

Resum

Existeix un interès creixent en el desenvolupament de matrius biomimètiques que d'una banda proporcionen un entorn favorable per a albergar cèl·lules i siguen fàcilment vascularitzables, i que d'un altra banda posseeixen suficient integritat per a ser còmodament manipulades a més de ser capaces de resistir els esforços mecànics que patiran una vegada implantades. Aconseguir un material unicomponent que compleixi totes aquestes especificacions resultaria molt complicat.

La hipòtesi subjacent en aquest treball és que la combinació de bastides polimèriques poroses (*scaffolds*) amb hidrogels bioactius en un material híbrid, generaria sinergies que millorarien les característiques de cadascun dels components. El material resultant, gràcies al *scaffold*, presentaria bones propietats mecàniques i seria fàcilment manipulable alhora que estable. Al mateix temps, gràcies al gel, presentaria un millor comportament amb les cèl·lules, el gel milloraria la difusió d'oxigen i nutrients mentre que afavoriria la colonització cel·lular. Al seu torn, la incorporació del gel permetria la utilització d'aquest material compost com a sistema d'alliberament controlat.

Els *scaffolds* emprats per a contribuir a la integritat física i mecànica del sistema es prepararen amb poli(etil acrilat) (PEA) en dos morfologies distintes. Es va caracteritzar ambdós tipus de *scaffolds*, així com l'efecte del seu procés de producció sobre les propietats del PEA. Al llarg d'aquesta caracterització es va observar que alguns dels passos involucrats en la elaboració dels *scaffolds* alteraven d'alguna manera la matriu polimèrica. Tot i això, estes modificacions no resultaren perjudicials per al comportament biològic dels materials.

Es va seleccionar dos gels diferents com a elements de farcit per als porus dels *scaffolds*: l'àcid hialurònic (HA), que és un polisacàrid, i el pèptid sintètic autoensamblable RAD16-I. L'HA està present en nombrosos teixits i els seus productes de degradació són angiogènics. Al seu torn, el RAD16-I és un polipèptid que proporciona una estructura de nanofibres que mimetitzen la matriu extracel·lular, pel què constitueix un entorn molt favorable per al creixement i la proliferació cel·lular.

L'obtenció de *scaffolds* híbrids de PEA amb gels aquosos va comportar una sèrie de problemes per la naturalesa hidrofòbica del PEA. Fou necessari establir protocols per a: combinar dos elements tan diferents, trobar formes de gelificar els hidrogels dins dels porus, i de sembrar-los eficientment amb cèl·lules una vegada incorporats a l'estructura del *scaffold*. Distintes alternatives per a resoldre aquestes qüestions foren considerades i estudiades, donant lloc a

l'establiment de procediments per a obtenir aquestes estructures complexes i els seus biohíbrids.

La interacció dels components emprats, així com el sistema combinat foren objecte d'una intensa caracterització física-química. Donat que es pretén utilitzar aquests materials per a enginyeria tissular cardíaca, es va estudiar tant les propietats mecàniques com l'efecte que la fatiga té en ells. Els sistemes compostos obtinguts, bé siga amb els porus farcits o amb recobriments homogenis d'ambdós hidrogels, es manipulaven amb facilitat i presentaven bones propietats mecàniques. Cal destacar que a més a més presentaven un bon comportament a fatiga.

El potencial dels *scaffolds* combinats per a ser utilitzats com a sistemes d'alliberament controlat (per la incorporació de molècules solubles actives en l'hidrogel), va ser corroborat al dur a terme una prova de concepte amb albúmina de sèrum boví (BSA) com a proteïna model.

El comportament biològic dels *scaffolds* híbrids es va avaluar en primer lloc amb fibroblasts per a descartar la seua citotoxicitat i optimitzar el protocol de sembra. A continuació es van realitzar cultius amb cèl·lules endotelials de cordó umbilical (HUVECs), pel seu interès en processos angiogènics i de vascularització. Finalment es dugueren a terme co-cultius de HUVECs amb cèl·lules mesenquimals derivades del teixit adipós (MSCs). Les darreres es seleccionaren perquè son candidates a exercir un rol clau en la translació clínica de la teràpia regenerativa, a més a més de que al interactuar amb les endotelials, aquestes milloren la seua viabilitat i desenvolupament fenotípic. Al llarg dels experiments empresos, els *scaffolds* híbrids superaren, en termes de desenvolupament biològic, els resultats assolits amb els *scaffolds* de PEA que no incorporaven cap hidrogel en els seus porus.