



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Lectio de Doctor Honoris Causa
por la Universitat de València
del Prof. Dr. Adriano Piattelli

Valencia, 23 de noviembre de 2015

Desde la osteointegración hacia un futuro digital.

Es para mí un enorme placer estar aquí delante de todos ustedes para recibir este prestigioso reconocimiento concedido por la histórica Universitat de València, una de las más antiguas de Europa. Desde muy joven, siempre he sentido un profundo vínculo con todo lo relacionado con España. Mi primer viaje internacional, en septiembre de 1963, fue precisamente a España, y hace poco encontré dos viejas fotografías en las que aparezco bajando por las escaleras traseras del avión en el aeropuerto de Madrid. También guardo todavía mi primer pasaporte, en el que figuran los sellos con las palabras *Entrada* y *Salida*. Además, durante los últimos años, he pasado muchas de mis vacaciones en diversas partes de este país, y por mencionar solo una experiencia, me gustaría destacar la profunda emoción que sentí al alzar la vista y contemplar la fachada principal de la Catedral de Santiago de Compostela.

Yo provengo de un país al que unen unos lazos firmes con España desde tiempos inmemoriales. España, por ejemplo, fue fortaleza y baluarte de la antigua República romana, además de representar un papel fundamental en la estrategia global de Roma. Consideremos por un instante lo sucedido en Cannas el 2 de agosto del año 216 a. C. Aquello no fue meramente una derrota militar como tantas otras, sino

más bien una batalla que provocó la completa destrucción de las legiones romanas por parte de Aníbal (hemos tenido que esperar hasta la ofensiva británica en el Somme en 1916, o las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki en 1945, para contabilizar cifras comparables de bajas en un solo día). Además, entre las víctimas mortales de aquella jornada que pasó a la historia se cuentan un cónsul, 80 senadores, numerosos cuestores y pretores, y una Roma que yacía humillada ante Aníbal, con tan solo dos legiones urbanas en defensa de la ciudad y ninguna otra fuerza militar en toda la península itálica. Y sin embargo, España era tan importante que incluso en un momento tan extremo, el Senado de Roma decidió no hacer regresar al único ejército romano que estaba combatiendo contra los cartagineses en Hispania, bajo las órdenes de los generales Cneo y Publio Cornelio Escipión, tío y padre respectivamente del futuro Escipión el Africano.

El pasado 7 de octubre se conmemoró el 444.º aniversario de la batalla de Lepanto, un combate naval que enfrentó a los Otomanos con la Liga Santa, la coalición vencedora a la sazón formada por Venecia, Génova, los Estados Pontificios, Toscana, Saboya y el Imperio español (junto con Nápoles y Sicilia). La flota había zarpado del puerto siciliano de Mesina, y ¿quién era su comandante en jefe? Nada más y nada menos que Don Juan de Austria, hijo ilegítimo del Emperador Carlos V (I de España).

Cada vez que visito el sur de Italia, reparo en la enorme cantidad

de antiguas fortalezas que se remontan a la época de los aragoneses y los angevinos.

L'Aquila, la capital de la región de los Abruzos de donde procedo, es una bellísima ciudad que fue sacudida el 6 de abril de 2009 por un devastador terremoto que prácticamente destruyó su centro histórico. Allí todavía se alza un imponente fuerte español construido en el siglo XV por el entonces virrey, Don Pedro de Toledo, siguiendo los planos de Pedro Luis Escrivá, uno de los mejores arquitectos militares de la época.

El Prof. Dr. Miguel Peñarrocha me ha dicho que soy el primer odontólogo, en los más de 500 años de historia de la Universitat de València, en recibir este reconocimiento, así que hoy me gustaría hablarles sobre la contribución de la Odontología a la mejora de la salud y sus aportaciones a la ciencia durante los últimos sesenta años.

Comenzaré por describir los conceptos generales de osteointegración formulados en Suecia muchas décadas atrás, y a continuación hablaré sobre la ingeniería de tejidos, las posibilidades de regeneración parcial o total de las piezas dentales y el supermaterial del futuro, el grafeno. Concluiré haciendo referencia a las posibilidades que abre el nuevo panorama de futuro digital en el campo de la odontología.

La **Osteintegración** fue observada por primera vez, aunque no identificada como tal, por Bothe y su equipo de trabajo en 1940. Este grupo de investigadores descubrió que los implantes dentales de titanio

colocados en huesos de animales permitían alcanzar un contacto estrecho y permanente con el tejido óseo. Además, mostraron que debido a su solidez y resistencia, el titanio tenía un gran potencial como material protésico. Otro investigador, Leventhal, en 1951 insertó tornillos de titanio en fémures de rata y descubrió que después de 16 semanas los tornillos estaban tan adheridos al hueso del fémur que al tratar de retirarlos éste se fracturó. El hueso periimplantario no dio muestras desfavorables, ni tampoco se registró ninguna reacción a la presencia de los implantes de titanio. Además, la trabécula ósea presentaba un aspecto completamente normal. En 1952, Per-Ingvar (PI) Brånemark, un joven investigador de anatomía en Lund, Suecia, llevó a cabo un estudio en el que utilizó microcámaras de titanio implantadas en el hueso de unos conejos para estudiar la circulación sanguínea en la médula ósea. Al finalizar el experimento y tratar de extraer las microcámaras del hueso, descubrió que éste se había fusionado a tal grado con el implante que era imposible retirar las cámaras. Brånemark bautizó a este proceso como «osteointegración» a partir de los términos latinos *os*, 'hueso', e *integrāre*, 'constituir un todo', con el sentido de producirse una fusión entre el biomaterial y el hueso vivo. Del mismo modo que sus antecesores, vislumbró las posibilidades de aplicar esta técnica a pacientes humanos.

La osteointegración fue definida por Brånemark como «la formación de una interfaz directa entre el implante y el hueso, sin la presencia ni intervención de ningún tejido blando». En los implantes

dentales, esto implicaba que el hueso tendía a crecer hasta la superficie metálica del implante sin la intervención de ninguna capa intermedia de tejido blando. Este contacto directo entre el tejido óseo y la superficie de metal del implante debía constatarse en términos histológicos.

El concepto de la osteointegración se aplicó por primera vez en odontología a mediados de los años sesenta del siglo pasado. En 1965, Brånemark, ya como profesor de anatomía en la Universidad de Gotemburgo, colocó los primeros implantes dentales en un paciente, Gösta Larsson. El Sr. Larsson presentaba hendidura del paladar y requería unos implantes dentales de sujeción al obturador palatino. El paciente falleció en 2005 todavía con los implantes originales que funcionaron a la perfección durante 40 años. Existen muchas fotografías de PI Brånemark con el Sr. Larsson, quien llegó a convertirse en una especie de celebridad y fue entrevistado en televisión en numerosas ocasiones.

A mediados de la década de 1970, PI Brånemark se asoció con una empresa sueca de armamento llamada Bofors para la producción de implantes dentales y el instrumental necesario para su inserción. La implantología osteointegrada fue muy criticada por los representantes de los sectores académicos del campo de la odontología de aquel entonces, aunque muchos años después, y tras largas disputas, la exhaustiva documentación recabada sobre la eficacia y seguridad de los implantes dentales permitió la aceptación entusiasta y generalizada de la implantología como un tratamiento factible, y en algunos casos preferible,

por la comunidad internacional de odontólogos. Brånemark pasó casi tres décadas tratando de conseguir la aceptación de la osteointegración por parte de la comunidad odontológica. La Universidad de Gotemburgo le retiró los fondos para su investigación y tuvo que trasladarse a una clínica privada para poder continuar con el tratamiento de implantes en sus pacientes. Un odontólogo de Toronto especialista en prótesis, George Zarb, que además habla italiano con fluidez, desempeñó un papel fundamental en la difusión general del concepto de osteointegración. La Conferencia de Toronto de 1983 fue el momento clave en el que, por fin, la comunidad científica de odontólogos aceptó las ideas de Brånemark. Actualmente, la osteointegración es considerada por todos los profesionales clínicos como una técnica de tratamiento habitual con un alto grado de previsibilidad y con porcentajes de éxito por encima del 99,00%. Además, las nociones que respaldan la osteointegración han sido llevadas a otros campos, como la cirugía ortopédica, con ejemplos como la inserción inicial de prótesis intramedulares en el tejido óseo residual de pacientes que han sufrido una amputación y su posterior conexión con una prótesis de extremidad. Esta técnica ha permitido a muchos pacientes amputados experimentar una gran mejoría en la movilidad y un descenso considerable en el consumo de energía. Asimismo, las prótesis osteointegradas pueden combinarse con prótesis articulares, lo que ha hecho posible que pacientes con amputaciones por debajo de la rodilla y reumatismo articular o poco tejido óseo residual sean capaces de realizar movimientos sin necesidad de una prótesis con encaje.

La osteointegración es un proceso dinámico en el que las características del implante (es decir, la macrogeometría, las propiedades del área de revestimiento, los aspectos mecánicos, la estructura del metal, etc.) desempeñan una función fundamental en el comportamiento molecular y celular. Además, el proceso de osteointegración ha sido observado también con la utilización de diferentes materiales (p. ej., tantalio o niobio), aunque la mayoría de estudios que se refieren a reacciones óseas tienen que ver con el uso del titanio. Se ha descubierto que los implantes de titanio mineralizan el tejido óseo en la superficie interfacial, bien mediante un contacto directo entre los átomos de calcio y de titanio, o a través de un enlace físico y químico producido en la capa de cemento situada en la interfaz implante/hueso. El proceso de restitución en la osteointegración parece imitar los mecanismos que se observan durante la consolidación de las fracturas óseas.

Para la buena osteointegración de un implante, no es necesario que el porcentaje de contacto hueso-implante (BIC, por sus siglas en inglés) alcance el 100%, ya que el concepto de osteointegración está más relacionado con la estabilidad de la fijación que con el grado de contacto hueso-implante en términos histológicos. Debemos tener en cuenta que en torno al 20-25% del tejido óseo está compuesto de espacios que albergan médula ósea, necesaria para el aporte de oxígeno y nutrientes a los osteocitos. En resumidas cuentas, el proceso de osteointegración se considera satisfactorio cuando la fijación de los implantes de titanio en

el hueso se produce y, sobre todo, se mantiene durante los movimientos funcionales de carga en los ciclos de masticación. Tras la inserción de un implante, el período de consolidación lleva varias semanas, o incluso meses, antes de la completa integración de dicho implante en el hueso circundante y de que pueda someterse a la aplicación de cargas. Los primeros signos de integración metal-hueso se producen generalmente pasadas unas pocas semanas, mientras que las conexiones más sólidas se observan de manera progresiva después de meses o incluso años. Aunque la superficie de contacto osteointegrada puede desarrollar resistencia a los impactos externos con el paso del tiempo, también puede deteriorarse a causa de estímulos adversos y cargas excesivas, lo cual puede provocar un debilitamiento general que lleve a la pérdida del implante y de la superestructura protésica. Además, los profesionales clínicos deben tener en cuenta que existe un umbral crítico de micromovimientos que, al rebasarse, provocan la formación de un tejido fibroso en la interfaz, en lugar de hueso, con la consiguiente movilidad y posible pérdida del implante.

Durante la última década, se han introducido en las disciplinas de odontología y cirugía ortopédica una serie de implantes con estructuras metálicas porosas. Estos metales porosos favorecen la formación de sistemas vasculares en el interior de las zonas de poros, al tiempo que ofrecen una mayor resistencia a la tensión y a la corrosión, además de una excelente biocompatibilidad. Por otra parte, se ha demostrado que

la porosidad del metal permite una mayor infiltración ósea, que a su vez hace posible el movimiento de los osteoblastos en el interior del metal y la formación de nuevo tejido óseo. Estos materiales porosos se utilizan actualmente en artroplastias de cadera, artroplastias de rodilla, así como en implantología dental.

Otras aplicaciones del concepto de osteointegración se dan en los siguientes casos:

- Construcción de distintos tipos de epítesis utilizadas para la retención de prótesis craneofaciales, como implante de oreja (prótesis auricular), reconstrucción maxilofacial, ojo (prótesis orbital), o nariz (prótesis nasal);
- Conducto de amplificación auditiva anclado al hueso (prótesis auditiva anclada al hueso);
- Prótesis de rodilla y prótesis articular.

PI Brånemark ha recibido numerosos reconocimientos por su trabajo, entre los que figuran el Premio Soederberg de Suecia y el galardón que otorga la Academia de Ingeniería de Suecia a las innovaciones técnicas.

Una vez producida la osteointegración de los implantes dentales, es necesario conectarles una supraestructura protésica, de modo que las

fuerzas aplicadas durante los ciclos de masticación puedan transmitirse a través de los implantes al tejido óseo circundante. El hueso periimplantario tiende a reestructurarse hasta llegar a una fase de estabilización en la zona de los implantes. Por otra parte, una vez osteointegrados, los implantes no solo se incorporan al cuerpo, sino también a la mente. El profesor Brånemark ha llamado a este tipo de adaptación mental «osteopercepción». La osteopercepción parece adquirir una gran relevancia cuando las prótesis ancladas transmiten al cerebro la orden de restablecer una función específica, por ejemplo, recoger un objeto mediante una prótesis osteointegrada en los dedos de la mano.

La osteointegración, por tanto, nació y llegó a la mayoría de edad en la disciplina de la odontología, aunque ha sido de una enorme utilidad en otros campos de la medicina, como la cirugía ortopédica o la reconstrucción maxilofacial.

La **ingeniería de tejidos** (IT) es una metodología relativamente nueva y que ofrece muy buenas perspectivas para la reparación y regeneración de los tejidos y órganos que han sido objeto de deterioro, insuficiencia o pérdida a causa de un traumatismo, lesión, enfermedad o envejecimiento. Un componente fundamental del enfoque de la IT para la regeneración ósea consiste en el armazón natural o artificial utilizado como soporte para la interrelación de los distintos tipos de células y la creación de una matriz ósea extracelular que sirve como andamiaje de apoyo a los nuevos tejidos. El armazón ideal debe tener

las siguientes características: (1) estructura tridimensional (3D) de gran porosidad en la que la interconexión de los poros permita la migración celular, el transporte de los nutrientes y la eliminación de los residuos metabólicos; (2) biocompatibilidad y capacidad de reabsorción, con un índice de absorción similar al que se alcanza en la creación de nuevos tejidos óseos; (3) propiedades químicas en la superficie que favorezcan la adhesión, proliferación y diferenciación celular; (4) propiedades mecánicas comparables a las de los tejidos óseos y blandos en la zona del implante; (5) posibilidad de producción comercial y esterilización segura sin que se produzca ninguna alteración de sus propiedades. Los métodos de regeneración ósea han utilizado distintos tipos de soluciones entre los cuales las cerámicas de fosfato de calcio son sin duda una de las más eficaces como armazones. De todos modos, todavía son necesarios otros estudios que analicen los tipos de interacción más satisfactorios entre distintos materiales, células y moléculas biológicamente activas. Los diversos tipos de células y factores del crecimiento constituyen dos de los elementos fundamentales en los campos de la biología y regeneración ósea, por lo que su interrelación tiene una importancia capital en un proceso de reconstrucción eficaz. La mejor combinación de materiales, células y factores del crecimiento resulta crucial para una apropiada estrategia de IT. El método ideal de reparación y regeneración ósea precisa de unas propiedades osteoconductoras y osteoinductivas, a fin de que los nuevos tejidos óseos puedan enriquecerse gracias a un armazón tridimensional (3D) adecuadamente configurado (osteoconducción) mediante un

estímulo biológico (osteoinducción). Los materiales cerámicos, como la hidroxiapatita, el fosfato tricálcico o el fosfato cálcico de coral son, gracias a su naturaleza inorgánica y composición iónica, extremadamente útiles en distintas aplicaciones. Se trata de materiales con una gran capacidad de adhesión al hueso, que al mismo tiempo favorecen la formación de nuevo tejido óseo. Asimismo, se han producido sistemas tridimensionales mediante el uso de materiales compuestos de partículas o bloques con una estructura de poros interconectados. La creación de este tipo de armazón 3D abre nuevas posibilidades para su utilización sin células (colocación del armazón en los tejidos y posterior colonización celular), o en combinación con células *in vitro*, lo que da lugar a una estructura híbrida celular-material. Los armazones 3D también pueden utilizarse como sistemas de aporte o suministro que liberen agentes bioactivos y refuercen a su vez el potencial de regeneración del sistema. La posibilidad de evaluar las estructuras 3D de un modo no destructivo mediante la utilización de microtomografías (microTAC) ha ampliado su aplicación y uso a un número diverso de campos, como la física, la ciencia de materiales, la medicina, el tratamiento de minerales y la tecnología de polvos. Por otra parte, la utilización de radiación sincrotón como diagnóstico de imagen ha supuesto una gran mejora en la aplicación de microTAC, debido a sus numerosas ventajas en comparación con las fuentes tradicionales de estudios con rayos X, entre las que figuran una mayor intensidad del haz luminoso, mayor coherencia espacial y monocromaticidad. Precisamente esta propiedad de la monocromaticidad de la radiación sincrotón ha

reducido de manera importante los efectos de endurecimiento del haz, lo que a su vez favorece la simplificación del proceso de segmentación del análisis por imagen. La utilización de microTAC de rayos X de radiación sincrotrón se ha aplicado a los procedimientos de evaluación de la arquitectura porosa 3D y la microestructura de distintos almacenes de fosfato cálcico tras un largo período de regeneración en pacientes. Durante la última década, los biomateriales disponibles como sustitutos óseos se han utilizado en combinación con distintas células para la fabricación de injertos óseos artificiales. La utilización de células madre mesenquimatosas pluripotentes (MSC, por sus siglas en inglés), ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas para la IT ósea *in situ* e *in vitro*. El índice de éxito en la regeneración de tejidos está relacionado con la estructura del almacén y su capacidad de favorecer la invasión de células y tejidos. Dicho almacén puede insertarse a continuación en tejidos vivos para servir como tejido de sustitución tras la colonización *in vitro* de las MSC. Posteriormente, comenzarán a formarse nuevos vasos sanguíneos en torno a la estructura, y a medida que ésta sea absorbida, el nuevo tejido óseo iniciará su fusión con los tejidos circundantes hasta que logre reemplazar por completo a la estructura. Los almacenes pueden recrearse de acuerdo con una estructura concreta mediante principios estocásticos, fractales o periódicos. Durante los últimos años, las iniciativas de IT se han centrado en la descripción de las propiedades regenerativas de los distintos tipos de células madre (pulpa dental, ligamento periodontal o líquido amniótico). Las células madre que proceden del líquido amniótico (ADSC por sus

siglas en inglés) se encuentran en una fase intermedia entre las células madre embrionarias y las células progenitoras adultas diferenciadas. Su alto índice de proliferación, junto con su potencial de diferenciación en células de las tres capas u hojas blastodérmicas (ectodermo, endodermo y mesodermo), supone ventajas importantes con respecto a la mayoría de las fuentes conocidas de células madre. Serán necesarios más estudios y ensayos *in vitro* para determinar el comportamiento de los armazones con respecto a la inducción de una serie de eventos celulares, como la adhesión, proliferación o diferenciación de células osteogénicas. Los resultados que se obtengan de los experimentos *in vitro* y los ensayos con animales aportarán información esencial que nos permitirá poner a prueba y aplicar dichas estrategias terapéuticas novedosas al campo de la regeneración de tejidos.

Aproximación a la regeneración dental. Los métodos de abordaje para la regeneración dental todavía se encuentran en su fase incipiente y deberán superar numerosos obstáculos. Las distintas técnicas que se han puesto a prueba al respecto incluyen las siguientes: a) remineralización de la dentina cariada mediante polifosfatos inorgánicos; b) recubrimientos de fosfato de calcio; c) fabricación de raíz y hueso con materiales bioactivos; d) regeneración de los tejidos dentales mediante distintas sustancias, como la amelogenina para la regeneración de los tejidos periodontales, o las cerámicas de fosfato de calcio y el colágeno para la reconstrucción ósea. El conocimiento profundo y exhaustivo de los principios sobre los que se asienta el proceso de formación de las

piezas dentales y el periodonto constituye la base fundamental que nos permitirá crear biomateriales innovadores para su uso potencial en la regeneración de dichas estructuras. Cuando el esmalte dental sufre una desmineralización, los cristales minerales residuales pueden convertirse en moldes sobre los que se forman nuevos cristales de apatita. El mismo proceso puede producirse en la dentina desmineralizada, como por ejemplo, en el caso de una caries dental, en el que los cristales de apatita tienden a permanecer y pueden convertirse en moldes. También es posible tratar de remineralizar la dentina mediante el uso de ciertos agentes, como los ácidos poliaspártico o poliacrílico. Se trata de unos ácidos que se adhieren al colágeno, cuya función es la de aglutinar el calcio y fomentar la nucleación de la apatita. Los procesos de biomineralización, como el de formación del esmalte dental, dependen de la influencia de una serie de proteínas, como las amelogeninas. En un intento de emular los procesos naturales, se han realizado pruebas para restaurar el esmalte tratando de inducir la remineralización de la hidroxiapatita en la superficie de las piezas dentales. La regeneración de las distintas partes del diente mediante la ejecución de procesos de mineralización biomimética representará sin duda un enorme avance en el desarrollo futuro de los armazones de regeneración dental. Esta línea de investigación nos conducirá a la posible formación de piezas dentales completas, lo cual puede conllevar grandes beneficios para la salud humana y unas tremendas repercusiones socioeconómicas. Deberán analizarse una gran variedad de compuestos híbridos a fin de emular

las distintas partes de la pieza dental y de los tejidos periodontales. Los compuestos pueden tener la siguiente estructura:

- i) Una zona central de colágeno desmineralizada, la pulpa dental;
- ii) Una capa desmineralizada, la predentina;
- iii) Una capa altamente mineralizada, la dentina.

Las diferentes características estructurales de los tejidos dentales podrían obtenerse mediante varios grados de reticulación. Con objeto de regenerar los tejidos periodontales pueden utilizarse armazones con zonas altamente mineralizadas, es decir, cemento y hueso periodontal, conectadas a través de capas fibrosas, en imitación al ligamento periodontal desmineralizado. La regeneración dental seguirá planteando grandes retos, aunque puede convertirse en una parte fundamental de la medicina regenerativa del futuro con un enorme peso en el campo de la atención sanitaria.

El **Grafeno** es un alótropo relativamente nuevo del carbono que se compone de una única capa de grafito monocristalino con átomos de carbono hibridizados. Debido a su estructura en láminas bidimensionales de carbono de solo un átomo de espesor, el grafeno ha atraído durante los últimos años una atención que va en aumento y que se centra asimismo en otras de sus propiedades: gran área de superficie, conductividad térmica extraordinaria, alta movilidad de portadores y otras excelentes características mecánicas. La estructura singular y las propiedades

extraordinarias del grafeno lo convierten en un candidato prometedor para una amplia gama de aplicaciones en los campos de la electrónica, los sensores y el almacenamiento y conversión de energía. Otros aspectos interesantes del grafeno incluyen los siguientes: alto nivel de transparencia a la luz visible, extremada elasticidad, propiedades magnéticas poco comunes y transferencia de carga molecular. Todo ello ha suscitado un enorme interés en el campo de la biomedicina y sus posibles aplicaciones como un nuevo componente para biosensores, o su utilización en ingeniería tisular y administración de fármacos. El grafeno puede obtenerse mediante distintos procedimientos. Curiosamente, la mayoría de estudios que tratan sobre las propiedades químicas del grafeno no lo incluyen en su estado «prístino», sino que suelen referirse más bien a materiales de carbono producidos mediante la reducción del óxido de grafeno (GO, por sus siglas en inglés). Los materiales derivados del grafeno muestran una interacción singular con el ADN y el ARN, por lo que resultan muy interesantes para la detección y transmisión de estos dos polímeros. El óxido de grafeno muestra una preferencia en la absorción de ADN monocatenario en detrimento del ADN bicatenario y protege a los nucleótidos absorbidos de los ataques de las enzimas nucleasas, lo cual abre una amplia gama de posibilidades en sus aplicaciones. A diferencia de su interrelación con el ADN y el ARN, existe muy poca información sobre la interacción del grafeno con las proteínas y los lípidos. No obstante, será fundamental comprender en el futuro el grado de interacción del grafeno con la bicapa lipídica de la

membrana celular. Durante los últimos años, la absorción de proteínas en la superficie de los nanomateriales ha recibido una atención creciente. Este fenómeno afecta de un modo singular al comportamiento de dichos materiales en los sistemas biológicos (p. ej., absorción celular y reacciones tóxicas). Al colocarlas en un medio biológico, las superficies de los nanomateriales se cubren de proteínas, lípidos y enzimas de manera inmediata. Las superficies recubiertas le confieren al nanosistema nuevas propiedades, como hidrofiliidad/hidrofobicidad, o cambios en la superficie, energía y topografía. Estas características adquiridas producen respuestas a nivel celular/tisular. Gracias a su gran área de superficie específica, la familia de nanomateriales derivados del carbono, incluido el grafeno, presentan una mayor capacidad potencial de absorción que otras nanoestructuras. Tras su interacción con células, tejidos u órganos, las superficies de las láminas de grafeno se modifican y adquieren unas propiedades biológicas completamente nuevas. Se ha observado que los hidrocarburos, las moléculas y otros elementos orgánicos han logrado modificar la composición y energía de la superficie, con el consiguiente efecto en la absorción de proteínas, o en la adhesión, proliferación y diferenciación celular, así como en la integración final de los tejidos. A diferencia de otros nanomateriales, una de las principales ventajas del grafeno y de sus derivados radica en su gran área de superficie activa, que permite una alta densidad de carga farmacológica. Debido a la geometría específica del grafeno (estructura bidimensional), pueden utilizarse ambos extremos de una lámina individual del material como sustrato

para la absorción controlada de moléculas y grupos funcionales a fin de modificar la superficie. Por ejemplo, se ha demostrado que el enlace covalente del quitosano, el ácido fólico y el polietilenglicol (PEG) con el óxido de grafeno produce una plataforma potencial para la administración de antineoplásicos antiinflamatorios e indisolubles en agua, como la doxorubicina (Dox) y el SN38, un análogo de la camptotecina. Se trata de estudiar la interacción entre el fármaco y el grafeno a fin de poder administrar, de forma controlada y aprovechando la interacción grafeno-fármaco, cada medicamento en su debida medida y dirigido a una zona específica. Es de crucial importancia comprender dichas interacciones desde dos perspectivas distintas, la primera tiene que ver con sus aplicaciones biomédicas, y la segunda, con su toxicidad y biocompatibilidad. Al igual que otros materiales que se emplean en la nanomedicina, la toxicidad del grafeno depende en gran medida de sus propiedades físico-químicas (p. ej., tamaño y distribución, cambio de superficie, estado de partículas, número de capas, grupos funcionales de superficie y, especialmente, forma). Una de las cuestiones de mayor importancia en las aplicaciones biomédicas del grafeno es su toxicidad a corto y largo plazo. Los materiales derivados del carbono (nanotubos de carbono o diamantes nanocristalinos) han sido analizados en cuanto a sus riesgos toxicológicos potenciales y su posible utilización en las aplicaciones biomédicas. Por otra parte, puede hacerse uso de la actividad antibacteriana de los materiales derivados del grafeno en las aplicaciones de cicatrización de heridas a fin de evitar infecciones o potenciar y

proteger los procesos de integración de los distintos tipos de biomateriales. El grafeno, si se utiliza como un medio de administración, puede aumentar el efecto de los fármacos antibacterianos. La genoterapia, que se ocupa de las alteraciones genéticas y el cáncer, es otro campo potencial de aplicación del grafeno. Un tratamiento génico satisfactorio requiere unos vectores génicos eficaces y seguros que protejan al ADN de la degradación de la nucleasa y faciliten la captación de ADN, así como un alto índice de eficacia de transfección. Se han estudiado también distintas aplicaciones del grafeno en la inserción de genes, en la administración conjunta de gen-fármaco y en el aporte de proteínas. La diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimatosas sobre superficies de titanio recubiertas de óxido de grafeno y BMP2 fue mucho mayor en comparación con las recubiertas únicamente con BMP2. Los estudios *in vivo* con ratones también han demostrado un mayor índice de nueva formación ósea al utilizar implantes de titanio-óxido de grafeno-BMP2, en relación con los implantes de solo titanio, o titanio-óxido de grafeno, o titanio-BMP2. Estos nuevos materiales compuestos podrían ser extremadamente eficaces como transportadores para la administración de fármacos. Diversos estudios destacan el potencial de los materiales derivados del grafeno como medios de transporte y administración de fármacos *in vitro*. No obstante, todavía es necesario demostrar su potencial *in vivo*, prestando especial atención a la seguridad, biodistribución y eficacia. Por consiguiente, el grafeno constituye un modelo de material idóneo para llevar a cabo experimentos con células

adheridas (anclaje-dependientes), p. ej., osteoblastos, células madre mesenquimatosas (MSC, por sus siglas en inglés), etc.). La adhesión de los osteoblastos es una condición previa necesaria para las funciones celulares posteriores, como su proliferación, síntesis de proteínas (p. ej., proteínas de la matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés), factores morfogénicos y moléculas osteoinductivas) y formación de depósitos minerales. Por lo general, la adhesión depende del tiempo, de las fuerzas adherentes en la interfaz célula/material y de la topografía de la superficie. En la adhesión celular intervienen principalmente las integrinas, una superfamilia de receptores de adhesión transmembramaria. Tras la unión del ligando a su receptor, las integrinas se anclan rápidamente al citoesqueleto de actina y se agrupan para formar adhesiones focales (FA, por sus siglas en inglés), que son complejos que contienen moléculas estructurales (p. ej., viculina) y de señalización (p. ej., quinasa de adhesión focal). Las FA son elementos fundamentales en el proceso de adhesión, dado que actúan como enlaces estructurales entre el citoesqueleto y la matriz extracelular a fin de lograr una unión y migración estables. Además, junto con los receptores del factor de crecimiento, las FA activan canales de comunicación que regulan la actividad del factor de transcripción, así como el crecimiento y la diferenciación celular. Las células madre mesenquimatosas constituyen una población mononuclear que se adhiere al material plástico del cultivo de tejidos y que han sido previamente aisladas de la médula ósea de un adulto. Tienen la capacidad de proliferación y diferenciación en distintos tipos de célula relacionados

con el tejido conjuntivo (osteoblastos, adipocitos y condrocitos) al ser expuestas a diversas combinaciones del factor de crecimiento o sustratos con una topografía y rigidez dispar). De ahí que estas células constituyan un excelente modelo para someter a prueba la posible diferenciación aumentada/acelerada inducida por la adhesión sobre superficies de grafeno. Recientemente, la utilización de espuma de grafeno, una estructura tridimensional porosa, ha dado muy buenos resultados como armazón novedoso para los neurocitoblastos (NSC, por sus siglas en inglés) *in vitro*. Se ha descubierto que las espumas tridimensionales de grafeno no solo favorecen el crecimiento de los NSC, sino que además mantienen un índice activo de proliferación celular. Los resultados de estos experimentos prueban que este tipo de espumas de grafeno podrían constituir una plataforma muy eficaz para la investigación con NSC y la ingeniería de tejido nervioso.

Odontología digital. Se ha dicho que al final de esta década habremos acumulado tantos bits digitales como estrellas hay en el universo, es decir, en torno a 44 trillones de gigabytes. Con semejante nivel de digitalización, no sorprende que la odontología esté fuertemente influenciada por la presencia de los medios y las tecnologías digitales. El mayor desafío que se nos plantea a la comunidad odontológica es el de tratar de comprender y utilizar del mejor modo posible las herramientas que nos ofrece el mundo digital. Y para ello, es fundamental que entendamos los matices y complejidades de este universo de datos que, por otra parte, con unos avances que se suceden a una velocidad

vertiginosa, nos plantea un serio reto por delante. Las tecnologías digitales se usan actualmente en la odontología y con toda probabilidad se seguirán utilizando en el futuro. Un ejemplo de ello son los sistemas de registro de imagen digital: radiografías, TAC o resonancias magnéticas. Más recientemente, resultan muy interesantes los increíbles avances que se han producido en la fabricación y uso de cámaras intrabucales. Se trata de unos dispositivos que van a modificar por completo los métodos actuales de odontología restauradora al ofrecernos una información digitalizada de la cavidad bucal para su posterior procesamiento en un laboratorio digital. Con esta tecnología, se crea un potente incentivo para desarrollar nuevos programas informáticos de diseño que nos permitan manipular toda la información obtenida de nuestros pacientes. Otro aspecto del mundo digital es la transición de los métodos de fabricación tradicionales al uso de tecnologías CAD-CAM, y más recientemente, la aparición de la fabricación aditiva. En un futuro inmediato, surgirá de manera imperiosa la necesidad de analizar a fondo las nuevas tecnologías de fabricación y los nuevos materiales a fin de sacarles el máximo provecho en el tratamiento de nuestros pacientes.

Me gustaría finalizar mi intervención recordando a todas aquellas personas que han luchado durante su vida a través de los siglos para perfeccionar el conocimiento de la humanidad, mediante la figura del Ulises de Homero, a través de los versos del «Poeta Supremo», Dante,

“O frati”, dissi “che per cento milia
perigli siete giunti a l’occidente,
a questa tanto picciola vigilia

114

d’i nostri sensi ch’è del rimanente,
non vogliate negar l’esperienza,
di retro al sol, del mondo sanza gente.

117

Considerate la vostra semenza:
fatti non foste a viver come bruti,
ma per seguir virtute e canoscenza
(‘Inferno’, xxvi., 94-126).

«Oh hermanos», dije, «que por cien mil peligros habéis llegado a occidente, de esta tan pequeña vigilia de nuestros sentidos remanente no queráis negaros la experiencia, siguiendo al Sol, hacia el mundo sin gente. Considerad vuestra simiente: hechos no fuisteis para vivir como brutos, sino para perseguir virtud y conocimiento»

y de Lord Alfred Tennyson

De seguir aprendiendo, como se sigue a una estrella que cae
más allá del límite más extremo del pensamiento humano...
...debilitados por el tiempo y el destino, pero con una voluntad
decidida,
a combatir, buscar, encontrar y no ceder.



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

