



# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

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

València, 23 de novembre de 2015

## Des de l'osteointegració cap a un futur digital.

És per a mi un enorme plaer ser ací davant vostre per rebre aquest prestigiós reconeixement concedit per la històrica Universitat de València, una de les més antigues d'Europa. Des de ben jove, sempre he sentit un vincle profund amb tot el que es relaciona amb Espanya. El meu primer viatge internacional, pel setembre del 1963, va ser precisament a Espanya, i fa poc vaig trobar dues velles fotografies en què estic baixant l'escala posterior de l'avió a l'aeroport de Madrid. També guarde encara el meu primer passaport, en el qual figuren els segells amb les paraules *Entrada* i *Salida*. A més, durant els últims anys, he passat moltes vacances a diverses parts d'aquest país i, per esmentar solament una experiència, m'agradaria destacar la profunda emoció que vaig sentir en alçar els ulls i contemplar la façana principal de la catedral de Santiago de Compostel·la.

Jo provinc d'un país al qual uneixen uns llaços fermes amb Espanya des de temps immemorial. Espanya, per exemple, va ser fortalesa i baluard de l'antiga república romana, a més de representar un paper fonamental en l'estratègia global de Roma. Considerem per un instant el que va succeir a Cannes, el 2 d'agost de 216 aC. Allò no va ser merament una derrota militar com tantes altres, sinó més aviat una

batalla que va provocar la destrucció completa de les legions romanes per part d'Anníbal (hem hagut d'esperar fins a l'ofensiva britànica al Somme, el 1916, o les bombes atòmiques d'Hiroshima i Nagasaki, el 1945, per comptabilitzar xifres comparables de baixes en un sol dia). A més, entre les víctimes mortals d'aquella jornada que va passar a la història es compten un cònsol, 80 senadors, nombrosos qüestors i pretors, i una Roma que jeia humiliada davant Anníbal, amb només dues legions urbanes en defensa de la ciutat i cap altra força militar a tota la península itàlica. I no obstant això, Espanya era tan important que, fins i tot en un moment tan extrem, el senat de Roma va decidir no fer tornar l'únic exèrcit romà que estava combatent contra els cartaginesos a Hispània, sota les ordres dels generals Gneu i Publi Corneli Escipió, oncle i pare, respectivament, del futur Escipió Africà.

El 7 d'octubre passat es va commemorar el 444è aniversari de la batalla de Lepant, un combat naval que va enfrontar els otomans amb la Lliga Santa, la coalició vencedora en aquell temps formada per Venècia, Gènova, els Estats Pontificis, Toscana, Savoia i l'imperi espanyol (juntament amb Nàpols i Sicília). La flota havia salpat del port sicilià de Messina, i qui n'era el comandant en cap? Ni més ni menys que Joan d'Àustria, fill il·legítim de l'emperador Carles V (I d'Espanya).

Cada vegada que visite el sud d'Itàlia, repare en l'enorme quantitat d'antigues fortaleses que es remunten a l'època dels aragonesos i els angevins.

L'Aquila, capital de la regió dels Abruços d'on procedisc, és una bellíssima ciutat que va ser sacsejada el 6 d'abril de 2009 per un devastador terratrèmol que pràcticament en va destruir el centre històric. Allà encara s'alça un imponent fort espanyol construït al segle XV per l'aleshores virrei, Pedro de Toledo, seguint els plànols de Pere Lluís Escrivà, un dels millors arquitectes militars de l'època.

El prof. Dr. Miguel Peñarrocha m'ha dit que sóc el primer odontòleg, en els més de cinc-cents anys d'història de la Universitat de València, a rebre aquest reconeixement, així que avui m'agradaria parlar-vos sobre la contribució de l'odontologia a la millora de la salut i les seues aportacions a la ciència durant els últims seixanta anys.

Començaré per descriure els conceptes generals d'osteointegració formulats a Suècia moltes dècades enrere i tot seguit parlaré sobre l'enginyeria de teixits, les possibilitats de regeneració parcial o total de les peces dentals i el supermaterial del futur, el grafè. Acabaré fent referència a les possibilitats que obre el nou panorama de futur digital en el camp de l'odontologia.

L'osteintegració va ser observada per primera vegada, encara que no identificada com a tal, per Bothe i el seu equip de treball el 1940. Aquest grup d'investigadors va descobrir que els implants dentals de titani col·locats en ossos d'animals permetien aconseguir un contacte estret i permanent amb el teixit ossi. A més van mostrar que, a causa

de la seua solidesa i resistència, el titani tenia un gran potencial com a material protètic. Un altre investigador, Leventhal, el 1951 va inserir caragols de titani en fèmurs de rata i va descobrir que, al cap de setze setmanes, els caragols estaven tan adherits a l'os del fèmur que, en tractar de retirar-los, aquest es va fracturar. L'os periimplantar no hi va donar mostres desfavorables, ni tampoc no es va registrar cap reacció a la presència dels implants de titani. A més, la trabècula òssia tenia un aspecte completament normal. El 1952, Per-Ingvar (PI) Brånemark, un jove investigador d'anatomia a Lund, Suècia, va dur a terme un estudi en què va utilitzar microcàmeras de titani implantades a l'os d'uns conills per estudiar la circulació sanguínia a la medulla òssia. En acabar l'experiment i tractar d'extraure les microcàmeres de l'os, va descobrir que aquest s'havia fusionat a tal grau amb l'implant que era impossible retirar-les. Brånemark va anomenar aquest procés "osteointegració", de *ostéon*, 'os', i *integrare*, 'unir en un tot', amb el sentit de produir-se una fusió entre el biomaterial i l'os viu. De la mateixa manera que els seus antecessors, va albirar les possibilitats d'aplicar aquesta tècnica a pacients humans.

L'osteointegració la va definir Brånemark com "la formació d'una interfície directa entre l'implant i l'os, sense la presència ni la intervenció de cap teixit tou". En els implants dentals, això implicava que l'os tendia a créixer fins a la superfície metàl·lica de l'implant sense la intervenció de cap capa intermèdia de teixit tou. Aquest contacte directe entre el teixit

ossi i la superfície de metall de l'implant s'havia de constatar en termes histològics.

El concepte de l'osteointegració es va aplicar per primera vegada en odontologia a mitjan anys seixanta del segle passat. El 1965, Brånemark, ja com a professor d'anatomia a la Universitat de Göteborg, va col·locar els primers implants dentals en un pacient, Gösta Larsson. Larsson tenia una fenedura del paladar i requeria uns implants dentals de subjecció a l'obturador palatí. El pacient va morir el 2005 encara amb els implants originals, que van funcionar a la perfecció durant quaranta anys. Hi ha moltes fotografies de PI Brånemark amb Larsson, que va arribar a convertir-se en una espècie de celebritat i va ser entrevistat en televisió nombroses vegades.

A mitjan dècada del 1970, PI Brånemark es va associar amb una empresa sueca d'armament anomenada Bofors per a la producció d'implants dentals i l'instrumental necessari per a la seua inserció. La implantologia osteointegrada va ser molt criticada pels representants dels sectors acadèmics del camp de l'odontologia d'aleshores, encara que molts anys més tard, i després de llargues disputes, l'exhaustiva documentació recollida sobre l'eficàcia i la seguretat dels implants dentals va permetre l'acceptació entusiasta i generalitzada de la implantologia com un tractament factible, i en alguns casos preferible, per la comunitat internacional d'odontòlegs. Brånemark va passar vora tres dècades provant d'aconseguir l'acceptació de l'osteointegració per part de la comunitat

odontològica. La Universitat de Göteborg li va retirar els fons per a la seua investigació i es va haver de traslladar a una clínica privada per poder continuar el tractament d'implants en els seus pacients. Un odontòleg de Toronto especialista en pròtesis, George Zarb, que a més parla italià amb fluïdesa, va tenir un paper fonamental en la difusió general del concepte d'osteointegració. La conferència de Toronto del 1983 va ser el moment clau en què, per fi, la comunitat científica d'odontòlegs va acceptar les idees de Brånemark. Actualment, l'osteointegració és considerada per tots els professionals clínics com una tècnica de tractament habitual amb un alt grau de previsibilitat i amb percentatges d'èxit per damunt del 99,00 %. A més, les nocions que recolzen l'osteointegració han estat portades a altres camps, com ara la cirurgia ortopèdica, amb exemples com la inserció inicial de pròtesis intramedul·lars en el teixit ossi residual de pacients que han sofert una amputació i la seua posterior connexió amb una pròtesi d'extremitat. Aquesta tècnica ha permès a molts pacients amputats experimentar una gran millora en la mobilitat i un descens considerable en el consum d'energia. Així mateix, les pròtesis osteointegrades es poden combinar amb pròtesis articulars, cosa que ha fet possible que pacients amb amputacions per sota del genoll i reumatisme articular o poc teixit ossi residual siguin capaços de realitzar moviments sense necessitat d'una pròtesi amb encaix.

L'osteointegració és un procés dinàmic en el qual les característiques de l'implant (és a dir, la macrogeometria, les propietats

de l'àrea de revestiment, els aspectes mecànics, l'estructura del metall, etc.) tenen una funció fonamental en el comportament molecular i cel·lular. A més, el procés d'osteointegració ha estat observat també amb la utilització de diferents materials (p. ex., tàntal o niobi), encara que la major part dels estudis que es refereixen a reaccions òssies tenen relació amb l'ús del titani. S'ha descobert que els implants de titani mineralitzen el teixit ossi a la superfície interfacial, bé mitjançant un contacte directe entre els àtoms de calci i de titani, bé a través d'un enllaç físic i químic produït a la capa de cement situada a la interfície implant/os. El procés de restitució en l'osteointegració sembla imitar els mecanismes que s'observen durant la consolidació de les fractures òssies.

Per a la bona osteointegració d'un implant, no cal que el percentatge de contacte os/implant (BIC, per les sigles en anglès) assolisca el 100 %, ja que el concepte d'osteointegració està més relacionat amb l'estabilitat de la fixació que amb el grau de contacte os/implant en termes histològics. Hem de tenir en compte que cap al 20-25 % del teixit ossi és compost d'espais que alberguen medul·la òssia, necessària per a l'aportació d'oxigen i nutrients als osteòcits. En resum, el procés d'osteointegració és considerat com a satisfactori quan la fixació dels implants de titani a l'os es produeix i, sobretot, es manté durant els moviments funcionals de càrrega en els cicles de masticació. Després de la inserció d'un implant, el període de consolidació porta diverses setmanes, o fins i tot mesos, abans de la integració completa de l'implant a l'os circumdant i que es



puga sotmetre a l'aplicació de càrregues. Els primers signes d'integració metall/os es produeixen generalment al cap d'unes quantes setmanes, mentre que les connexions més sòlides s'observen de manera progressiva després de mesos o fins i tot anys. Encara que la superfície de contacte osteointegrada pot desenvolupar resistència als impactes externs amb el pas del temps, també pot deteriorar-se a causa d'estímuls adversos i càrregues excessives, cosa que pot provocar un debilitament general que porte a la pèrdua de l'implant i de la superestructura protètica. A més, els professionals clínics han de tenir en compte que hi ha un llindar crític de micromoviments que, si s'ultrapassen, provoquen la formació d'un teixit fibrós a la interfície, en comptes d'os, amb la mobilitat consegüent i possible pèrdua de l'implant.

Durant l'última dècada s'han introduït en les disciplines d'odontologia i cirurgia ortopèdica una sèrie d'implants amb estructures metàl·liques poroses. Aquests metalls porosos afavoreixen la formació de sistemes vasculars a l'interior de les zones de porus, al mateix temps que ofereixen una major resistència a la tensió i a la corrosió, a més d'una excel·lent biocompatibilitat. D'altra banda, s'ha demostrat que la porositat del metall permet una major infiltració òssia, que al seu torn fa possible el moviment dels osteoblastos a l'interior del metall i la formació de nou teixit ossi. Aquests materials porosos s'utilitzen actualment en artroplasties de maluc, artroplasties de genoll, així com en implantologia dental.

Altres aplicacions del concepte d'osteointegració es donen en els casos següents:

- Construcció de diferents tipus d'epíttesis utilitzades per a la retenció de pròtesis craniofacials, com ara implant d'orella (pròtesi auricular), reconstrucció maxil·lofacial, ull (pròtesi orbital) o nas (pròtesi nasal).
- Conducte d'amplificació auditiva ancorat a l'os (pròtesi auditiva ancorada a l'os).
- Pròtesi de genoll i pròtesi articular.

PI Brånemark ha rebut nombrosos reconeixements pel seu treball, entre els quals hi ha el premi Söderberg de Suècia i el guardó que atorga l'Acadèmia d'Enginyeria de Suècia a les innovacions tècniques.

Una vegada produïda l'osteointegració dels implants dentals, cal connectar-hi una supraestructura protètica, de manera que les forces aplicades durant els cicles de masticació es puguin transmetre a través dels implants al teixit ossi circumdant. L'os periimplantar tendeix a reestructurar-se fins a arribar a una fase d'estabilització a la zona dels implants. D'altra banda, una vegada osteointegrats, els implants no solament s'incorporen al cos sinó també a la ment. El professor Brånemark ha anomenat aquest tipus d'adaptació mental "osteopercepció". L'osteopercepció sembla adquirir una gran rellevància quan les pròtesis

ancorades transmeten al cervell l'ordre de restablir una funció específica, per exemple, recollir un objecte mitjançant una pròtesi osteointegrada als dits de la mà.

L'osteointegració, doncs, va nàixer i va arribar a la majoria d'edat en la disciplina de l'odontologia, encara que ha estat d'una enorme utilitat en altres camps de la medicina, com ara la cirurgia ortopèdica o la reconstrucció maxil·lofacial.

L'**enginyeria de teixits** (IT) és una metodologia relativament nova i que ofereix molt bones perspectives per a la reparació i la regeneració dels teixits i els òrgans que han estat objecte de deterioració, insuficiència o pèrdua a causa d'un traumatisme, lesió, malaltia o envelliment. Un component fonamental de l'enfocament de la IT per a la regeneració òssia consisteix en l'armadura natural o artificial utilitzada com a suport per a la interrelació dels diferents tipus de cèl·lules i la creació d'una matriu òssia extracel·lular que serveix com a bastiment de suport als nous teixits. L'armadura ideal ha de tenir les característiques següents: (1) estructura tridimensional (3D) de gran porositat en la qual la interconnexió dels porus permeta la migració cel·lular, el transport dels nutrients i l'eliminació dels residus metabòlics; (2) biocompatibilitat i capacitat de reabsorció, amb un índex d'absorció similar al que s'aconsegueix en la creació de nous teixits ossis; (3) propietats químiques a la superfície que afavorisquen l'adhesió, la proliferació i la diferenciació cel·lular; (4) propietats mecàniques comparables a les dels teixits ossis i tous a la zona

de l'implant; (5) possibilitat de producció comercial i esterilització segura sense que es produïska cap alteració de les seues propietats. Els mètodes de regeneració òssia han utilitzat diferents tipus de solucions entre els quals les ceràmiques de fosfat de calci són, sens dubte, una de les més eficaces com a armadures. De totes maneres, encara són necessaris altres estudis que analitzen els tipus d'interacció més satisfactoris entre diferents materials, cèl·lules i molècules biològicament actives. Els diversos tipus de cèl·lules i factors del creixement constitueixen dos dels elements fonamentals en els camps de la biologia i regeneració òssia, per la qual cosa la seua interrelació té una importància capital en un procés de reconstrucció eficaç. La millor combinació de materials, cèl·lules i factors del creixement resulta crucial per a una apropiada estratègia d'IT. El mètode ideal de reparació i regeneració òssia necessita unes propietats osteoconductives i osteoinductives, a fi que els nous teixits ossis es puguen enriquir gràcies a una armadura tridimensional (3D) configurada adequadament (osteoconducció) mitjançant un estímul biològic (osteoinducció). Els materials ceràmics, com ara la hidroxiapatita, el fosfat tricàlcic o el fosfat càlcic de coral són, gràcies a la seua naturalesa inorgànica i composició iònica, extremadament útils en diferents aplicacions. Es tracta de materials amb una gran capacitat d'adhesió a l'os, que alhora afavoreixen la formació de teixit ossi nou. Així mateix, s'han produït sistemes tridimensionals mitjançant l'ús de materials compostos de partícules o blocs amb una estructura de porus interconnectats. La creació d'aquest tipus d'armadura 3D obre noves possibilitats per a la seua utilització

sense cèl·lules (col·locació de l'armadura als teixits i colonització cel·lular posterior) o en combinació amb cèl·lules *in vitro*, cosa que dóna lloc a una estructura híbrida cel·lular/material. Les armadures 3D també es poden utilitzar com a sistemes d'aportació o de subministrament que alliberen agents bioactius i reforcen al seu torn el potencial de regeneració del sistema. La possibilitat d'avaluar les estructures 3D d'una manera no destructiva mitjançant la utilització de microtomografies (microTAC) ha ampliat la seua aplicació i ús a un nombre divers de camps com ara la física, la ciència de materials, la medicina, el tractament de minerals i la tecnologia de pólvores. D'altra banda, la utilització de radiació sincrotró com a diagnòstic d'imatge ha suposat una gran millora en l'aplicació de microTAC, a causa dels seus nombrosos avantatges en comparació de les fonts tradicionals d'estudis amb raigs X, entre les quals hi ha una major intensitat del feix lluminós, major coherència espacial i monocromaticitat. Precisament aquesta propietat de la monocromaticitat de la radiació sincrotró ha reduït de manera important els efectes d'enduriment del feix, cosa que al seu torn afavoreix la simplificació del procés de segmentació de l'anàlisi per imatge. La utilització de microTAC de raigs X de radiació sincrotró s'ha aplicat als procediments d'avaluació de l'arquitectura porosa 3D i la microestructura de diferents armadures de fosfat càlcic després d'un llarg període de regeneració en pacients. Durant l'última dècada, els biomaterials disponibles com a substituïts ossis s'han utilitzat en combinació amb diferents cèl·lules per a la fabricació d'empelts ossis artificials. La utilització de cèl·lules

mare mesenquimàtiques pluripotents (MSC, per les sigles en anglès), ha obert noves perspectives terapèutiques per la IT òssia *in situ* i *in vitro*. L'índex d'èxit en la regeneració de teixits està relacionat amb l'estructura de l'armadura i la seua capacitat d'afavorir la invasió de cèl·lules i teixits. Aquesta armadura es pot inserir tot seguit en teixits vius per servir com a teixit de substitució després de la colonització *in vitro* de les MSC. Posteriorment, començaran a formar-se nous vasos sanguinis entorn de l'estructura, i a mesura que aquesta siga absorbida, el nou teixit ossi iniciarà la seua fusió amb els teixits circumdants fins que aconseguisca reemplaçar per complet l'estructura. Les armadures es poden recrear d'acord amb una estructura concreta mitjançant principis estocàstics, fractals o periòdics. Durant els últims anys, les iniciatives d'IT s'han centrat en la descripció de les propietats regeneratives dels diferents tipus de cèl·lules mare (polpa dental, lligament periodontal o líquid amniòtic). Les cèl·lules mare que procedeixen del líquid amniòtic (ADSC, per les sigles en anglès) es troben en una fase intermèdia entre les cèl·lules mare embrionàries i les cèl·lules progenitores adultes diferenciades. El seu alt índex de proliferació, juntament amb el seu potencial de diferenciació en cèl·lules dels tres fulls blastodèrmics (ectoderm, endoderm i mesoderm), suposa avantatges importants respecte a la major part de les fonts conegudes de cèl·lules mare. Seran necessaris més estudis i assajos *in vitro* per determinar el comportament de les armadures respecte a la inducció d'una sèrie d'esdeveniments cel·lulars, com ara l'adhesió, la proliferació o la diferenciació de cèl·lules osteogèniques. Els resultats que s'obtinguen

dels experiments *in vitro* i els assajos amb animals aportaran informació essencial que ens permetrà posar a prova i aplicar aquestes estratègies terapèutiques noves al camp de la regeneració de teixits.

**Aproximació a la regeneració dental.** Els mètodes d'abordatge per a la regeneració dental encara es troben en la fase incipient i hauran de superar nombrosos obstacles. Les diferents tècniques que s'han posat a prova sobre aquest tema inclouen les següents: a) remineralització de la dentina cariada mitjançant polifosfats inorgànics; b) recobriments de fosfat de calci; c) fabricació d'arrel i os amb materials bioactius; d) regeneració dels teixits dentals mitjançant diferents substàncies, com l'amelogenina per a la regeneració dels teixits periodontals, o les ceràmiques de fosfat de calci i el col·lagen per a la reconstrucció òssia. El coneixement profund i exhaustiu dels principis sobre el qual s'estableix el procés de formació de les peces dentals i el periodonci constitueix la base fonamental que ens permetrà crear biomaterials innovadors per al seu ús potencial en la regeneració d'aquestes estructures. Quan l'esmalt dental sofreix una desmineralització, els cristalls minerals residuals es poden convertir en motles sobre els quals es formen nous cristalls d'apatita. El mateix procés es pot produir en la dentina desmineralitzada, com per exemple en el cas d'una càries dental, en què els cristalls d'apatita tendeixen a romandre i es poden convertir en motles. També és possible tractar de remineralitzar la dentina mitjançant l'ús de certs agents, com ara els àcids poliaspàrtic o poliacrílic. Es tracta d'uns àcids que s'adhereixen al col·lagen, la funció del qual és aglutinar el calci i fomentar la nucleació de l'apatita. Els

processos de biomineralització, com el de formació de l'esmalt dental, depenen de la influència d'una sèrie de proteïnes, com les amelogenines. En un intent d'emular els processos naturals, s'han realitzat proves per restaurar l'esmalt tractant d'induir la remineralització de la hidroxiapatita a la superfície de les peces dentals. La regeneració de les diferents parts de la dent mitjançant l'execució de processos de mineralització biomimètica representarà, sens dubte, un avanç enorme en el desenvolupament futur de les armadures de regeneració dental. Aquesta línia d'investigació ens conduirà a la possible formació de peces dentals completes, cosa que pot comportar grans beneficis per a la salut humana i unes tremendes repercussions socioeconòmiques. Caldrà analitzar una gran varietat de compostos híbrids a fi d'emular les diferents parts de la peça dental i dels teixits periodontals. Els compostos poden tenir l'estructura següent:

- i) Una zona central de col·lagen desmineralitzada, la polpa dental.
- ii) Una capa desmineralitzada, la predentina.
- iii) Una capa altament mineralitzada, la dentina.

Les diferents característiques estructurals dels teixits dentals es podrien obtenir mitjançant diversos graus de reticulació. A fi de regenerar els teixits periodontals es poden utilitzar armadures amb zones altament mineralitzades, és a dir, cement i os periodontal, connectades a través de capes fibroses, en imitació del lligament periodontal desmineralitzat. La regeneració dental continuarà plantejant grans reptes, encara que es pot convertir en una part fonamental de la medicina regenerativa del futur



amb un enorme pes en el camp de l'atenció sanitària.

El **grafè** és un al·lòtrop relativament nou del carboni que es compon d'una única capa de grafit monocristal·lí amb àtoms de carboni hibriditzats. A causa de la seua estructura en làmines bidimensionals de carboni de solament un àtom d'espessor, el grafè ha atret durant els últims anys una atenció que va augmentant i que se centra així mateix en altres de les seues propietats: gran àrea de superfície, conductivitat tèrmica extraordinària, alta mobilitat de portadors i altres excel·lents característiques mecàniques. L'estructura singular i les propietats extraordinàries del grafè el converteixen en un candidat prometedor per a una àmplia gamma d'aplicacions en els camps de l'electrònica, els sensors i l'emmagatzematge i conversió d'energia. Altres aspectes interessants del grafè inclouen els següents: alt nivell de transparència a la llum visible, extremada elasticitat, propietats magnètiques poc comunes i transferència de càrrega molecular. Tot això ha suscitat un enorme interès en el camp de la biomedicina i les seues possibles aplicacions com un nou component per a biosensors; o la seua utilització en enginyeria tissular i administració de fàrmacs. El grafè es pot obtenir mitjançant diferents procediments. Curiosament, la major part dels estudis que tracten sobre les propietats químiques del grafè no l'inclouen en el seu estat "primari", sinó que solen referir-se més aviat a materials de carboni produïts mitjançant la reducció de l'òxid de grafè (GO, per les sigles en anglès). Els materials derivats del grafè mostren una interacció singular amb l'ADN i l'ARN, raó per la qual resulten molt interessants per a la

detecció i la transmissió d'aquests dos polímers. L'òxid de grafè mostra una preferència en l'absorció d'ADN monocatenari en detriment de l'ADN bicatenari i protegeix els nucleòtids absorbits dels atacs dels enzims nucleases, cosa que obre una àmplia gamma de possibilitats en les seues aplicacions. A diferència de la seua interrelació amb l'ADN i l'ARN, hi ha molt poca informació sobre la interacció del grafè amb les proteïnes i els lípids. No obstant això, serà fonamental comprendre en el futur el grau d'interacció del grafè amb la bicapa lípida de la membrana cel·lular. Durant els últims anys, l'absorció de proteïnes a la superfície dels nanomaterials ha rebut una atenció creixent. Aquest fenomen afecta d'una manera singular el comportament d'aquests materials en els sistemes biològics (p. ex., absorció cel·lular i reaccions tòxiques). En col·locar-les en un medi biològic, les superfícies dels nanomaterials es cobreixen de proteïnes, lípids i enzims de manera immediata. Les superfícies recobertes confereixen al nanosistema propietats noves com ara hidrofilitat /hidrofobicitat; o canvis en la superfície, energia i topografia. Aquestes característiques adquirides produeixen respostes a nivell cel·lular/tissular. Gràcies a la seua gran àrea de superfície específica, la família de nanomaterials derivats del carboni, inclòs el grafè, presenten una major capacitat potencial d'absorció que altres nanoestructures. Després de la seua interacció amb cèl·lules, teixits o òrgans, les superfícies de les làmines de grafè es modifiquen i adquireixen unes propietats biològiques completament noves. S'ha observat que els hidrocarburs, les molècules i altres elements orgànics han aconseguit modificar la

composició i l'energia de la superfície, amb el consegüent efecte en l'absorció de proteïnes, o en l'adhesió, proliferació i diferenciació cel·lular, així com en la integració final dels teixits. A diferència d'altres nanomaterials, un dels avantatges principals del grafè i dels seus derivats radica en la seua gran àrea de superfície activa, que permet una alta densitat de càrrega farmacològica. A causa de la geometria específica del grafè (estructura bidimensional), es poden utilitzar tots dos extrems d'una làmina individual del material com a substrat per a l'absorció controlada de molècules i grups funcionals a fi de modificar la superfície. Per exemple, s'ha demostrat que l'enllaç covalent del quitosan, l'àcid fòlic i el polietilenglicol (PEG) amb l'òxid de grafè produeix una plataforma potencial per a l'administració d'antineoplàstics antiinflamatoris i indissolubles en aigua, com ara la doxorubicina (Dox) i el SN38, un anàleg de la camptotecina. Es tracta d'estudiar la interacció entre el fàrmac i el grafè a fi de poder administrar, de forma controlada i aprofitant la interacció grafè/fàrmac, cada medicament en la seua deguda mesura i dirigit a una zona específica. És de crucial importància comprendre aquestes interaccions des de dues perspectives diferents: la primera es relaciona amb les seues aplicacions biomèdiques; i la segona, amb la seua toxicitat i biocompatibilitat. Igual que altres materials que s'utilitzen en la nanomedicina, la toxicitat del grafè depèn en gran manera de les seues propietats fisicoquímiques (p. ex., grandària i distribució, canvi de superfície, estat de partícules, nombre de fulls, grups funcionals de superfície i, especialment, forma). Una de les qüestions de més

importància en les aplicacions biomèdiques del grafè és la seua toxicitat a curt i llarg terminis. Els materials derivats del carboni (nanotubs de carboni o diamants nanocristal·lins) han estat analitzats quant als seus riscos toxicològics potencials i la seua possible utilització en les aplicacions biomèdiques. D'altra banda, es pot fer ús de l'activitat antibacteriana dels materials derivats del grafè en les aplicacions de cicatrització de ferides a fi d'evitar infeccions o potenciar i protegir els processos d'integració dels diferents tipus de biomaterials. El grafè, si s'utilitza com un mitjà d'administració, pot augmentar l'efecte dels fàrmacs antibacterians. La genoteràpia, que s'ocupa de les alteracions genètiques i del càncer, és un altre camp potencial d'aplicació del grafè. Un tractament gènic satisfactori requereix uns vectors gènics eficaços i assegurances que protegissen a l'ADN de la degradació de la nucleasa i faciliten la captació d'ADN, així com un alt índex d'eficàcia de transfecció. S'han estudiat també diferents aplicacions del grafè en la inserció de gens, en l'administració conjunta de gen/fàrmac i en l'aportació de proteïnes. La diferenciació osteogènica de les cèl·lules mare mesenquimàtiques sobre superfícies de titani recobertes d'òxid de grafè i BMP2 va ser molt major en comparació de les recobertes únicament amb BMP2. Els estudis *in vivo* amb ratolins també han demostrat un major índex de nova formació òssia en utilitzar implants de titani-òxid de grafè-BMP2, en relació amb els implants de sol titani, o titani-òxid de grafè, o titani-BMP2. Aquests nous materials compostos podrien ser extremadament eficaços com a transportadors per a l'administració de fàrmacs. Diversos estudis

destaquen el potencial dels materials derivats del grafè com a mitjans de transport i administració de fàrmacs *in vitro*. No obstant això, encara és necessari demostrar el seu potencial *in vivo*, posant una atenció especial en la seguretat, la biodistribució i l'eficàcia. Per tant, el grafè constitueix un model de material idoni per dur a terme experiments amb cèl·lules adherides (ancoratge-dependents) (p. ex., osteoblastos, cèl·lules mare mesenquimàtiques [MSC, per les sigles en anglès], etc.). L'adhesió dels osteoblastos és una condició prèvia necessària per a les funcions cel·lulars posteriors com ara la seua proliferació, síntesi de proteïnes (p. ex., proteïnes de la matriu extracel·lular (ECM, per les sigles en anglès), factors morfogènics i molècules osteoinductives) i formació de dipòsits minerals. En general, l'adhesió depèn del temps, de les forces adherents en la interfície cèl·lula/material i de la topografia de la superfície. En l'adhesió cel·lular intervenen principalment les integrines, una superfamília de receptors d'adhesió transmembrana. Després de la unió del lligand al seu receptor, les integrines s'ancoren ràpidament al citosquelet d'actina i s'agrupen per formar adhesions focals (FA, per les sigles en anglès), que són complexos que contenen molècules estructurals (p. ex., vinculina) i de senyalització (p. ex., quinasa d'adhesió focal). Les FA són elements fonamentals en el procés d'adhesió, ja que actuen com a enllaços estructurals entre el citosquelet i la matriu extracel·lular a fi d'aconseguir una unió i migració estables. A més, juntament amb els receptors del factor de creixement, les FA activen canals de comunicació que regulen l'activitat del factor de transcripció, així com el creixement i

la diferenciació cel·lulars. Les cèl·lules mare mesenquimàtiques constitueixen una població mononuclear que s'adhereix al material plàstic del cultiu de teixits i que han estat aïllades prèviament de la medul·la òssia d'un adult. Tenen la capacitat de proliferació i diferenciació en diferents tipus de cèl·lula relacionats amb el teixit conjuntiu (osteoblastos, adipòcits i condrocits) en ser exposades a diverses combinacions del factor de creixement o substrats amb una topografia i rigidesa dispar). Per aquest motiu, aquestes cèl·lules constitueixen un excel·lent model per sotmetre a prova la possible diferenciació augmentada/accelerada induïda per l'adhesió sobre superfícies de grafè. Recentment, la utilització d'espuma de grafè, una estructura tridimensional porosa, va donar molt bons resultats com a armadura nova pels neurocitoblastos (NSC, per les sigles en anglès) *in vitro*. S'ha descobert que les espumes tridimensionals de grafè no solament afavoreixen el creixement dels NSC sinó que a més mantenen un índex actiu de proliferació cel·lular. Els resultats d'aquests experiments proven que aquest tipus d'espumes de grafè podrien constituir una plataforma molt eficaç per a la investigació amb NSC i l'enginyeria de teixit nerviós.

**Odontologia digital.** S'ha dit que al final d'aquesta dècada haurem acumulat tants bits digitals com estels hi ha en l'univers, és a dir, entorn de 44 trilions de gigabytes. Amb semblant nivell de digitalització, no sorprèn que l'odontologia siga fortament influenciada per la presència dels mitjans i de les tecnologies digitals. El major desafiament que se'ns planteja a la comunitat odontològica és tractar de comprendre i utilitzar

de la millor manera possible les eines que ens ofereix el món digital. I per a això, és fonamental que entenguem els matisos i les complexitats d'aquest univers de dades que, d'altra banda, amb uns avanços que se succeeixen a una velocitat vertiginosa, ens planteja un seriós repte per davant. Les tecnologies digitals s'utilitzen actualment en l'odontologia i amb tota probabilitat es continuaran utilitzant en el futur. En són un exemple els sistemes de registre d'imatge digital: radiografies, TAC o ressonàncies magnètiques. Més recentment, resulten molt interessants els increïbles avanços que s'han produït en la fabricació i l'ús de càmeres intrabucals. Es tracta d'uns dispositius que modificar per complet els mètodes actuals d'odontologia restauradora, en oferir-nos una informació digitalitzada de la cavitat bucal per al seu processament posterior en un laboratori digital. Amb aquesta tecnologia es crea un potent incentiu per desenvolupar nous programes informàtics de disseny que ens permeten manipular tota la informació obtinguda dels nostres pacients. Un altre aspecte del món digital és la transició dels mètodes de fabricació tradicionals a l'ús de tecnologies CAD-CAM, i més recentment, l'aparició de la fabricació additiva. En un futur immediat sorgirà de manera imperiosa la necessitat d'analitzar a fons les noves tecnologies de fabricació i els nous materials a fi de traure'ls el màxim profit en el tractament dels nostres pacients.

M'agradaria acabar la meua intervenció recordant totes aquelles persones que han lluitat durant la seua vida a través dels segles per perfeccionar el coneixement de la humanitat, mitjançant la figura de l'Ulisses d'Homer, a través dels versos del "Poeta Suprem", el Dant:

“O frati”, dissi, “che per cento milia  
perigli set giunti a l’occident,  
a questa tant picciola vigília 114

d’i nostri sensi ch’è del rimanente,  
senar vogliate negar l’esperienza,  
vaig donar retro al sol, del mondo sanza gent. 117

Considerate la vostra semenza:  
fatti senar foste a viver menja bruti,  
dt. per seguir virtute i canoscenza.” 120

(“Infern”, xxvi, 94-126)

“Oh germans”, els vaig dir, “que per cent mil perills heu arribat a  
l’occident, a aquesta breu vigília dels sentits que encara ens queda per  
aprofitar no li vulgueu negar l’ experiència del món sense habitants,  
seguint el sol. Recordeu-vos de la vostra llavor: no vau ser fets per viure  
com les bèsties, sinó adquirint virtut i coneixença.”

I de lord Alfred Tennyson:



De seguir aprenent, com se segueix un estel que cau  
més enllà del límit més extrem del pensament humà...  
... afeblits pel temps i el destí, però amb una voluntat decidida,  
a combatre, cercar, trobar i no cedir.



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

