

INTRODUCCIÓN

La impresión 3D se define como la técnica de fabricación basada en la administración de capas sucesivas de material, dispuestas unas sobre otras, para dar forma a diferentes estructuras previamente modeladas por ordenador. Actualmente, se está abriendo camino en el campo de la medicina y por ello, es necesario revisar las bases de la impresión 3D para, posteriormente, centrar el estudio en la bioimpresión 3D.

- Aplicaciones en el campo de la medicina**
- Personalización de tratamientos mediante la impresión de fármacos.
 - Obtención de modelos para estudio previo a intervención quirúrgica.
 - Obtención de modelos protésicos, implantes, dispositivos médicos.
 - Impresión de estructuras con propiedades similares a órganos y tejidos (**bioimpresión 3D**).

OBJETIVOS

Entender el concepto de **bioimpresión 3D**, así como analizar las diferentes **técnicas** existentes y sus potenciales **aplicaciones** en el campo de la medicina.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed (NCBI). Seleccionando artículos de 2018, 2019 y 2020 preferentemente.

Palabras clave: **3D bioprinting, bioprinting applications, bioinks, extrusion, inkjet, laser-assisted.**

Figuras e imágenes realizadas por la autora usando el software Autodesk SketchBook.



RESULTADOS

Bioimpresión 3D

La bioimpresión 3D es la técnica basada en la adición de capas sucesivas de materiales biológicos, bioquímicos y células vivas, que conforman las biotintas, para la obtención de estructuras con propiedades similares a los tejidos humanos.

Proceso general

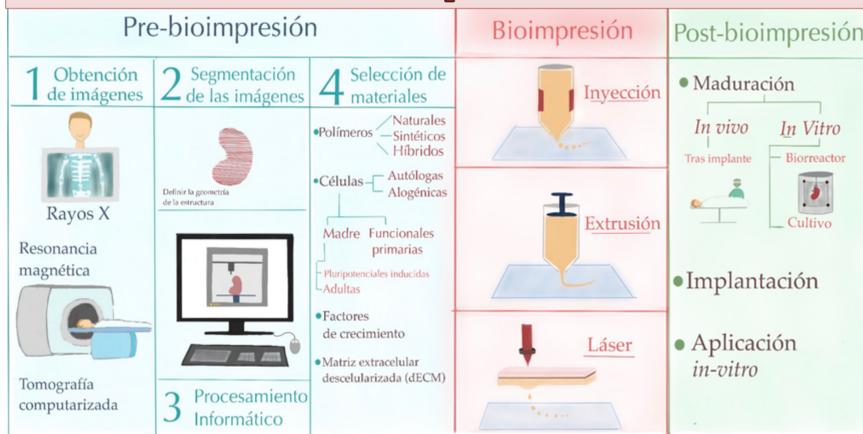


Figura 1. Esquema general del proceso de bioimpresión.

Biotintas

Las biotintas son el material usado en la bioimpresión en 3D que permite imprimir estructuras formadas por células. Las biotintas están formadas por un componente celular, factores de crecimiento, moléculas, proteínas, sustancias bioactivas y componentes extracelulares, entre otros.

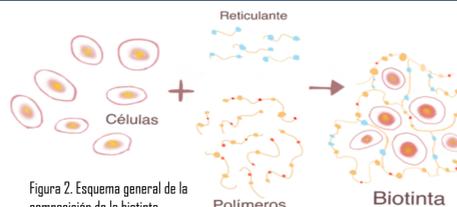
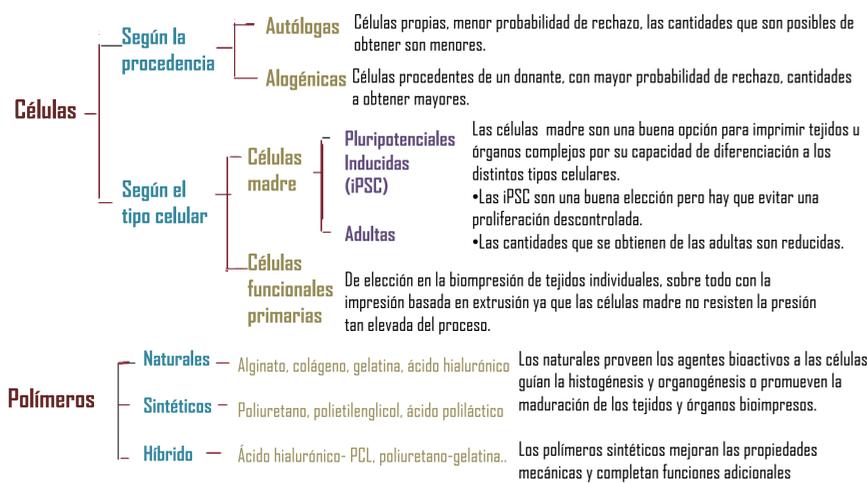


Figura 2. Esquema general de la composición de la biotinta.

Composición



Tipos de biotintas

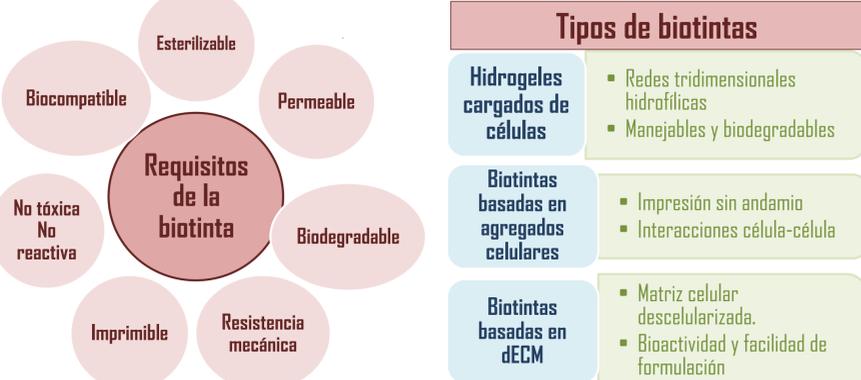


Figura 3. Propiedades de las biotintas que deben de ser consideradas para la bioimpresión en 3D.

Figura 4. Biotintas más utilizadas en bioimpresión y sus principales características.

Técnicas de bioimpresión

Basada en inyección

Basada en extrusión

Basada en láser

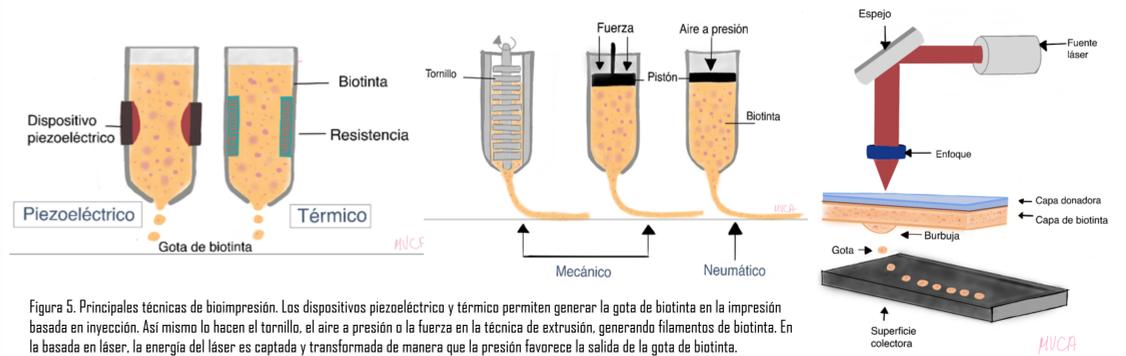


Figura 5. Principales técnicas de bioimpresión. Los dispositivos piezoeléctrico y térmico permiten generar la gota de biotinta en la impresión basada en inyección. Así mismo lo hacen el tornillo, el aire a presión o la fuerza en la técnica de extrusión, generando filamentos de biotinta. En la basada en láser, la energía del láser es captada y transformada de manera que la presión favorece la salida de la gota de biotinta.

Aplicaciones

Existen numerosas aplicaciones de la técnica de la bioimpresión en medicina. Las más prometedoras han sido recogidas en la tabla 1.

Tabla 1. Principales avances en la bioimpresión de tejidos poco profundos como hueso, cartilago y piel y de tejidos profundos como el hígado, páncreas, tejido cardíaco y nervioso. Se informa de la técnica de bioimpresión utilizada, los componentes de la biotinta, los hechos más relevantes del proceso y el resultado obtenido tras la bioimpresión.

Tejido Órgano	Tipo de Bioimpresión	Componentes de la biotinta	Proceso	Resultado	Ref
Hueso	Extrusión.	2 Tipos de hidrogeles: - GelMA al 5% conjugado con VEGF y HUVEC y hMSC. (GelMA LOW). - GelMA HIGH (10%) + VEGF+ nanoplaquetas de silicato.	Impresión de fibra vascular central de GelMA LOW-VEGF y alrededor, la biotinta del GelMA HIGH + VEGF.	Las células son viables, con capacidad de proliferación celular y vasculogénesis. Nuevo enfoque en la reparación de grandes defectos óseos.	6
Cartilago	Extrusión con múltiples cabezales.	Marco de PCL, alginato y condrocitos.	Implantado en región dorsal subcutánea de ratones.	Viabilidad celular del 85%. PCL aporta estabilidad mecánica. Se forma cartilago y fibrillas de colágeno tipo II y GAGs.	7
Piel	Bioimpresión in situ basada en inyección	-Fibroblastos humanos y queratinocitos. -Fibroblastos y queratinocitos porcinos.	-Implantado en ratón desnudo (prueba de concepto). -Implante en herida grande porcina	Se imprimen el tipo celular adecuado y con la concentración necesaria versus control. Cierre de herida. Nuevo epitelio. Estructura dérmica sana.	7
Tejido cardíaco	Extrusión	Hidrogel personalizado : ECM del tejido graso del paciente con sus iPSC.	Obtención de parches cardíacos gruesos y perfusibles de células autólogas.	Parche con las mismas propiedades celulares, inmunológicas y bioquímicas que las del paciente. Células contráctiles.	6
Tejido nervioso	Extrusión	Hidrogel de células madre neuronales sembradas en dispersión de poliuretano (PUZ).	Impresión de ocho capas de células del SNC con PUZ e implantación en pez cebra con cerebelo lesionado	Podría curar el daño neuronal del pez cebra. Método con potencial para mejorar la función del SNC en enfermedades neurodegenerativas.	6,7
Hígado	Inyección.	Células madre pluripotenciales inducidas y células madre embrionarias.	Las células madre se diferencian a hepatocitos post-impresión.	Secreción de albúmina (construcción de naturaleza hepática). Posibilidad de generar mini-hígados para probar drogas.	6
Páncreas	Microextrusión.	Hidrogel: células islote + pdECM (derivado tejido pancreático porcino) + HUVEC.	Cultivo de células islote con pdECM para conseguir un microambiente óptimo.	Buena viabilidad celular. La construcción podría mejorar funciones pancreáticas como la secreción de insulina.	6

GelMA: gelatina metacrilato. hMSC: células madre mesenquimales HUVEC: células endoteliales de la vena umbilical humana. iPSC: células madre pluripotenciales inducidas. PCL: policaprolactona. pdECM: matriz extracelular descelularizada derivada de tejido pancreático. VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

Desafíos y limitaciones

Figura 6. Representación gráfica de la interrelación entre las limitaciones y desafíos a superar para conseguir la optimización del proceso de bioimpresión. Parámetros físicos como la viscosidad de la biotinta condicionan el resultado final y el avance en las siguientes fases.



CONCLUSIONES

- La bioimpresión 3D descubre una nueva aplicación de la tecnología de impresión en tres dimensiones, la impresión de estructuras similares a órganos y tejidos con componente celular.
- Se han desarrollado biotintas y bioimpresoras con características específicas para permitir y favorecer la supervivencia celular.
- El estudio de los investigadores ha permitido avanzar en las aplicaciones clínicas de las estructuras bioimpresas.
- Para conseguir órganos y tejidos totalmente funcionales es necesaria la optimización de la técnica en función de unos parámetros que condicionan el proceso, además de conseguir la correcta vascularización e innervación de las estructuras bioimpresas.
- La aplicación clínica a gran escala de los órganos y tejidos bioimpresos es un desafío que aún tiene por definir muchos aspectos técnicos, éticos y legales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roche F. Bioimpresión en la medicina del futuro. 2019.
2. Serrano Lopez DRC, Jose R.; Fernandez-Garcia, Raquel ; Perez-Ballesteros, Luiz Fernando; Ballesteros Papantonakis, Maria Paloma; Lalatsa, Katerina. Market demands in 3D printing pharmaceuticals products. 2019.
3. Ji S, Guvendiren M. Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs. Front Bioeng Biotechnol. 2017;5:23.
4. Dzobo K, Motaung K, Adesida A. Recent Trends in Decellularized Extracellular Matrix Bioinks for 3D Printing: An Updated Review. Int J Mol Sci. 2019;20(18).
5. Wang X. Advanced Polymers for Three-Dimensional (3D) Organ Bioprinting. Micromachines (Basel). 2019;10(12).
6. Matai I, Kaur G, Seyedsalehi A, McClinton A, Laurencin CT. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. Biomaterials. 2020;226:119536.
7. Hong N, Yang GH, Lee J, Kim G. 3D bioprinting and its in vivo applications. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2018;106(1):444-59.
8. Ma X, Liu J, Zhu W, Tang M, Lawrence N, Yu C, et al. 3D bioprinting of functional tissue models for personalized drug screening and in vitro disease modeling. Adv Drug Deliv Rev. 2018;132:235-51.