

## USOS DE BIOMATERIALS I CÈL·LULES EN REGENERACIÓ DE CARTÍLAG ARTICULAR

JOAQUIM VIVES<sup>1</sup> I FRANCESC GÒDIA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Divisió de Teràpies Avançades/XCELIA, Banc de Sang i Teixits*

<sup>2</sup> *Grup d'Enginyeria Cel·lular i Tissular, Departament d'Enginyeria Química,  
Escola d'Enginyers, Universitat Autònoma de Barcelona*

Adreça per a la correspondència: Joaquim Vives. Divisió de Teràpies Avançades/XCELIA, Banc de Sang i Teixits, Edifici Dr. Frederic Duran i Jordà. Pg. de Taulat, 116. 08005 Barcelona. Tel.: 935 573 500. Adreça electrònica: [joaquin.vives@gmail.com](mailto:joaquin.vives@gmail.com).

### RESUM

Molts teixits del cos humà (entre aquests la pell, la sang i l'os) presenten cert grau de regeneració, però els danys que van més enllà d'aquest potencial reparador intrínsec es poden beneficiar d'intervencions terapèutiques dissenyades per recuperar la funcionalitat dels teixits. El *gold standard* en molts d'aquest tractaments involucra l'autotrasplantament, bo i que l'extracció de teixit sa d'altres zones del cos s'associa amb l'augment de la morbiditat i amb limitacions en la quantitat del material de partida. Per adreçar la demanda de teixit donant, l'enginyeria de teixits es presenta com una alternativa terapèutica amb molt de potencial, ja que fa ús no només de biomaterials, sinó també de cèl·lules i factors de senyalització en diverses combinacions que faciliten la regeneració de teixits danyats. Els avenços més recents en aquest camp han fet augmentar la demanda de nous biomaterials naturals en origen, biodegradables i biocompatibles, amb propietats mecàniques millorades, que són utilitzats en la fabricació de matrius i constructes que combinen matriu amb cèl·lules i que imiten el teixit que es vol substituir. En aquest capítol es descriu l'aplicació de biomaterials en la regeneració de cartílag articular com a exemple del potencial dels nous biomaterials en medicina regenerativa. Les lesions del cartílag articular són molt comunes i difícils de tractar. La combinació de biomaterials i progenitors cel·lulars suposen una alternativa terapèutica de medicines immunitàriament compatibles.

**Paraules clau:** biomaterial, medicina regenerativa, enginyeria tissular, biomecànica, cartílag.

## USES OF BIOMATERIALS AND CELLS IN ARTICULAR CARTILAGE REGENERATION

### SUMMARY

Many tissues in the body (including skin, blood and bone) can undergo self-repair to varying extents. However, injuries beyond the reparative threshold may benefit from therapeutic interventions to facilitate healing. The *gold standard* for many of these treatment strategies involves the use of autografts, but harvesting healthy tissue from other sites within the body is typically constrained by donor site morbidity and limited supply. To address this demand for donor tissue, tissue engineering has been recognised as an alternative therapeutic option, since it involves not only the use of biomaterials, but also cells and bioactive factors in various combinations to facilitate the regeneration of lost or injured tissue. This chapter focuses on cartilage tissue engineering as an example of the potential that novel biomaterials hold in regenerative medicine. Articular cartilage injuries are common in humans and are difficult to manage with current treatment options. The combination of novel biomaterials and expanded progenitor cells provide a source of therapeutic and immunologically compatible medicines that can be of interest in regenerative medicine.

**Key words:** biomaterial, regenerative medicine, tissue engineering, biomechanical properties, cartilage.

L'enginyeria tissular és un camp interdisciplinari que aplica els principis de l'enginyeria i de les ciències de la vida per al desenvolupament de substituïts biològics que recuperin, mantinguin o millorin la funció natural dels teixits a través de la reposició física del teixit lesionat per un de nou, biocompatible i integrat al seu nínxol corresponent (Caplan, 2003; Langer *et al.*, 1993; Vacanti *et al.*, 1993). Aquesta disciplina científica neix de la necessitat de restablir la funcionalitat d'òrgans que han degenerat a causa de l'edat, malalties o accidents. Els components clau involucrats en l'enginyeria tissular i la medicina regenerativa són els materials biocompatibles (ja siguin d'origen natural o sintètic), les cèl·lules, els factors de senyalització cel·lular o la combinació orquestrada de tots. Amb aquestes eines la medicina regenerativa té com a objectiu millorar la qualitat de vida dels pacients

i reduir les despeses hospitalàries derivades d'admissions repetides o perllongades i inactivitat laboral dels afectats. S'hi inclouen, per exemple, des d'aplicacions en cirurgia ortopèdica fins a vàlvules per al cor o dispositius per a l'alliberament controlat de medicaments. En aquest capítol revisarem els avenços fets en biomaterials i matrius fabricades a partir d'aquests, amb especial atenció a l'ús prometededor en aplicacions per a la regeneració de cartílag articular.

### BIOMATERIALS, BASE PER A LA FABRICACIÓ DE PRODUCTES D'ENGINYERIA TISSULAR

Els principals paràmetres que cal tenir en compte en l'elecció d'un biomaterial per a la fabricació de matrius o de constructes

que combinin matriu i cèl·lules per a usos terapèutics són: la biocompatibilitat entre el material escollit i el teixit que es vol reparar; les seves característiques estructurals, que permetin la difusió de nutrients i subproductes del metabolisme cel·lular; la font, que determinarà el grau de bioreabsorbibilitat, amb una cinètica de degradació que hauria de ser semblant a la de formació del neoteixit; la puresa, contaminants i esterilitat; les propietats físiques i mecàniques; les característiques cinètiques de les cèl·lules que hi interaccionaran per ancorar-s'hi, migrar, proliferar i diferenciar-se; els subproductes del seu metabolisme, tot i evitant l'ús de biomaterials que alliberin substàncies capaces de generar toxicitat local o sistèmica o provocar una resposta inflamatòria (Athanasίου *et al.*, 2009). L'arquitectura d'aquestes matrius té també un efecte en les propietats mecàniques dels constructes formats per matriu i cèl·lules, la distribució de la colonització cel·lular (ja sigui en bioreactors *in vitro* o de cèl·lules presents en el teixit sa que envolta la lesió) i les característiques de difusió. Així, s'ha demostrat que la porositat és necessària tant per a la difusió de nutrients en matrius amb alta densitat de cèl·lules (Freed *et al.*, 1999), com per a l'eliminació de subproductes del metabolisme cel·lular (Woodfield *et al.*, 2002). Per tant, un dels principals objectius en el disseny de les matrius és satisfer els requisits de transferència de matèria per a l'acumulació correcta de nova matriu extracel·lular, de manera que es formi l'estructura funcional que s'intenta regenerar en cada cas (Vunjak-Novakovic *et al.*, 1998). Altres factors a considerar dependran de la immediatesa de l'ús, o bé si les matrius han de ser cultivades *in vitro* abans de la implantació en pacients. En cas que s'implantin directament, cal que les matrius tinguin les característiques mecàniques adequades al teixit a regenerar, de manera que puguin suportar càrregues, que mantinguin la integritat estructural per protegir les cèl·lules de les forces a les quals es veuran sotmeses. Les matrius que es cultiven *in vitro* no necessiten el mateix nivell d'integritat estructural, ja que en el transcurs del cultiu es podrà generar un pseudoteixit que hauria de proporcionar les característiques mecàniques desitjades del teixit diana.

tar càrregues, que mantinguin la integritat estructural per protegir les cèl·lules de les forces a les quals es veuran sotmeses. Les matrius que es cultiven *in vitro* no necessiten el mateix nivell d'integritat estructural, ja que en el transcurs del cultiu es podrà generar un pseudoteixit que hauria de proporcionar les característiques mecàniques desitjades del teixit diana.

## APLICACIÓ DE BIOMATERIALS I CÈL·LULES EN LESIONS DE CARTÍLAG ARTICULAR

El cartílag és un teixit conjuntiu del sistema esquelètic compost per condrocits embolcallats en una matriu extracel·lular d'aspecte cartilaginós, formada principalment per fibres d'elastina i collagen. Hi ha diferents tipus de cartílag, que es distingeixen per la seva composició: cartílag hialí (per exemple, cartílag articular), cartílag elàstic (per exemple, pavelló auricular) i fibrocartílag (per exemple, menisc). El cartílag hialí és el més abundant dels tres i el trobem a les superfícies articulars dels ossos, a les plaques de creixement d'ossos llargs, cartílags costals, esquelet nasal i com a teixit de suport a les vies respiratòries (a la laringe i la tràquea). Es tracta d'un teixit avascular, amb una organització cel·lular columnar, compost per fibres de collagen de tipus II que reforcen l'estructura i de glucosaminoglicans, que confereixen resistència a la deformació per compressió, faciliten la retenció d'aigua i la difusió de petites molècules i gasos dins del cartílag (vegeu la figura 1). Les lesions en el cartílag articular són freqüents en la població i sovint deriven en osteoartrosi i altres malalties relacionades, que resulten en canvis degeneratius que comporten dolor, deformitats, i reducció de moviments (Schindler, 2011). La resposta del nostre cos a aquestes malalties depèn

de l'extensió i de la profunditat de la lesió, però el potencial d'autoregeneració és molt limitat. En aquest escenari, només les lesions osteocondrals acaben per reomplir-se de manera natural amb un teixit de cicatrització format per fibrocartílag, amb unes característiques biomecàniques i bioquímiques inferiors a les del cartílag hialí (Alford *et al.*, 2005). Les teràpies actuals en el tractament de defectes focals de cartílag articular (resumides en la taula 1) no són del tot satisfactòries i la medicina regenerativa ha incorporat l'ús de cèl·lules del pacient mateix per colonitzar matrius fabricades amb biomaterials que contribueixen a l'adhesió cel·lular, la proliferació, la diferenciació i la integració amb el teixit sa que l'envolta, per facilitar així la generació de nou cartílag (Jubel *et al.*, 2008). Molts dels estudis *in vitro* es basen en l'ús de matrius cilíndriques amb unes dimensions entre 3 i 10 mm de diàmetre i 5-10 mm de gruix, amb un volum que es troba en el rang 0,007-0,39 cm<sup>3</sup> (Vunjak-Novakovic *et al.*, 1999). La mida de porus òptima per a la regeneració de cartílag articular es troba entre 100 i 200 µm (Agrawal *et al.*, 2001; Freyman *et al.*, 2001). Els biomaterials com l'àcid polilàctic-coglicòlic (PLGA) poden ser modificats químicament amb altres polímers o pèptids per canviar-ne les característiques mecàniques

i funcionals. En el treball publicat per Chen i col·laboradors es descriu que la modificació del PLGA amb col·lagen aporta hidrofobicitat, tot millorant l'ancoratge cel·lular, atrau més cèl·lules i augmenta així l'eficiència de la colonització (Chen *et al.*, 2003). Altres intents per millorar la matriu de PLGA i les seves propietats per a la regeneració de cartílag articular són el recobriment amb molècules o polímers com el sulfat de condroitina i l'hialorunat, en una aproximació estructural per facilitar el procés de generació de matriu extracel·lular i estabilitzar la matriu dintre del seu ambient (Fan *et al.*, 2006).

En la regeneració del cartílag articular cal seleccionar biomaterials segons la seva robustesa, que hauria de ser similar al teixit que es vol substituir i suportar les forces de compressió, de torsió o d'estirament que es donen en l'entorn de la lesió a regenerar, però també per resistir-ne la manipulació dins de quiròfan sense perdre les propietats, ja que el mètode d'elecció preferit dels traumatòlegs és la implantació artroscòpica. Un dels paràmetres que defineix millor la robustesa del material és el mòdul d'elasticitat. Aquesta constant està relacionada de manera directa amb els canvis de longitud que experimenta el material quan és sotmès a forces de tracció i compressió, i

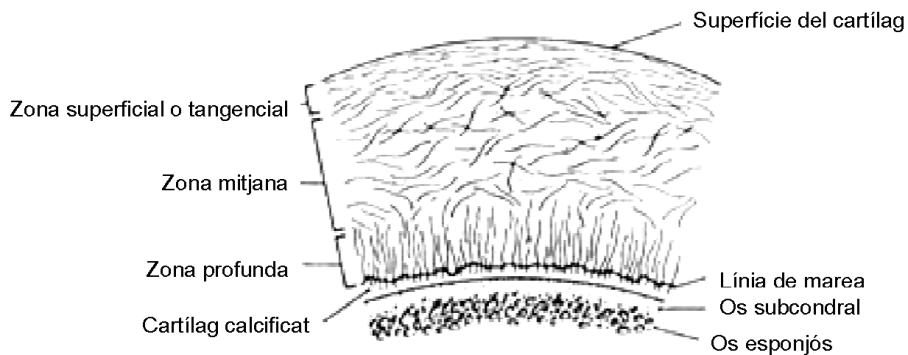


FIGURA 1. Organització del cartílag articular.

TAULA 1. Teràpies actuals per al tractament de defectes focals de cartílag articular amb els inconvenients que comporten

Mètode	Tècnica	Inconvenients
Rentat artroscòpic	Irrigació de l'articulació amb solucions de NaCl, Ringer o Ringer lactat	Remissió del dolor durant poc temps sense evidència clínica ni biològica de reparació
Desbridament	Desbridament mecànic del teixit cartilaginós danyat	Inestabilitat de l'articulació i recidiva
Condroplàstia tèrmica	Desbridament amb calor o radiofreqüència	Necrosi per dany tèrmic
Abrasió / Microfractura	Accés quirúrgic a l'os subcondral amb reparació espontània induïda	Teixit de reparació fibrocartilaginós; mobilitat restringida
Trasplantament autòleg	Reemplaçament del cartílag perdut per empelt propi	Baixa fixació de l'empelt; mobilitat restringida per inflamació; poca disponibilitat de material i morbiditat del pacient
Trasplantament al·logènic	Reemplaçament del cartílag perdut per empelt d'un donant	Rebuig immunitari; transmissió de malalties; manufactura i conservació del teixit
Trasplantament autòleg de condrocits	Biòpsia del pacient Cultiu <i>in vitro</i> de cèl·lules i reimplantació en el defecte sota una capa de periosti	És un tractament car que requereix dues cirurgies amb possible afectació al cartílag adjacent; integració cel·lular reduïda i degeneració a llarg termini

Basat en Jaiswal *et al.*, 2010.

cal tenir-la en compte en l'elecció dels biomaterials. S'han descrit una gran varietat de matrius per a la regeneració de cartílag, fabricats a partir de biomaterials que se solen dividir entre polímers naturals i sintètics (vegeu les taules 2 i 3, amb la descripció dels biomaterials més emprats), encara que també es poden classificar segons altres propietats com són la biodegradabilitat, la geometria i l'estructura (per exemple, gels, esponges poroses, fibres, mida de porus, connectivitat, distribució) (Vunjak-Novakovic *et al.*, 1999).

En les articulacions sanes, el cartílag i l'os subcondral constitueixen una unitat funcional, on cada component té un paper únic en la seva funció de suportar el pes corporal i permetre una gran varietat de moviments tot mantenint la lubricació i estabi-

litat adequades (Swieszkowski *et al.*, 2007). Així, mentre que l'os subcondral proporciona el suport mecànic al cartílag articular, aquest protegeix l'os i facilita moviments de l'articulació amb baixa fricció (Swieszkowski *et al.*, 2007). Actualment, en tècniques de mosaïcoplàstia, s'utilitzen empelts osteocondrals, tant d'origen autòleg com al·logènics procedents de bancs de teixits (Gomoll *et al.*, 2010; Martin *et al.*, 2007). Totes dues estratègies tenen inconvenients, com són la morbiditat associada a l'extracció i la limitació del material, en el cas dels empelts autòlegs, i la limitació en el proveïment, en el cas dels al·logènics (Gomoll *et al.*, 2010). L'enginyeria de teixits té aquí l'oportunitat d'oferir matrius en la quantitat i amb les especificacions requerides en la regeneració de defectes osteocondrals (Martin *et al.*,

TAULA 2. Biomaterials sintètics utilitzats en medicina regenerativa de cartílag

Biomaterial	Característiques	Referències
Poliglicols (PGA), polilàctids (PLA) i copolímers (PLGA)	Llarga tradició en aplicacions mèdiques per les nombroses possibilitats quant a la forma i arquitectura de les matrius que s'hi poden fabricar (ja siguin estructures poroses o malles trenades). El més utilitzat en enginyeria tissular de cartílag és el PGA, la degradació total del qual pot trigar entre 4 i 12 mesos, bastant més ràpid que el PLA (triga entre 1 i 2 anys). La pèrdua de les propietats mecàniques és prèvia a la degradació, algunes vegades fins i tot en les primeres setmanes. La porositat i la interconnectivitat poden ser controlades en el procés de producció, i permet optimitzar la difusió dels nutrients i l'eficiència de la colonització cel·lular a través del constructe. Alguns experiments evidencien una producció de matriu extracel·lular idònia per a la regeneració de cartílag i corbes de degradació que el fan un candidat excel·lent. Es comercialitzen matrius produïdes en qualitat GMP amb diferents formulacions, geometries, i porositats.	Athanasiou <i>et al.</i> , 2009; Daniels <i>et al.</i> , 1990; Freed <i>et al.</i> , 1994; Grande <i>et al.</i> , 1997; Kretlow <i>et al.</i> , 2010
Polietilenglicol (PEG) i Policaprolactona (PCL)	El PCL presenta temps de degradació superiors als PLA/PGA i és més resistent, i això el fa més atractiu per a aplicacions ortopèdiques. La modificació de la hidrofilitat/hidrofobicitat del PEG amb altres molècules permet controlar l'ancoratge de cèl·lules i proteïnes a la matriu. Així es pot dificultar l'adsorció de proteïnes i protegir de l'adsorció d'anticossos, fet que previndria d'una resposta immunitària adversa. El PEG necessita ser copolimeritzat amb altres materials per ser degradat fisiològicament i representa un valor afegit a altres polímers que no pas un material que per si mateix serveixi en la regeneració de cartílag.	Honda <i>et al.</i> , 2004; Suggs <i>et al.</i> , 1999; Zimmermann <i>et al.</i> , 2000

PLA: àcid polilàctic; PGA: àcid poliglicòlic; PLGA: àcid polilàctic-coglicòlic; PEG: polietilenglicol; PCL: policaprolactona.

2007), com ara les matrius de fibres de col·lagen de tipus I combinades amb nanopartícules d'hidroxiapatita, que ja han estat provades amb èxit en humans (Kon *et al.*, 2011).

En defectes en què la lesió es limita a la zona condral, sense arribar a l'os subcondral, l'ús de matrius podria no ser l'estratègia més efectiva a causa de la dificultat d'obtenir una bona integració de l'implant amb el teixit sa que l'envolta (Mano *et al.*, 2007). En canvi, la integració en la interfa-

se os-os és més ràpida i efectiva, de manera que una possible estratègia que millori la fixació és la de crear quirúrgicament una lesió osteocondral que penetri a través de la capa de cartílag fins arribar a l'os subcondral i la implantació subseqüent del substitut osteocondral, que hauria de consistir en una doble capa per afavorir la regeneració simultània de cartílag i os (Goldberg *et al.*, 1999; Mano *et al.*, 2007). Altres tècniques quirúrgiques en el tractament de defectes

TAULA 3. Biomaterials d'origen natural utilitzats en medicina regenerativa de cartílag

Biomaterial	Característiques	Referències
Collagen	És la proteïna més abundant en els teixits de mamífers i el principal component de les matrius extracel·lulars. Hi ha almenys dinou tipus de col·làgens diferents amb una estructura bàsica de tres cadenes polipeptídiques entrelaçades. En la polimerització del collagen es poden introduir unions químiques creuades i combinar-ho amb altres polímers. Es pot produir també a partir de collagen d'espècies animals compatibles amb els humans (per exemple, collagen equí).	Schoof <i>et al.</i> , 2001; Tan <i>et al.</i> , 2001; Vickers <i>et al.</i> , 2006
Àcid hialurònic	És el glicosaminoglicà més simple i es troba en gairebé tots els teixits de mamífers. És un polisacàrid lineal format per la repetició d'un disacàrid de $\beta$ -D-àcid glucorònic i N-acetil- $\beta$ -D-glucosamina. Aquest biomaterial és metabolitzat de manera natural per les hialuronidases, de manera que la velocitat de degradació dependrà de la concentració de substrat i enzim presents a la zona de la lesió que es vol tractar. Alguns matrius comercials incorporen aquest biomaterial, com és el cas de l'Hyalograft <sup>®</sup> , ja utilitzat en assaigs clínics.	Pavesio <i>et al.</i> , 2003
Alginat	A causa de la seva baixa toxicitat i fàcil polimerització amb agents poc agressius és utilitzat en gran varietat d'aplicacions mèdiques. És un polisacàrid lineal format pel copolímer d'àcids D-manurònic i $\alpha$ -L-glucurònic. Es pot obtenir a partir d'algues i bacteris i la polimerització es produeix per la interacció dels monòmers amb cations bivalents ( $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Ba}^{2+}$ , $\text{Sr}^{2+}$ ), formant ponts iònics entre les diferents cadenes del polímer. La degradació del polímer es produeix a mesura que es dissocien els cations bivalents de les cadenes de monòmers, de manera que la velocitat de degradació dependrà de la concentració tant de l'ió bivalent com d'alginat.	Cohen <i>et al.</i> , 2003; Smidsrod <i>et al.</i> , 1990

condrals (com és el cas de la microfractura, vegeu la taula 1) es basen també en la generació de defectes osteocondrals amb la finalitat d'afavorir el reclutament de progenitors cel·lulars i factors de senyalització presents en el moll d'os (O'Driscoll, 1998).

Si bé l'ús de condrocits és l'única teràpia cel·lular aprovada per a l'ús en clínica, el seu principal inconvenient és la necessitat d'aïllar condrocits del pacient mateix i expandir-los *ex vivo* (vegeu les taules 4 i 5, amb un resum d'estudis preclínics i de productes per a clínica humana). En aquest tipus de teràpia, no només hi ha el risc de la morbiditat en la zona d'extracció del teixit de partida, sinó també el repte d'obtenir la dosi te-

rapèutica i el fenotip adequat del producte d'expansió cel·lular (Mano *et al.*, 2007). Les cèl·lules mare mesenquimàtiques (MSC, de l'anglès *mesenchymal stromal cells*) són una alternativa terapèutica interessant pel seu potencial per diferenciar els llinatges osteocondrals (Ashhurst *et al.*, 1990; Ashton *et al.*, 1980; Friedenstien *et al.*, 1987) (vegeu la taula 6). Aquestes cèl·lules es poden aïllar fàcilment a partir de moll d'os o de teixit adipós i retenen les seves característiques fenotípiques i potencial de diferenciació a tipus cel·lular del teixit conjuntiu, com ara condrocits i osteoblasts (Caplan, 2005).

TAULA 4. Estratègies avaluades en models animals preclínic i que combinen l'ús de matrius i cèl·lules per a la regeneració de cartílag

Matriu	Font cel·lular	Referències
Malla de PGA no trenada	Cartílag boví	Freed <i>et al.</i> , 1994
Malla de PGA no trenada	Cartílag boví	Puelacher <i>et al.</i> , 1994
Malla de PGA no trenada	Cartílag lapí	Vacanti <i>et al.</i> , 1994
Malla de PGA no trenada	Cartílag lapí	Dunkelman <i>et al.</i> , 1995
Malla de PGA no trenada	Cartílag boví	Freed <i>et al.</i> , 1997
Esponja de col·lagen tipus I/GAG; Esponja de col·lagen tipus II/GAG	Cartílag caní	Nehrer <i>et al.</i> , 1998
Matriu de col·lagen tipus I/GAG; Matriu de col·lagen tipus II/GAG	Cartílag caní	Lee <i>et al.</i> , 2000
Malla de PGA no trenada	Cartílag boví	Gooch <i>et al.</i> , 2001
Esponja de PLGA	Cartílag boví	Sato <i>et al.</i> , 2001
Esponja de PLGA	Moll d'os lapí	Uematsu <i>et al.</i> , 2005
Esponja de PLGA	Cartílag murí	Emin <i>et al.</i> , 2008
$\beta$ -TCP	Cartílag oví	Guo <i>et al.</i> , 2004

GAG: glucosaminoglicans; PGA: àcid pliglicòlic; PLGA: àcid polilàctic-coglicòlic; TCP: tricalcifosfat.

## FABRICACIÓ DE PRODUCTES D'ENGINYERIA DE TEIXITS PER A ÚS EN CLÍNICA HUMANA

Quant al processament i la manufactura dels biomaterials, cal seguir amb la reglamentació establerta per a l'ús de noves teràpies cel·lulars, i complir amb les normes de fabricació correcta (o *good manufacture practice*, GMP) en l'obtenció d'un producte d'ús humà. Aquest procés de producció porta associat un registre i la caracterització de lots per assegurar l'esterilitat, la puresa i altres característiques essencials que defineixen el producte final i la traçabilitat dins el procés productiu (Lee *et al.*, 2010). La caracterització mecànica de les matrius és un factor essencial i que inclou proves per a la determinació de propietats com el mòdul elàstic, compressió/tensió, fatiga o abrasió, per determinar la indicació clínica de les matrius. Entre els diferents tipus de matrius biocompatibles que han arribat al mercat, algunes contenen proteïnes, carbohidrats, materials sintètics o, fins i tot, teixit humà processat.

La seva eficàcia regeneradora es pot avaluar indirectament a través de la viabilitat cel·lular, les cinètiques de creixement, la potència del producte i la seva estabilitat, parant especial atenció a la interacció entre la matriu i el teixit sa que l'envolta. Per tot això, hi ha guies elaborades per les autoritats regulatòries per a la realització de tests que permeten avaluar el grau de biocompatibilitat i seguretat abans d'usar-lo com a medicament humà (FDA, 1999). Un exemple de matriu comercial fabricada amb biomaterials és l'àcid polilàctic-coglicòlic (PLGA), que consisteix en la copolimerització de dos monòmers, els dímers cíclics dels àcids glicòlic i làctic, per formar un compost biodegradable i biocompatible que, depenent de la relació d'aquests dos components, permet l'obtenció de diverses formulacions del polímer, amb característiques físiques i mecàniques particulars (Panyam *et al.*, 2003; Shive *et al.*, 1997). Alguns dels més utilitzats són el PLGA 75:25 (75 % d'àcid làctic i 25 % d'àcid glicòlic) (Sato *et al.*, 2001), 50:50 (Park *et al.*, 2005) i el 90:10 (Chen *et al.*, 2003). Així,



TAULA 5. Productes per a la regeneració de lesions osteocondrals, en fase de comercialització o d'assaig clínic, que utilitzen cèl·lules procedents de cartilag articular del pacient

Producte	Empresa	Disseny	Estat	Referències
Carticel	Genzyme	12 × 10 <sup>6</sup> cèl·lules/vial	Comercialitzat	<a href="http://www.genzyme.com">www.genzyme.com</a>
MACI	Genzyme	15 × 10 <sup>6</sup> cèl·lules en matriu de col·lagen tipus I/III. Cultiu durant 4 setmanes	Fase III	NCT01251588*
ChondroCelect	TiGenix	0,8-1,0 × 10 <sup>6</sup> cèl·lules/cm <sup>2</sup> d'extensió de la lesió	Fase III Comercialitzat a Europa	NCT00414700*
Chondrosphere	Co.don	Generació de microesferes amb cèl·lules expandides	Fase III	NCT01222559*
Bioseed-C	BioTissue technologies	Cèl·lules en matriu PLA/PGA i polidioxanona	Comercialitzat a Alemanya	<a href="http://www.biotissue.de">www.biotissue.de</a> Kreuz <i>et al.</i> , 2009
Biocart II	Prochon	Cèl·lules en matriu d'àcid hialurònic i fibrina. Cultiu de 2 a 4 setmanes amb FGF i sèrum humà	Fase clínica II Comercialitzat a Israel	NCT00729716*
CaReS	ARS Arthro AG	20 × 10 <sup>6</sup> cèl·lules en matriu de col·lagen tipus I. Cultiu durant 14 dies	Comercialitzat a Alemanya i Turquia	<a href="http://www.arsarthro.com.tr">www.arsarthro.com.tr</a> Schneider <i>et al.</i> , 2011
Chondron	Cellontech Co	>12 × 10 <sup>6</sup> cèl·lules per cada 0,4 ml	Fase I	NCT01218945*
Cartipatch	TBF Genie Tissulaire	Cèl·lules en hidrogel d'agarosa i alginat	Fase III	NCT00945399*
ChondroArt 3D	Educell	Cèl·lules en hidrogel d'agarosa i alginat	Comercialitzat a Eslovènia	<a href="http://www.educell.si">www.educell.si</a>

\* Referència d'identificació d'assaig clínic a la web de l'Institut de Salut Americà, <http://clinicaltrials.gov>.

per exemple, una formulació que contingui un elevat percentatge de PLA es degradarà més lentament que no pas una amb més proporció de PGA. Un polímer de PLGA 75:25 es degrada entre 4 i 5 mesos; en canvi, en una formulació 50:50 es redueix el temps a 1 o 2 mesos (Middleton *et al.*, 2000). Aquesta degradació dona com a productes molècules que, sota condicions fisiològiques normals, són incorporades a vies metabòliques actives del cos humà, i això resulta en un producte reabsorbible i biocompatible

(Eid *et al.*, 2001). Aquest ús s'ha descrit en múltiples models animals (Lee *et al.*, 1994; Uematsu *et al.*, 2005) no només en regeneració de cartílag, sinó també per a la regeneració de nervis (Wen *et al.*, 2006) o teixit osi (Thomson *et al.*, 1996). El PLGA és un dels biomaterials més utilitzats en medicina regenerativa i està aprovat per la FDA per a productes terapèutics en humans (Holland *et al.*, 1986; Jain, 2000).

TAULA 6. Assaigs clínics per al tractament de defectes osteocondrals que utilitzen com a font cel·lular cèl·lules mare adultes aïllades de moll d'os (MSC)

Procediment	Estat	Referència <sup>a</sup>
MSC en matriu de collagen de tipus I	Fase clínica I	NCT00850187
Massa de MSC recoberta per periosti	Fase clínica II-III	NCT00891501
MSC <sup>b</sup> en matriu comercial <sup>c</sup>	Fase clínica I	NCT00885729
MSC en matriu d'hidroxiapatita: collagen	Fase clínica I	NCT01159899

<sup>a</sup> Referència d'identificació d'assaig clínic a la web de l'Institut de Salut Amèrica, <http://clinicaltrials.gov>.

<sup>b</sup> En aquest estudi també s'inclou una branca de tractament amb cèl·lules procedents de cartílag hialí.

<sup>c</sup> Sense detalls de la composició de la matriu.

## CONCLUSIONS

Si bé s'han fet molts progressos en el camp de l'enginyeria de teixits, es fa necessari enfocar la investigació en l'elecció dels biomaterials, la determinació de la font cel·lular òptima per a cada aplicació terapèutica, el disseny de les matrius i de bioreactors, i el desenvolupament de tecnologia per a la microfabricació en tres dimensions. Precisament són les qüestions relacionades amb la tecnologia les que requereixen una estreta col·laboració entre disciplines científiques, i això fa que cirurgians, enginyers, químics i biòlegs treballin plegats. Un cop superats aquests reptes, el desenvolupament de biomaterials requereix tant una caracterització exhaustiva *in vitro* com estudis no clínics en models *in vivo* que es poden perllongar durant anys abans que les autoritats reguladores donin l'aprovació per usar-ho en clínica. Perquè aquests nous tractaments siguin traslladats de manera àgil i efectiva als pacients, calen esforços en l'estandardització d'assajos i de models experimentals, que en permetin determinar amb fermesa la seguretat i eficàcia *in vitro* i *in vivo*.

## AGRAÏMENTS

Aquest treball ha estat finançat amb el projecte MEDCEL (PSE-010000-2007-4) del

Ministeri d'Educació i Ciència. Els autors estem agraïts a J. J. Cairó i I. Vives per la lectura crítica del manuscrit i els seus comentaris i suggeriments.

## BIBLIOGRAFIA

- AGRAWAL, C. M.; RAY, R. B. (2001). «Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering». *J. Biomed. Mater. Res.*, 55: 141-150.
- ALFORD, J. W.; COLE, B. J. (2005). «Cartilage restoration. Part I: Basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options». *The American Journal of Sports Medicine*, 33: 295.
- ASHHURST, D. E.; ASHTON, B. A.; OWEN, M. E. (1990). «The collagens and glycosaminoglycans of the extracellular matrices secreted by bone marrow stromal cells cultured in vivo in diffusion chambers». *J. Orthop. Res.*, 8: 741-749.
- ASHTON, B. A.; ALLEN, T. D.; HOWLETT, C. R.; EAGLESOM, C. C.; HATTORI, A.; OWEN, M. (1980). «Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo». *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 294-307.
- ATHANASIOU, K. A.; DARLING, E. M.; HU, J. C. (2009). «Articular cartilage tissue engineering». *Synthesis Lectures on Tissue Engineering*, 1: 1-182.
- CAPLAN, A. I. (2003). «Embryonic development and the principles of tissue engineering». *Novartis Found. Symp.*, 249: 17-25. [Discussió: 25-33, 170-174, 239-141]
- CAPLAN, A. I. (2005). «Review: mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics». *Tissue Eng.*, 11: 1198-1211.
- CHEN, G.; SATO, T.; USHIDA, T.; HIROCHIKA, R.; SHIRASAKI, Y.; OCHIAI, N.; TATEISHI, T. (2003). «The use of a novel PLGA fiber/collagen composite web as a

- scaffold for engineering of articular cartilage tissue with adjustable thickness». *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 67: 1170-1180.
- COHEN, S. B.; MEIRISCH, C. M.; WILSON, H. A.; DIDUCH, D. R. (2003). «The use of absorbable co-polymer pads with alginate and cells for articular cartilage repair in rabbits». *Biomaterials*, 24: 2653-2660.
- DANIELS, A. U.; CHANG, M. K.; ANDRIANO, K. P. (1990). «Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone». *J. Appl. Biomater.*, 1: 57-78.
- DUNKELMAN, N. S.; ZIMBER, M. P.; LEBARON, R. G.; PAVELEC, R.; KWAN, M.; PURCHIO, A. F. (1995). «Cartilage production by rabbit articular chondrocytes on polyglycolic acid scaffolds in a closed bioreactor system». *Biotechnol. Bioeng.*, 46: 299-305.
- EID, K.; CHEN, E.; GRIFFITH, L.; GLOWACKI, J. (2001). «Effect of RGD coating on osteocompatibility of PLGA-polymer disks in a rat tibial wound». *J. Biomed. Mater. Res.*, 57: 224-231.
- EMIN, N.; KOC, A.; DURKUT, S.; ELCIN, A. E.; ELCIN, Y. M. (2008). «Engineering of rat articular cartilage on porous sponges: effects of tgf-beta 1 and microgravity bioreactor culture». *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.*, 36: 123-137.
- FAN, H.; HU, Y.; ZHANG, C.; LI, X.; LV, R.; QIN, L.; ZHU, R. (2006). «Cartilage regeneration using mesenchymal stem cells and a PLGA-gelatin/chondroitin/hyaluronate hybrid scaffold». *Biomaterials*, 27: 4573-4580.
- FREED, L. E.; MARQUIS, J. C.; LANGER, R.; VUNJAK-NOVAKOVIC, G. (1994). «Kinetics of chondrocyte growth in cell-polymer implants». *Biotechnol. Bioeng.*, 43: 597-604.
- FREED, L. E.; MARTIN, I.; VUNJAK-NOVAKOVIC, G. (1999). «Frontiers in tissue engineering. *In vitro* modulation of chondrogenesis». *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 346-358.
- FREED, L. E.; VUNJAK-NOVAKOVIC, G. (1997). «Microgravity tissue engineering». *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*, 33: 381-385.
- FREYMAN, T. M.; YANNAS, I. V.; GIBSON, L. J. (2001). «Cellular materials as porous scaffolds for tissue engineering». *Progress in Materials Science*, 46: 273-282.
- FRIEDENSTEIN, A. J.; CHAILAKHYAN, R. K.; GERASIMOV, U. V. (1987). «Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers». *Cell Tissue Kinet.*, 20: 263-272.
- GOLDBERG, V. M.; CAPLAN, A. I. (1999). «Biologic restoration of articular surfaces». *Instr. Course. Lect.*, 48: 623-627.
- GOMOLL, A. H.; MADRY, H.; KNUITSEN, G.; DIJK, N. van; SEIL, R.; BRITTEBERG, M.; KON, E. (2010). «The subchondral bone in articular cartilage repair: current problems in the surgical management». *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 18: 434-447.
- GOOCH, K. J.; BLUNK, T.; COURTER, D. L.; SIEMINSKI, A. L.; BURSAC, P. M.; VUNJAK-NOVAKOVIC, G.; FREED, L. E. (2001). «IGF-I and mechanical environment interact to modulate engineered cartilage development». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 286: 909-915.
- GRANDE, D. A.; HALBERSTADT, C.; NAUGHTON, G.; SCHWARTZ, R.; MANJL, R. (1997). «Evaluation of matrix scaffolds for tissue engineering of articular cartilage grafts». *J. Biomed. Mater. Res.*, 34: 211-220.
- GUO, X.; WANG, C.; ZHANG, Y.; XIA, R.; HU, M.; DUAN, C.; ZHAO, Q.; DONG, L.; LU, J.; QING SONG, Y. (2004). «Repair of large articular cartilage defects with implants of autologous mesenchymal stem cells seeded into beta-tricalcium phosphate in a sheep model». *Tissue Eng.*, 10: 1818-1829.
- HOLLAND, S. J.; TIGHE, B. J.; GOULD, P. L. (1986). «Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potential of polyesters as controlled macromolecular release systems». *Journal of Controlled Release*, 4: 155-180.
- HONDA, M. J.; YADA, T.; UEDA, M.; KIMATA, K. (2004). «Cartilage formation by serial passaged cultured chondrocytes in a new scaffold: hybrid 75:25 poly(L-lactide-epsilon-caprolactone) sponge». *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 62: 1510-1516.
- JAIN, R. A. (2000). «The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices». *Biomaterials*, 21: 2475-2490.
- JAISWAL, P. K.; WONG, K.; KHAN, W. S. (2010). «Current cell-based strategies for knee cartilage injuries». *J. Stem Cells*, 5: 177-185.
- JUBEL, A.; ANDERMAHR, J.; SCHIFFER, G.; FISCHER, J.; REHM, K. E.; STODDART, M. J.; HAUSELMANN, H. J. (2008). «Transplantation of de novo scaffold-free cartilage implants into sheep knee chondral defects». *Am. J. Sports. Med.*, 36: 1555-1564.
- KON, E.; DELCOGLIANO, M.; FILARDO, G.; BUSACCA, M.; DI MARTINO, A.; MARCACCI, M. (2011). «Novel nano-composite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration: a pilot clinical trial». *Am. J. Sports. Med.*, 39: 1180-1190.
- KRETLOW, J. D.; SPICER, P. P.; JANSEN, J. A.; VACANTI, C. A.; KASPER, F. K.; MIKOS, A. G. (2010). «Uncultured marrow mononuclear cells delivered within fibrin glue hydrogels to porous scaffolds enhance bone regeneration within critical-sized rat cranial defects». *Tissue Eng. Part A*, 16: 3555-3568.
- KREUZ, P. C.; MULLER, S.; OSSENDORF, C.; KAPS, C.; ERGGELET, C. (2009). «Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous

- chondrocyte grafts: four-year clinical results». *Arthritis Res. Ther.*, 11: R33.
- LANGER, R.; VACANTI, J. P. (1993). «Tissue engineering». *Science*, 260: 920-926.
- LEE, C. R.; BREINAN, H. A.; NEHRER, S.; SPECTOR, M. (2000). «Articular cartilage chondrocytes in type I and type II collagen-GAG matrices exhibit contractile behavior in vitro». *Tissue Eng.*, 6: 555-565.
- LEE, M. H.; ARCIACONNO, J. A.; BILEK, A. M.; WILLE, J. J.; HAMILL, C. A.; WONNACOTT, K. M.; WELLS, M. A.; OH, S. S. (2010). «Considerations for tissue-engineered and regenerative medicine product development prior to clinical trials in the United States». *Tissue Eng. Part B Rev.*, 16: 41-54.
- LEE, S. C.; SHEA, M.; BATTLE, M. A.; KOZITZA, K.; RON, E.; TUREK, T.; SCHAUB, R. G.; HAYES, W. C. (1994). «Healing of large segmental defects in rat femurs is aided by RhBMP-2 in PLGA matrix». *J. Biomed. Mater. Res.*, 28: 1149-1156.
- MANO, J. F.; REIS, R. L. (2007). «Osteochondral defects: present situation and tissue engineering approaches». *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 1: 261-273.
- MARTIN, I.; MIOT, S.; BARBERO, A.; JAKOB, M.; WENDT, D. (2007). «Osteochondral tissue engineering». *J. Biomech.*, 40: 750-765.
- MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A. J. (2000). «Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices». *Biomaterials*, 21: 2335-2346.
- NEHRER, S.; BREINAN, H. A.; RAMAPPA, A.; HSU, H. P.; MINAS, T.; SHORTKROFF, S.; SLEDGE, C. B.; YANNAS, I. V.; SPECTOR, M. (1998). «Chondrocyte-seeded collagen matrices implanted in a chondral defect in a canine model». *Biomaterials*, 19: 2313-2328.
- O'DRISCOLL, S. W. (1998). «The healing and regeneration of articular cartilage». *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 80: 1795-1812.
- PANYAM, J.; DALI, M. M.; SAHOO, S. K.; MA, W.; CHAKRAVARTHI, S. S.; AMIDON, G. L.; LEVY, R. J.; LABHASSETWAR, V. (2003). «Polymer degradation and in vitro release of a model protein from poly(D,L-lactide-co-glycolide) nano- and microparticles». *J. Control Release*, 92: 173-187.
- PARK, G. E.; PATTISON, M. A.; PARK, K.; WEBSTER, T. J. (2005). «Accelerated chondrocyte functions on NaOH-treated PLGA scaffolds». *Biomaterials*, 26: 3075-3082.
- PAVESIO, A.; ABATANGELO, G.; BORRIONE, A.; BROCCHETTA, D.; HOLLANDER, A. P.; KON, E.; TORASSO, F.; ZANASI, S.; MARCACCI, M. (2003). «Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings». *Novartis Found. Symp.*, 249: 203-217. [Discussió: 229-233, 234-208, 239-241]
- PUELACHER, W. C.; KIM, S. W.; VACANTI, J. P.; SCHLOO, B.; MOONEY, D.; VACANTI, C. A. (1994). «Tissue-engineered growth of cartilage: the effect of varying the concentration of chondrocytes seeded onto synthetic polymer matrices». *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 23: 49-53.
- SATO, T.; CHEN, G.; USHIDA, T.; ISHII, T.; OCHIAI, N.; TATEISHI, T. (2001). «Tissue-engineered cartilage by in vivo culturing of chondrocytes in PLGA-collagen hybrid sponge». *Materials Science and Engineering: C*, 17: 83-89.
- SCHINDLER, O. S. (2011). «Current concepts of articular cartilage repair». *Acta Orthop. Belg.*, 77: 709-726.
- SCHNEIDER, U.; RACKWITZ, L.; ANDEREYA, S.; SIEBENLIST, S.; FENSKY, F.; REICHERT, J.; LOER, I.; BARTHEL, T.; RUDERT, M.; NOTH, U. (2011). «A prospective multicenter study on the outcome of type I collagen hydrogel-based autologous chondrocyte implantation (CaReS) for the repair of articular cartilage defects in the knee». *Am. J. Sports. Med.*, 39: 2558-2565.
- SCHOOF, H.; APEL, J.; HESCHEL, I.; RAU, G. (2001). «Control of pore structure and size in freeze-dried collagen sponges». *J. Biomed. Mater. Res.*, 58: 352-357.
- SHIVE, M. S.; ANDERSON, J. M. (1997). «Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres». *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 28: 5-24.
- SMIDSRD, O.; SKJAK-BRAEK, G. (1990). «Alginate as immobilization matrix for cells». *Trends Biotechnol.*, 8: 71-78.
- SUGGS, L. J.; SHIVE, M. S.; GARCIA, C. A.; ANDERSON, J. M.; MIKOS, A. G. (1999). «In vitro cytotoxicity and in vivo biocompatibility of poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol) hydrogels». *J. Biomed. Mater. Res.*, 46: 22-32.
- SWIESZKOWSKI, W.; TUAN, B. H.; KURZYDŁOWSKI, K. J.; HUTMACHER, D. W. (2007). «Repair and regeneration of osteochondral defects in the articular joints». *Biomol. Eng.*, 24: 489-495.
- TAN, W.; KRISHNARAJ, R.; DESAI, T. A. (2001). «Evaluation of nanostructured composite collagen-chitosan matrices for tissue engineering». *Tissue Eng.*, 7: 203-210.
- THOMSON, R. C.; YASZEMSKI, M. J.; POWERS, J. M.; MIKOS, A. G. (1996). «Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone». *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 7: 23-38.
- UEMATSU, K.; HATTORI, K.; ISHIMOTO, Y.; YAMAUCHI, J.; HABATA, T.; TAKAKURA, Y.; OHGUSHI, H.; FUKUCHI, T.; SATO, M. (2005). «Cartilage regeneration using mesenchymal stem cells and a three-dimensional poly-lactic-glycolic acid (PLGA) scaffold». *Biomaterials*, 26: 4273-4279.
- VACANTI, C. A.; KIM, W.; SCHLOO, B.; UPTON, J.; VACANTI, J. P. (1994). «Joint resurfacing with cartilage

- grown in situ from cell-polymer structures». *Am. J. Sports. Med.*, 22: 485-488.
- VACANTI, C. A.; KIM, W.; UPTON, J.; VACANTI, M. P.; MOONEY, D.; SCHLOO, B.; VACANTI, J. P. (1993). «Tissue-engineered growth of bone and cartilage». *Transplant. Proc.*, 25: 1019-1021.
- VICKERS, S. M.; SQUITIERI, L. S.; SPECTOR, M. (2006). «Effects of cross-linking type II collagen-GAG scaffolds on chondrogenesis in vitro: dynamic pore reduction promotes cartilage formation». *Tissue Eng.*, 12: 1345-1355.
- VUNJAK-NOVAKOVIC, G.; FREED, L. E. (1998). «Culture of organized cell communities». *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 33: 15-30.
- VUNJAK-NOVAKOVIC, G.; MARTIN, I.; OBRADOVIC, B.; TREPPO, S.; GRODZINSKY, A. J.; LANGER, R.; FREED, L. E. (1999). «Bioreactor cultivation conditions modulate the composition and mechanical properties of tissue-engineered cartilage». *J. Orthop. Res.*, 17: 130-138.
- WEN, X.; TRESKO, P. A. (2006). «Fabrication and characterization of permeable degradable poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) hollow fiber phase inversion membranes for use as nerve tract guidance channels». *Biomaterials*, 27: 3800-3809.
- WOODFIELD, T. B.; BEZEMER, J. M.; PIEPER, J. S.; BLITTERSWIJK, C. A. van; RIESLE, J. (2002). «Scaffolds for tissue engineering of cartilage». *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.*, 12: 209-236.
- ZIMMERMANN, J.; BITTNER, K.; STARK, B.; MULHAUPT, R. (2002). «Novel hydrogels as supports for in vitro cell growth: poly(ethylene glycol)- and gelatine-based (meth)acrylamidopeptide macromonomers». *Biomaterials*, 23: 2127-2134.

## SOBRE ELS AUTORS

**Joaquim Vives Armengol** és llicenciat i doctor en bioquímica per la Universitat Autònoma de Barcelona. Ha desenvolupat la seva activitat investigadora en el camp de la biotecnologia en centres de recerca internacionals. Es va especialitzar en desenvolupament embrionari i cultiu de cèl·lules mare a l'Institute for Stem Cell Research de la University of Edinburgh (Escòcia, Regne Unit) i posteriorment va explotar aquests coneixements en el desenvolupament d'aplicacions amb cèl·lules mare per a la indústria farmacèutica, en el seu pas per l'empresa biotecnològica Stem Cell Sciences Ltd (Cambridge, Anglaterra, Regne Unit). Actualment és facultatiu al Banc de Sang i Teixits, on s'encarrega del disseny i execució d'estudis no clínics en la Divisió de Teràpies Avançades/XCELIA.

**Francesc Godia Casablanca** és llicenciat i doctor en ciències químiques per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Actualment és catedràtic del Departament d'Enginyeria Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, on fa la seva tasca docent i investigadora en el camp de l'enginyeria bioquímica, la tecnologia de cultiu de cèl·lules animals, i els sistemes de suport de vida a l'espai. És membre del Comitè Executiu de la European Society for Animal Cell Technology, i del Consell Directiu de la European Federation of Biotechnology. Ha estat vicerector de projectes estratègics de la UAB i president de la Sociedad Española de Biotecnología.