

## Resumen

El cartílago articular es un tejido con baja capacidad de auto-reparación debida a su avascularidad y baja población celular. Se encuentra en la superficie del hueso subcondral cubriendo las articulaciones diartrodiales. La degeneración del cartílago articular puede aparecer en atletas, en personas con procesos genéticos degenerativos (osteoartritis y artritis reumatoide) o debido a un trauma; lo que produce dolor, dificultades en la movilidad y degeneración progresiva que finalmente lleva al fallo de la articulación. La auto-reparación sólo se produce cuando el defecto alcanza el hueso subcondral y las células madre (MSCs) de la médula ósea invaden el defecto. Sin embargo, este nuevo tejido formado es un cartílago de tipo fibrocartilaginoso y no un cartílago hialino, el cual finalmente lleva a la degeneración. El trasplante de condrocitos autólogos ha sido propuesto para regenerar el cartílago articular pero esta terapia falla principalmente por la ausencia de un material soporte (scaffold) que estimule adecuadamente a las células. El implante de condrocitos autólogos mediante una matriz utiliza un hidrogel de colágeno como scaffold para los condrocitos; sin embargo, éste no tiene las propiedades mecánicas apropiadas, no proporciona las señales biológicas a las células y el tejido regenerado no es cartílago articular sino fibrocartílago. Diferentes enfoques han sido realizados hasta ahora para obtener un scaffold que mimetice mejor las propiedades y la composición del cartílago articular. Los hidrogeles son una buena opción ya que retienen elevadas cantidades de agua, de forma similar al tejido natural, y pueden imitar de cerca la composición del tejido natural mediante la combinación de derivados de hidrogeles naturales. Su tridimensionalidad juega un papel crítico en la ingeniería de tejidos del cartílago articular para mantener la función de los condrocitos, ya que el cultivo en monocapa de los condrocitos hace que éstos

desdiferencien hacia un fenotipo similar al fibroblasto secretando fibrocartílago.

Recientemente, los hidrogeles inyectables han acaparado la atención en la ingeniería tisular de cartílago articular debido a su capacidad para encapsular células, su inyectabilidad en el daño con cirugías mínimamente invasivas y su adaptabilidad a la forma del defecto. Siguiendo este nuevo enfoque hemos sintetizado dos nuevas familias de hidrogeles inyectables basados en la proteína natural gelatina para la ingeniería tisular del cartílago articular.

La primera serie de materiales ha consistido en la combinación de gelatina inyectable con microfibras poliméricas sueltas de refuerzo para obtener composites inyectables con propiedades mecánicas mejoradas. Nuestros resultados demuestran que hay una influencia de la forma y la distribución de las fibras en las propiedades mecánicas del composite. Más importantemente, la mala interacción entre las fibras y la matriz no es capaz de reforzar el hidrogel. Debido a esto, nuestros composites han sido optimizados mediante la mejora de la interacción fibra-matriz a través de un injerto hidrófilo sobre las microfibras, con resultados muy exitosos.

La segunda serie de materiales se ha inspirado en la matriz extracelular del cartílago articular y ha consistido en mezclas inyectables de gelatina y ácido hialurónico. Las moléculas de gelatina en las mezclas proporcionan los dominios de adhesión mediante integrinas a las células, y el ácido hialurónico aumenta las propiedades mecánicas de la gelatina. Esta combinación ha demostrado la habilidad para la diferenciación de MSCs hacia el linaje condrocítico y convierte a estos materiales en muy buenos candidatos para la regeneración del cartílago articular.

La última parte de esta tesis está dedicada a la síntesis de un material no biodegradable con propiedades mecánicas, hinchado y permeabilidad similar al cartílago. Este material pretende ser empleado como plataforma en un biorreactor en el que se simulan

las cargas típicas de las articulaciones, de forma que los hidrogeles o scaffolds encajarían en los huecos de la plataforma. La función de la plataforma es simular el efecto del tejido circundante en el scaffold después de su implantación y podría reducir la experimentación animal mediante la simulación de las condiciones *in vivo*.