

## CAPÍTULO 10

# Implantes de PEEK y su vinculación con moléculas responsables de la oseointegración

*Roxana Basal*

El PEEK (Poli-Ether-Ether-Ketone) es un material ampliamente empleado al momento de obtener el reemplazo de estructuras óseas por sus cualidades de biocompatibilidad y capacidad de integración a los tejidos de soporte. Es un material termoplástico y cristalino con gran estabilidad a largo plazo, con resistencia química y térmica comparable al hueso humano, motivo por el cual se está estudiando en la actualidad su aplicación en odontología, especialmente en los implantes dentales.

El proceso de la oseointegración de los implantes dentales representa un factor imprescindible a fin de lograr la aceptación y adaptación funcional de la estructura de reemplazo dentro del aparato estomatognático, y sus repercusiones en el resto del organismo. El éxito de este suceso depende del cumplimiento de dos eventos previos: la osteoinducción y la osteoconducción (Sul Y-T, 2009).

Durante la osteoinducción las células madre se diferencian en las células osteogénicas que forman el tejido óseo.

La diferenciación de las células madre es una respuesta relevante de un mecanismo de comunicación celular ante la llegada de una señal inductora que proviene del exterior de la célula.

En líneas generales, el acto de la señalización corresponde a la llegada de ciertos estímulos, que pueden ser físicos, químicos o biológicos ante los cuales la célula modifica su fisiología dando como consecuencia una respuesta característica.

Las moléculas biológicas señales pueden ser proteínas, péptidos pequeños, ciertos aminoácidos, esteroides, derivados de ácidos grasos, nucleótidos y determinados gases disueltos entre ellos dióxido de carbono y monóxido de nitrógeno.

Las moléculas señal se unen a proteínas receptoras de la membrana plasmática de las células indiferenciadas formando una verdadera unión señal-receptor.

Las moléculas inductoras no siempre llegan desde zonas adyacentes a la célula receptora, también pueden provenir de sitios más alejados empleando sangre o linfa como vehículo.

Dicho binomio (moléculas inductoras-proteínas receptoras) es el responsable de desencadenar una serie de reacciones dentro de la célula receptora denominadas “transducción”.

Las células madre, se caracterizan por su capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación, siendo esta última propiedad de vital importancia en la regeneración de tejidos, como ocurre en el proceso de la oseointegración (de la publicación de la revista).

Sin embargo, ante la presencia de un elemento extraño en el organismo, estos mecanismos biológicos, requieren de ciertas particularidades que deben cumplirse de modo que las células puedan continuar con la integración entre el implante y los tejidos biológicos.

El contacto entre el implante y el cuerpo humano tiene exigencias ambientales como las concentraciones iónicas y el pH a fin que pueda generarse la correcta cicatrización de forma similar a lo que ocurriría sin la presencia del elemento extraño. Pero muchas de las condiciones que optimizan la unión dependen de los materiales del implante.

Los materiales empleados para la elaboración de implantes pueden ser clasificados desde diferentes perspectivas, una de ellas es la que corresponde a la respuesta de los tejidos y los efectos tóxicos del implante según sus efectos a largo plazo.

- **Materiales biotolerantes:** tienen la capacidad de formar un tejido fibroso delgado entre el hueso y el implante, con irritación de los tejidos.
- **Materiales bioinertes:** producen un contacto directo entre el hueso y el implante, es decir que hay oseointegración.
- **Materiales bioactivos:** en la zona de interfase hueso-implante hay una unión química directa.

Los materiales con los que se construyen implantes también desencadenan reacción tisular a partir de sus propiedades superficiales y de la pureza de los mismos. Es favorable siempre una alta energía superficial ya que está ligada a la capacidad de adsorber moléculas o átomos.

En tanto el diseño de los implantes es otro parámetro necesario a tener en cuenta: debe tener superficies libres de imperfecciones como talladuras o fracturas, así como la necesidad de permitir la correcta higiene oral para persistencia largo plazo.

## Proceso de la oseointegración

El acto quirúrgico destinado a la preparación del lecho posibilita el contacto de células y líquido extracelular con la estructura del implante con previa producción de una delgada capa de hueso necrótico. Ese contacto con fluidos biológicos favorece a una rápida adsorción de proteínas cubriendo la superficie del implante, se activan las plaquetas y liberan adenosina, serotonina e histamina.

Seguidamente se activan las vías intrínsecas y extrínsecas de la coagulación con aumento de la permeabilidad celular. Como respuesta inflamatoria inespecífica migran neutrófilos que ejecutan la fagocitosis y eliminan el tejido dañado.

Posteriormente comienza la respuesta de la inflamación específica con la actuación de los linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, encargados de identificar antígenos y su eliminación. Deben ausentarse después y dar lugar al proceso de la neovascularización y diferenciación que dará origen a un tejido conectivo inmaduro que será remodelado.

La neoformación vascular es consecuencia de una hipoxia primitiva en el estado inflamatorio, cuya provisión de oxígeno y nutrientes da lugar a la diferenciación de fibroblastos, condroblastos y osteoblastos que liberarán matriz extracelular de colágeno, glicosaminoglicanos, glicoproteínas y glicolípidos (Ospina 2000).

Los osteoblastos son células que cumplen un rol fundamental en el proceso de la oseointegración, pero para poder adherirse necesitan que se cumplan interacciones con las proteínas que se pueden adherir según la naturaleza superficial del implante.

Los osteoblastos poseen sitios donantes de electrones se relacionan con los aceptores de la superficie del implante, cuya unión depende de la mediación de integrinas de membrana y proteínas citoplasmáticas que permiten adhesiones localizadas.

Las adhesiones celulares están facilitadas por diferentes mecanismos como las fuerzas de Van der Waal o electrostáticas, anclaje mecánico a las irregularidades del implante (cuya incidencia se destaca sobre la adsorción de proteínas).

La formación de tejido óseo depende de una serie de factores y de condiciones ambientales siempre en un proceso dinámico de transformación.

Los mecanismos de renovación permanente se basan en el código genético de células madre que responden a la acción de moléculas como las proteínas morfogenéticas (BMPs) y factores de crecimiento (GFs).

En la actualidad los avances científicos en su progreso promueven la instauración de terapias celulares en las cuales se puedan cultivar células in vitro células mesenquimales provenientes de tejidos e implantarlas en el sitio del implante.

Las células madre deben ser inducidas por medio de señales de dirijan su diferenciación hacia células necesarias para la cicatrización del hueso.

Tanto las células osteoprogenitoras locales como los pericitos que se aproximan a través de los capilares recién formados pueden ser diferenciados en por la interacción con BMPs en condrocitos u osteoblastos según moléculas de señalización ambientales.

La zona del lecho del implante posee ciertas condiciones que inciden sobre la diferenciación celular como el suministro de energía, factores de crecimiento, estabilidad mecánica, mientras que la reducción de oxígeno modifica la expresión de genes hacia tejido fibroso.

Los osteoblastos se transforman en osteocitos anclados a una matriz madura, y posteriormente con la acción de las mencionadas células junto a osteoclastos regulan el equilibrio óseo y remodelan la oseointegración.

Se organiza por medio de estas células matriz extracelular que brinda señales moleculares como proteína morfogenética y factores de crecimiento que dirigen la regeneración ósea.

En la práctica clínica es posible emplear sustancias que estimulen la regeneración ósea como el hueso autólogo, que libera BMPs, o plasma rico en plaquetas que libera factores de crecimiento que estimulan la diferenciación y proliferación celular.

Luego de la diferenciación continua el proceso de remodelación con períodos de descanso u formación de tejido óseo.

A partir del tercer o cuarto día el proceso de formación depende de factores de crecimiento liberados por macrófago, los que son atraídos por factores de crecimiento y diferencias de concentración de oxígeno y la formación de nuevos vasos.

Desde el día 10 al 14 continua la proliferación de vasos sanguíneos y se completa trabéculas de colágeno, se equilibra la concentración de oxígeno, el pH, llegan osteoblastos y comienza la formación de matriz extracelular.

A partir de la tercera semana se forma hueso de tipo 1 y finaliza la osteoconducción.

Desde el segundo o tercer mes las trabéculas óseas se ordenan hasta completar hueso maduro. (Bellido Crespo 2018)

Recuperando la atención en la importancia de la adhesión de moléculas proteicas sobre el material empleado para la confección de implantes, se realizó una experiencia *in vitro* que permitió comprobar la capacidad del PEEK (Poli-Ether-Ether-Ketone) de adsorber proteínas del plasma sanguíneo.

Una porción de PEEK fue introducida en un tubo de ensayo conteniendo plasma humano anticoagulado con EDTA, seguidamente se incubó en estufa de cultivo durante 48 hs.

Una vez finalizado el período de incubación se observó mediante microscopio digital la superficie del material, como puede apreciarse en las imágenes de la figura.

El análisis de la superficie de PEEK expuesta mostró una amplia superficie con proteínas adheridas, las que en condiciones *in vivo* serían las iniciadoras del proceso de la oseointegración.



*Superficie de PEEK con proteínas plasmáticas adheridas*

## Acción de las moléculas de señalización

Las principales moléculas de señalización están representadas por las morfogenéticas óseas (BMPs) y los factores de crecimiento, cuya función primordial es el equilibrio biológico de los tejidos. Guían eventos supremos como la iniciación de las mitosis, proliferación, quimiotaxis, diferenciación celular y síntesis de la matriz extracelular.

Cada acción de estas moléculas comienza con el reconocimiento de receptores de membrana. Las proteínas BMPs son endógenas, de moléculas diméricas constituidas por aproximadamente 120 aminoácidos, cuya función es inducir la formación de tejido óseo, osteoconductoras y osteogénicas, pero sobre las células madre mesenquimales producen esparcimiento.

Se pudo clasificar 20 tipos de BMP, de los cuales los grupos 2, 7 y 9 participan de la osteoinducción.

Dentro del tejido óseo, las células productoras de hueso, osteoblastos, condrocitos, plaquetas y células endoteliales son las que liberan proteína morfogenética ósea. Una vez formadas las proteínas son reservadas provisoriamente en la matriz extracelular (Carreira et al en Uribe 2017).

Un aspecto importante a tener en cuenta es que BMP permite que la formación ósea se genere desde diferentes puntos. (Katagini & Watabe 2016). (Uribe 2017)

En el tejido óseo se encuentran también factores de crecimiento como: PDGF, VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial); TGFbeta (factor de crecimiento transformada beta); aFGF y bFGF (factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico); IGF I IGF II (factor de crecimiento insulínico I y II); EGF (factor de crecimiento epidérmico). Permanentemente se producen interacciones entre ellos.

Los estudios científicos han permitido identificar las ubicaciones de los cromosomas que codifican a dichos factores y a sus receptores de membrana (Bueno Rossy 2002).

**PDGF, VEGF** (factor de crecimiento vascular endotelial): comprende proteínas con participación en la neoformación de vasos sanguíneos, sin embargo, se ha demostrado que optimiza la proliferación de osteoblastos. Otra de las acciones importantes está vinculada con el despertar de la activación de genes y proteínas de la vasculogénesis y del aumento de la fosfatasa alcalina.

**TGFbeta** (factor de crecimiento transformado beta): es una superfamilia de moléculas proteicas con amplia variedad de funciones como la regulación de la diferenciación y proliferación celular hasta procesos fisiológicos complejos que engloba la formación de hueso. También son inhibidores del crecimiento, inmunosupresores y moduladores del homeostasis celular, reparador de heridas, producción de matriz extracelular, diferenciación y apoptosis. (Sosa, 2004)

**FGF y bFGF** (factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico): es un conjunto de proteínas con efectos mitógenos y quimiotácticos sobre células de origen mesodérmico como las células endoteliales, fibroblastos, osteoblastos, condrocitos. Incentivan la formación de hueso, del ligamento periodontal y la angiogénesis.

Interactúan con otros factores de crecimiento para estimular la síntesis de ADN y el crecimiento celular (Uribe 2017).

**IGF I IGF II** (factor de crecimiento insulínico I y II): el mecanismo de acción se basa en efectos metabólicos responsables de las mitosis. Es un potente estimulador del crecimiento y proliferación celular, especialmente de músculo, hueso, cartílago. (Montiel bautista 2016).

## Referencias

- Sul Y-T, Kang B-S, Johansson C, Um H-S, et al. 2009. The roles of surface chemistry and topography in the strength and rate of osseointegration of titanium implants in bone. *J Biomed Mater Res A*. Jun 15;89(4):942–50.
- Ospina, A. M., & Agudelo Arismendi, L. P. (2000). Oseointegración: una cascada de eventos.
- Bellido Crespo, D. M. (2018). Cómo afecta la microestructura superficial del implante a la capacidad de oseointegración: revisión bibliográfica.
- Uribe, Francisca, Cantín, Mario, Alister, Juan Pablo, Vilos, Cristián, Fariña, Rodrigo, & Olate, Sergio. (2017). Bone Morphogenetic Protein and its Option as an Alveolar Cleft Treatment. *International Journal of Morphology*, 35(1), 310-318.
- Bueno Rossy, L. A. (2002). Factores de señalización. Pilares fundamentales en regeneración ósea. *Revista de la Fundación Juan José Carraro*, v. 7, n. 16.
- Katagiri, T., & Watabe, T. (2016). Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(6).
- Bautista, M. M. (2016). *Estudio de la osteointegración en un modelo animal osteoporótico: Efectos de la aplicación local de IGF-I* (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid).