



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 365**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/36** (2006.01)  
**A61L 27/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01103327 .1**  
86 Fecha de presentación : **13.02.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1230939**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.08.2002**

54 Título: **Matriz de tejido bioartificial vascularizada primariamente y tejido bioartificial vascularizado primariamente.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **corLife GbR**  
**Feodor-Lynen-Strasse 21**  
**30625 Hannover, DE**

72 Inventor/es: **Haverich, Axel y**  
**Mertsching, Heike**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Matriz de tejido bioartificial vascularizada primariamente y tejido bioartificial vascularizado primariamente.

La invención se refiere a una matriz de tejido bioartificial vascularizada primariamente, a un tejido bioartificial vascularizado primariamente, a procedimientos para su fabricación y a su uso.

Existe mundialmente una gran necesidad de implantes e injertos. El número de aloinjertos disponibles, es decir de órganos de donantes humanos, es sin embargo limitado. Además, en el aloinjerto se presentan reacciones de rechazo del implante que solo pueden reducirse mediante una inmunosupresión o una desnaturalización del tejido por criopreservación. Esto conduce sin embargo frecuentemente a efectos secundarios de la inmunosupresión o a una pérdida por rechazo del tejido u órgano substituido. Por consiguiente, el alotransplante conduce ciertamente a una prolongación de la vida o a una mejora de la calidad de vida, pero con un aloinjerto convencional no puede reemplazarse sin riesgo el tejido nativo o devolver al paciente la plena calidad de vida.

Por consiguiente, en los últimos años se ha investigado intensivamente en búsqueda de fuentes alternativas para injertos e implantes.

Para aumentar la cantidad de injertos disponibles se ha investigado en el campo de los xenoinjertos utilizando material animal, en especial de cerdo. Sin embargo, en los xenoinjertos aparecen nuevos riesgos como la transmisión de enfermedades animales al hombre.

Otra posibilidad de superar los problemas anteriormente mencionados es la fabricación de tejidos bioartificiales, también llamada ingeniería hística. En la fabricación de tejidos bioartificiales se utilizan actualmente sustancias de matriz biológicas basadas en colágeno, o plásticos biodegradables como matrices. Estas se colonizan después con células humanas primarias que se obtienen de biopsias humanas y subsiguiente expansión de estas células *in vitro*.

Las matrices basadas en plásticos biodegradables tienen sin embargo el inconveniente de que, en las condiciones de cultivo utilizadas, la transformación del esqueleto del plástico en estructuras de proteína de matriz de tejido conjuntivo funcionales o su síntesis de nuevo no es posible en la medida suficiente. Por consiguiente, la composición bioquímica y la estructura geométrica de las matrices de plásticos biodegradables, que son importantes factores de diferenciación para el crecimiento celular, no son satisfactorias.

Por este motivo en los últimos años se han concentrado muchos trabajos de investigación en el uso de matrices biológicas.

Pueden obtenerse matrices biológicas tomando un tejido adecuado y retirando después las células que se encuentran en él por procedimientos de acelularización convencionales. Entre otros, en muchos campos de aplicación de la ingeniería hística se utiliza la submucosa de intestino delgado (*small intestinal submucosa*) (SIS) de cerdo, como en la substitución de vasos sanguíneos, por ejemplo de la aorta o de la vena cava, así como de ligamentos, vejiga o piel.

Sin embargo, las matrices biológicas, una vez acelularizadas, son inestables y las células utilizadas para la colonización pueden no ser abastecidas suficientemente ya durante la colonización de nutrientes,

minerales y/o oxígeno.

Los tejidos bioartificiales fabricados con matrices biológicas convencionales tienen el inconveniente de que estos, en especial después del trasplante, no pueden abastecerse suficientemente, por ejemplo, de nutrientes. Por consiguiente, mueren células del injerto, el cociente célula-matriz se reduce morfológicamente y la consecuencia son la muerte celular y la metaplasia degenerativa.

El documento US 5,855,610 da a conocer una construcción de tejido a partir de ácido poliglicólico que se coloniza con células antes del implante y se coloca alrededor de un vaso sanguíneo.

El documento WO 99/52356 da a conocer una construcción de tejido a partir de un material poroso biocompatible con células aplicadas.

Es por consiguiente objetivo de la invención proporcionar una matriz de tejido bioartificial y un tejido bioartificial que no presenten los inconvenientes de las matrices y tejidos convencionales indicados anteriormente.

Este objetivo se alcanza mediante una matriz de tejido bioartificial conforme a la reivindicación 1 o un tejido bioartificial conforme a la reivindicación 13 y mediante un procedimiento para la fabricación de los mismos.

En especial, se proporciona una matriz de tejido bioartificial vascularizada primariamente que presenta al menos una rama vascular funcional. Además, se proporciona un tejido bioartificial vascularizado primariamente que presenta al menos una rama vascular funcional.

Como tejido para la fabricación de la matriz de tejido conforme a la invención se consideran preferiblemente partes del tracto gastrointestinal, en especial del estómago, yeyuno, íleon o colon. Pero también pueden utilizarse preparaciones de piel/músculo provistas de suministro vascular. Preferiblemente el tejido tomado es autólogo, es decir procedente del mismo paciente (donante) al que más tarde se le insertará el implante o injerto fabricado a partir de este. Como alternativa pueden utilizarse cadáveres humanos y órganos de donantes animales (matriz de partida alo/xenógena).

El tejido preferiblemente está provisto de al menos una rama vascular completa. Por rama vascular se entiende en el sentido de la invención cualquier vaso sanguíneo, como un vaso de pequeña o gran luz o un árbol o rama vascular, que esté unido con el tejido. Pero también debe entenderse por ello que el tejido vascularizado primariamente se utilice como matriz.

Una rama vascular semejante consta preferiblemente de una arteria aferente y una vena eferente. El tejido puede estar unido también con hasta 6, preferiblemente 2 a 5 ramas vasculares. Con especial preferencia la rama vascular esta provista de una correspondiente red de vasos de pequeña luz. El número preferido de ramas vasculares a utilizar depende también de la longitud y tamaño del implante.

La rama vascular o las ramas vasculares se preparan y obtienen por separado en la toma del tejido, es decir en el aislamiento del tejido se toma al menos una rama vascular funcional que ya esté unida con el tejido junto con el tejido. La al menos un rama vascular puede estar configurada de modo que a ella esté unida una red capilar intramural, es decir, que se extienda por todas las capas de pared de la matriz. La rama vascular puede ser un vaso de luz pequeña que

esté unido con una red capilar intacta, pero preferiblemente debería ser lo suficientemente grande para que se le pudiera conectar (anastomosizar) al receptor (p.ej. quirúrgicamente) a su sistema vascular.

Cuando el tejido es un trozo de intestino, la rama vascular comprende con especial preferencia una rama vascular arterial mayor y una rama vascular venosa grande que se ramifique en ramitas vasculares menores. El grado de ramificación depende de la longitud del trozo de intestino aislado.

La acelularización del tejido puede llevarse a cabo con procedimientos convencionales. En el caso de material original alógeno o xenógeno se acelulariza la matriz y la rama vascular. Cuando se usa una matriz intestinal autóloga puede seguirse una descelularización con subsiguiente recolonización autóloga mediante co-cultivo. Por consiguiente puede mantenerse la colonización de la red capilar y de la rama vascular y no debe producirse de nuevo.

Después de la acelularización parcial (autóloga) o total (alógena y xenógena) se obtiene una matriz de tejido conforme a la invención. Esta comprende además de la propia matriz extracelular del tejido la matriz de la al menos una rama vascular. La matriz conforme a la invención posibilita además, debido a la rama vascular, en la colonización con células, también con números de células mayores o espesores de capa más gruesos, abastecer a estas con nutrientes, minerales y/o oxígeno.

La matriz de tejido conforme a la invención puede luego colonizarse con células con procedimientos de colonización convencionales.

Las células utilizadas para la colonización pueden seleccionarse del grupo compuesto por células autólogas, alógenas y xenógenas. Preferiblemente las células son autólogas respecto al receptor final. Las células que pueden utilizarse pueden seleccionarse del grupo compuesto por células de músculo liso, fibroblastos, células endoteliales, cardiomiocitos, condrocitos, células ureteliales, células epiteliales y otras células.

Con qué tipo de célula se colonice depende del tipo deseado para el correspondiente campo de aplicación, como corazón, vejiga urinaria o tráquea. Preferiblemente se coloniza con distintas células que correspondan a las células que en estructura morfológica y en su función correspondan al tejido natural.

Cuando se usa una matriz de tejido alógena o xenógena la al menos una rama vascular se coloniza preferiblemente con células endoteliales. En el caso de que la matriz de tejido utilizada para la colonización sea autóloga o no acelular puede renunciarse a una colonización de la rama vascular.

Las células utilizadas para la colonización proceden preferiblemente de material obtenido bióticamente, en especial del propio paciente (donante) al que más tarde se le insertará el injerto o implante. Las células se expanden luego *in vitro* con procedimientos convencionales.

Durante la colonización las nuevas células asentadas se abastecen ya con nutrientes a través de la al menos una rama vascular. De este modo se facilita y acelera su adherencia y encarnamiento en la matriz. La al menos una rama vascular se coloniza luminal-

mente preferiblemente con células endoteliales autólogas (propias del receptor) vasculares.

Mediante la colonización de la matriz de tejido con células se obtiene un tejido bioartificial vascularizado primariamente conforme a la invención. Este tiene la ventaja de que al contrario que los tejidos bioartificiales convencionales está vascularizado primariamente. Al mismo tiempo que el trasplante puede conectarse por consiguiente a la circulación sanguínea del receptor del trasplante. Las células en todas las capas de pared del implante, por tanto también en las áreas más profundas, pueden por consiguiente abastecerse de nutrientes y así no mueren. Con ello, al contrario que en todos los implantes bioartificiales disponibles hasta ahora, se evita una degeneración prematura y adicionalmente se asegura la función a largo plazo del injerto o implante.

Si la al menos una rama vascular se aísla ya en la toma del tejido como tronco vascular intacto conjuntamente con red capilar intramural anexa y durante los pasos de procedimiento posteriores se mantiene funcional, el tejido bioartificial vascularizado primariamente conforme a la invención tiene la ventaja de poseer ya durante la preparación la composición bioquímica celular y la estructura morfológica geométrica existente *in vivo*. Con ello se facilita el encarnamiento del injerto o implante así como una asunción de funciones en el receptor correspondiente a las condiciones y requisitos naturales.

Otra ventaja del tejido bioartificial vascularizado primariamente conforme a la invención radica en que el peligro de rechazo se minimiza por el uso de material biológico autólogo tras el trasplante.

El tejido conforme a la invención puede utilizarse para el tratamiento de cualquier enfermedad que pueda tratarse por trasplante de tejidos u órganos autólogos, alógenos o generados bioartificialmente.

Son campos de aplicación especialmente preferidos sistemas de soporte o completos cardíacos ventriculares izquierdos o derechos bioartificiales, plásticos para parches vascularizados para la terapia de las consecuencias cicatriciales del infarto de miocardio, divertículos aneurismáticos o malformaciones congénitas con malposición de una parte del corazón, como ventrículo derecho hipoplástico, sustitución de vasos sanguíneos, por ejemplo para sustitución de aorta en operaciones de bypass, sustitución vascularizada en la región del tracto gastrointestinal completo en enfermedades hereditarias, inflamatorias, tumorales, vasculares, degenerativas o debidas a lesiones de la faringe, el esófago, el estómago así como del intestino delgado y grueso, sustitución de tejido conjuntivo vascularizado, siendo también adecuado para solicitaciones de dinámica elevada, como hernia inguinal, sustitución pulmonar, traqueal y bronquial en malposiciones o enfermedades pulmonares y traqueales, sustitución de piel pediculada para el tratamiento de defectos de la piel, como en quemaduras extensas, sustitución vascularizada de tejidos y órganos en el campo urogenital, como riñón, uréter, vejiga o uretra, p.ej. en malposiciones o lesiones del síndrome de Ormond, y como sustitución vascularizada de tejidos óseos en malposición, tras pérdida por traumatismo, tumor o inflamaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de una matriz de tejido bioartificial vascularizada primariamente autóloga, alógena o xenógena, que comprende los pasos de

proporcionar un tejido tomado autólogo, alógeno o xenógeno con al menos una rama vascular funcional, y

acelularizar al menos parcialmente el tejido proporcionado manteniendo la funcionalidad de la al menos una rama vascular.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el tejido tomado es autólogo y la al menos una rama vascular no se acelulariza.

3. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que el tejido tomado es alógeno o xenógeno y la al menos una rama vascular se acelulariza totalmente.

4. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la matriz de tejido comprende al menos dos matrices de ramas vasculares.

5. Procedimiento conforme a la reivindicación 4, en el que las al menos dos matrices de ramas vasculares son al menos una matriz de una rama vascular arterial y al menos una matriz de una rama vascular venosa.

6. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la matriz de la al menos una rama vascular está unida con una red capilar

intramural que está presente en la matriz.

7. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la matriz de la al menos una rama vascular es un árbol vascular.

8. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la matriz de la al menos una rama vascular es una rama vascular de pequeña luz.

9. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la matriz de tejido procede del tracto gastrointestinal.

10. Procedimiento para la fabricación de un tejido bioartificial vascularizado que comprende los pasos de

fabricar una matriz de tejido conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, y

colonizar la matriz de tejido con células autólogas, alógenas y/o xenógenas.

11. Procedimiento conforme a la reivindicación 10, en el que la matriz de tejido se coloniza con células autólogas.

12. Procedimiento conforme a la reivindicación 10 u 11, en el que durante la colonización las células utilizadas para la colonización se abastecen con nutrientes a través de la rama vascular.

13. Matriz de tejido bioartificial vascularizada primariamente/tejido bioartificial vascularizado primariamente que pueda obtenerse por un procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12.