mayor función en el sistema músculo-esquelético es estimular a las células mesenquimales a dividirse. Su administración exógena es capaz de estimular significativamente la reparación ósea, lo que mejora sus propiedades mecánicas, y puede potenciar la capacidad osteoinductiva de las proteínas óseas morfogenéticas, ya que actúa mediante un mecanismo sinérgico. Este factor comprende una gran familia de moléculas, incluso las proteínas óseas morfogenéticas, y presenta una diversidad de acciones en dependencia del contexto que le rodea.

El FCTb estimula la quimiotaxis fibroblástica, la proliferación y la síntesis de colágeno, inhibe la formación de osteoclastos y la reabsorción ósea, actúa en la disminución de cicatriz dérmica. Es un inhibidor del crecimiento de los fibroblastos, células epiteliales, endoteliales, neuronales, algunos tipos de células hematopoyéticas y queratinocitos. Es un antagonista de la actividad biológica del FCE, el FCDP y el FCFa, y favorece la angiogénesis.⁽¹²⁾

La proteína morfogenética ósea es parte de la gran familia de factores de crecimiento transformantes, que es un conjunto de al menos 18 proteínas, con diferente composición y efectos biológicos; el potencial inductor en específico aloja varios sitios de tejido.

Estas proteínas inducen una cadena de acontecimientos entre los que se pueden mencionar los siguientes: la quimiotaxis de células progenitoras, la proliferación de células mesenquimales, la diferenciación de condrocitos, la calcificación de la matriz cartilaginosa, la angiogénesis e invasión vascular, la diferenciación ósea y



mineralización, la remodelación ósea, la diferenciación medular, y la síntesis de matriz ósea.

La aparición de formas recombinantes de proteínas óseas morfogenéticas, en particular los tipos 1, 2 y 7, ha dado lugar a su aplicación experimental mediante diferentes materiales vehiculizadores: la inyección directa en diferentes modelos animales de reparación ósea, y el recubrimiento de superficies en la osteointegración de implantes.^(15,22,23,24)

Boden en su investigación utilizó esponjas de colágena con PMHrh-2 en cajas de titanio para la fusión espinal anterior lumbar en un solo nivel, en 11 de los 14 pacientes, y en los 3 pacientes restantes empleó el injerto autólogo de hueso esponjoso. En el grupo con PMHrh-2, 10 de los 11 pacientes (91 %) presentaron fusión a los tres meses, y a los seis meses todos los pacientes estaban fusionados. En el grupo control: dos de los pacientes tuvieron fusión al año, y un paciente presentó no unión. En el estudio de Vaccaro y colaboradores participaron 24 pacientes: a 12 pacientes se les colocó PMHr-7, y a los otros 12 un injerto autólogo de hueso esponjoso de cresta iliaca. Al año de seguimiento, el 86% de los pacientes a quienes se les había colocado PMHr-7 mostraron mejoría clínica, comparado con el 73 % de los pacientes del grupo de injerto autólogo. En términos de tasas de fusión: el 74 % de los pacientes con PMHr-7 tuvo criterios de artrodesis exitosa, en comparación con el 60 % del grupo con injerto autólogo. El costo- beneficio de estos productos no está bien establecido, y están en estudio medios de transporte como polímeros biodegradables que permitan su transportación al lugar donde son requeridos.⁽²⁵⁾

CONCLUSIONES

La información que se ha aportado en esta investigación ofreció una visión general de los avances que se han obtenido en la Biología celular y molecular. Las temáticas fundamentales fueron: el uso de los factores de crecimiento, su aplicación en la Ingeniería del tejido óseo, así como sus perspectivas a futuro. Se



concluyó que este es un campo en continua expansión que se espera sea de uso generalizado en la clínica. Si bien todavía resta mucho por conocer, las terapias de regeneración de tejidos u órganos serán la clave para mejorar la calidad de vida en un futuro cercano. Es fundamental unir todos los esfuerzos para consolidar una base apropiada de conocimientos acerca de la Biología celular y molecular que acerque a los investigadores al desarrollo de la Ingeniería del tejido óseo en la actualidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Ramírez P. Regeneración biológica: Secretos de la naturaleza. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. sep.-dic. 2006 [citado 15 mar. 2018];22(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2892006000300004&lng=es
2. Flórez Cabrera A, González Duque MI, Fontanilla MR. Terapias celulares y productos de ingeniería de tejidos para el tratamiento de lesiones condrales de rodilla. Rev Colomb Biotechnol [internet]. 2017 [citado 15 mar. 2018];19(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0123-34752017000200119&script=sci_abstract&lng=es
3. Doval HC. Para crear una medicina regenerativa hay que «releer la evolución». Rev Argent Cardiol [internet]. jun. 2012 [citado 24 abr. 2018];80(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482012000300014&lng=es
4. Valdespino-Gómez V, Valdespino-Castillo P, Valdespino-Castillo V. Estrategias para la regeneración de tejidos: células, inductores bioquímicos, bionanomateriales y bioconstrucciones. Alcances clínicoquirúrgicos. Cir Cir. sep. 2014;82(5):578-89.



5. Estrada C, Paz AC, López LE. Ingeniería de tejido óseo: Consideraciones básicas. Rev Esc Ing Antioq [internet]. ene.-jun. 2006 [citado 24 abr. 2018];(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-12372006000100008&lng=en&tlng=es

6. Agüero Romero GA, Pulitano Manisagian GE, Mandalunis PM. Reseña actualizada de ingeniería tisular en disciplinas odontológicas. Rev Fac Odontol (B. Aires) [internet]. ene.-jun 2016 [citado 14 mar. 2018];31(70):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-835573>

7. Hernández Ramírez P, Artaza Sáenz H, Aparicio Suárez JL, Cruz Tamayo F, Díaz Díaz AJ, Fernández Delgado N, *et al* . Impacto de la medicina regenerativa en Angiología. Experiencia cubana. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [internet]. ene.-jun. 2017 [citado 15 mar. 2018];18(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100002&lng=es

8. Alvarez Barreto JF. Regeneración ósea a través de la ingeniería de tejidos: una introducción. Rev Estud Transdiscip. 2009;1(2):98-109.

9. Hernández Ramírez P. Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. jul.-sep. 2015 [citado 24 abr. 2018];31(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000300001&lng=es

10. Hernández Ramírez P. ¿Es realmente útil el tratamiento con la terapia celular regenerativa? Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. ene.-mar. 2017 [citado 24 abr. 2018];33(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000100005&lng=es

11. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [internet].



ene.-feb. 2006 [citado 28 abr. 2018];11(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000100011&lng=es

12. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [internet]. mar.-abr. 2006 [citado 28 abr. 2018];11(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000200012&lng=es

13. Erazo Paredes CH, Ruiz Ramírez E, Barreda Torres OA, Aguirre Siancas EE. Efecto osteoinductor del mineral trióxido agregado *versus* el cemento Portland tipo I sobre lesiones óseas mandibulares. *Odontol Vital* [internet]. ene.-jun. 2018 [citado 14 abr. 2018];(28):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752018000100007&lng=en

14. Bellido T, Pellegrini G. Osteocitos y la regulación de la formación ósea. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [internet]. sep. 2016 [citado 14 abr. 2018];50(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572016000300010&lng=es

15. Morales Navarro D. Medicina regenerativa aplicada en el tratamiento de defectos óseos del macizo craneofacial. *Rev Cubana Estomatol* [internet]. ene.-mar. 2015 [citado 15 mar. 2018];52(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en:
http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072015000100008&lng=es

16. Rossi AC, Rodriguez Freire A, Bevilacqua Prado F, Ferreira Caria PH. Sustitutos óseos utilizados en Odontología. In *J Odontostomatol* [internet]. sep. 2014 [citado 28 abr. 2018];8(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-722902>



17. González Iglesias AI, Fernández Delgado N, Forrellat Barrios M, Hernández Ramírez P. Caracterización de los concentrados plaquetarios utilizados en Medicina Regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. abr.-jun. 2014 [citado 24 abr. 2018];30(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200010&lng=es
18. Lugo González AO, Arce González MA, Castillo Oliva GJ, García Quintana R, Sánchez Gravié A, López Gil HR. Uso de plasma rico en factores de crecimiento en pacientes con osteoartritis de rodilla. Acta Méd Centro [internet]. abr.-jun. 2018 [citado 24 abr. 2018];12(2): Disponible en: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/886/1161>
19. Castillo-Cardiel G, Medina-Quintana VM, Lomelí-Enríquez M, Medrano-Muñoz F, Guerrero-Velázquez C, Contreras-López CK et al. Plasma rico en plaquetas y su efecto en la regeneración ósea en fracturas mandibulares. Ensayo clínico controlado. Gac Méd Méx. 2017;153:461-7.
20. Hernández Reyes LH, Fundora Sarraff TA, Janero Valdés A, Hernández Ramírez P. La imagen radioisotópica: una herramienta eficaz en la terapia regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. abr.-jun. 2017 [citado 15 mar. 2018];33(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000200005&lng=es
21. Hernández-Hernández A, Anillo-Badía R. Medicina regenerativa y medicina del deporte, una fructífera integración: introducción y avances en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. jul.-sep. 2016 [citado 15 mar. 2018];32(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000300001&lng=es
22. Uribe F, Cantín M, Alister JP, Vilos C, Fariña R, Olate S. Proteína morfogenética ósea y su opción como tratamiento de la fisura alveolar. Int J



Morphol [internet]. mar. 2017 [citado 15 mar. 2018];35(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-840971>

23. Morales Navarro D. Ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en Estomatología. Rev Cubana Estomatol [internet]. jul.-sep. 2014 [citado 15 mar. 2018]; 51(3):[aprox. 16 p.]. Disponible en:

http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072014000300006&lng=es

24. De Almeida JC, Viana M. Frascino A. Regeneración ósea en el seno maxilar. Odontol Vital [internet]. ene.-jun. 2016 [citado 28 abr. 2018];(24):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752016000100029&lng=en

25. Zárata-Kalfópulos B, Reyes-Sánchez A. Injertos óseos en cirugía ortopédica. Cir Cir [internet]. mayo-jun. 2006 [citado 15 mar. 2018];74(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2006/cc063n.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

