

Actualmente las lesiones del sistema nervioso periférico que conllevan una pérdida de continuidad de los haces axonales suelen implicar secuelas de tipo permanente. Es cierto que en el sistema nervioso periférico existe una cierta regeneración natural de los tractos axonales dañados, pero solamente cuando el espacio entre ambos extremos de la lesión es pequeño, como máximo de 5 mm. Si el espacio es mayor que esta distancia la regeneración no sucede de forma natural y se crea un neuroma traumático. Por tanto, estas lesiones largas requieren de una intervención quirúrgica para puentear la lesión, normalmente con un nervio autógrafo del propio paciente o un nervio alógrafo de un cadáver. No obstante, su uso presenta diversos inconvenientes, como la morbilidad del sitio donante donde puede ocurrir un neuroma, la necesidad de realizar una segunda cirugía, la diferencia de tamaño entre nervio receptor y donante o la necesidad de inmunosupresión en el caso de los nervios alógrafos. Por ello, la ingeniería de tejidos trabaja en el desarrollo de los conductos de guiado nervioso que incorporan estrategias para guiar topográficamente la regeneración, así como células y moléculas bioactivas.

La presente tesis doctoral presenta un nuevo conducto de guiado nervioso con una aproximación multimodular para su aplicación en la regeneración de lesiones nerviosas largas (a partir de 15 mm) que hace uso de conductos tubulares huecos modulares de ácido hialurónico (HA) que contienen en su interior una estructura tubular de microfibras de ácido poliláctico (PLA). La estructura fibrilar aporta un guiado topográfico necesario para guiar el crecimiento axonal durante la regeneración a la vez que mantiene unidos los diferentes módulos de HA. Por su parte, los conductos de HA son un hidrogel que evita adherencias con el tejido circundante. A su vez, proporcionan un soporte sobre el que pueden crecer células presembradas. En concreto se ha optado por presembrar células de Schwann, las cuales son unas células gliales de soporte

críticas para la regeneración del sistema nervioso periférico. Se ha observado que dichas células son capaces recubrir por completo las paredes internas de los conductos de HA formando una estructura tipo vaina, así como de recubrir las microfibras de PLA creciendo en dirección longitudinal. Los experimentos *in vivo* en modelo de nervio ciático de conejo han mostrado que la aproximación multimodular mejora significativamente la regeneración nerviosa gracias a proporcionar una mejor neovascularización. A su vez, gracias a las células de Schwann presembradas se ha logrado una mejora adicional de la regeneración nerviosa gracias a su efecto favorecedor del crecimiento axonal.

Además, se han estudiado diferentes mejoras aplicables al conducto de guiado nervioso con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos *in vivo*. Gracias a la incorporación de fibroína de seda a los conductos de HA se ha logrado mejorar sus propiedades mecánicas y biológicas. Asimismo, también se ha desarrollado un sustrato electroconductor de microfibras de PLA recubiertas con el polímero electroconductor Polipirrol gracias al cual se ha observado *in vitro* que es capaz de mejorar el crecimiento axonal al aplicar una estimulación eléctrica. Además, mediante un sistema de modificación génica de las células de Schwann por electrotransfección se ha logrado aumentar su secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), gracias a lo cual se ha observado que se incrementa la velocidad de crecimiento axonal *in vitro*.