

Bioplásticos para implantes e ingeni

Dra. Tania Castillo Marengo
Departamento de Ingeniería Celular y Biotecnología
Instituto de Biotecnología UNAM
Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos

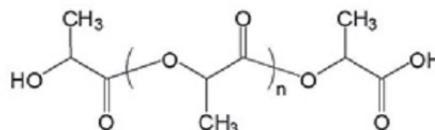
Dr. Carlos F. Peña Malacara
Departamento de Ingeniería Celular y Biotecnología
Instituto de Biotecnología UNAM

Producción de Bioplásticos en el mundo

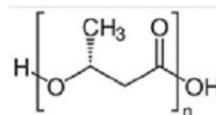
Cuando hablamos de bioplásticos nos referimos a aquellos materiales producidos a partir de materias primas renovables y que pueden degradarse en un corto período de tiempo (semanas o meses). El esfuerzo en investigación y desarrollo de estos materiales se ha incrementado en los últimos veinte años, y su entrada al mercado está siendo consistente, especialmente en el sector de envases y embalaje, donde la corta vida de uso de esta clase de productos ha impulsado la necesidad de plásticos biodegradables.

A nivel mundial la producción de bioplásticos ha venido creciendo y se presenta como una alternativa viable para la sustitución de los plásticos convencionales derivados de la industria petroquímica. Actualmente se producen cerca de 4 millones de toneladas, 2 veces más que en el 2010 y se prevé que para el 2020 se estén generado cerca de 8 millones de toneladas. Entre los bioplásticos cuya producción ha presentado un mayor crecimiento en los últimos años se encuentran el PLA (ácido poliláctico) y los PHAs (polihidroxicanoatos), los cuales representan en la actualidad más del 20 % del total de los bioplásticos que se producen a nivel internacional. Por sectores de aplicación, el del empaque sigue siendo el mayor consumidor de este tipo de biomateriales, con casi el 70 % del total del mercado de los bioplásticos. Sin embargo, se abren nuevos mercados, principalmente en áreas como la electrónica, industria automotriz y biomedicina, donde los plásticos de origen biológico son cada día más utilizados. Derivado de su biodegradabilidad, biocompatibilidad y sus propiedades termomecánicas, los bioplásticos como el PLA y los PHAs son empleados en el campo de la medicina y farmacéutica como materiales de sutura, mallas quirúrgicas, hisopos, vendajes, sistemas de encapsulamiento de fármacos de liberación prolongada, en la fabricación de

a)



b)



Estructura química del ácido poliláctico (a) y del PHB (b)

soportes para el desarrollo de tejidos cardiovasculares, nerviosos y cartilaginosos, así como soportes para huesos y regeneración de meniscos.

Bacterias productoras de bioplásticos

Los bioplásticos a los que nos referimos los producen principalmente bacterias; en el caso del ácido poliláctico (PLA), este se produce a partir de un proceso de polimerización química del ácido láctico, y entre las bacterias productoras se encuentran las que pertenecen al género *Lactobacillus*. Por otro lado, existen en la naturaleza una gran diversidad de bacterias capaces de producir los biopolímeros de tipo PHAs. Se han descrito más de 300 especies bacterianas capaces de acumular PHAs, siendo el PHB (polihidroxibutirato) el más común. Entre las especies que destacan está *Cupriavidus necator* (antes *Ralstonia eutropha*), *Alcaligenes latus*, *Pseudomonas putida*, *Azotobacter chroococcum* y *Azotobacter vinelandii*. Inclusive se ha reportado la producción de PHB usando cepas recombinantes de *Escherichia coli*, una bacteria que naturalmente no produce el bioplástico, pero a la que se han transferido los genes de bacterias productoras, para que pueda sintetizar el PHB. Cabe mencionar que, a diferencia de la síntesis del ácido poliláctico, los PHAs son polimerizados dentro de las células bacterianas, lo cual representa una ventaja para su producción y explotación comercial.

¿Por qué las bacterias acumulan PHAs en su interior?

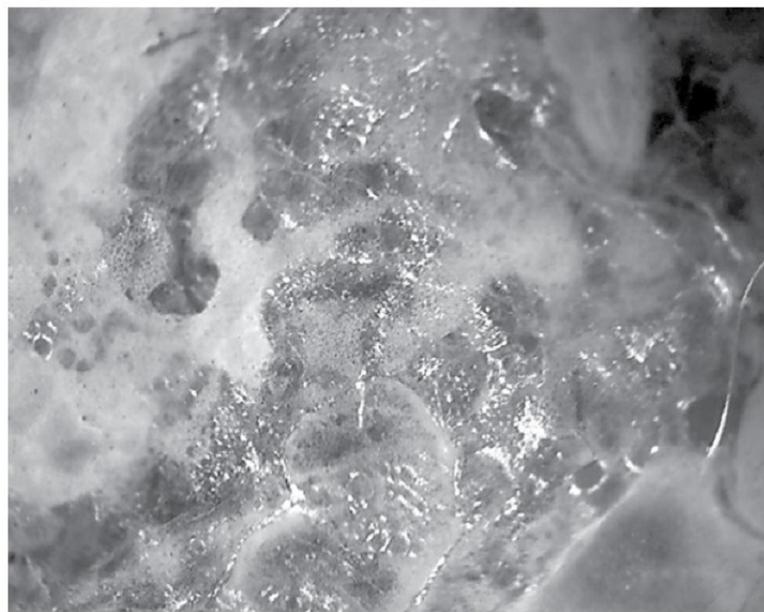
A. vinelandii es una bacteria fija-

mular grandes cantidades de este bioplástico. Debido a su versatilidad, el PHB es un material con gran potencial, como se explica a continuación.

Aplicaciones del PHB

Por ser biodegradable, el PHB puede ser empleado como una alternativa para reemplazar a los plásticos derivados del petróleo con propiedades semejantes al polietileno y polipropileno. En presencia de oxígeno, el PHB se descompone relativamente rápido, generando sólo agua y dióxido de carbono (CO₂); mientras que, en ausencia de oxígeno (ambientes anaeróbicos) se forma metano (CH₄) y agua.

Debido a la biocompatibilidad del PHB, las aplicaciones más atractivas se encuentran en el área farmacéutica y médica, donde las características químicas y pureza del producto son de gran importancia. Se ha propuesto su uso para la fabricación de válvulas cardíacas y endoprótesis vasculares para pacientes con afecciones del corazón, prótesis óseas para rodillas y cadera; así como, para la regeneración de piel para ser usados como implantes en personas que han sufrido de graves quemaduras. Por otro lado, se ha propuesto el uso del PHB para la liberación controlada de fármacos, ya sea en forma de nanocápsulas, nanocóncavos con reconocimiento molecular o activación inteligente tras estímulos externos concretos, elevando el nivel de eficacia far-



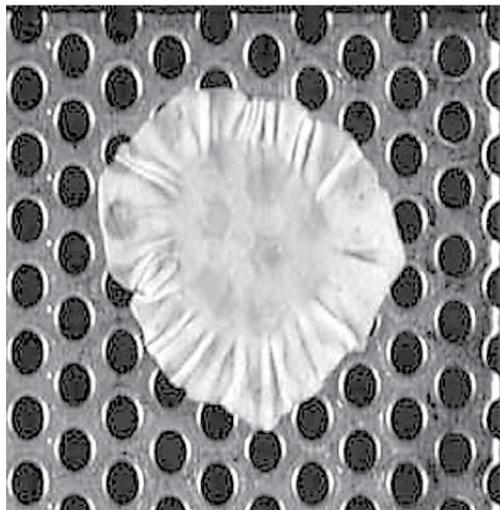
Células de riñón crecidas en soporte de PHB

ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS, A.C.

¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTÁCTANOS: editorial @acmor.org.mx



Ingeniería de tejidos



Ingeniería de Tejidos para regeneración de piel

macológica. Debido a lo anterior, los formulados de PHB pueden ser de gran potencial para mejorar radicalmente la efectividad de nuevos fármacos contra el cáncer, presencias tumorales, mal de Parkinson, entre otros.

En el área de ingeniería de tejidos, el PHB se ha evaluado en estudios "in vitro" e "in vivo" para el desarrollo de diferentes tipos celulares como fibroblastos, células de médula ósea, células epiteliales, así como células de tejido renal y de vejiga. En todos estos casos el PHB ha demostrado una elevada biocompatibilidad, así como condiciones mecánicas y de hidrofobicidad idóneas para el adecuado desarrollo de las diferentes líneas celulares. La idea es generar en el corto plazo andamiajes de PHB que brinden un soporte adecuado para la inserción de tejidos y que a su vez el soporte se degrade gradualmente.

Importancia del peso molecular de los polímeros como el PHB

En todas las aplicaciones mencionadas una característica que determina en buena medida las propiedades mecánicas y funcionales del PHB es el peso molecular, debido a que sus propiedades termoplásticas y de cristalización (como son el comportamiento elástico y la resistencia mecánica) dependen del tamaño de la molécula. Esto se debe a la forma cristalina α o β que adopta el material cuando es procesado, favoreciéndose la forma β en

biopolímeros con elevado peso molecular que presentan una mayor elongación y resistencia a la tracción. Por ejemplo, las fibras de PHB con bajos pesos moleculares (300 kDa) presentan una menor resistencia a la tracción y una elongación al rompimiento muy

bajo (5 %); mientras que, en los polímeros de mayor peso molecular (5,300 kDa) las fibras aumentan su resistencia a la tracción y su elongación al rompimiento casi diez veces. Por otro lado, el PHB con peso molecular menor a 300 kDa es un material frágil y quebradizo por lo que para muchas aplicaciones no es deseable.

Es importante señalar que la velocidad de degradación del material está determinada por el tamaño de las moléculas del biopolímero, observándose que cuando el peso molecular promedio (PMP) del PHB es mayor, la velocidad de degradación disminuye. Debido a lo anterior, es importante producir un biopolímero con peso molecular adecuado dependiendo de la aplicación final del producto, por lo que el control de esta característica durante el proceso de producción es de gran importancia, principalmente para el área biomédica. En nuestro grupo de in-

vestigación nos hemos enfocado a entender cómo las condiciones en las que se cultivan diferentes cepas productoras de PHB influyen en el peso molecular de este polímero. Hemos encontrado que, a través de la manipulación de las condiciones de aireación, el tipo de nutrientes y la edad del cultivo bacteriano se pueden diseñar biopolímeros de diferente peso molecular, que por lo tanto podrían tener diversas aplicaciones. De esta forma hemos encontrado que, cuando las bacterias productoras se cultivan en niveles extraordinariamente bajos de aireación, el tamaño del PHB se duplica en relación a cuando estos mismos microorganismos se cultivan en condiciones de alta aireación; sin embargo, estas modificaciones afectan la productividad del proceso, por lo que también hemos orientado nuestros esfuerzos en lograr condiciones de cultivo propicias para mejorar la productividad sin afectar el peso molecular del polímero. Como previamente lo señalamos, en los biopolímeros de alto peso molecular se mejoran las propiedades mecánicas de estos materiales y por lo tanto se tornan muy atractivos para su uso en aplicaciones en el campo de la ingeniería de tejidos.

Por otro lado, hemos diseñado, a través de técnicas de ingeniería genética, nuevas cepas de bacterias donde se favorece la síntesis

del biopolímero y se eliminan actividades enzimáticas presentes en los organismos productores, pero que son indeseables en el proceso de producción del polímero, como la actividad de degradación, llamada depolimerasa. Mediante el cultivo de estos microorganismos se han podido generar biopolímeros de muy alto peso molecular y por lo tanto de elevada resistencia mecánica, los cuales podrían ser usados en aplicaciones biomédicas, como la fabricación de prótesis de cadera o rodilla.

Los productos desarrollados mediante diversas estrategias de microbiología molecular y cultivo celular los hemos empleado para la elaboración de soportes o andamios para probarlos en el área de ingeniería de tejidos. Específicamente se han realizado pruebas con PHBs de diferentes pesos moleculares para el crecimiento de osteoblastos y células de riñón y se ha observado que estas últimas exhiben un alto crecimiento en soportes fabricados con PHB de peso molecular medio (230 kDa), además de no haber identificado ningún efecto citotóxico del material, lo que confirma la elevada biocompatibilidad de este tipo de sistemas de cultivo. Con base al conocimiento que se ha generado, la siguiente etapa en el estudio del potencial de los PHBs, es utilizarlos para su uso como biopolímero en impresoras

3D para la fabricación de prótesis, dispositivos médicos, así como para la creación de tejidos artificiales 3D a partir de estructuras de PHB; lo que permitiría crear un espacio de crecimiento celular, con el PHB como andamiaje o soporte, para el diseño y generación de órganos totalmente funcionales (vejigas, estómagos, etc.). Es una tecnología actualmente tan compleja como apasionante, sobre todo si se tiene en cuenta que actualmente el crecimiento de tejidos se suele realizar sobre superficies planas en 2D.

Lecturas recomendadas

1) European Bioplastics (<http://www.european-bioplastics.org>)

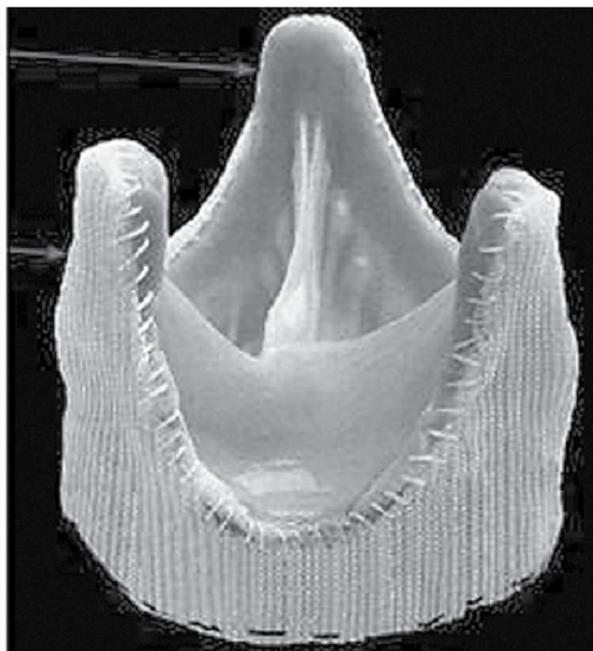
2) Millán M, (2017). Producir plásticos biodegradables un reto de la Biotecnología. *Biotecnología en Movimiento*, Núm. 8 (enero-mar), pág. 3-5 (disponible en: bit.ly/1Jwfl0K).

3) Peña C., Segura D. Geles y Plásticos Hechos Bajo Diseño por Fermentación Bacteriana. "La Unión de Morelos", 10 de octubre del 2016., pp.26-27.

4) Jamshidian M., Tehrani E., Imran M., Jaqurot M y Desobri S. (2010) Poly-Lactic Acid: Production, Applications, Nanocomposites, and Release Studies. *Comprehensive reviews in food science and food safety*.

Natural heart tissue

Polymer scaffold



Válvula cardíaca diseñada sobre filamentos de PHB

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar:
www.acmor.org.mx