INVESTIGACIÓN ACERCA DE LA FIBROÍNA Y ESTUDIOS DE REFORZAMIENTO

La seda tiene sólidas propiedades mecánicas biocompatibilidad con el cuerpo humano. Su matriz extracelular descelularizada (dECM) es más representativa de la matriz extracelular natural en comparación con otros biomateriales. Por lo tanto, la incorporación de un biomaterial híbrido que comprende dECM y fibroína de seda (SF) tiene el potencial de proporcionar una matriz con una complejidad similar a la nativa y al mismo tiempo permite ajustar las propiedades mecánicas para adaptarse a los requisitos de tejidos específicos.

La fibroína de seda (SF) es un polímero natural producido por el gusano de seda. Bombyx mori, que presenta baja citotoxicidad, biocompatibilidad, alta resistencia a la tracción, mínima hinchazón y excelente resistencia a la rotura.

La Matriz extracelular (MEC) aislada está compuesta principalmente de proteínas matrisómicas, en particular colágeno, elastina, así como diversos proteoglicanos y glicoproteínas. En su capacidad como andamio, dECM ofrece soporte físico esencial para la adhesión celular y desempeña un papel fundamental en la promoción de procesos celulares vitales, incluida la migración, la proliferación y la diferenciación Para obtener dECM, es necesario eliminar las células preservando los componentes de la matriz funcional de los tejidos. En general, existen tres categorías distintas de técnicas de descelularización: métodos físicos (p.ej, ciclos de congelación-descongelación, presión hidrostática y cizallamiento mecánico), métodos químicos (p.ej, ácidos y bases, detergentes iónicos y no iónicos y soluciones hipertónicas/hipotónicas) y métodos enzimáticos (p.ej, nucleasas y tripsina). Estos métodos a menudo se emplean de forma sinérgica en un protocolo estandarizado adaptado al tejido específico bajo consideración. Sin embargo, los detergentes son el método más común para la descelularización porque interrumpen el proceso de unión de integrinas, crucial para la adhesión celular y permiten la eliminación de ácidos nucleicos y lípidos, al tiempo que promueven la deshidratación de las células para su lisis.

SF comprende cadenas ligeras y pesadas con **pesos moleculares de aproximadamente 25 y 390 kDa**, que están **unidas covalentemente por un único enlace disulfuro en el extremo C-terminal**, su cadena ligera comprende numerosos aminoácidos con residuos sueltos, mientras que la cadena pesada es rica en pequeñas cadenas laterales no polares, como **glicina (43,5%), alanina (28%) y serina (12,3%).**

La cadena pesada de SF se caracteriza por una secuencia primaria altamente repetitiva, lo que da como resultado una homogeneidad significativa en forma de estructuras de láminas β, que típicamente exhiben propiedades significativas, como enlaces de hidrógeno extensos, cristalinidad, hidrofobicidad, resistencia mecánica, elasticidad, tenacidad, y estabilidad térmica. Sin embargo, el SF natural posee ciertas limitaciones. **Las fibras naturales son propensas a aglomerarse debido a su alta energía superficial**, lo que resulta en una baja compatibilidad con matrices poliméricas no polares ya que contiene una gran cantidad de aminoácidos hidrofóbicos. Para mejorar la retención de agua de los materiales SF, generalmente se utilizan macromoléculas hidrófilas, como el ácido hialurónico (HA), para modificar el SF.

Hablando de la superficie del SF, este carece de la secuencia peptídica Arg-Gly-Asp (RGD) conducente a la unión celular. Por lo tanto, algunos polipéptidos naturales, incluyendo gelatina, colágeno y elastina, se han utilizado con frecuencia para modificar materiales SF y mejorar sus propiedades de adhesión celular.

**Modificación transgénica del gusano de seda:**

Es una estrategia potente para mejorar las propiedades de los materiales SF y ampliar sus aplicaciones biomédicas. Esto incluye mejorar las propiedades mecánicas de las fibras SF, así como incorporar factores de crecimiento o dominios de unión celular que puedan modular el comportamiento celular. Además, el SF es rico en varios residuos de aminoácidos, que favorecen la modificación química de la proteína SF. Los productos hidrolizados totales de la proteína SF comprenden glicina, alanina y serina, que constituyen el 90 % del total de aminoácidos. Estos aminoácidos se pueden acilar. El SF puede unirse a los sulfatos a través de los grupos hidroxilo de sus residuos de serina y tirosina, confiriendo así notables actividades anticoagulantes y antitrombóticas al SF sulfatado. Debido a la presencia de hidroxilos libres y grupos funcionales amina en su columna vertebral, el SF puede entrecruzarse químicamente con biomacromoléculas que también contienen grupos amino o carboxilo libres. El glutaraldehído y la genipina son agentes reticulantes comunes, que reaccionan con los grupos amino libres en biomacromoléculas para entrecruzar SF con biomacromoléculas o entrecruzar proteínas SF para formar hidrogeles SF.dieciséis,17]. EDC/NHS ( norte- (3-dimetilaminopropil)-norte′-clorhidrato de etilcarbodiimida/nortehidroxisuccinimida) es otro reticulante para polímeros proteicos. El EDC activa el grupo carboxilo libre de los polímeros proteicos y luego el NHS activa el grupo amino de la cadena lateral, formando enlaces peptídicos

**Tejidos diseñados con fibroína:**

* Recientemente, tejidos como el hueso, la piel y el cartílago son ejemplos de tejidos diseñados que se han reproducido con dECM-SF, mientras que los tejidos blandos complejos, como el hígado, el corazón, el páncreas, etc., tienen una funcionalidad limitada. Esta revisión analiza dECM-SF

**SF Transgénico:**

* Se ha desarrollado el método de transformación de la línea germinal del gusano de seda utilizando el transposónpiggyBac en la última década
* Las propiedades mecánicas de las fibras SF pueden mejorarse significativamente mediante la expresión de genes de araña en gusanos de seda transgénicos.
* La modificación genética de gusanos de seda produce secuencias funcionales como VEGF y RGD en fibroína de seda (SF), mejorando la proliferación celular y la angiogénesis. Las muestras transgénicas de SF muestran una mejora significativa en la celularización de células endoteliales humanas y una menor adhesión plaquetaria que el SF de tipo salvaje. La fusión genética de VEGF, YIGSR y REDV en gusanos de seda para su incorporación en SF mejora la infiltración tisular y la endotelización en injertos, según estudios en ratas.

**Modificaciones con grupos químicos:**

* **Ácido sulfónico–o cloruro de sulfonilo–SF modificado:**
* La sulfonación es una reacción que introduce grupos de ácido sulfónico o cloruro de sulfonilo en moléculas orgánicas, como la proteína fibroína de seda (SF). El SF sulfonado muestra actividades anticoagulantes y antitrombóticas, siendo un posible sustituto seguro y de alta productividad para la heparina. Se pueden usar varios agentes sulfonantes, como ácido sulfúrico o ácido clorosulfónico, en diferentes condiciones de reacción. Por ejemplo, para la sulfonación en fase líquida con ácido sulfúrico, se utiliza una solución acuosa de SF y se controla la temperatura y el pH durante la reacción. El ácido clorosulfónico, disuelto en piridina o norte-norte-dimetilformamida, también se usa para sulfonar el SF, mejorando su solubilidad en el proceso. Después de la reacción, se neutraliza la solución para detenerla.
* **SF injertado en vinilo:**
* Los monómeros más comunes incluyen metacrilato de metilo, estireno, metacrilato de 2-hidroxietilo y metacrilamida. Estos monómeros pueden reaccionar con radicales para iniciar diferentes procesos de polimerización. El isocianato de 2-metacriloiloxietilo (MOI) es un monómero heterofuncional que introduce grupos vinilo en las moléculas de SF, mejorando aún más sus propiedades. Se ha demostrado que los tejidos SF modificados con MOI pueden injertarse con otros compuestos, como 1H, 1H, 2H, 2H-perfluorodecanotiol (PFDT), para proporcionar propiedades antiincrustantes sin necesidad de un iniciador, solo con luz ultravioleta (365 nm). El metacrilato de 3-(trimetoxisilil)propilo (MPS) es otro agente de acoplamiento polimerizable que puede introducir grupos vinilo en la superficie del tejido SF. Después de la modificación del SF con MPS, se pueden injertar metacrilato de tributilsililo (TBSiMA) y metacrilato de metilo (MMA) en presencia de ditiobenzoato de 2-cianoprop-2-ilo (CPDB) como agente de transferencia de cadena y 2,2′-azobis (isobutironitrilo) (AIBN) como iniciador. Las cadenas de polímero injertadas aumentan la estabilidad térmica del biomaterial SF bajo atmósfera de nitrógeno. Este tipo de fibra injertada tiene potencial como agente antiincrustante en aplicaciones marinas.
* **SF injertado con carboxilo:**
* Para facilitar la mineralización del SF, se puede modificar con compuestos que contienen grupos carboxilo. El anhídrido trimelitato de 4-metacriloiloxietilo (4-META), común en cirugía dental y seguro para humanos, proporciona estos grupos carboxilo. Se puede injertar en la superficie del SF mediante iniciación por radicales libres con peroxodisulfato de amonio (APS) y un tensioactivo no iónico. Tras la reacción, el tejido se lava con acetona y agua desionizada para eliminar impurezas.

Wang, H., Zhang, Y., Zhang, M., & Zhang, Y. (2024). Functional modification of silk fibroin from silkworms and its application to medical biomaterials: A review. *International Journal Of Biological Macromolecules*, *259*, 129099. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.129099>

Ghosh, S., & Pati, F. (2023). Decellularized extracellular matrix and silk fibroin-based hybrid biomaterials: A comprehensive review on fabrication techniques and tissue-specific applications. *International Journal Of Biological Macromolecules*, *253*, 127410. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127410>