

Artículo de revisión



Vol. 3, Núm. 1
Enero-Marzo 2014
pp 25-32

Biomateriales: Pieza clave en la reparación de las lesiones medulares

Carmen Parra-Cid,* Anubis Tiscareño-Pérez,† Ricardo Gómez-García*

* Unidad de Ingeniería de Tejidos, Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto Nacional de Rehabilitación-Secretaría de Salud y Asistencia.

† Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara.

Dirección para correspondencia:
Carmen Parra Cid
Calzada México-Xochimilco Núm. 289, Col. Arenal de Guadalupe, 14389, Del. Tlalpan, México, D.F.
E-mail:
carmelapcid@yahoo.com.mx

Recibido: 14 de octubre de 2013.
Aceptado: 13 de enero de 2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Biomateriales, lesión medular, células nerviosas, ingeniería de tejidos, reparación celular.

Key words: Biomaterials, spinal cord injury, nervous cells, tissue engineering, cell repair.

Resumen

La lesión medular es un padecimiento discapacitante que afecta al año a 12,000 personas, teniendo un impacto en la vida social, laboral, económica y de salud de cada uno de ellos. La etiología de este padecimiento es diversa; sin embargo, la mayor parte de las lesiones es ocasionada por traumatismos en el área de la médula espinal causado por accidentes vehiculares, laborales, caídas, entre otros. Existen diversos tratamientos; sin embargo, ninguno ayuda a la regeneración. Una alternativa es la ingeniería de los tejidos, que utiliza las herramientas y tecnologías que están a su alcance para reparar el tejido dañado mediante el uso de biomateriales que sirven de soporte para las células y que permiten el crecimiento axonal en la lesión medular, ayudando así a la reparación del tejido. Este trabajo, con base en las investigaciones sobre diversos materiales a nivel mundial, abordará el tema de los biomateriales que actualmente se están proponiendo para la reparación del tejido nervioso en la médula espinal, además de que se compararán y expondrán sus principales cualidades y características para la reparación en la lesión medular y analizará la importancia clínica que éstos tendrán en un futuro.

Abstract

Injury of spinal cord is a devastating condition affecting some 12,000 people yearly. A major impact is produced on personal, familiar and social life as well as in working ability of patients, their economy and their general health. Most common etiology of injury is due to trauma such as vehicle accidents, falls from a height, working place and sports accidents and gun-shot. There is still not available effective treatment in regenerating spinal cord injuries, however, tissue-engineering can be an alternative resource intended to achieve regeneration of spinal cord tissue by employing biomaterials, casting a scaffold or support for cells, aiming to allow axonal growth and restoring neural continuity inside the injured spinal cord. In spite of the overwhelming amount of investigation on this matter, only most reliable and available biomaterials are reviewed here. Main details and highlights of reviewed biomaterials are described and compared for a judgment of the potential benefits for their application in the near future.

Introducción

La lesión medular es un padecimiento que se caracteriza por la parálisis a niveles diferentes de la médula espinal por debajo del área de la lesión, lo que causa pérdida sensorial y motora, así como pérdida en las funciones respiratorias y autonómicas.¹⁻³ La etiología de este padecimiento es variable, ya que puede ser causada por algún traumatismo, enfermedades degenerativas, infecciones como la tuberculosis espinal, tumores, entre otras.^{1,4} Sin embargo, la principal

causa es el traumatismo, del cual la mayoría son producidos por accidentes vehiculares, caídas, deportes y actos de violencia.³ En México, la incidencia es de 18.1 por cada millón de personas; sin embargo, esta cifra puede resultar engañosa, ya que no son tomados en cuenta los decesos generados por la lesión.¹ Las personas que lo padecen se encuentran en edad laboral, por lo que es un grave problema de salud, económico y social, ya que las personas con esta afección no pueden incorporarse nuevamente al área laboral.^{5,6}

La lesión medular puede dividirse en dos fases: **el daño primario**, causado por el evento mecánico y que produce una ruptura de la barrera hematoespinal, degeneración en el tejido y muerte celular, y **el daño secundario**, en el que las citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α y INF- γ , así como las especies reactivas de oxígeno y la liberación del glutamato por las células nerviosas continúan aumentando el daño y extendiendo el área de la lesión inicial, exacerbando así el evento patológico.^{7,8} Hasta ahora no existe una terapia eficaz para este padecimiento. La intervención quirúrgica, rehabilitación y el uso de antiinflamatorios no han tenido resultados satisfactorios. Además, el uso y eficacia de los corticosteroides como la metilprednisolona sigue siendo controversial,^{5,9} a pesar de ser un tratamiento convencional. Por otro lado, debido a la poca recuperación de la médula espinal tras una lesión, la medicina regenerativa y las investigaciones actuales proponen el uso de células multipotenciales como la terapia para la reconstrucción y reparación del tejido dañado,¹⁰ por lo que la hace uno de los tejidos blanco en la investigación para ser tratado con este tipo de células (*Figura 1*).

En el tejido dañado, así como en las células y en la matriz extracelular, sufre modificaciones y por lo tanto, para que se dé una recuperación y regeneración, es necesario proporcionarle a las células que van a ser

implantadas un soporte que les brinde un microambiente que permita su proliferación y crecimiento. Estos soportes también conocidos como biomateriales deben tener características físicas como la elasticidad, viscosidad y degradación, para que ofrezcan al tejido dañado un ambiente similar en el que se encontraban, asimismo deben poseer propiedades biológicas adecuadas que ayuden en la recuperación, permitiendo así la migración, adherencia y proliferación celular.¹¹ En esta revisión, se describen la gran diversidad de biomateriales con características propias, tanto sus propiedades generales que son utilizadas para la reparación de la lesión medular y su posible aplicación clínica, así como las ventajas y desventajas que tienen cada uno.

Características de los biomateriales

Los biomateriales son estructuras de origen sintético o natural, que son utilizadas en los sistemas biológicos para reemplazar o ayudar en la función de un tejido u órgano. Estos biomateriales deben tener ciertas características para que sean considerados para su posible aplicación clínica. La porosidad de éstos es importante, ya que el tamaño y la microestructura del poro influyen con el crecimiento axonal, motilidad, morfología y la adhesión celular,^{12,13} así como en el

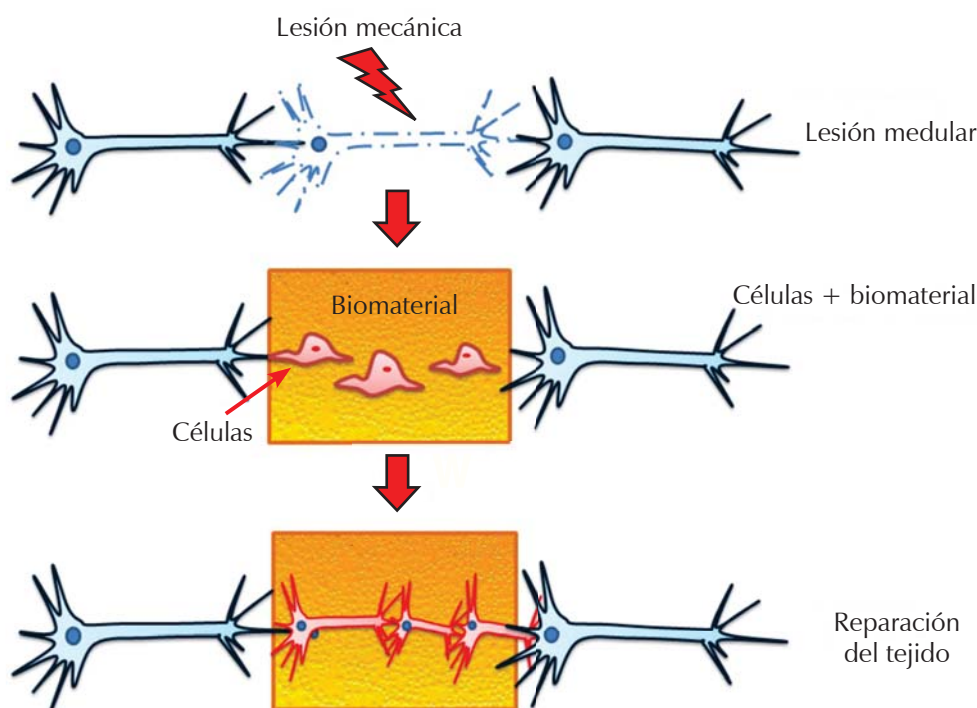


Figura 1.

Reparación de la médula espinal por la aplicación de células con biomateriales.

espacio que hay entre los poros, ya que interviene en la adhesión celular y la velocidad en la que las células se propagan.¹⁴

Otro aspecto importante es el proceso de degradación, puesto que el biomaterial tiene que ser sustituido por los componentes naturales del tejido. Esta propiedad influye sobre la migración celular, proliferación, diferenciación e incluso sobre la morfología celular.¹⁵ La elasticidad del biomaterial debe ser adecuada según el tejido del que se trate, ya que permite que el biomaterial no se deforme con facilidad y pierda la estructura, además interviene en la organización de las células.¹⁴ La biocompatibilidad es un aspecto muy importante, pues cada organismo reacciona de manera diferente ante un implante. Cuando nos referimos a que sea biocompatible se busca que el biomaterial no cause efectos adversos dentro del organismo, es decir, que sea un material inerte, no tóxico y que el organismo no lo rechace.¹⁶ Finalmente, la compartimentalización

que tienen algunos biomateriales es frecuentemente utilizada para la liberación de moléculas en el tejido donde se implantan; generalmente es utilizado para la liberación de fármacos o factores de crecimiento que ayudan a la recuperación del tejido (*Cuadro I*).^{14,16,17}

Clasificación de los biomateriales

De acuerdo con su composición, los biomateriales para la reparación de la lesión medular se pueden clasificar en naturales, sintéticos y compuestos (*Figura 2*).^{11,15}

Biomateriales naturales

Agarosa. Éste es un biomaterial natural termorreversible, que se obtiene de las algas rojas.¹⁸ Es la repetición de un disacárido compuesto de 3,6-anhidro- α -L-galactosa y β -D-galactosa.¹⁹ Se ha demostrado que la resistencia a los cambios que pueden darse en

Cuadro I. Características físicas de los biomateriales y su actividad biológica.

Propiedades	Función biológica y mecánica	Referencia
Porosidad	Interviene en el crecimiento axonal, motilidad, morfología y adhesión celular	12, 15 y 16
Degradación	El biomaterial será sustituido por tejido. La tasa de degradación influirá en la migración, proliferación, diferenciación y morfología	1 y 17
Elasticidad	Impide la deformación e interviene en la organización celular	16
Biocompatibilidad	Esta propiedad es importante para evitar efectos adversos en el organismo: debe ser inerte y no tóxico	18
Compartimentalización	Esto ayuda a la liberación de fármacos o factores de crecimiento ayudando en la recuperación del tejido	16, 18 y 19

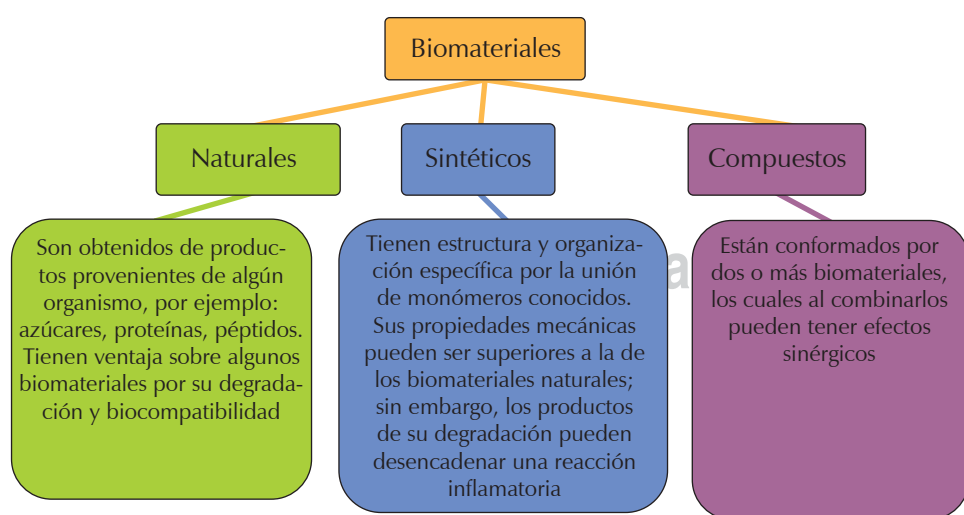


Figura 2.

Clasificación de los biomateriales de acuerdo con su composición.

la topografía del biomaterial por las células que se encuentran en la zona del implante, le proporcionan una durabilidad de al menos un mes, tiempo suficiente para que los axones pasen a través del biomaterial.^{18,20} La topografía del material es importante para la guía axonal. Gros y colaboradores (2010) lograron orientar la migración celular y el crecimiento axonal de las células estromales de la médula ósea, mediante una estructura lineal del andamio, agregando factores tróficos como la neurotrofina 3 (NT-3),²⁰ demostrándose también que los axones pueden recorrer una mayor distancia en el área de la lesión en estas estructuras lineales.²¹ Sin embargo, al formarse una barrera que no puede ser penetrada por los axones se impide la conexión entre estas células recién formadas y el tejido intacto.²⁰

Alginato. Es un biomaterial obtenido de las algas pardas y algunas bacterias. Este compuesto está formado por la unión del ácido α -L-glucorónico y β -D-manurónico.^{18,22,23} Es utilizado también para la liberación de fármacos, encapsulación celular y como vehículo en trasplantes celulares.²⁴ Presenta además biocompatibilidad con el sistema nervioso central, es de baja toxicidad y su durabilidad es variable, ya que no se degrada enzimáticamente en mamíferos, por lo que su degradación puede ser controlada. Se ha demostrado que cuando se combina con microcápsulas de ácido poli (láctico-co-glicólico) (PGLA) que contiene alginato liasa, la enzima se libera gradualmente aumentando su degradación y las células neuronales se expanden de manera rápida.²² También, se pueden adicionar moléculas de adhesión celular que faciliten la migración celular, colonización y crecimiento axonal.²³ En un estudio realizado por Prang y colaboradores (2006), se utilizaron diferentes componentes de la matriz extracelular como fibronectina, laminina, colágena y poliornitina para la colonización de las células, además de la adición de células progenitoras neuronales en el biopolímero que facilitó la guía axonal y la adhesión celular en un modelo de lesión medular en rata.²⁵

Colágena. Es un componente natural que se encuentra en la matriz extracelular,^{18,26} favorece a la adhesión, proliferación y la migración celular, además de promover la regeneración axonal y reducir la formación de la cicatriz glial.^{16,26} Cholas y colaboradores (2012) describen cómo se puede organizar la colágena con ayuda de moldes de polietileno. Observaron que, al ser implantado en la médula lesionada de la rata con organización lineal, reduce la formación de quistes comparado con el grupo control; además, mencionan que el tejido fibroso en los grupos experimentales está organizado a lo largo del eje espinal, ayudando a que

los axones pasen a través del área lesionada.²⁷ En otro estudio de Liu y colaboradores (2012), observaron que las nanofibras de colágeno alineadas favorece a la maduración de las células de Schwann y al crecimiento neurítico.²⁹ Algunos otros componentes de la matriz extracelular como los glicanos involucrados en la diferenciación, adhesión y sinaptogénesis pueden ser embebidos junto con la colágena tipo I, actuando sinérgicamente y de manera fisiológica.³⁰

Fibrina. Este biomaterial se obtiene del fibrinógeno, el cual es una proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo.²⁸ Está compuesto por tres oligopéptidos A α , B β y γ . Cuando la trombina hidroliza los péptidos A α y B β , se obtiene un monómero de fibrina; estos monómeros se unen por enlaces cruzados covalentes formando una red.^{28,31} Al utilizar la fibrina autóloga se inhibe el crecimiento axonal y se activan los astrocitos y la microglía; para evitar esto, se ha propuesto el uso de fibrina de salmón, que reduce la cantidad de agentes infecciosos.³² Sharp y colaboradores (2012) demostraron que la aplicación de fibrina en una hemisección de la médula espinal en rata promueve la invasión de células serotoninérgicas atribuyéndole un efecto neuroprotector a la fibrina. Ellos observaron que en el grupo tratado con fibrina de salmón había más células serotoninérgicas colocalizadas con la fibrina con respecto al grupo sin tratamiento.³² Willerth y colaboradores (2006) compararon el tiempo de degradación en cultivos de células embrionarias sobre un biomaterial de fibrina con aprotinina respecto al biomaterial de fibrina sin aprotinina. En este último grupo, la degradación del biomaterial fue a los cuatro días, lo que concluyó que la aprotinina retrasa la degradación del andamio de fibrina, ya que inhibe a la plasmina.³³ Johnson y colaboradores (2010) utilizaron el sistema de liberación por afinidad, el cual consistía de un péptido con un doble dominio peptídico que se une covalentemente al andamio; a este péptido se une la heparina, y a este último el factor de crecimiento NT-3 o PDGF manteniéndolo dentro del andamio. Con el uso de este biomaterial hay una recuperación motora y una reducción en la migración de los astrocitos reactivos, lo cual sugiere una regeneración axonal.^{34,35}

Ácido hialurónico. Es un polisacárido lineal que se encuentra en la matriz extracelular. Compuesto por ácido D-glucorónico y N-acetil-D-glucosamina,^{11,36,37} y producido por una enzima llamada hialuronano sintasa. Por sus características químicas pueden formarse redes o fibras, dando estructuras porosas capaces de retener líquidos; lo cual ayuda en la liberación gradual de factores de crecimiento, encapsulamiento celular o liberación de fármacos.³⁶ Existen dos formas de este

polisacárido en la matriz extracelular: la de alto peso molecular (HAS2 y HAS1) y la de bajo peso molecular (HAS3). La primera forma es de interés para la ingeniería de tejidos, ya que tiene varias funciones en el desarrollo del sistema nervioso,^{36,39} por ejemplo, la unión del ácido hialurónico con su receptor (RHAAM) influye en la migración y el crecimiento celular. Sin embargo, este biomaterial por sí solo no ayuda en la migración celular, por lo que es necesario agregar componentes de la matriz extracelular que permitan una mayor adherencia de las células al biomaterial.^{38,39} Además, se ha demostrado que este tipo de biomaterial minimiza la formación de la cicatriz glial y promueve la migración de astrocitos y microglía.³⁸ En un estudio de Austin J y colaboradores (2012), en un modelo de lesión medular por compresión en ratas, inyectaron 10 µL de hidrogel de HA-metilcelulosa, y en el grupo control inyectaron fluido cerebroespinal artificial. Se observó que en el grupo experimental hay una reducción de colágeno IV, proteoglicanos así como de IL-6; lo cual quiere decir que hay una disminución de la cicatriz glial, así como del proceso inflamatorio.⁴⁰

Biomateriales sintéticos

Polietilenglicol (PEG). Este biomaterial es un polímero hidrofílico y ha sido utilizado ampliamente para la reparación de las membranas de las células del sistema nervioso al sellar las membranas dañadas y permitir que el núcleo lipídico de las membranas se reensamben. Este efecto se puede observar en PEG con un peso molecular de 200-2000 Da,⁴¹⁻⁴⁴ además atenúa el daño secundario de la lesión en la médula espinal al reducir el estrés oxidativo, evitando así la extensión del daño.^{41,43} Borgens y Shi (2002) demostraron que la aplicación de PEG (2000 Da) en un modelo de lesión medular por compresión en cerdos de Guinea es capaz de reparar las fibras dañadas y además hay una recuperación fisiológica de estas fibras; ellos midieron el impulso nervioso y los reflejos musculares entre el grupo control y el experimental, y notaron que sí existe una recuperación en los reflejos musculares y que además se recupera el impulso nervioso de las fibras nerviosas a niveles similares previos a la lesión.⁴⁵ Sin embargo, una desventaja es que este material no brinda el soporte preciso para la organización celular en tres dimensiones, la cual es necesaria en las lesiones medulares.⁴⁶

Polí α-hidroxiácidos. Entre estos biomateriales se encuentra el ácido poliglicólico (PGA) formado por unidades repetidas de ácido glicólico, también se encuentra el ácido poliláctico (PLA) conformado por

unidades repetidas de ácido láctico y finalmente el ácido poli (láctico-co-glicólico), el cual es una combinación de ambos materiales. Éstos son biocompatibles y son degradados por vías metabólicas dentro del organismo; sin embargo, los productos de la degradación pueden desencadenar una respuesta inflamatoria, excepto el PLGA.^{47,48} Dadas las características que poseen, pueden ser moldeados de diferentes formas como fibras y cilindros. Cuando el biomaterial tiene una organización lineal, permite la migración celular a lo largo de éste;⁴⁹⁻⁵¹ esto puede demostrarse al marcar células multipotenciales con Bisbenzimidaz 33342 o bien con marcadores neurales.⁴⁸ Además, se pueden formar microcápsulas de PLGA con factores de crecimiento como el GDNF, BDNF, etc., para su liberación gradual y constante, favoreciendo la sobrevivencia y la diferenciación celular.^{22,52}

Biomateriales compuestos

Matrigel. Esta matriz sintética se obtiene de una línea celular de Engelbreth-Holm-Swarm de ratas atímicas.^{52,53} Se compone de laminina, colágeno IV, heparan sulfato proteoglicano y entactina; además posee factores de crecimiento de baja concentración, tales como EGF, FGF, TGF-β, IGF-I, entre otros.⁵⁴ Estos componentes facilitan la adhesión celular y su diferenciación.^{53,54} El matrigel ha sido aplicado para el crecimiento de células de Schwann y en la regeneración axonal, tal vez por el efecto que tienen los factores de crecimiento que pueden ser aplicados,⁵⁵ ya que se ha visto que alguno de los componentes de este biomaterial tiene efecto inhibitorio para el crecimiento axonal como la laminina y el heparan sulfato proteoglicano.⁵⁴

Neurogel. Este biopolímero es un hidrogel de estructura porosa formado por poly (N-2-[hidroxipropilo] metacrilamida) (PHPMA).^{46,56} Este biomaterial es biocompatible y no es tóxico. Por las características que posee, ha sido utilizado en la reparación de médula espinal. En un estudio reportado por Perticini y colaboradores (2013) se utilizó este biomaterial para la reconexión espinal en un modelo de lesión medular en rata y se evaluó la recuperación motora. Ellos observaron una mejoría en las ratas que fueron implantadas con el biomaterial a las seis semanas, posteriormente mediante una tinción con FluoroMyelinTM encontraron una preservación de la mielina en este grupo de ratas;⁵⁶ sin embargo, este biomaterial tiene como desventaja que no es biodegradable,⁵⁷ pero sí puede ser excretado por el sistema renal hasta alcanzar el límite del peso molecular de 40,000 Da;⁵⁸ otra desventaja es que este hidrogel no puede gelificar *in situ*, por lo que el método del implante es invasivo.⁵⁶

Conclusión

En la lesión de la médula espinal hay una pérdida del tejido nervioso y una persistente señalización de la inflamación que agrava el daño, tanto a nivel clínico como a nivel experimental. Se ha visto que la evolución de una lesión medular en un modelo animal es muy similar a la de los humanos funcional e histológicamente, ya sea por la lesión mecánica o bien por los procesos que desencadena la propia lesión. Es por esta razón que la medicina regenerativa hace uso de la tecnología de los biomateriales para proporcionar las condiciones adecuadas para el crecimiento, diferenciación, sobrevivencia y proliferación de las células con el objetivo de reparar el tejido y disminuir la evolución del daño, por lo que los biomateriales tienen gran potencial para su utilización a nivel clínico. Debido a esto, existe una gran diversidad de biomateriales; sin embargo, sólo algunos poseen las características idóneas para el sistema nervioso. Los biomateriales además de brindar el soporte a las células, ayudan en la liberación de factores tróficos o liberación de fármacos que auxilian a controlar la respuesta inflamatoria, causante de la lesión secundaria y así evitar la extensión de la lesión. Por otra parte, la combinación de los diferentes biomateriales pueden tener funciones sinérgicas en la reparación de la médula espinal. Sin duda, el estudio de nuevos biomateriales ayudará en la regeneración de tejido con nuevas aplicaciones y seguirán siendo pieza clave en la reparación de lesiones medulares.

Bibliografía

1. Discapacinet. Prevención de discapacidad por lesión medular [Documento en Internet]. Disponible en: http://www.ediscapacinet.gob.mx/images/stories/Liferay/discapacinet/salud_rehabilitacion/PDF/lesiones_medulares.pdf
2. Xiong Y, Ji-Xiang Z, Zhag-Yu F et al. Coseeded Schwann cells myelinate neuritis from differentiated neural stem cells in neurotrophin-3-loaded PLGA carriers. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 1977-1989.
3. Cigognini D et al. Evaluation of early and late effects into the acute spinal cord injury of an injectable functionalized self-assembling scaffold. *PLoS ONE* 2011; 6: e19782.
4. Cheol J, Hyun D, Jin S, Eun H y Yeon S. Epidemiologic changes of patients with spinal cord injury. *Ann Rehabil Med*. 2013; 37: 50-56.
5. Jiménez-Ávila J, Calderón-Granados A, Bitar-Alatorre W. Costo directo de las lesiones en la columna. *Cir Cir*. 2012; 80: 435-441.
6. University of Alabama. UAB model SCI system. Spinal cord injury facts and figures at a glance. [Documento en Internet]. Disponible en: https://www.nscisc.uab.edu/PublicDocuments/fact_figures_docs/Facts%202013.pdf.
7. Freire MAM. Pathophysiology of neurodegeneration following traumatic brain injury. *W Indian Med J*. 2012; 61: 751-755.
8. Shechter R, Raposo C, London A, Schwartz M. The glial scar-monocyte interplay: A pivotal resolution phase in spinal cord repair. *PLoS ONE*. 2011; 6: e27969.
9. Huang AP, Black PM. Common Neurosurgical Conditions. En: Lawry GV, McKean SC, Matloff J, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ, Ginsberg JS. *Principles and Practice of Hospital Medicine*. McGraw-Hill; 2012: p. 425-432.
10. Kessler JA. Applications of Stem Cell Biology in Clinical Medicine. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2012: p. 543-546.
11. Drury L. y Mooney D. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 2003; 24: 4337-4351.
12. Brandi F, Sommer F, Goepferich A. Rational design of hydrogels for tissue engineering: impact of physical factors on cell behavior. *Biomaterials*. 2007; 28: 134-146.
13. Mata A et al. Athree-dimensional scaffold with precise micro-architecture and surface micro-textures. *Biomaterials*. 2009; 30: 4610-4617.
14. Mitragotri y Lahann J. Physicalapproachesto biomaterial design. *Nat Mater*. 2009; 15: 15-23.
15. Carvalho J, Herthel P, Assis D, Miranda A. Innovative strategies for tissue engineering. In: Rosario Pignatello. *Advances in biomaterials science and biomedical applications*. INTECH; 2013: p. 295-313.
16. Wang X. Overview on biocompatibilities of implantable biomaterials. In: Rosario Pignatello. *Advances in biomaterials science and biomedical applications*. INTECH, 2013: p. 111-155.
17. Palakurthi S, Yellepeddi V, Kumar A. Nanocarriers for cytosolic drug and gene delivery in cancer therapy. In: Sylwia Olsztynska. *Biomedical engineering, trends, research and technologies*. INTECH; 2013: p. 245-272.
18. Jain A, Bellamkonda R. Nano- and micro-technology to spatially and temporally control proteins for neural regeneration. In: Mauro Ferrari, Tejal Desai, Sangeeta Bhatia. *Therapeutic micro/nanotechnology*. Springer. 2007; p. 3-22.
19. Wong J, Leach J, Brown X. Balance of chemistry, topography, and mechanics at the cell-biomaterial interface: issues and challenges for assessing the role of substrate mechanic on cell response. *Surf Sci*. 2004; 570: 119-133.
20. Gros T, Sakamoto J, Blesch A, Havton L, Tuzynski M. Regeneration of long-tract axons through sites of spinal cord injury using template agarose scaffolds. *Biomaterials*. 2010; 31: 6719-6729.
21. Gao M et al. Templated agarose scaffolds for the support of motor axon regeneration into sites of complete spinal cord transection. *Biomaterials*. 2013; 34: 1529-1536.

22. Ashton R, Banerjee A, Punyani S, Schaffer D, Kane R. Scaffolds based on degradable alginate hydrogels and poly(lactide-co-glycolide) microspheres for stem cell culture. *Biomaterials*. 2007; 28: 5518-5525.
23. Pokrywczynska M, Drewa T, Jundzill A, Lysik J. Alginate is not a good material for growth of rapidly proliferating cells. *Transplant Proc*. 2008; 40: 1664-1667.
24. Palma B et al. Preparation, modification and characterization of alginate hydrogel with nano-/micro-fibers: a new perspective for tissue engineering. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013; 2013: 307602. doi: 10.1155/2013/307602. Epub 2013 Jun 5. Available in: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/307602>
25. Prang P. et al. The promotion of oriented axonal re-growth in the injured spinal cord by alginated-based anisotropic capillary hydrogels. *Biomaterials*. 2006; 27: 3560-3569.
26. Cheema U, Ananta M, Mudera V. Collagen: applications of natural polymer in regenerative medicine. In: Daniel Eberli Ed. *Regenerative medicine and tissue engineering-cells and biomaterials*. INTECH; 2011; p. 287-300.
27. Cholas R, Hsu H, Spector M. The reparative response to cross-linked collagen-based scaffold in a rat spinal gap model. *Biomaterials*. 2012; 33: 2050-2059.
28. Le Bao T, Minh T, Nguyen D, Minh D. Naturally derived biomaterials: preparation and application. In: Jose A. Andrades. *Regenerative medicine and tissue engineering*. INTECH; 2013; p. 247-274.
29. Liu T, Houle J, Xu J, Chan B, Chew S. Nanofibrillar collagen nerve conduits for spinal cord repair. *Tissue Eng* 2012; 18: 1057-1066.
30. Masand S, Perron I, Schanchner M, Shreiber D. Neural cell type-specific responses to glycomimetic functionalized collagen. *Biomaterials*. 2012; 33: 790-797.
31. Oseni A, Butler P, Seifalian A. Rapid production of autologous fibrin hydrogels for cellular encapsulation in organ regeneration. In: Joydeep Basu, W Ludlow. *Organ regeneration: methods and protocols*. Springer; 2013; p. 145-152.
32. Sharp K et al. Salmon fibrin treatment of spinal cord injury promotes functional recovery and density of serotonergic innervation. *Exp Neurol*. 2012; 235: 345-356.
33. Willerth S, Aredas K, Gottlieb D, Sakiyama-Elbert S. Optimization of fibrin scaffold for differentiation of murine embryonic stem cells into neural lineage cells. *Biomaterials*. 2006; 27: 5990-6003.
34. Johnson P, Tatara A, Shiu A, Sakiyama-Elbert S. Controlled release of neurotrophin-3 and platelet derived growth factor from fibrin scaffolds containing neural progenitor cells enhances survival and differentiation in to neurons in sub acute model of SCI. *Cell Transplant*. 2010; 19: 89-101.
35. Johnson P, Parker S, Sakiyama-Elbert S. Fibrin-based tissue engineering scaffolds enhance neural fiber sprouting and delays the accumulation of reactive astrocytes at the lesion in a sub acute model of spinal cord injury. *J Biomed Mater Res*. 2010; 92: 152-163.
36. Moshayedi P, Carmichael S. Hyaluronan, neural stem cells and tissue reconstruction after acute ischemic stroke. *Biomater*. 2013; 3: e23863.
37. Zhang H et al. Implantation of neuronal stem cells embedded in hyaluronic acid and collagen composite conduit promotes regeneration in a rabbit facial nerve injury model. *J Transl Med*. 2008; 6: 67.
38. Preston M, Sherma L. Neural stem cell niches; critical roles for the hyaluronan-based extracellular matrix in neural stem cell proliferation and differentiation. *Front Biosci*. 2012; 3: 1165-1179.
39. Hou S et al. The enhancement of cell adherence and inducement of neurite outgrowth of dorsal root ganglia co-cultured with hyaluronic acid hydrogels modified with Nogo-66 receptor antagonist in vitro. *Neuroscience*. 2006; 137: 519-529.
40. Austin J et al. The effects of intrathecal injection of a hyaluronan-based hydrogel on inflammation, scarring and neuro behavioral outcomes in a rat model of severe spinal cord injury associated with arachnoiditis. *Biomaterials*. 2012; 33: 4555-4564.
41. Luo J, Shi R. Polyethylene glycol inhibits apoptotic cell death following traumatic spinal cord injury. *Brain Res*. 2007; 1115: 10-16.
42. Duerstock B, Borgens R. Three-dimensional morphometry of spinal cord injury following polyethylene glycol treatment. *J Exp Biol*. 2001; 2002: 13-24.
43. Koob A, Colby J, Borgens R. Behavioral recovery from traumatic brain injury after membrane reconstruction using polyethyleneglycol. *J Biol Eng*. 2008; 2: 9.
44. Kouzhaei S, Mousavidoust S, Mobasher H. Protective effect of low molecular weight polyethylene glycol on the repair of the experimentally damaged neural membranes in rat spinal cord. *Neurol Res*. 2013; 35: 415-423.
45. Borgens R, Shi R. Behavioral recovery from spinal cord injury following delayed application of polyethylene-glycol. *J Exp Biol*. 2002; 205: 1-12.
46. Woerly S. Restorative surgery of the central nervous system by means of tissue engineering using nuerogel implants. *Neurosurg Rev*. 2000; 23: 59-77.
47. Madigan N, McMahon S, O'Brien T, Yaszemski M, Windebank A. Current tissue engineering and novel therapeutic approaches to axonal regeneration following spinal cord injury using polymer scaffolds. *Resp Physiol Neurobi*. 2009; 169: 183-199.
48. Olson H et al. Neural stem cell- and Schwann cell- loaded biodegradable polymer scaffolds support axonal regeneration in the transected spinal cord. *Cell Tissue Eng*. 2009; 15: 1797-1805.
49. Hurtado A et al. Robust CNS regeneration after complete spinal transaction using aligned poly-L-lactic acid microfibers. *Biomaterials*. 2011; 32: 6068-6079.
50. Hsu A, Chan S, Chiang C, Chi-Chang C, Jiang C. Peripheral nerve regeneration using a micro porous polylactic acid asymmetric conduit in a rabbit long-gap sciatic nerve transaction model. *Biomaterials*. 2011; 32: 3764-3775.

51. Waitayawinyu T et al. A comparison of poly glycolic acid versus type 1 collagen bioabsorbable nerve conduits in a rat model: an alternative to autografting. *J Hand Surg.* 2007; 32: 1521-1529.
52. Joosten E. Biodegradable biomatrices and bridging the injured spinal cord: the corticospinal tract as a proof of principle. *Cell Tissue Res.* 2012; 349: 375-395.
53. Corning Incorporation. Corning Matrigel® matrix [Documento en Internet]. Disponible en: <http://www.corning.com/lifesciences/surfaces/en/matrigel.aspx>
54. Kohen N, Little L, Healy K. Characterization of matrigel interfaces during defined human embryonic stem cell culture. *Bio Interphases.* 2009; 4: 69-79.
55. Kempton L et al. Assessment of axonal growth into collagen nerve guides containing VEGF transfected stem cells in matrigel. *Anat Rec.* 2009; 292: 214-224.
56. Perticini V, Amendola J, Decherchi P. The use of poly (N-[2-hidroxipropyl]-methacrylamide) hydrogel to repair a T10 spinal cord hemisection in rat: a behavioral, electrophysiological and anatomical examination. *ASN Neuro.* 2013; 5: 149-166.
57. Zhoong Y, Bellamkonda R. Biomaterials for central nervous system. *JR Soc.* 2008; 5: 957-975.
58. Yessine M-A, Lafleur M, Meier C, Petereit H-U, Leroux J-C. Characterization of the membrane-destabilizing properties of different pH- sensitive Methacrylic acid copolymers. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1613: 28-38.

www.medigraphic.org.mx