

# III Curso de divulgación



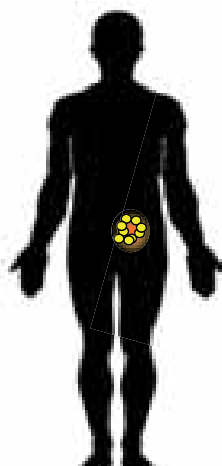
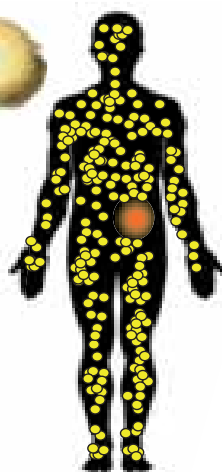
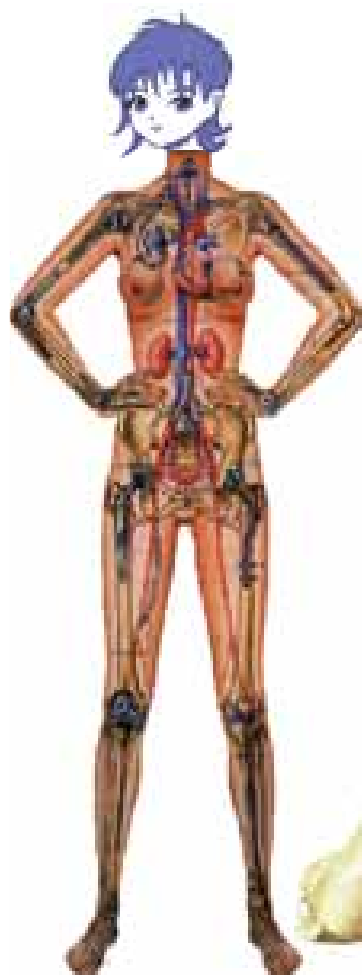
## Los Avances de la Química y su Impacto en la Sociedad



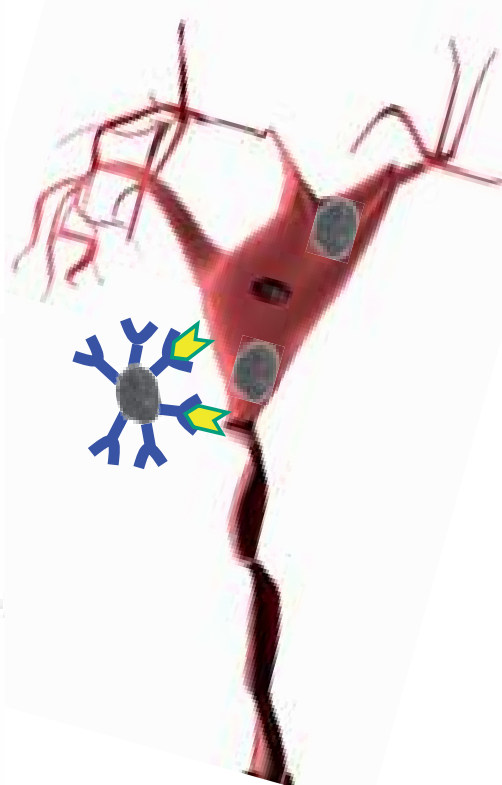
Del 10 de enero al 21 de marzo.  
Lugar: CSIC, Serrano 113, Madrid

Más información:  
[b.herradon@csic.es](mailto:b.herradon@csic.es)  
<http://www.losavancesdelaquimica.com/>

María Vallet-Regí



M. Vallet-Regí. ISRN Mater. Sci. Volume 2012, Article ID 608548, 20 pages, doi:10.5402/2012/608548





En el pasado:  
dispositivos muy simples capaces de permitir la función requerida  
" el garfio", "la pierna de madera".....  
*María Vallet-Regí, Bol. Soc. Esp. Ceram. V. 2013, en preparación*

## Alternativas

-Prótesis avanzadas



-Materiales híbridos



# Evolución de las prótesis

## Exoprótesis

-con funciones limitadas



-con funciones avanzadas



-con función Neuro



## Endo/exoprótesis

-con control neuro implantadas



-Neuro/ híbridos ingeniería de tejidos



## ¿Cuándo un brazo es realmente un brazo?

María Vallet-Regí, Bol. Soc. Esp. Ceram. V. 2013, en preparación

Hueso y articulaciones

Músculo y tendón

Vasos sanguíneos

Nervios



Hueso y articulaciones

Músculo y tendón

Vasos sanguíneos

Nervios



piel y ensamblarlos todos juntos



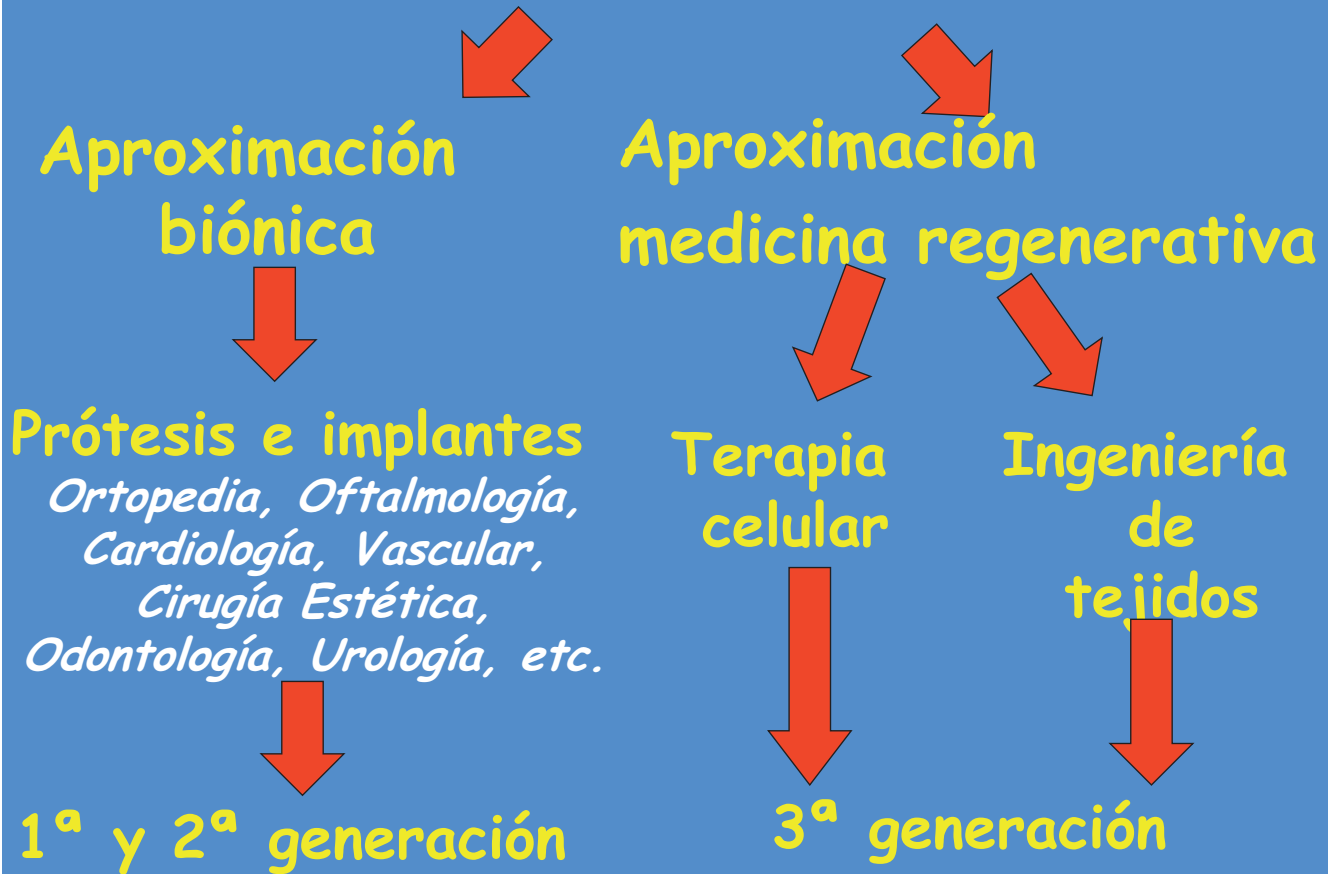
¿Un nuevo miembro?

-He oído que los científicos están creciendo órganos humanos en placas de laboratorio

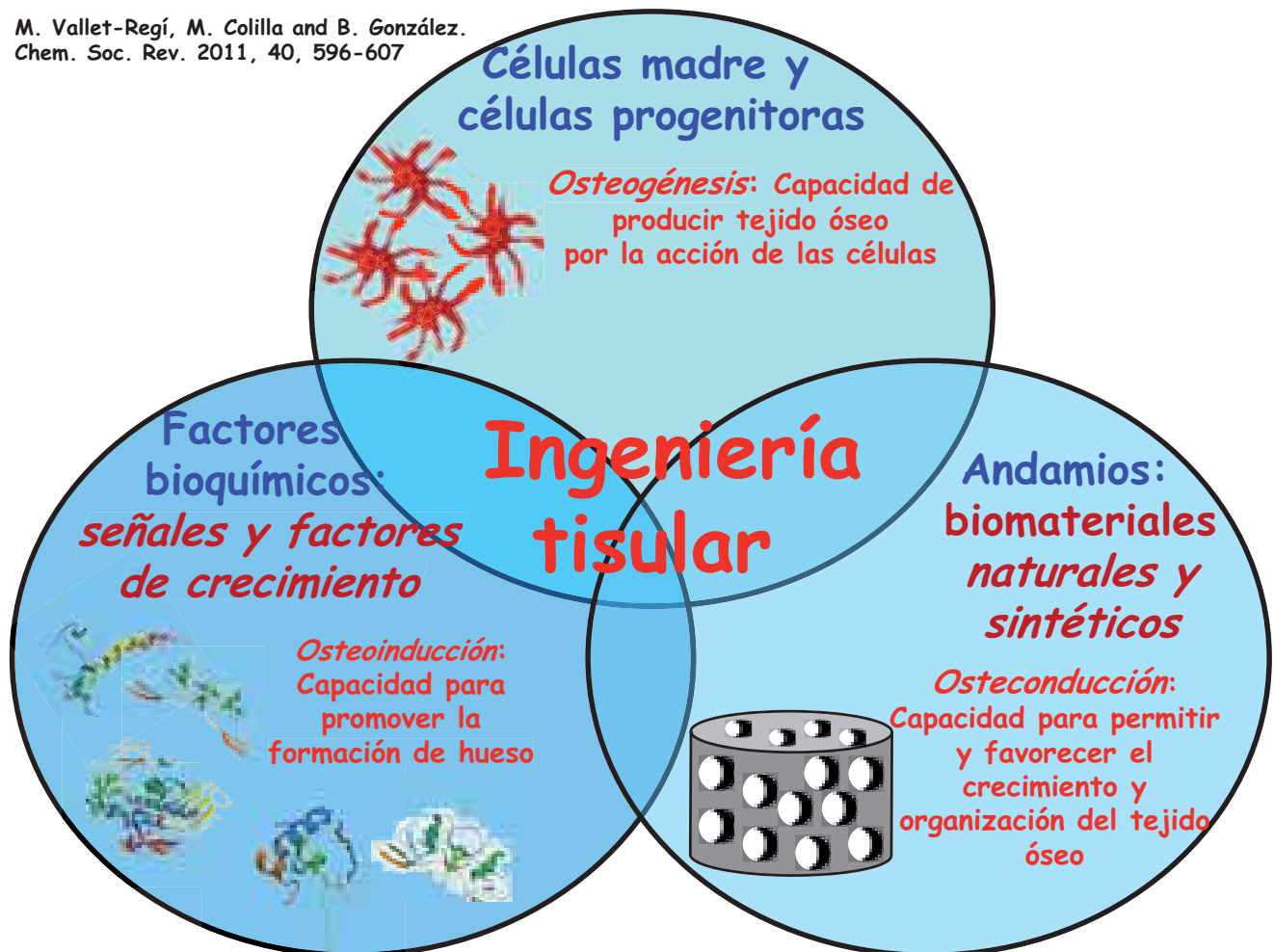
-¿es verdad?

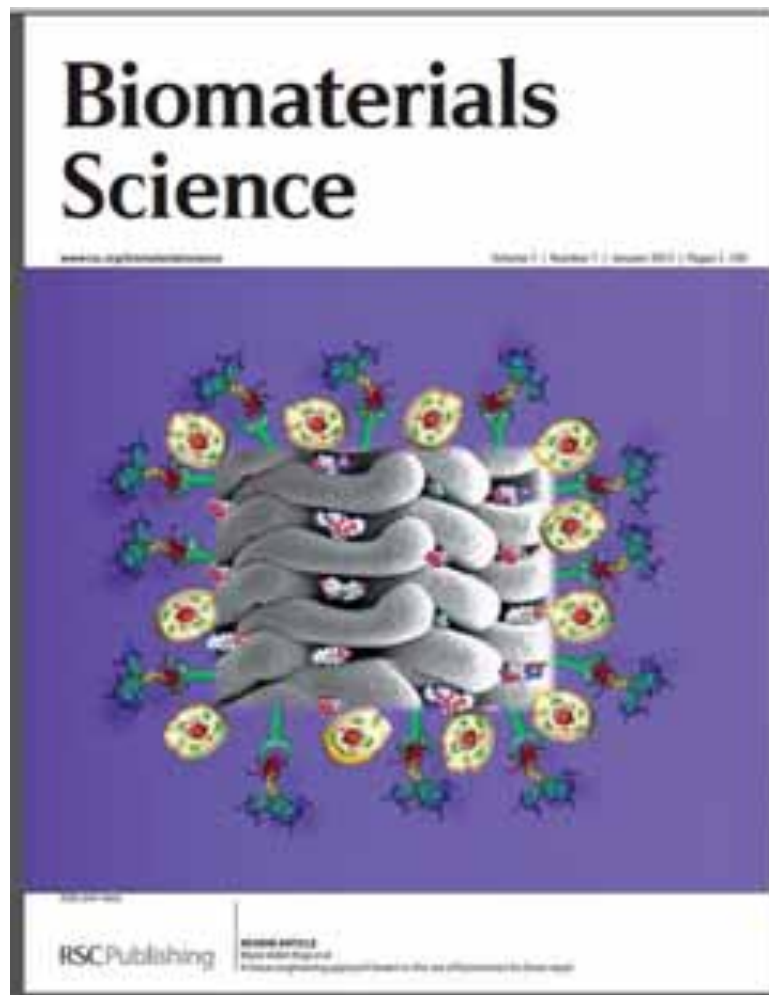


# Reparación del cuerpo humano



M. Vallet-Regí, M. Colilla and B. González.  
Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 596-607





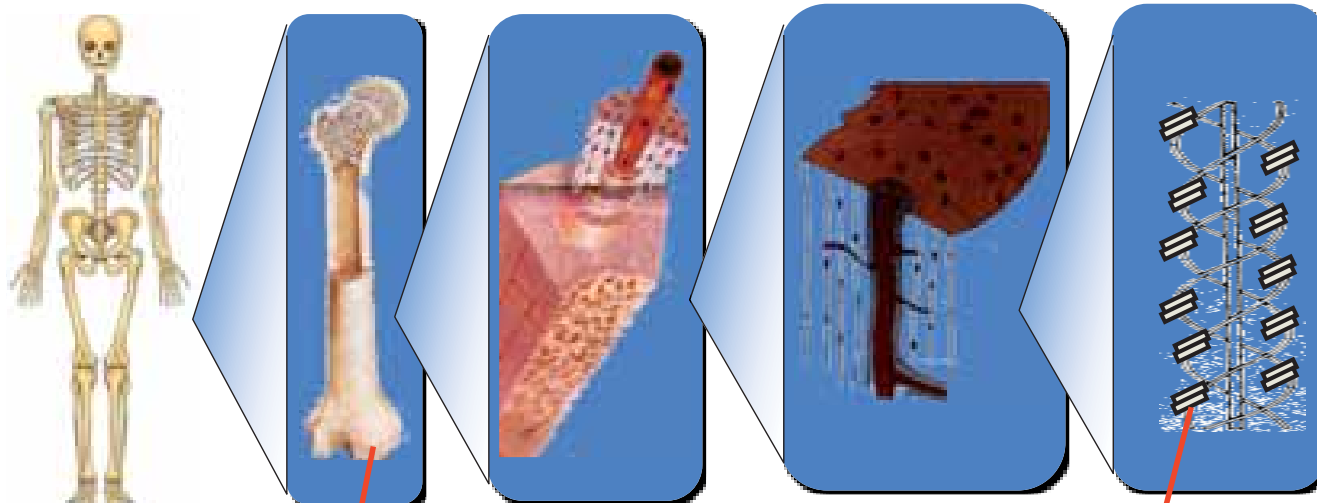
## Biomimético: inspiración en la naturaleza

Comprensión de las soluciones de la naturaleza para resolver sus problemas.

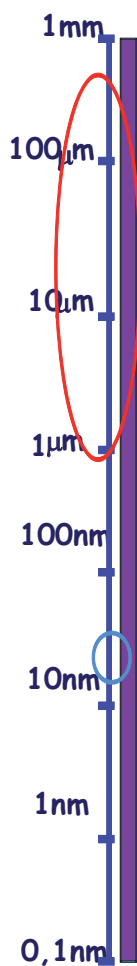
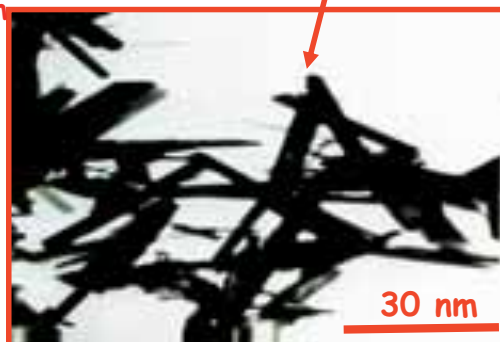
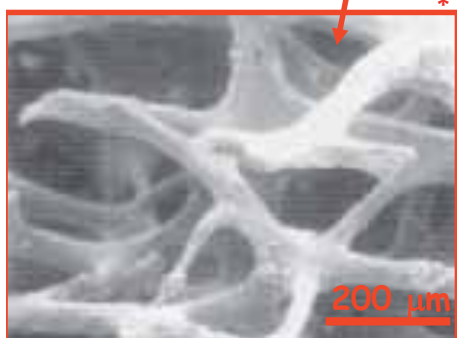
Esas soluciones pueden ser fuente de inspiración para resolver los problemas tecnológicos del mundo mineral.



*La biomimética se puede considerar como la transferencia de tecnología desde la naturaleza al mundo mineral donde vive el hombre.*



\* Variable composition :  
 $Ca_{8.3} \text{ } ^{0.7} (PO_4)_{4.3} (HPO_4, CO_3)_{1.7} (2OH, CO_3)_{0.15} \text{ } ^{1.7}$   
 \* Nanocrystalline: 25-50nm  
 \*  $Ca^{2+}$  deficient  
 \* Presence of  $CO_3^{2-}$   
 \* Structural disorder



**Bone pores** →

- Bone physiology
- Ideal internal growth
- Minimize stress shielding 350 to 1000
- Biological bond/attachment 350 to 3500

**Biological apatites** → 25-50nm

**Porosity** →

**Pore size**

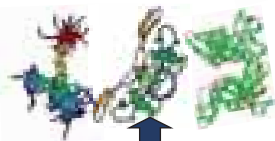
- < 20 μm (20%)
- 150-400 μm (60%)



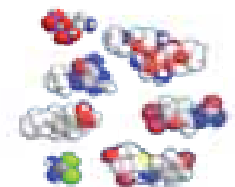
Functionalizing



Growth Factors  
Peptides  
Proteins

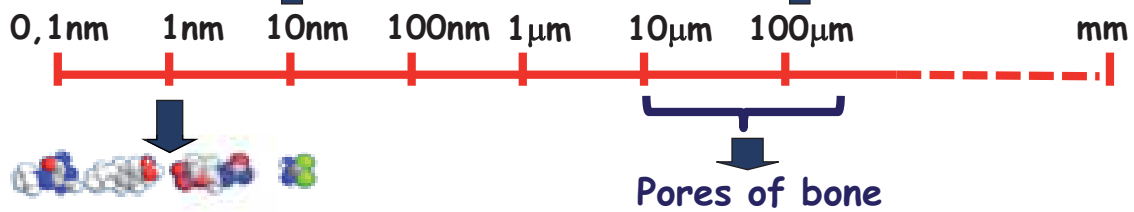


Osteoblasts

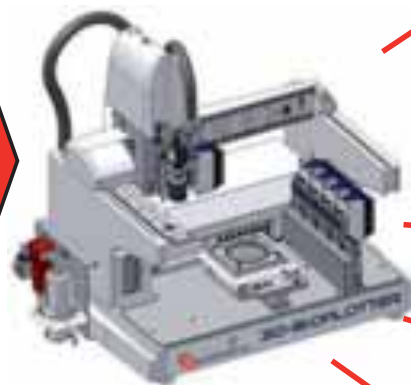


Drugs

A. Salinas, P. Esbrit,  
M. Vallet-Regí.  
Biomater. Sci. 1,  
40-51 (2013).



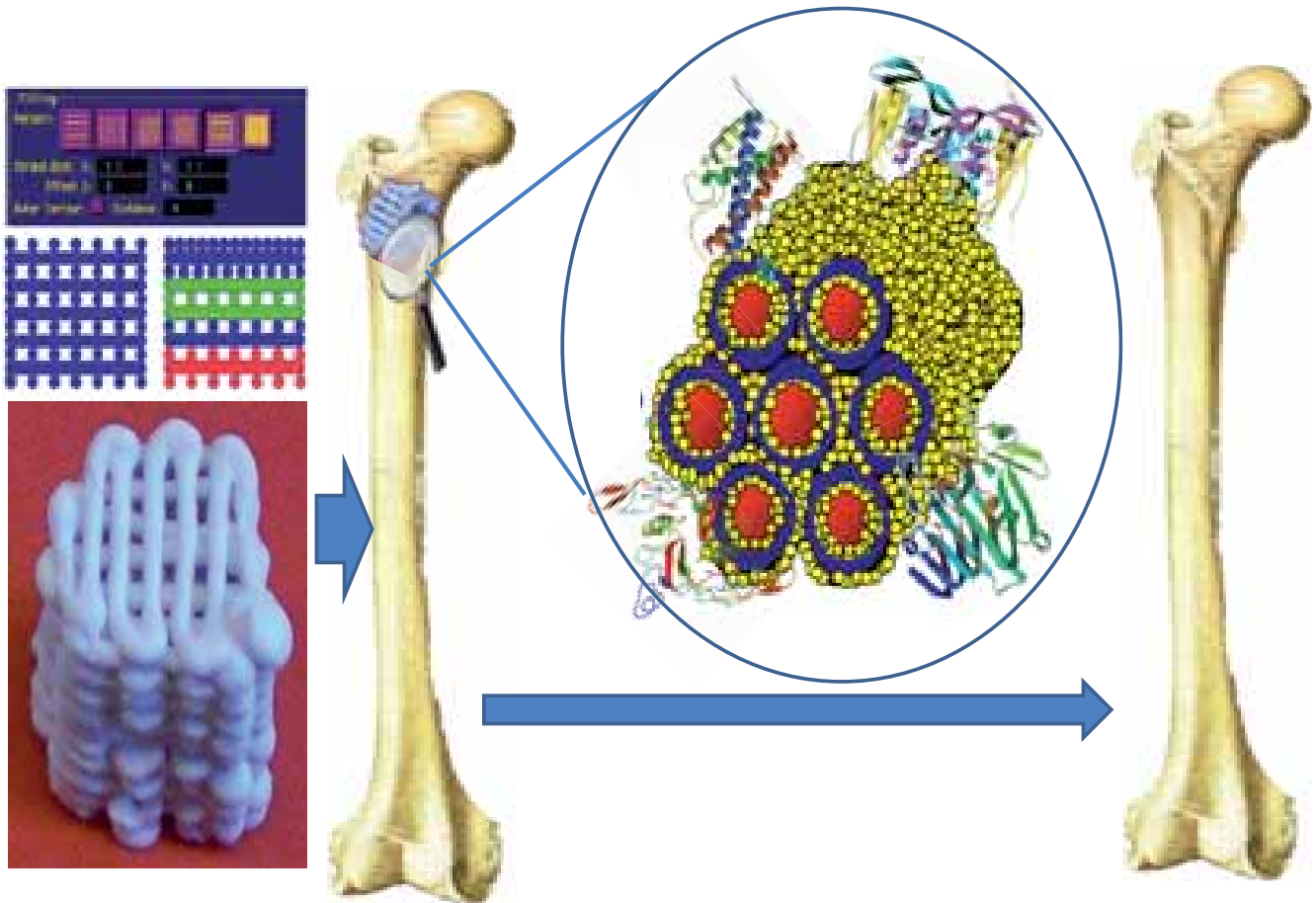
M Vallet-Regí and E. Ruiz-Hernández.  
Adv. Mater. 23, 5177-5218. (2011)



Scaffold

Surface functionalization





L.Meseguer, V.Vicente, M.Alcaraz, J.L.Calvo, M. Vallet-Regí, D. Arcos, A. Baeza. J. Biomed. Mater. Res. En Prensa.

## El andamio



\* Proporciona un enrejado donde pueden *entrar y adherirse, crecer y proliferar* las células

\* Permiten guiar el crecimiento de las células

\* Soporte y estructura del nuevo tejido

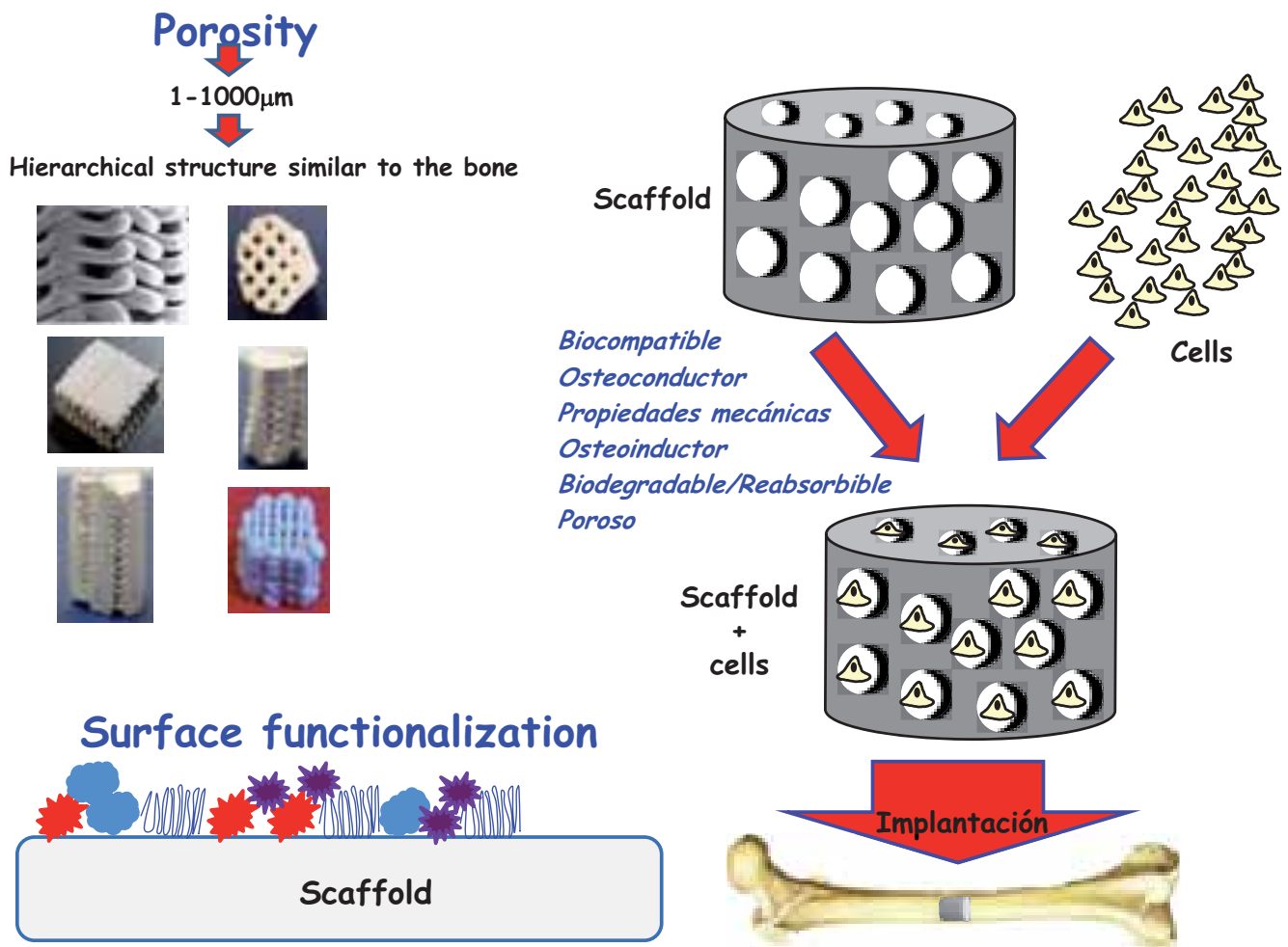
\* Puede servir como matriz donde cargar factores de crecimiento, proteínas, células...



Funcionalizarlo?

Con qué?

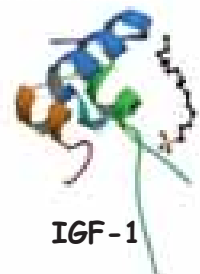
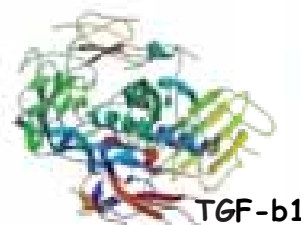
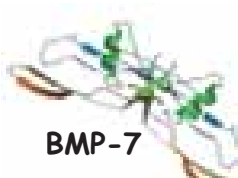
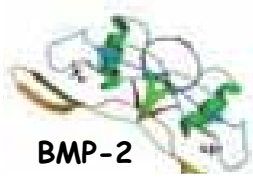
Cómo?



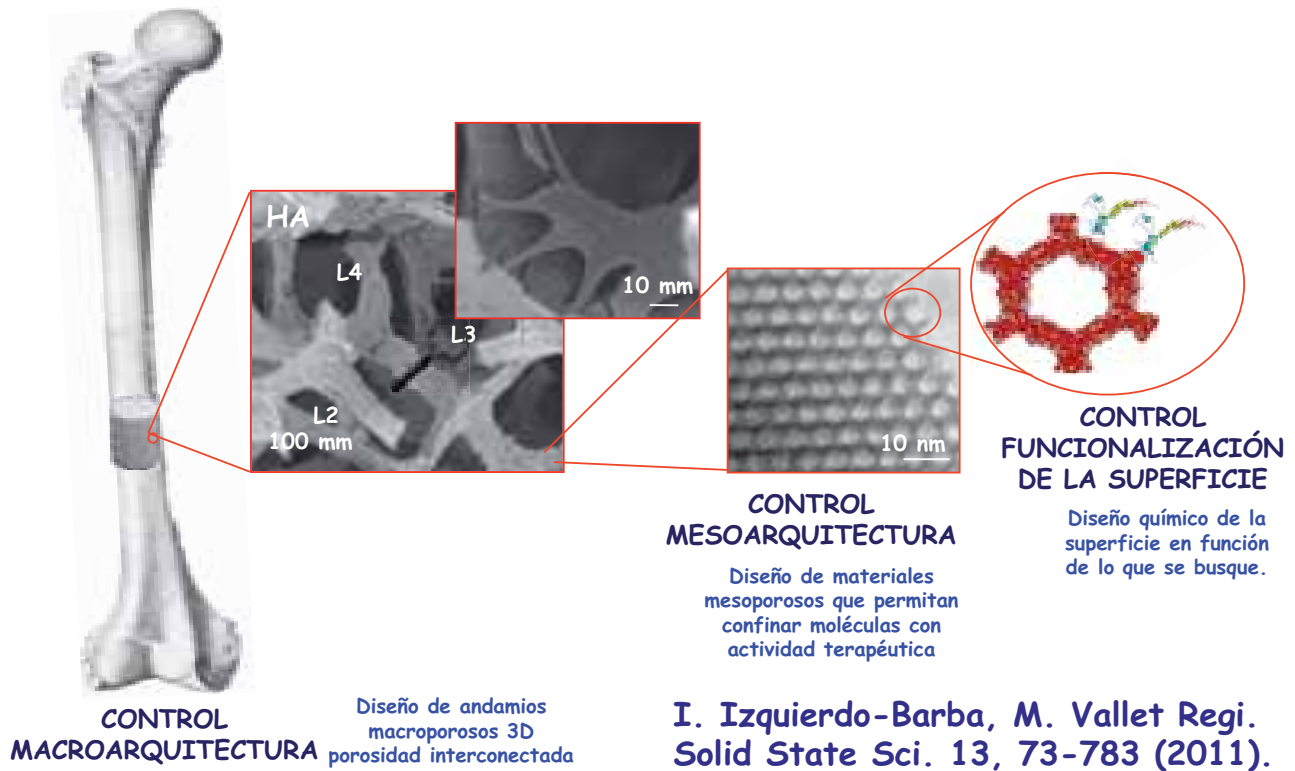
## Funcionalizar las superficies

- \* Posiciones de reconocimiento celular
- \* "Moldeado de proteínas" utilizando diversos ligandos con elevado reconocimiento específico y que su ubicación espacial sólo sea posible en ciertas zonas
- \* Evitar que se modifique su conformación
- \* Evitar la desnaturalización de las proteínas en la superficie andamio

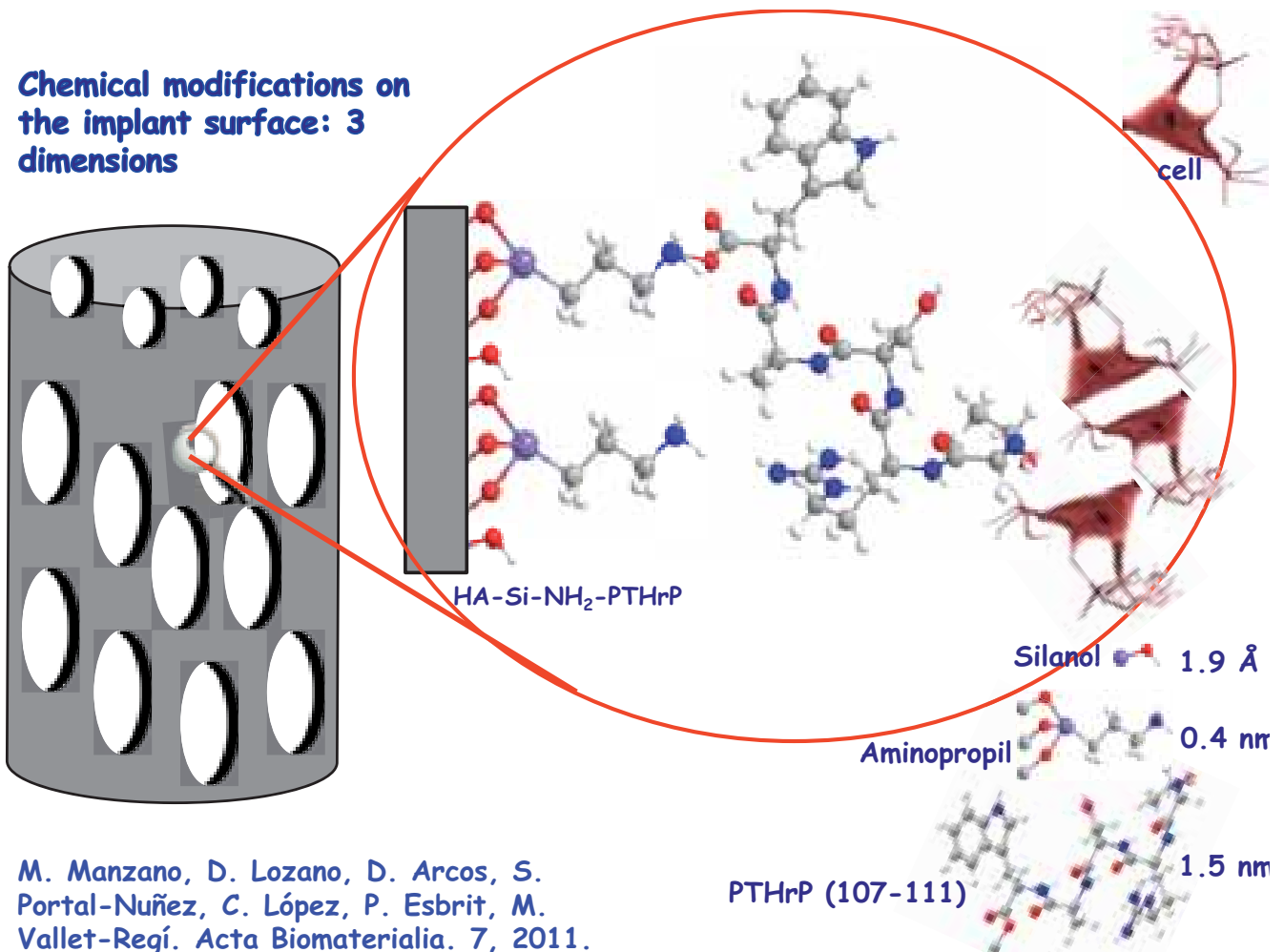
*El reto consiste en obtener superficies a las que puedan unirse proteínas sin modificar la actividad de las células*



# Diseño de Biocerámicas de 3ª Generación que promuevan la Regeneración Tisular

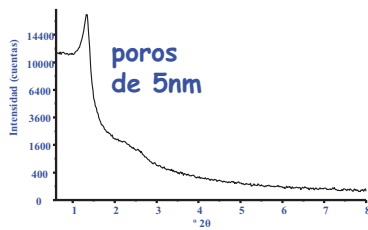
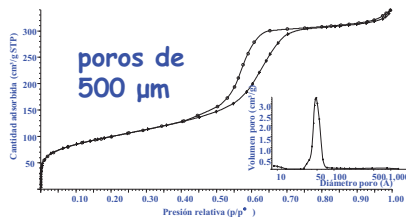
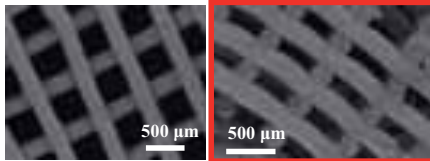
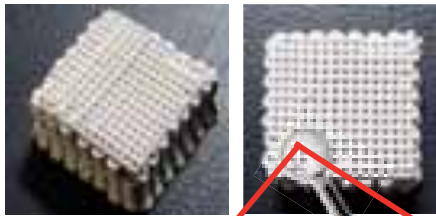


## Chemical modifications on the implant surface: 3 dimensions

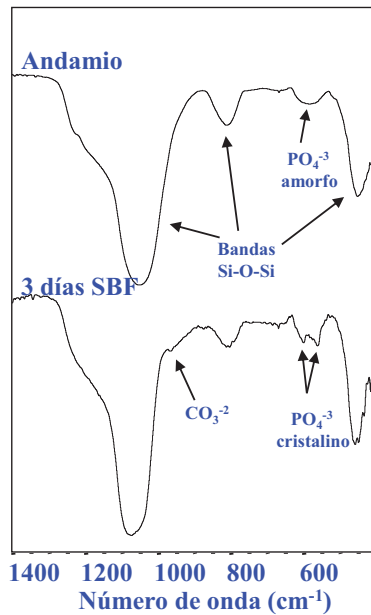


M. Manzano, D. Lozano, D. Arcos, S. Portal-Nuñez, C. López, P. Esbrit, M. Vallet-Regí. *Acta Biomaterialia*. 7, 2011.

## Vidrios mesoporosos

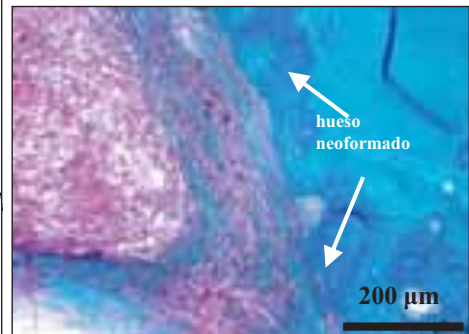
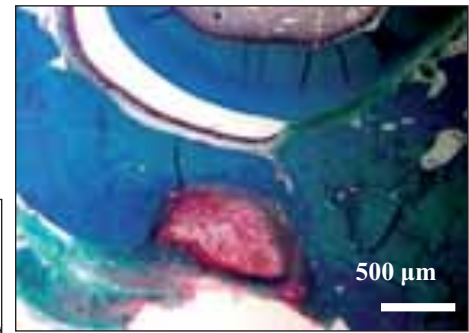


## Bioactividad *in vitro*



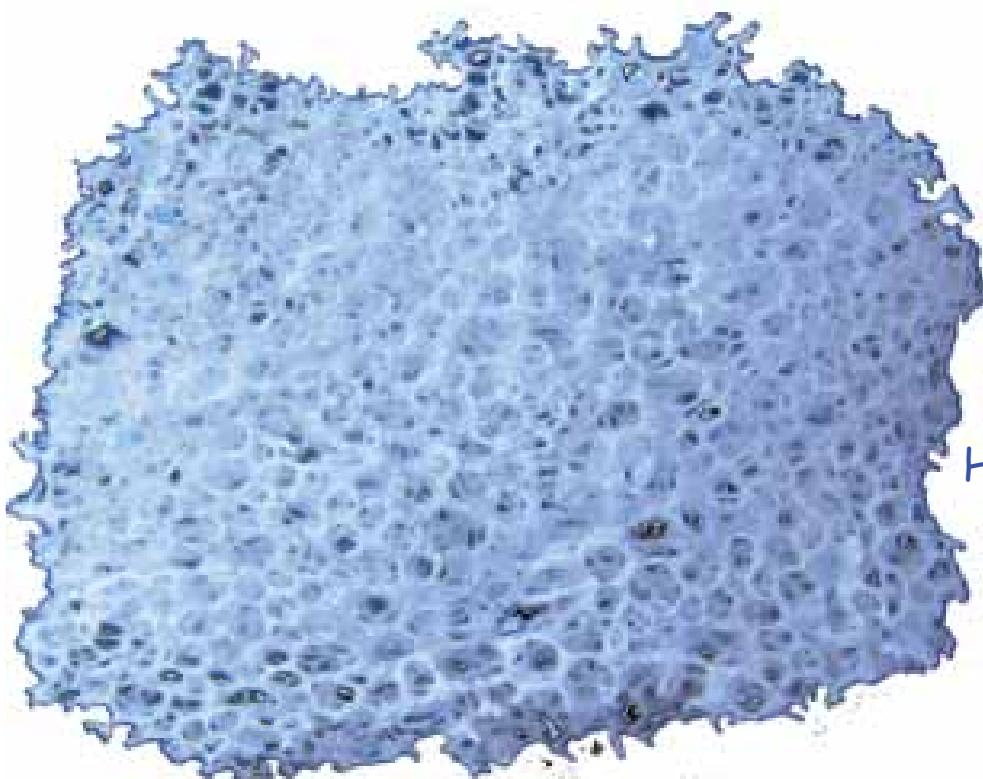
A. López, C. López, D. Arcos, C. Trejo, J. Bujan, María Vallet-Regí.  
 Patente: P201000353

## Bioactividad *in vivo*



3 meses en mandíbula de rata osteoporótica.  
 Hueso nuevo sin formación de cápsula fibrosa

## Síntesis de HA macroporosa:



Método sol gel  
 +  
 Pluronic F127  
 agente inductor de la porosidad

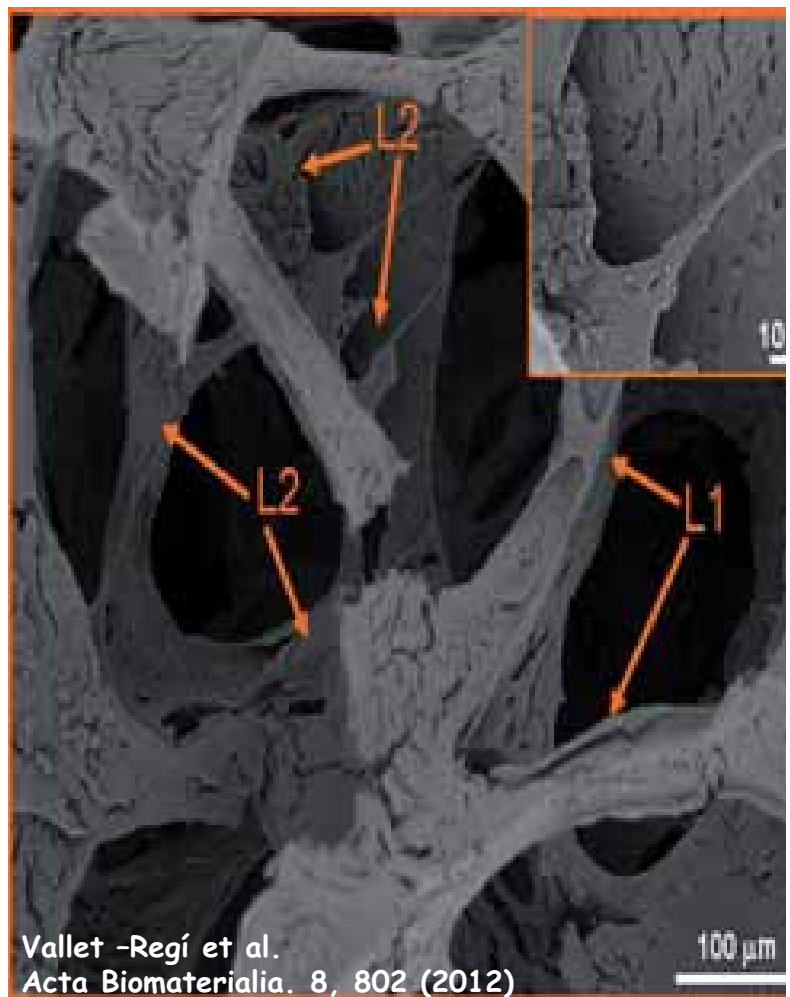
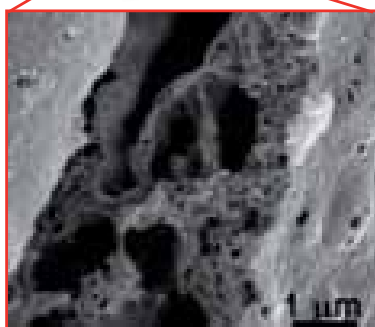
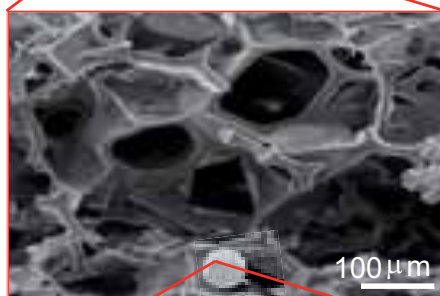
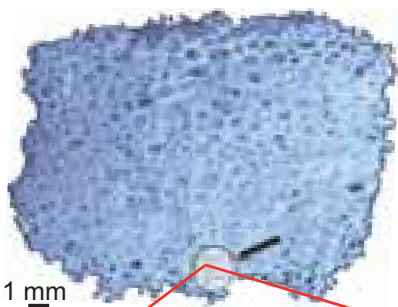
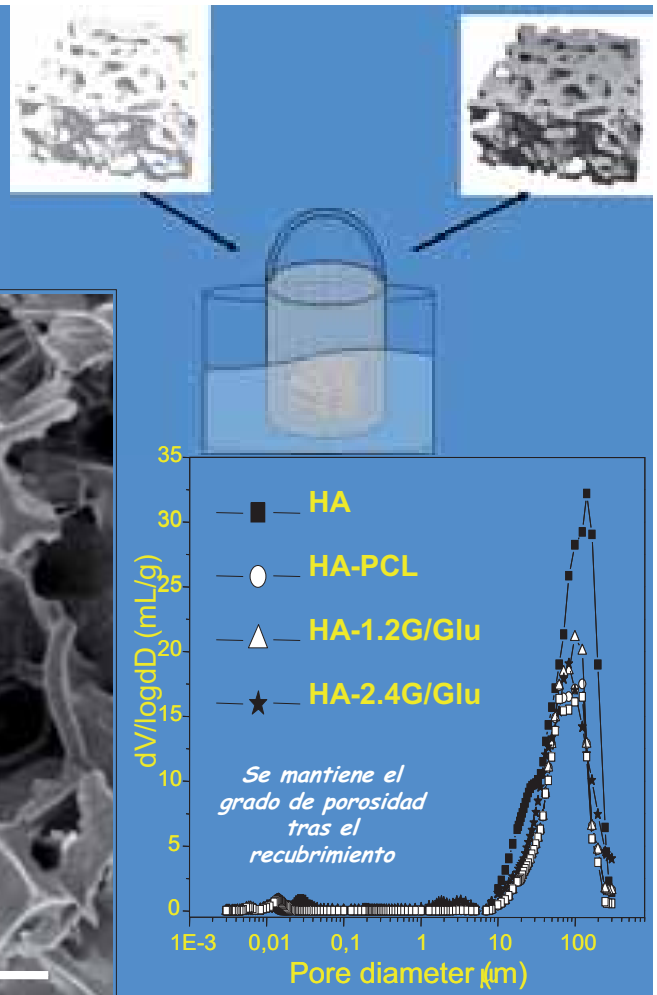
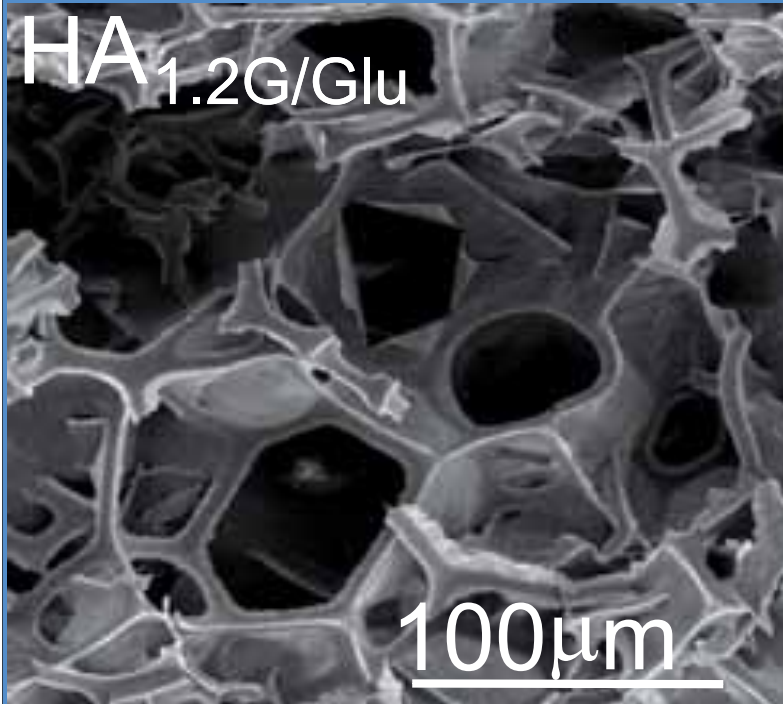
HA nanocristalina  
 Rango de porosidad:  
 • 10-15 nm  
 • 1- 400 μm

## Recubrimiento polimérico:

→ Gelatina entrecruzada con Glutaraldeído (solución acuosa):

1.2; 2.4

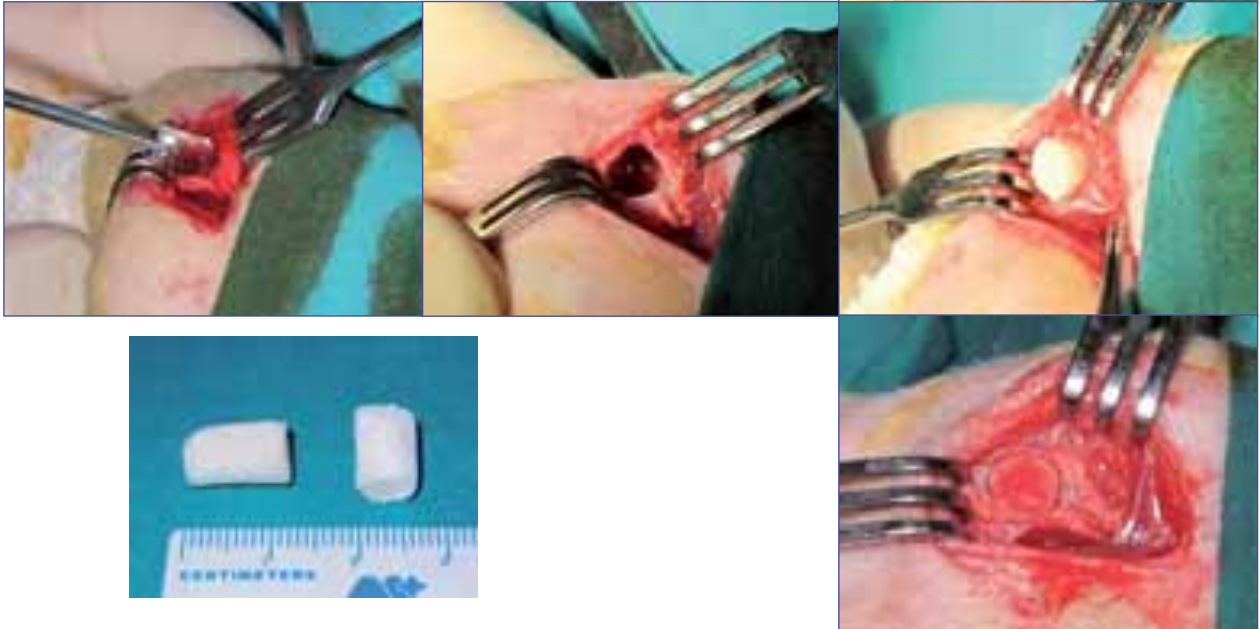
→  $\epsilon$ -Policaprolactona



Vallet -Regí et al.  
Acta Biomaterialia. 8, 802 (2012)

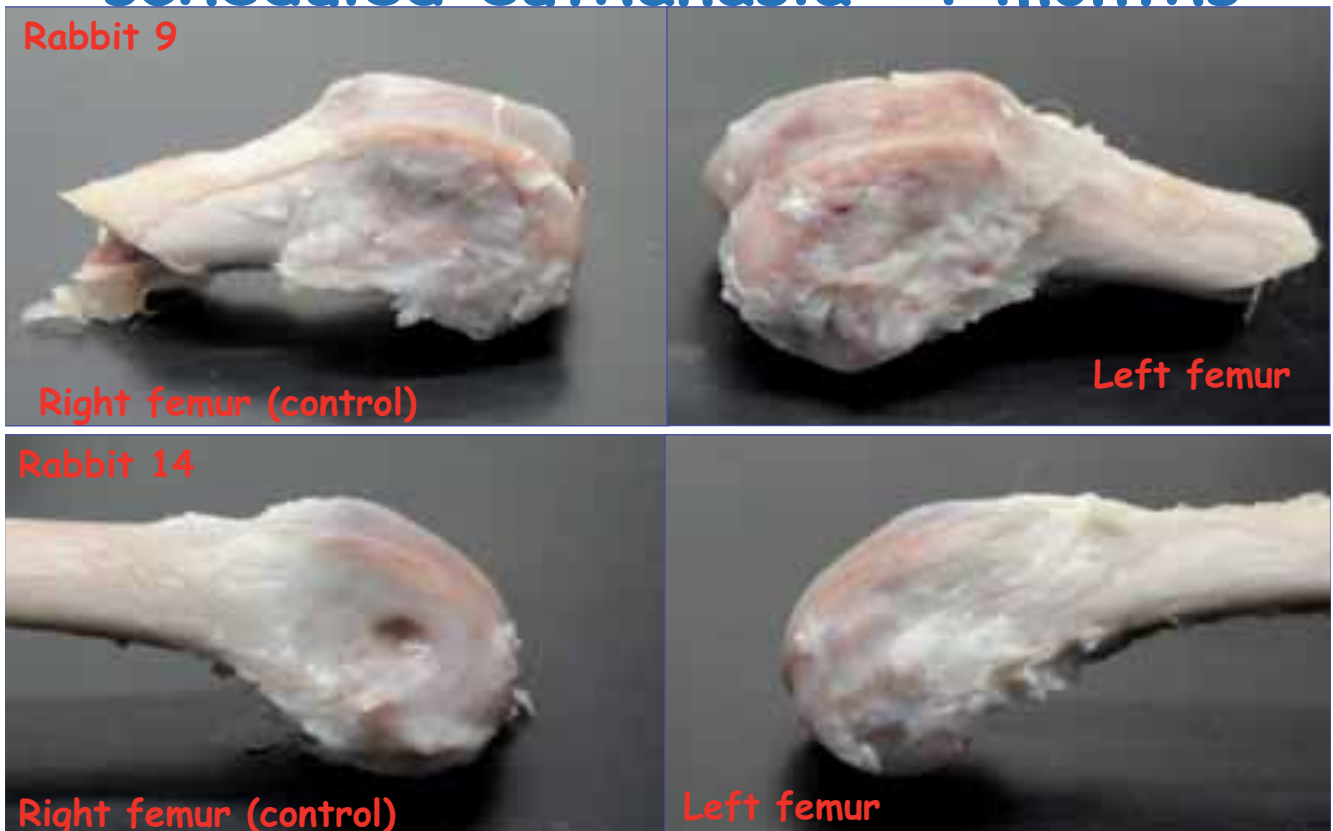
## Left femur:

- Bone defect 6 mm  $\varnothing$  x 10 mm in depth
- HA foam cylinder filling the bone defect



J.Gil-Albarova,A.Herrera,M.Vallet-Regí et al. Acta Biomaterialia, 8, 3777-3783, 2012

## Macroscopic appearance after scheduled euthanasia :4 months



J.Gil-Albarova,A.Herrera,M.Vallet-Regí et al. Acta Biomaterialia, 8, 3777-3783, 2012

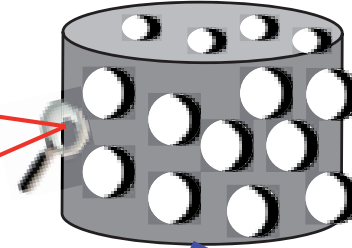
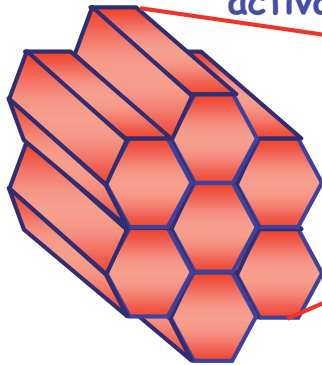
# Porosidad

2-50nm

1-1000µm

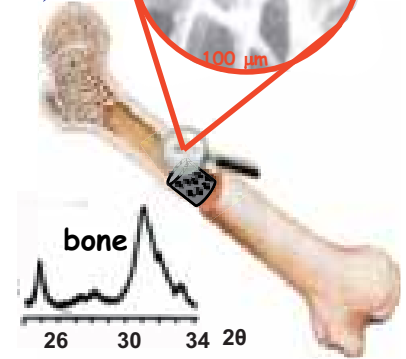
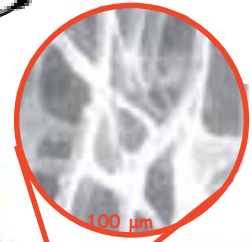
Para carga con fármacos y/o otras moléculas biológicamente activas

Estructura jerárquica similar a la del hueso natural



Scaffold

In vivo

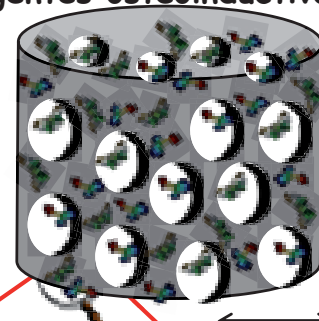
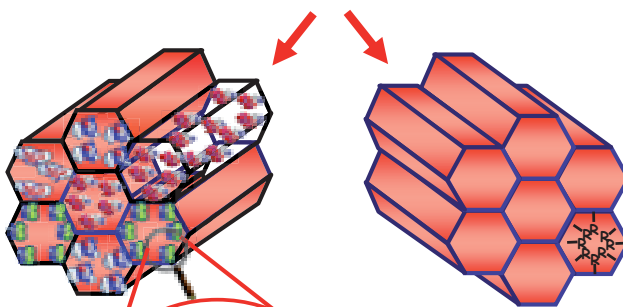


M. Vallet-Regí.  
J. Intern Med 2010

## Biocerámicas híbridas orgánica-inorgánicas

Interacciones débiles  
Matriz-fármaco

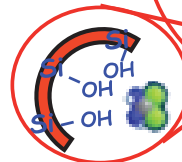
Interacciones fuertes  
Scaffold-agentes osteoinductivos



1 mm

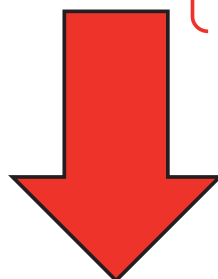
R

- CH<sub>3</sub>
- COOH
- SH
- NH<sub>2</sub>



Peptido

Factor de crecimiento



M. Vallet-Regí, M. Colilla, B. González.  
Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 596-607

DDS

Scaffold + DDS



## Alto índice de infecciones asociadas a los implantes



ingresos hospitalarios



- Biofilms
- Resistencia bacteriana
- Efectos secundarios para el paciente

tratamientos sistémicos de antibióticos, prologados durante meses

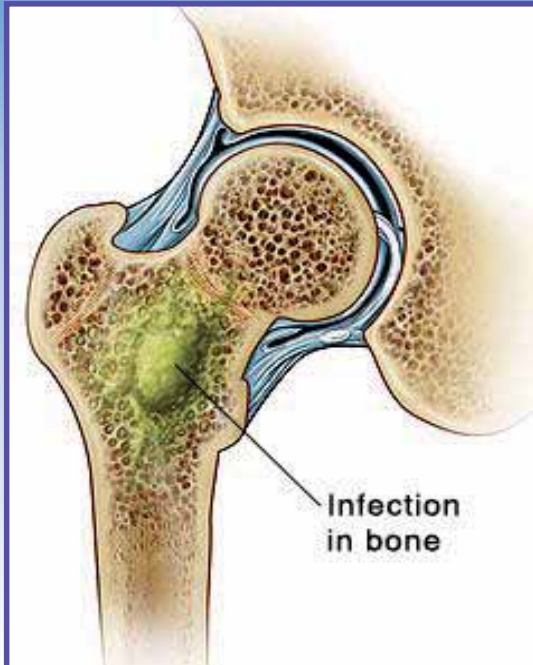
| Tipos de Implantes                    | Implantes /año | Índice de Infección (%) | Coste Hospitalario /paciente |
|---------------------------------------|----------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>Cardiovasculares:</b>              |                |                         |                              |
| Válvulas cardiacas                    | 85.000         | 4                       | 50.000 \$                    |
| Vascular                              | 450.000        | 4                       | 40.000 \$                    |
| Marcapasos                            | 300.000        | 4                       | 35.000 \$                    |
| Dispositivos de circulación asistida  | 700            | 40                      | 50.000 \$                    |
| <b>Ortopédicos:</b>                   |                |                         |                              |
| Protesis articulares                  | 600.000        | 2                       | 30.000 \$                    |
| Dispositivos de fijación de fracturas | 2.000.000      | 5                       | 15.000 \$                    |
| <b>Neurocirugía</b>                   | 40.000         | 6                       | 50.000 \$                    |
| <b>Mamoplastia aumentativa</b>        | 130.000        | 2                       | 20.000 \$                    |

-Clin Infect. Dis 2009;59:337  
 -N Engl J Med 2004;350:1422  
 -National Healthcare Safety Network (NHSN) data base



# Infección ósea: osteomielitis

- Proceso inflamatorio acompañado de destrucción de hueso
- Provocado por infección de microorganismos, generalmente bacterias
- La formación de un biofilm que dificulta el tratamiento



## Tratamiento convencional

### Enfoque combinado

#### Quirúrgico

Resección del hueso dañado e infectado

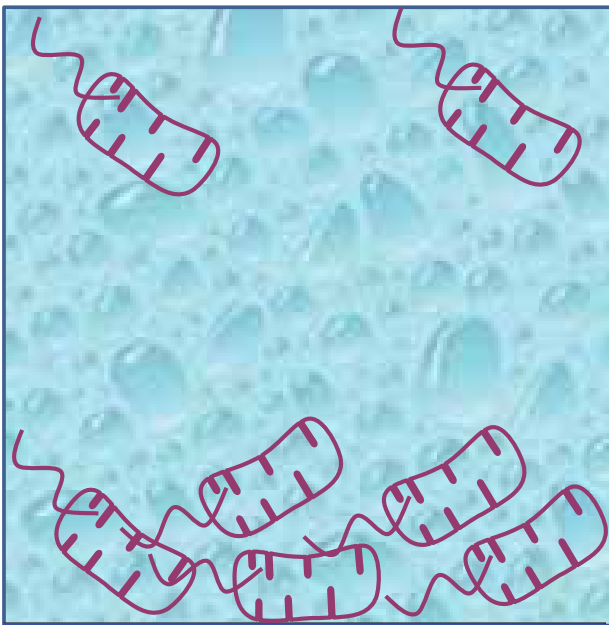
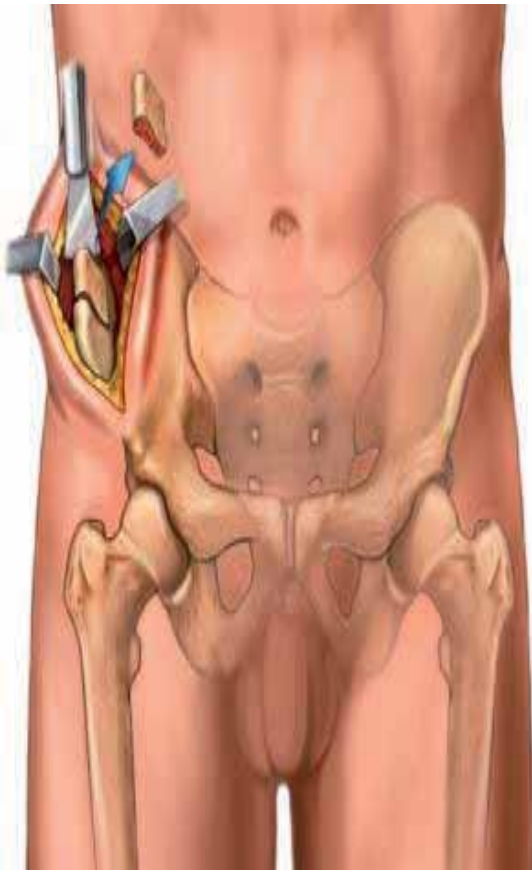
- ✗ Posible recaída
- ✗ Complicaciones propias de la cirugía
- ✗ Inestabilidad del hueso

#### Antimicrobiano

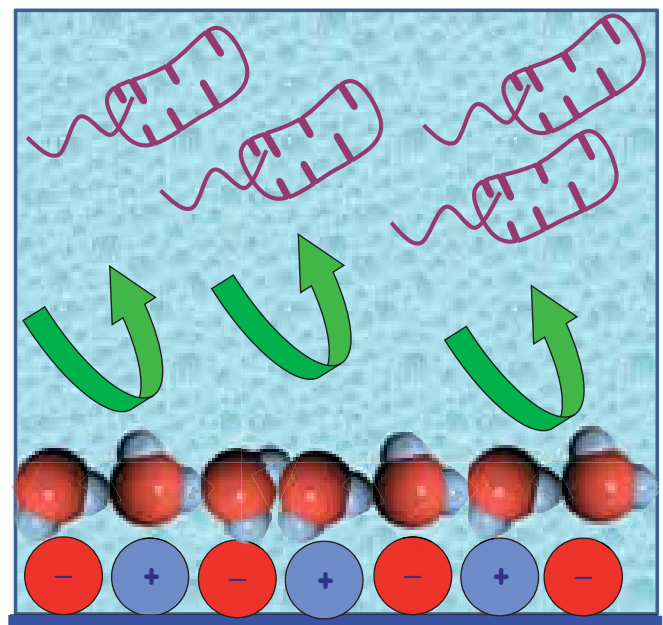
Antibióticos por vía intravenosa durante 4-6 semanas

- ✗ Distribución del antibiótico por todo el organismo



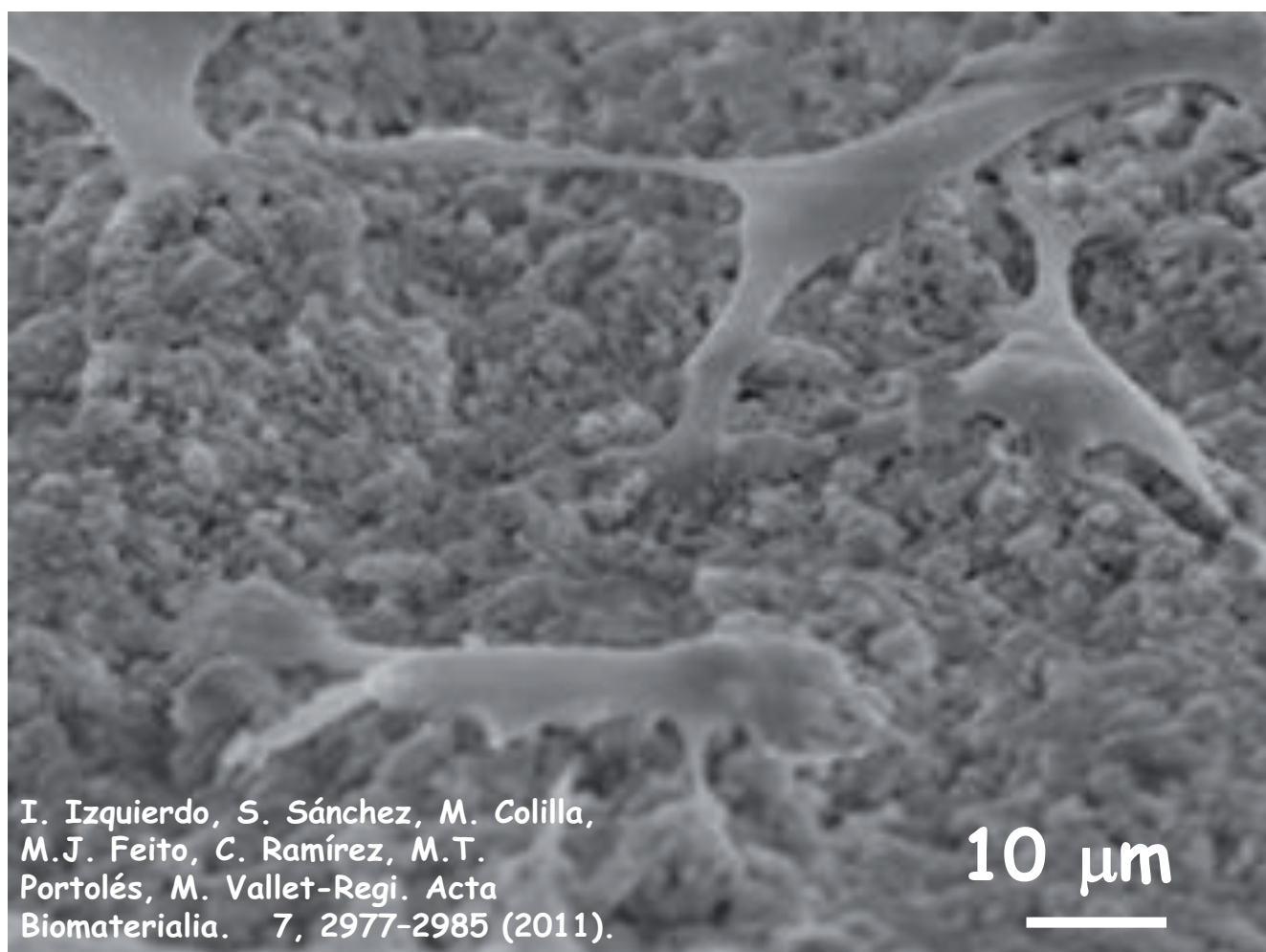
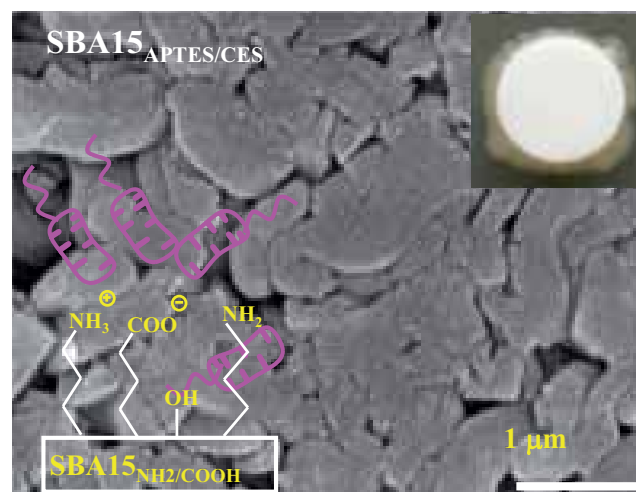
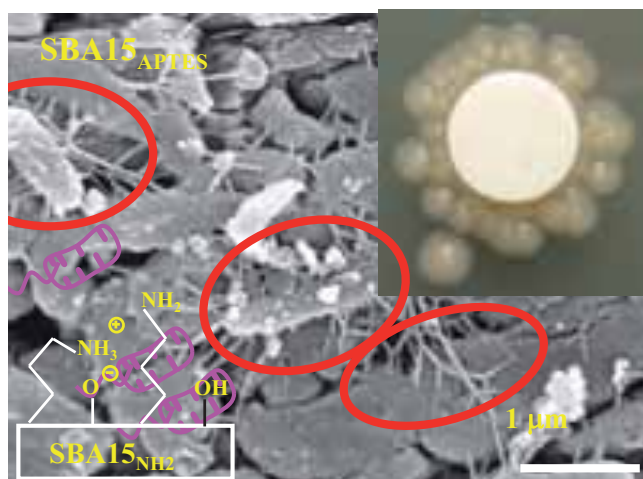
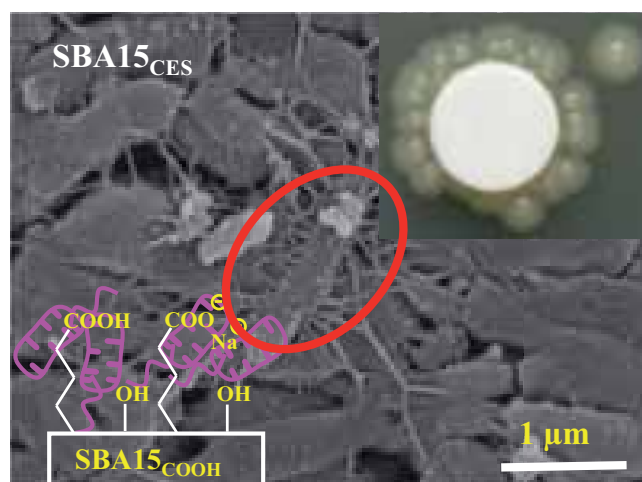
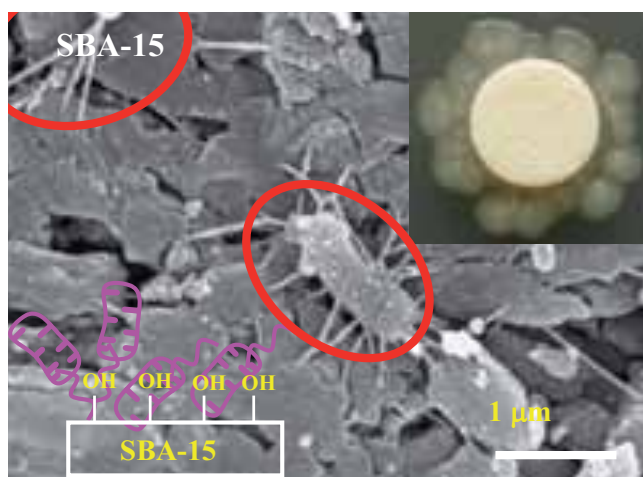


**Bioceramic**

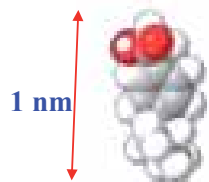


**Low-fouling bioceramics**

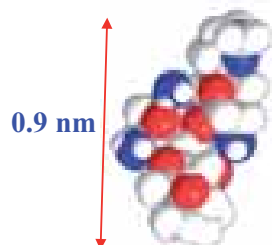
Smart Drug Delivery from Silica Nanoparticles.  
Autores: Montserrat Colilla and María Vallet-Regí  
Editorial: Royal Society of Chemistry UK (2013). ISBN 9781849735520



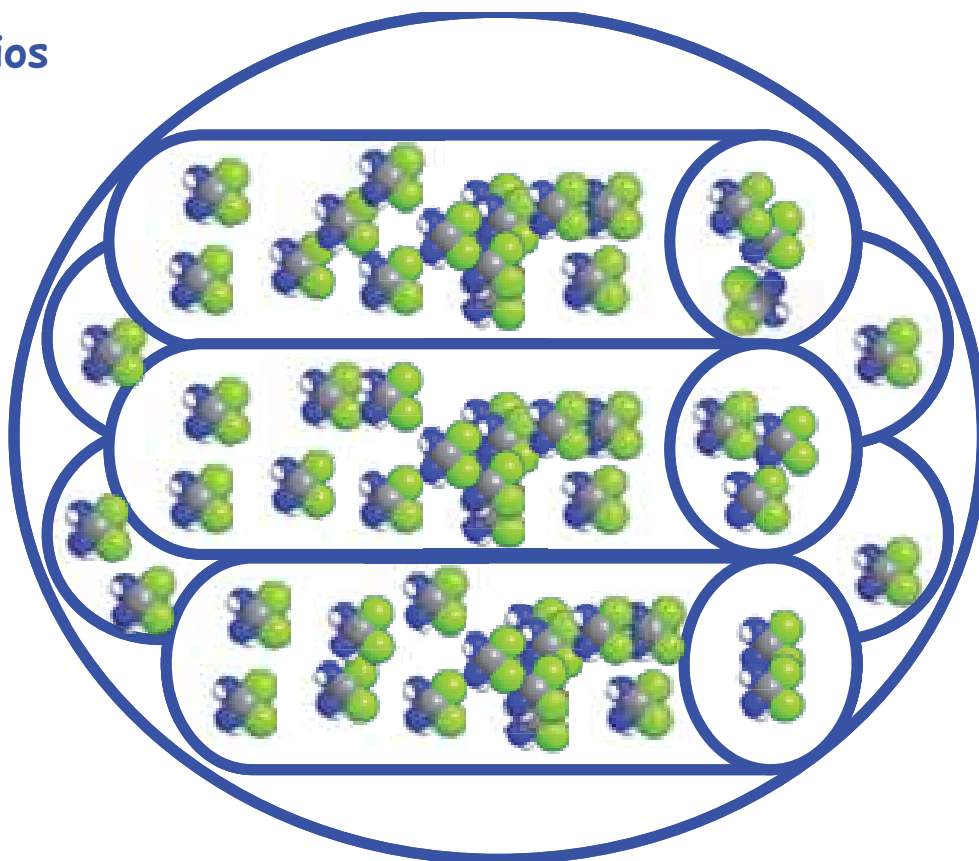
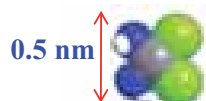
**antiinflamatorios**



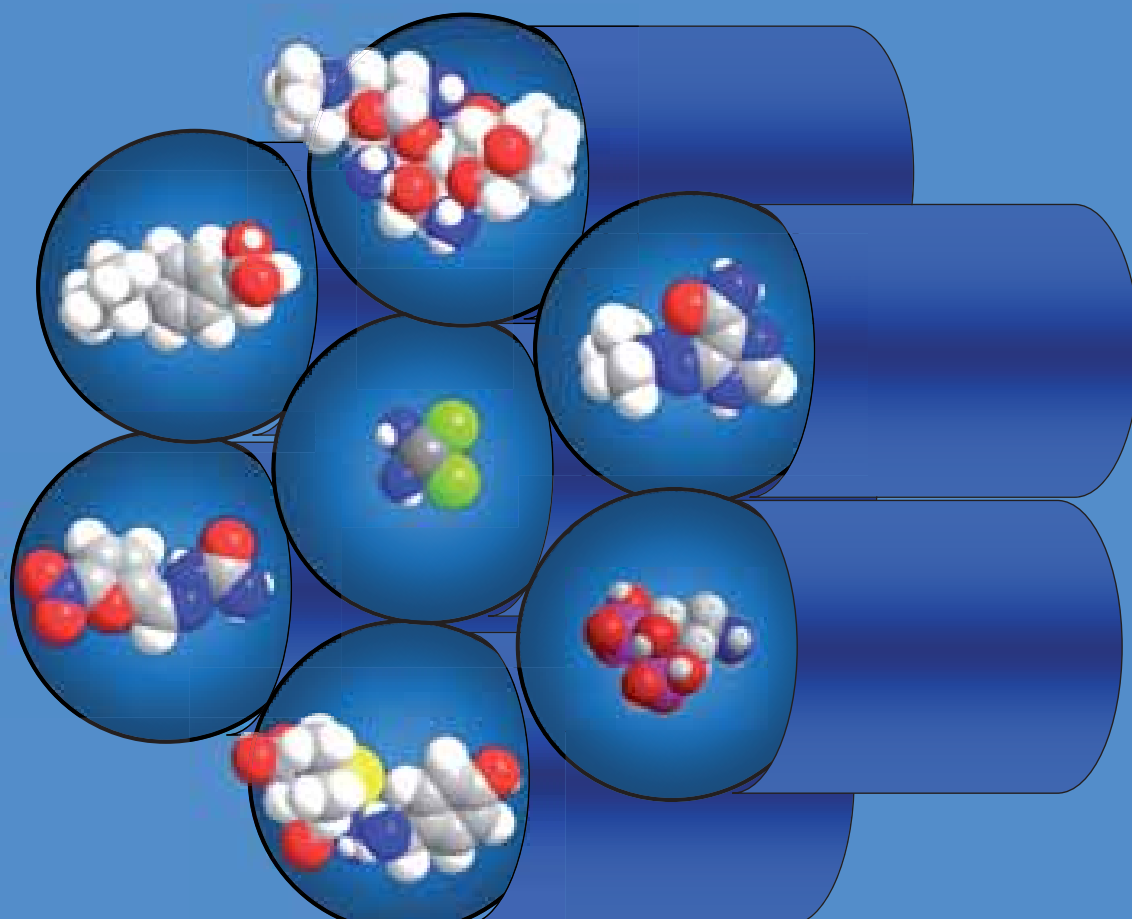
**antibioticos**



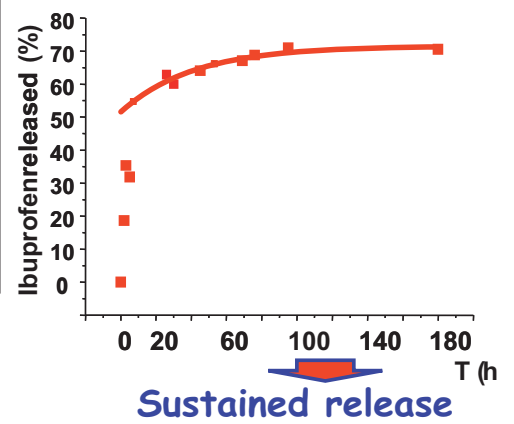
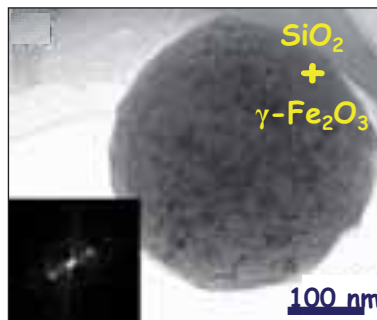
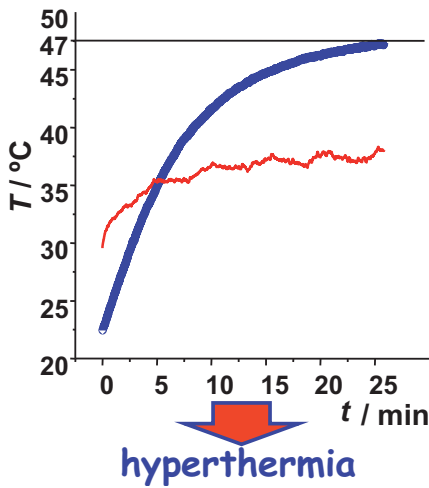
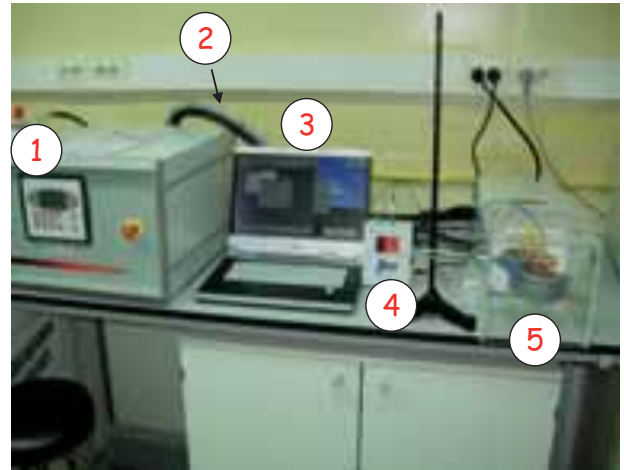
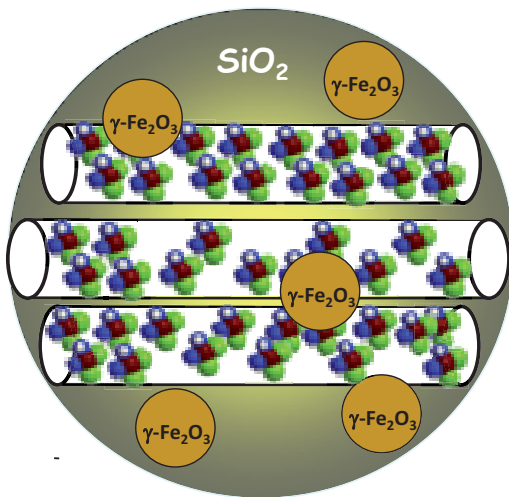
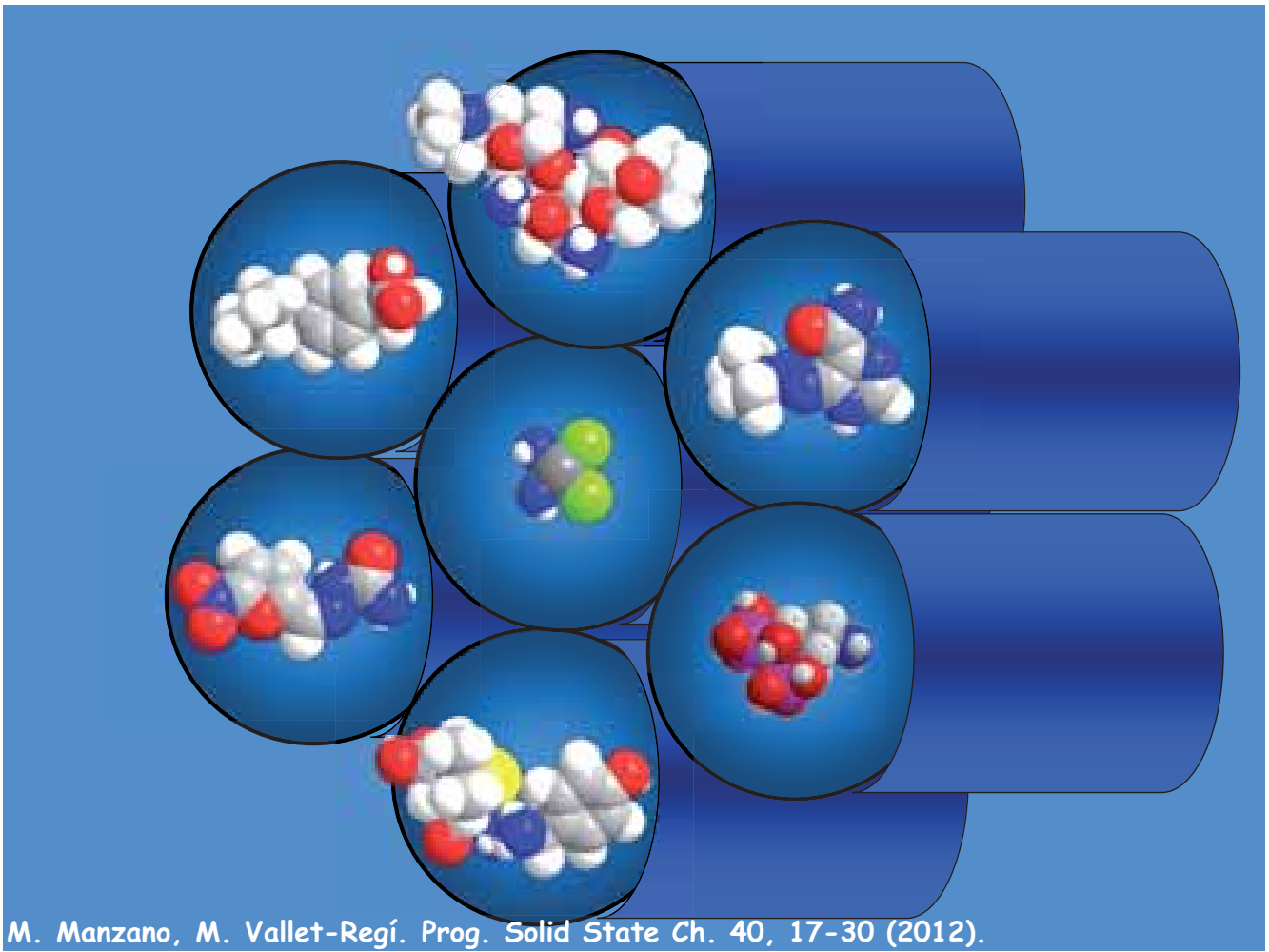
**antitumorales**

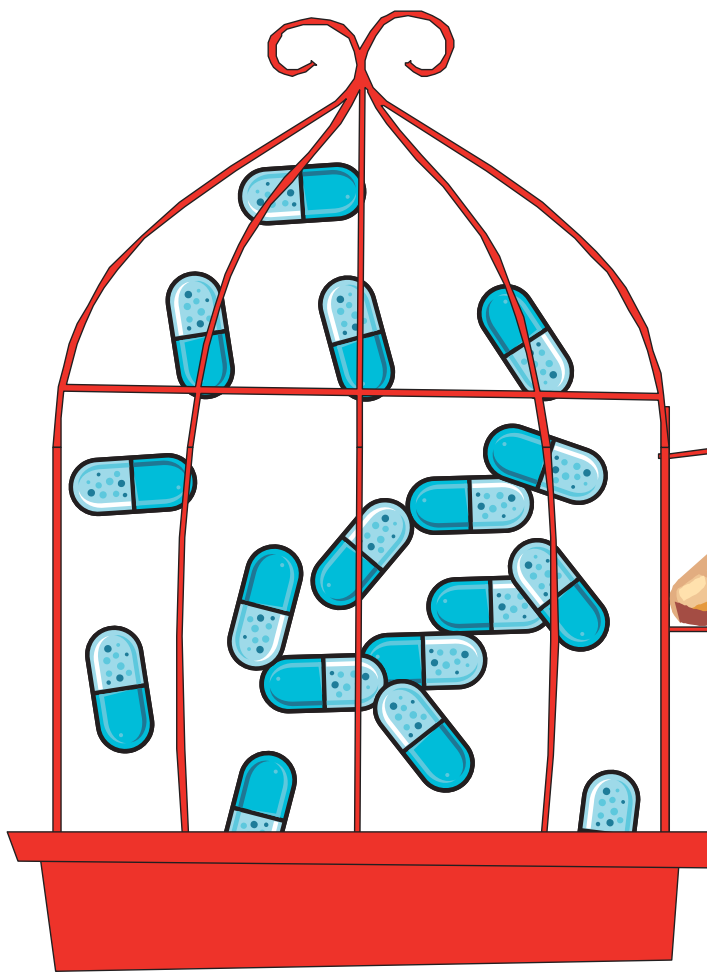






M.Vallet-Regí, F.Balas, D.Arcos  
*Angew. Chem. Int. Ed.*  
46, 7548-7558 (2007).



M. Vallet-Regí . *Chem. Eur. J.* 12, 5934-5943 (2006). Concept article

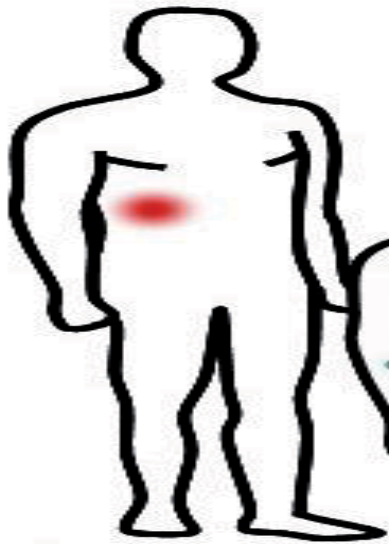




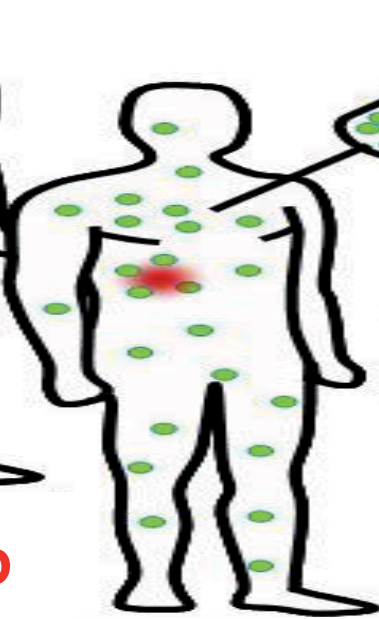
-  pH
-  Light/heat
-  Redox
-  Enzymes



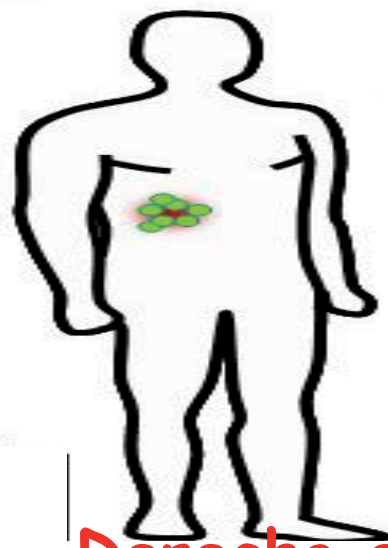
María Vallet-Regí, Bol.  
Soc. Esp. Ceram. V.  
2013, en preparación



**Diagnóstico  
cáncer**

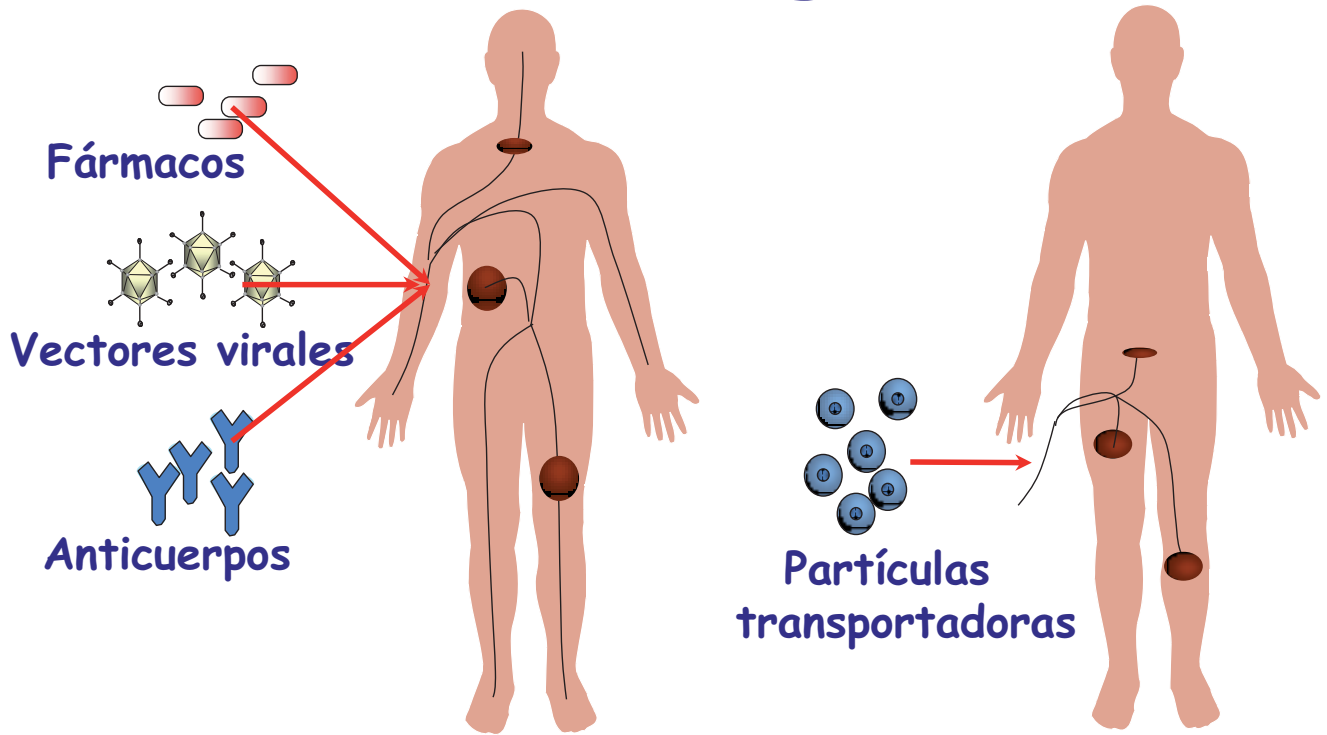


**Medicación  
dirigida**



**Derecho al  
tumor**

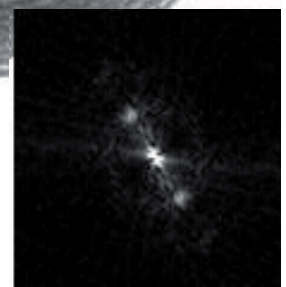
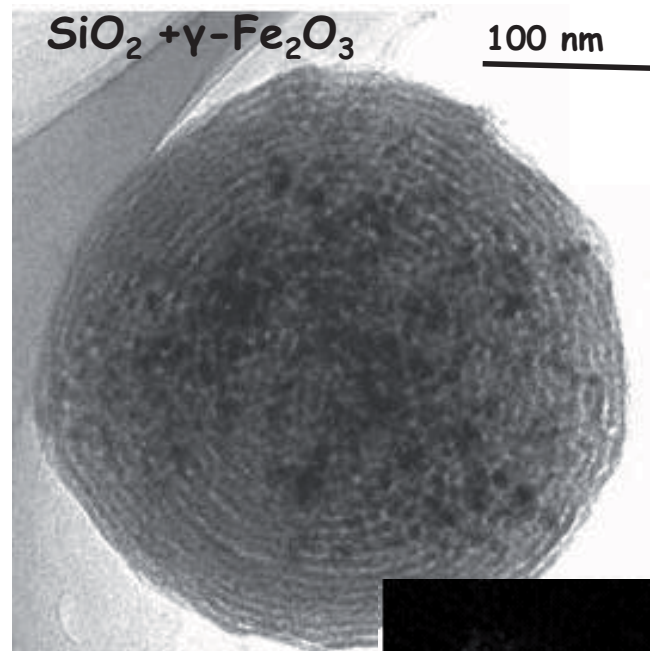
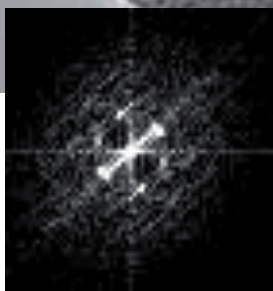
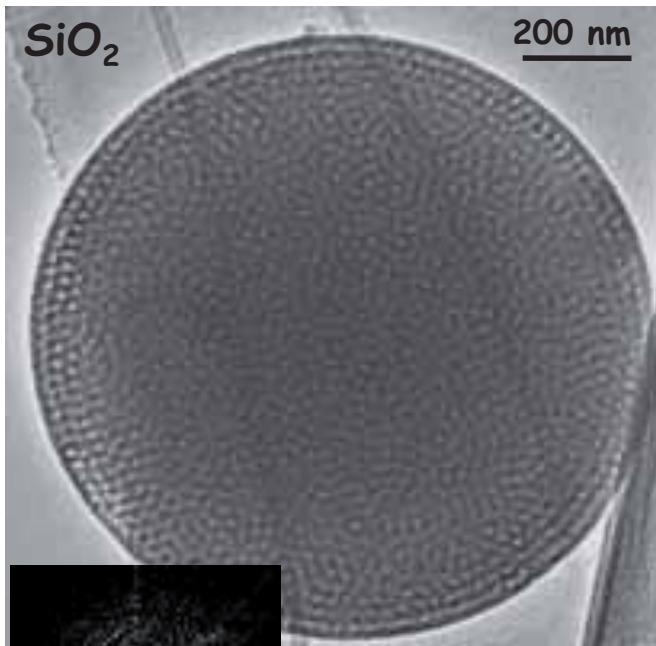
# Oncología



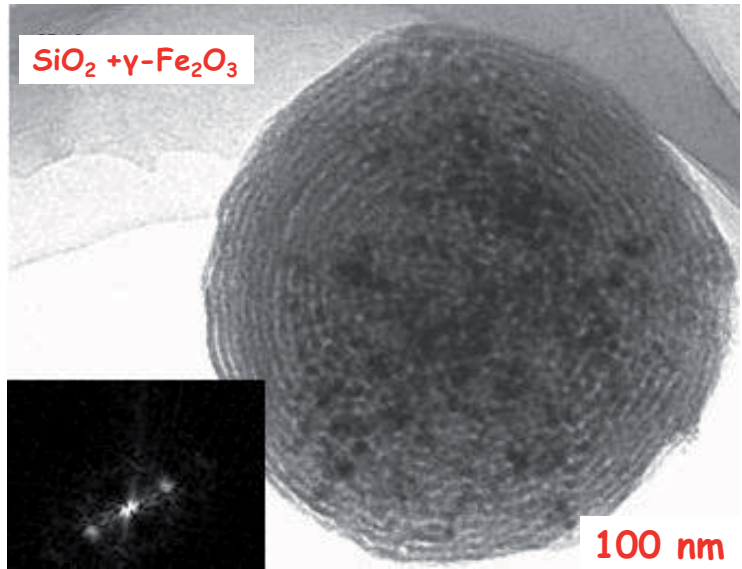
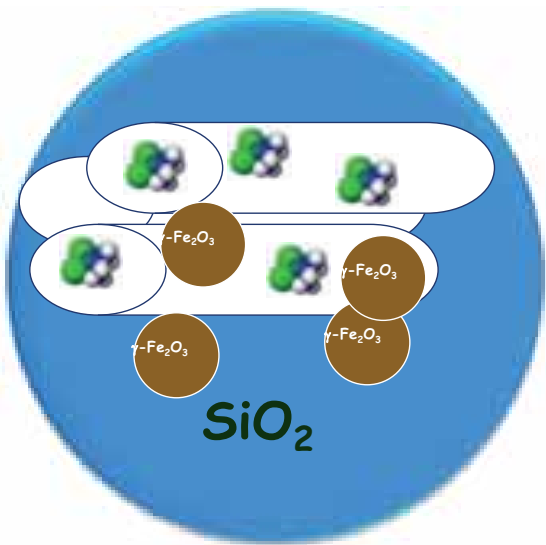
**Terapias sistémicas**

**Terapias dirigidas**

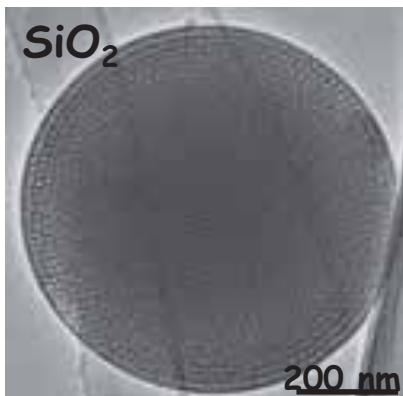
*M.Colilla, B.González, M.Vallet-Regí. Biomater. Sci., 2013, 1, 114-134*



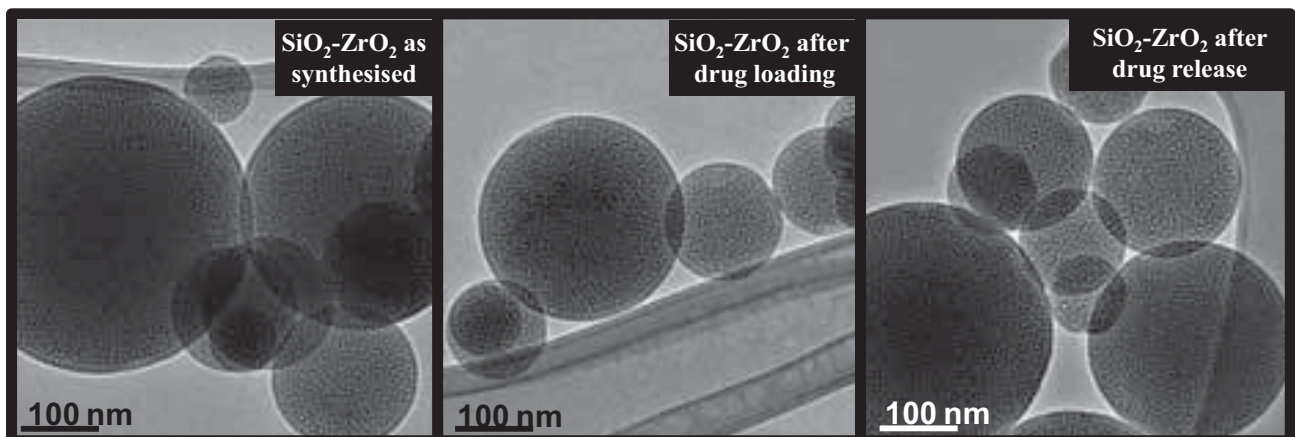


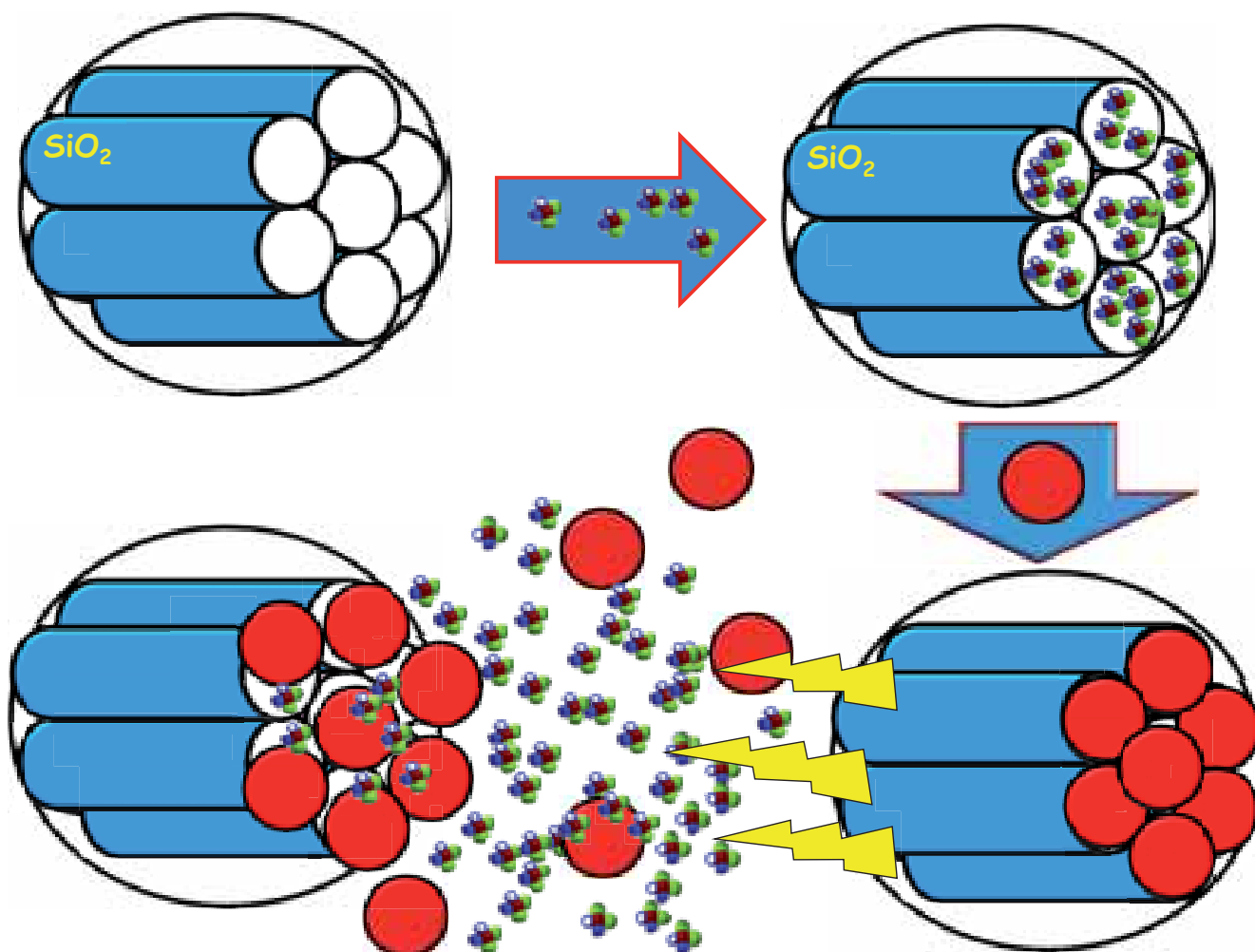
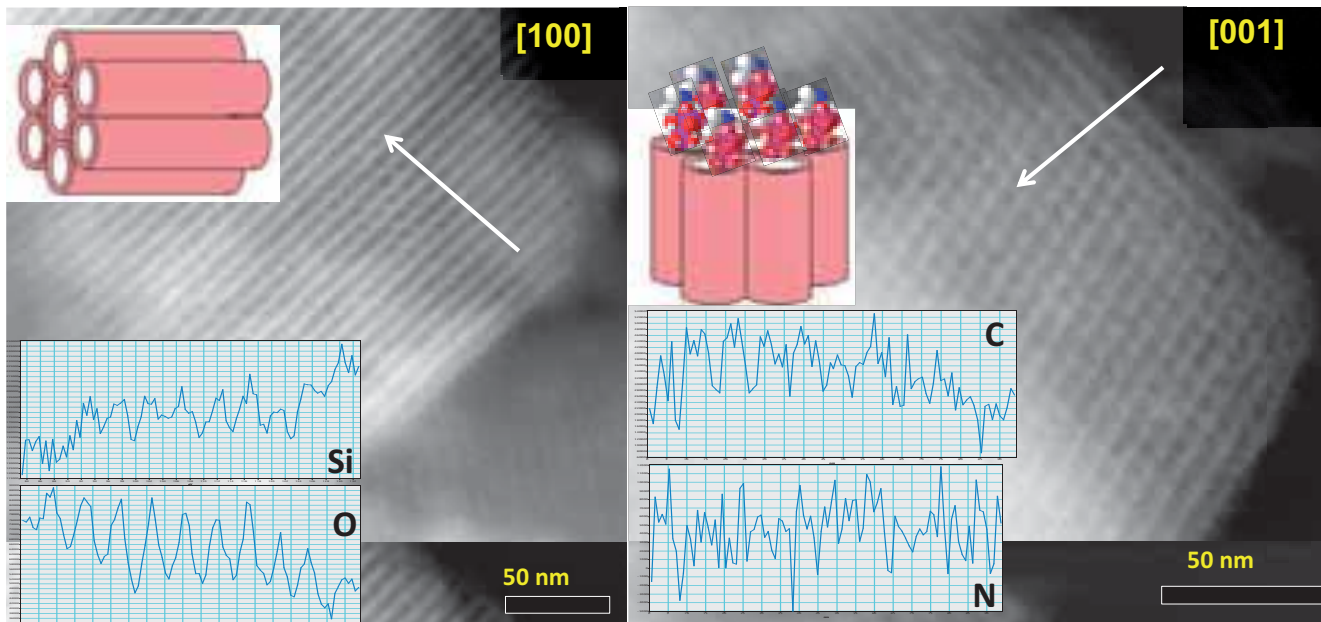
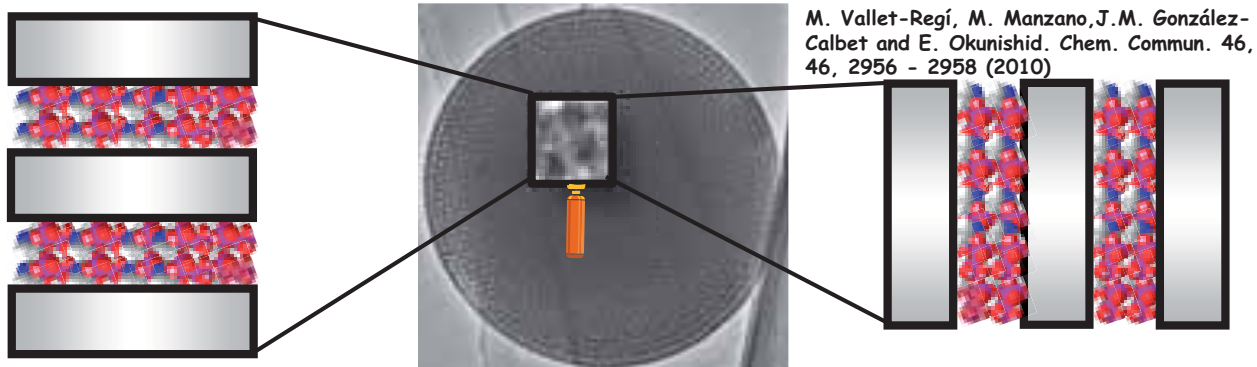


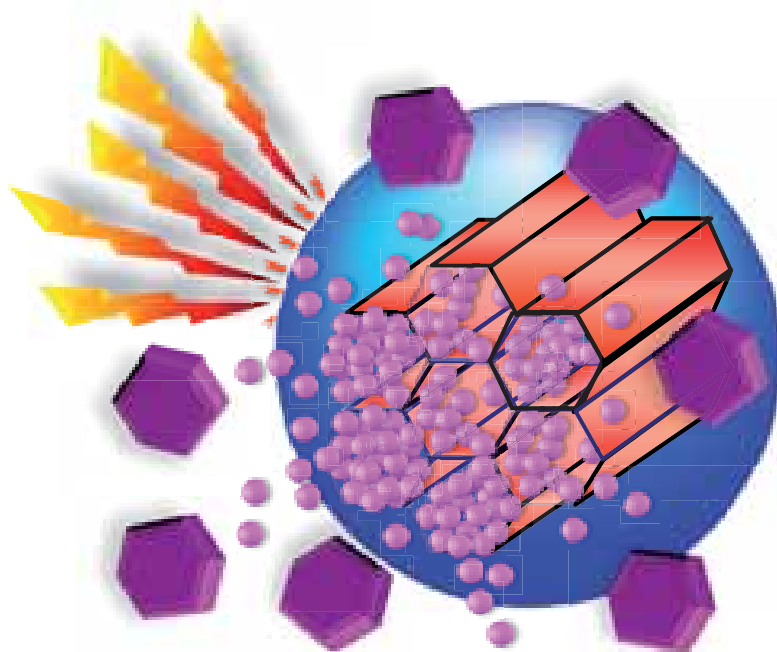
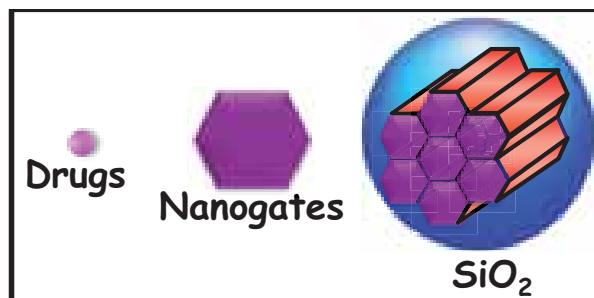
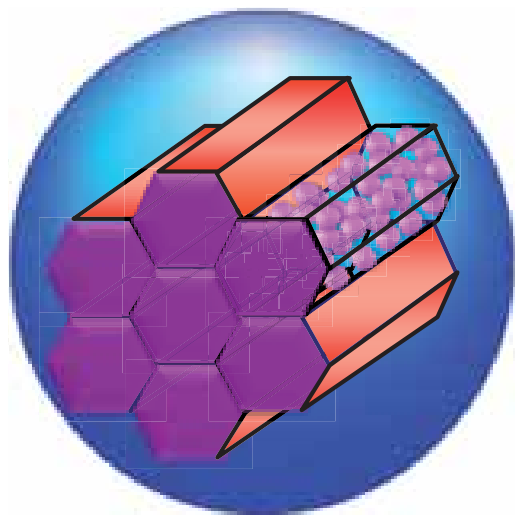
Biomedical Applications of Mesoporous  
Ceramics: Drug Delivery, Smart  
Materials and Bone Tissue Engineering  
Editores: Taylor & Francis  
M. Vallet-Regí; M. Manzano; M. Colilla  
Editorial: CRC Press, 2012.  
ISBN 9781439883075



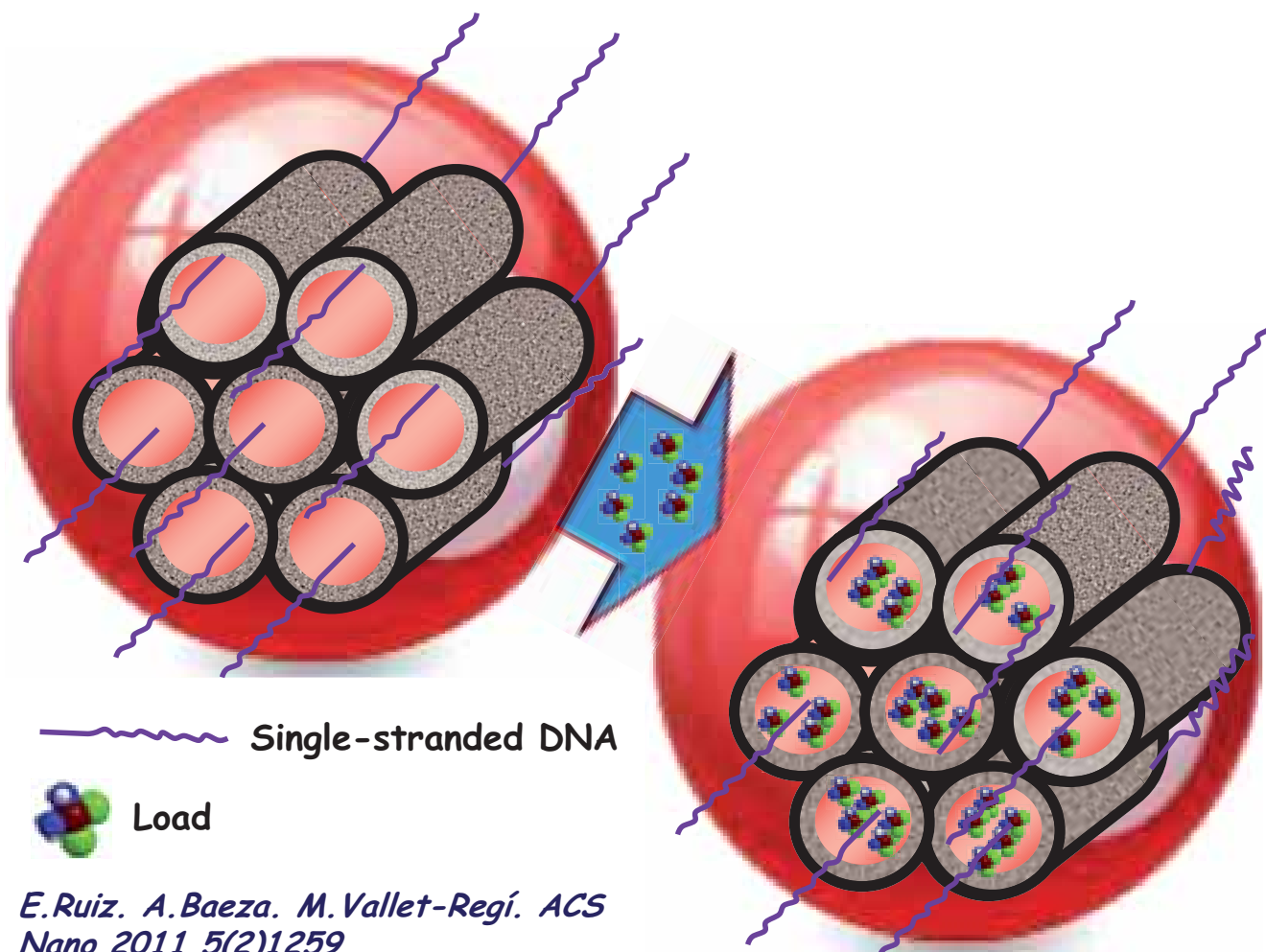
M. Colilla, M. Manzano, I. Izquierdo-Barba, C. Boissiere, C. Sanchez, M. Vallet-Regí. *Chem. Mater.* 22, 1821-1830 (2010).



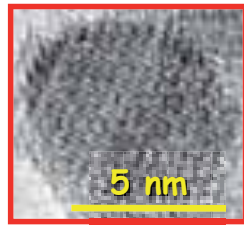
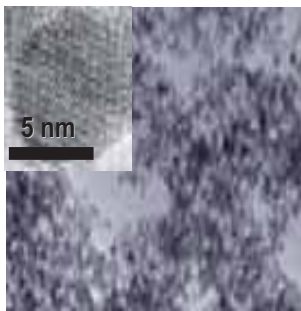
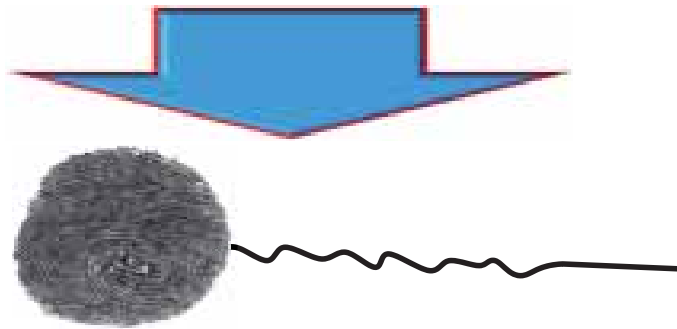
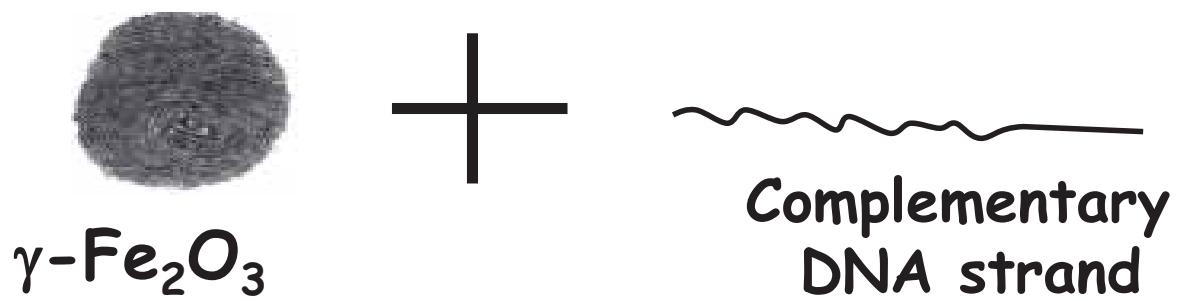




*E. Ruiz. A. Baeza.  
M. Vallet-Regí.  
ACS Nano 2011, 5(2)1259*

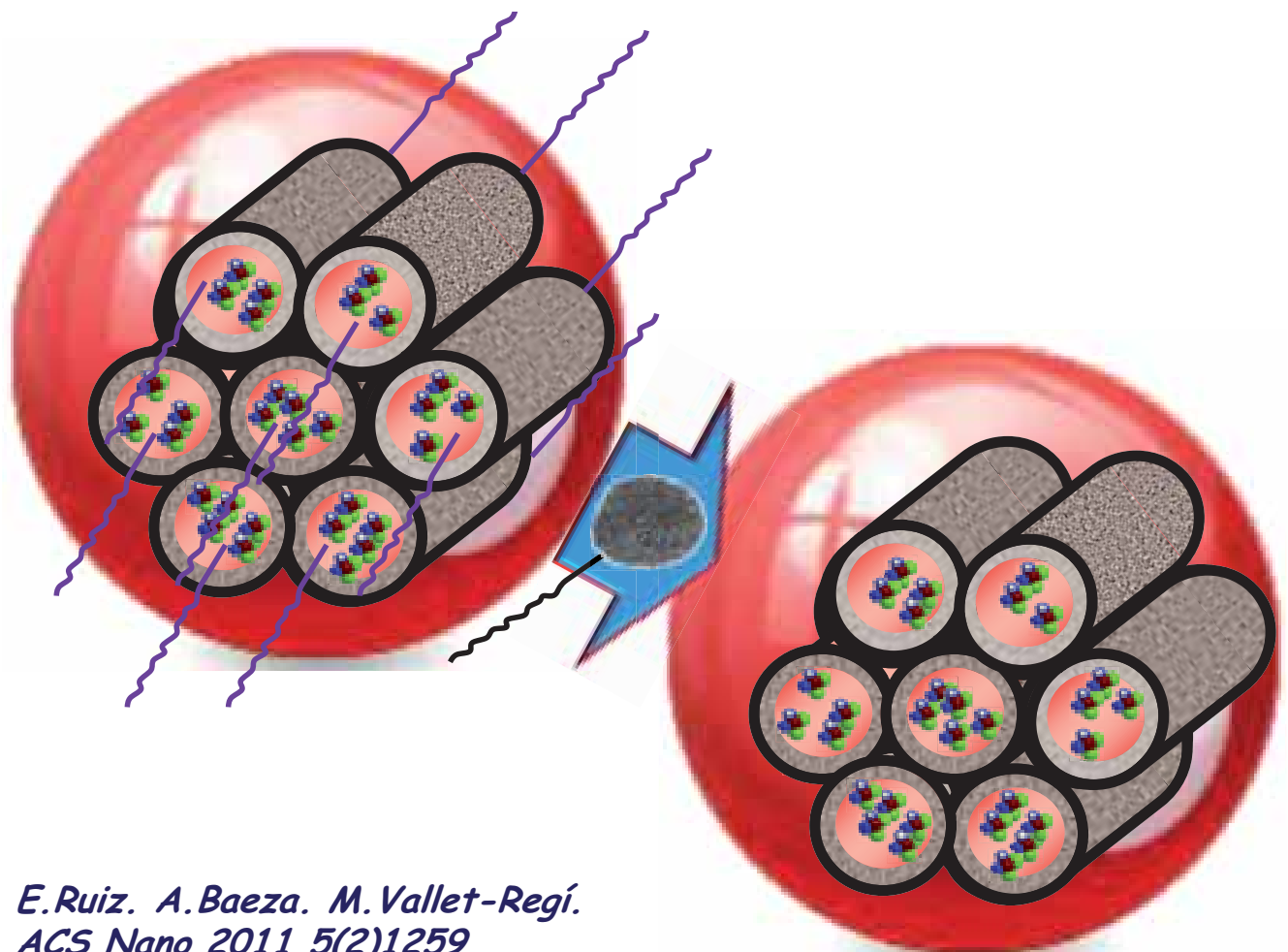


*E. Ruiz. A. Baeza. M. Vallet-Regí. ACS  
Nano 2011, 5(2)1259*



$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

*E. Ruiz. A. Baeza. M. Vallet-Regí.  
ACS Nano 2011, 5(2)1259*



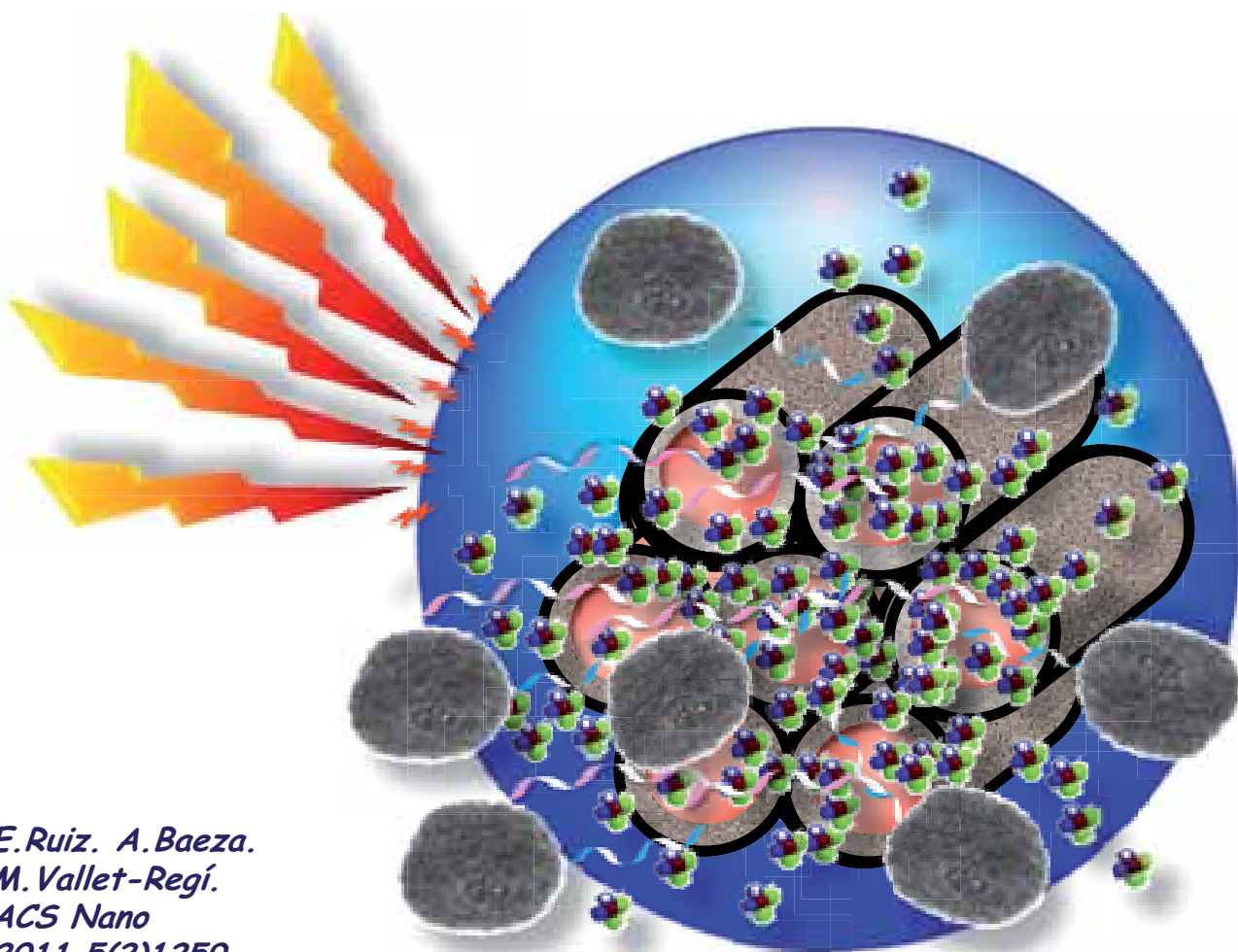
*E. Ruiz. A. Baeza. M. Vallet-Regí.  
ACS Nano 2011, 5(2)1259*



- Antigen
- Enzyme
- Ionic strength
- Light
- Magnetic field**
- pH change
- Redox potential
- Temperature
- Ultrasounds

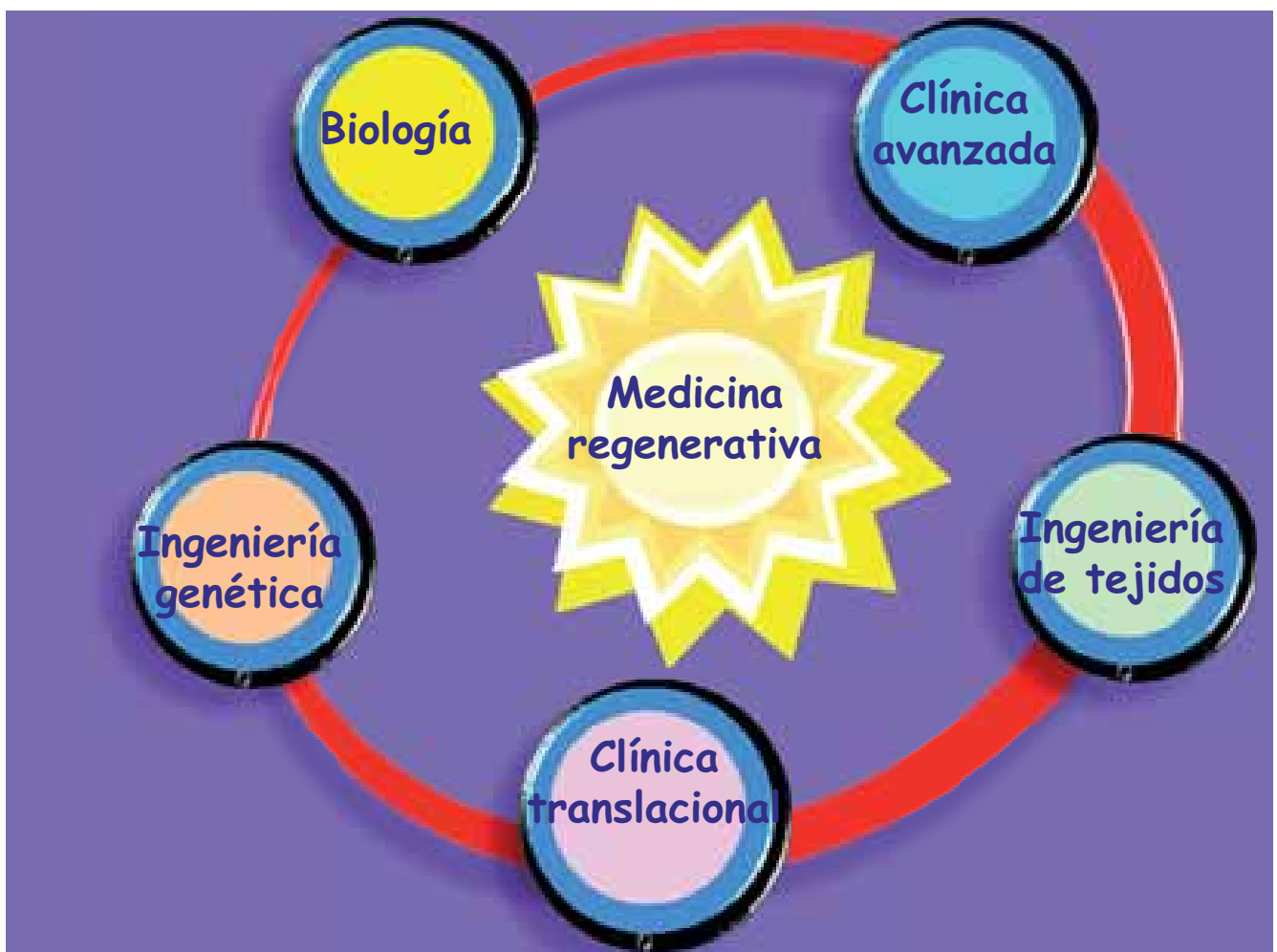
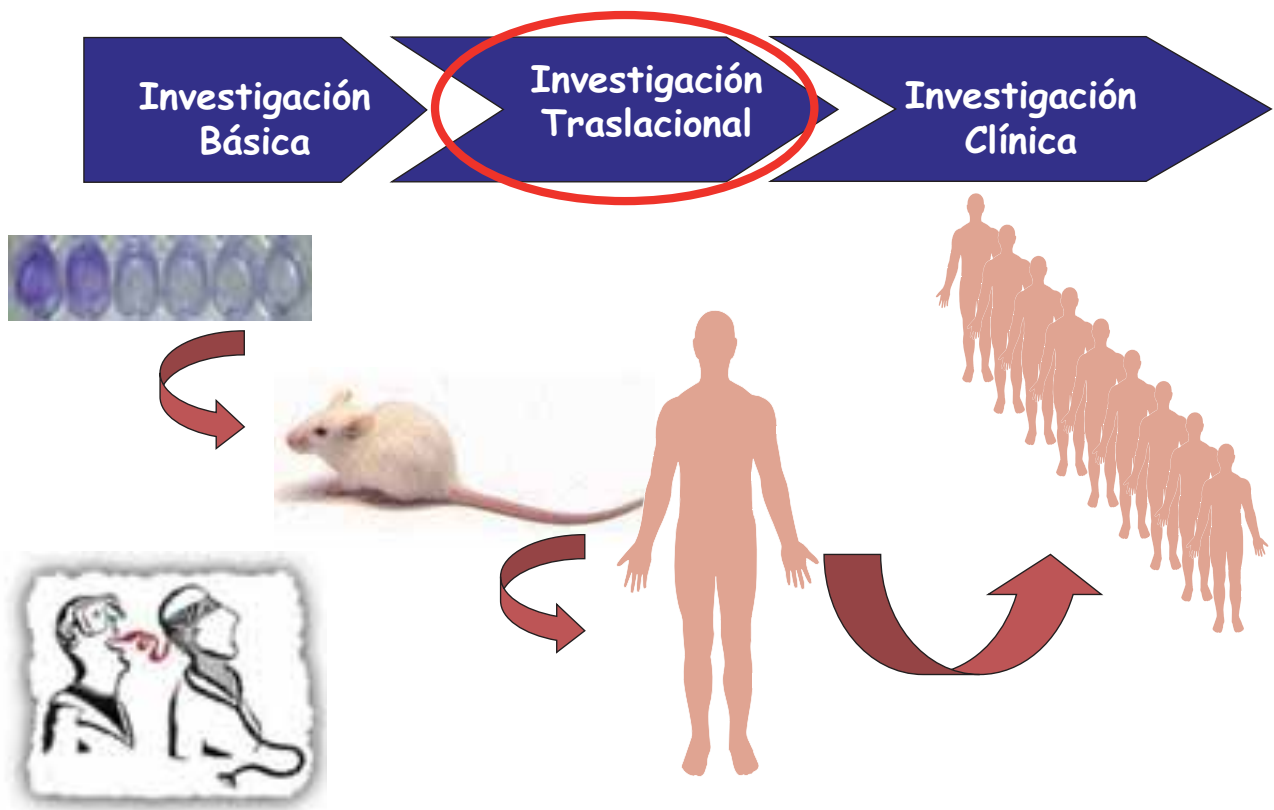


*E. Ruiz. A. Baeza. M. Vallet-Regí. ACS Nano 2011, 5(2)1259*



*E. Ruiz. A. Baeza.  
M. Vallet-Regí.  
ACS Nano  
2011, 5(2)1259*

# Innovación en hospitales





NATURE, Vol 453, 12 June 2008

