Ekaia, 2025, 47, 11-28
https://doi.org/10.1387/ekaia.26797

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

Medikuntza birsortzailerako hidrogelak

(Hydrogels for regenerative medicine approaches)

Cristina Romo-Valera[1,2], Maddalen Rodriguez-Astigarraga[2], Jon Arluzea[1,2], Noelia Andollo[1,2]*

[1] IIS Biobizkaia Osasun Ikerketarako Institutua, Gurutzeta enparantza z/g, 48903, Barakaldo.

[2] Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Sarriena z/g, 48940, Leioa.

LABURPENA: Hidrogelak gurutzatutako monomeroez osatutako sare polimerikoak dira, hidrofilizitate mailaren arabera %99ra arteko ura atxikitzeko ahalmena izan dezaketenak. Horrek aplikazio translazional askotarako konponbide oso egoki bihurtzen ditu. Hidrogelak helburu biomediko anitzetarako erabil daitezke, hala nola farmakoak edo zelulak garraiatzeko, ehunen birsorkuntzarako, 3D hazkuntza-ereduen bidez zelulen ugalketa sustatuko duten ehunen mikroinguruneak sortzeko, odol-jarioen prebentziorako, erradioterapian ehunak babesteko edo inplanteen biobateragarritasuna hobetzeko. Aipatutako gaitasunen ondorioz, hidrogelak baliagarriak dira larritasun-maila ezberdineko gaixotasun eta afekzio medikoetarako, bai eta hain ohikoak ez diren eremuetarako ere, hala nola ingurumen-ingeniaritzarako. Artikulu honetan hidrogel-soluzioen sintesian erabil daitezkeen ezaugarri fisiko-kimiko nagusiak eta erretikulazio-teknikak deskribatzen dira. Propietate horiek ulertzea eta kontrolatzeko gaitasuna funtsezkoak izango dira aplikazio biomediko espezifikoa zehazteko.

HITZ GAKOAK: Medikuntza birsortzailea, Hidrogelak, Gurutzaketa.

ABSTRACT: *Hydrogels are polymeric networks formed by crosslinked monomers that depending on their hydrophilicity are capable of retaining up to 99%of water. This retention capacity makes them adequate solutions for a diverse range of translational applications. Hydrogels can be used for different medical purposes: drug or cell delivery, tissue regeneration, improved reproduction of tissue microenvironments through 3D culture models, adhesion to moist tissues, haemorrhage prevention, tissue protection during radiotherapy or improved biocompatibility of implants, among others. The aforementioned capabilities render hydrogels useful for diseases and medical conditions of varying severity, as well as for less common areas such as environmental engineering. This article describes the main physicochemical characteristics and crosslinking techniques that can be used in the synthesis of hydrogel solutions. An understanding of these properties and their controllability will be critical in determining their specific biomedical applications.*

KEYWORDS: Regenerative medicine, Hydrogels, Crosslinking.

**** Harremanetan jartzeko/Corresponding author:*** Cristina Romo Valera, Zelulen Biologia eta Histologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Sarriena z/g, 48940, Leioa, Espainia. https://orcid.org/0000-0002-0907-2161, cristina.romo@ehu.eus / CRISTINA.ROMOVALERA@bio-bizkaia.eus

Nola aipatu/How to cite: Romo-Valera, Cristina; Rodriguez-Astigarraga, Maddalen; Arluzea, Jon; Andollo, Noelia (2025). «Medikuntza birsortzailerako hidrogelak», *Ekaia*, DOI: https://doi.org/10.1387/ekaia.26797

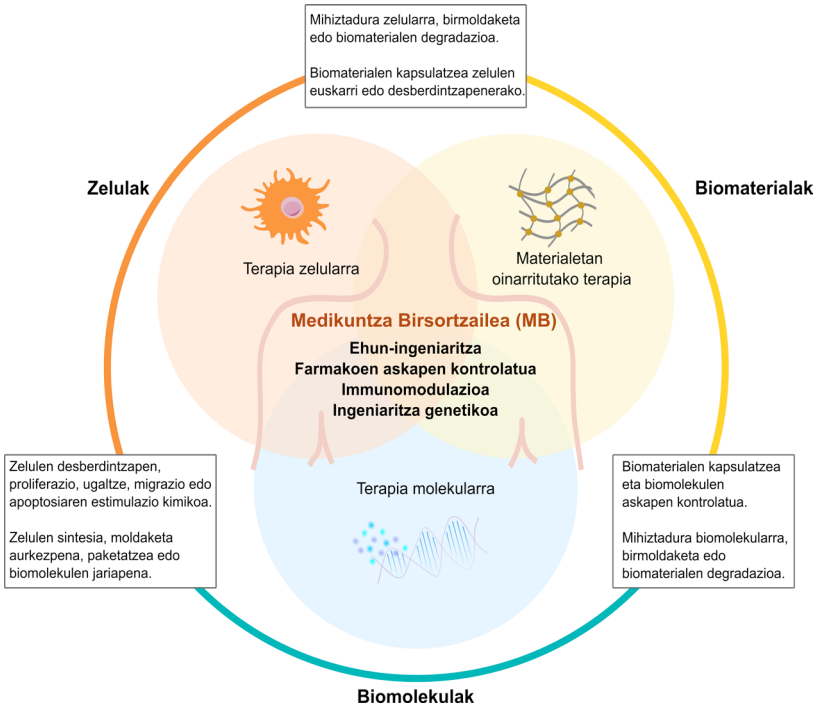
Jasoa: uztailak 17, 2024; Onartua: urtarrilak 13, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertzialaPartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Medikuntza birsortzailea (MB) ikerkuntzako eta aplikazio klinikoko jakintza-adar anitzeko arloa da. Honen helburua sortzetiko akatsengatik, gaixotasunengatik, traumatismoengatik, edo zahartzeagatik galdutako funtzioak berrezartzeko zelulak, ehunak edo organoak konpontzea, ordezkatzea edo birsortzea da. MB-k organismoaren konponketa-mekanismo naturalak aktibatu nahi ditu, konponezinak ziruditen ehunak eta organoak sendatzeko. Hala, organismoaren berezko mekanismoak ordezkatuz edo estimulatuz gorputzaren gune kaltetuak birsortzen dituzten soluzioak batzen dira MB-ren barruan. Hainbat ikuspegi teknologiko konbergente biltzen ditu, hala nola molekula disolbagarrien erabilera, terapia genikoa, zelula amekin egindako terapia, ehun-ingeniaritza eta zelula eta ehun moten birprogramazioa, besteak beste [1] (1. irudia).



1. irudia: Medikuntza birsortzailean erabilitako estrategien, osagaien eta interakzioen ikuspegi orokorra. Medikuntza birsortzaileko terapietan zelulak, biomaterialak eta biomolekulak sartzen dira jokoan, hala nola zelula birsortzaileak injektatzea edo ehun endogenoen konponketa sustatzeko biomaterial azelularren euskarriak sortzea. Arlo honetan garatutako soluzioak konplexuak badira ere, estrategia horiek ehunak birsortzeko eta konpontzeko erantzun eraginkorrenak bideratzeko aukera ematen dute. [2]-tik moldatutako irudia.

Beraz, ehun-ingeniaritza (EI) MB-ren aterkipean kokatzen den jakintza-alor anitzeko zientziari deritzo, funtsean ehunak eta organoak laborategian ekoiztu eta ondoren transplantatzea helburu duena [3]. Zientzia honek 3 alderdi ditu ardatz: kaltetutako zelulak ordezkatzeko erabiliko diren zelula egokien hautaketa, ehunen birsorkuntza erraztuko duten biomaterialen hautaketa eta ehun funtzionalak birsortzeko beharrezkoak diren seinale fisiko, kimiko eta biologikoen zehaztapena [4]. Gorputzean duten aplikazioaren eta kokapenaren arabera, biomaterialek hainbat forma har ditzakete, hala nola, mintzak, belakiak, hodiak, egitura esferikoak edo hidrogelak aurki daitezke.

2. **HIDROGELAK**

Hidrogelak gurutzatutako monomeroez osatutako sare polimerikoak dira, hidrofilizitate mailaren arabera, %99ra arteko ura atxikitzeko ahalmena izan dezaketenak. Gaitasun horrek, giza gorputza bezalako sistema biologikoen aplikazioetarako hautagai egoki bihurtzen ditu, giza gorputza gehienbat urez osatutako sistema baita [5]. 1960an ezagutzera eman zirenetik [6], hidrogelen moldakortasunari eta zelulentzako ingurune egokia izateari esker, hidrogelen teknologiaren alorrak garrantzi handiagoa lortu du. Hidrogelak hainbat helburu medikotarako erabil daitezke: farmakoak edo zelulak garraiatzeko, ehunen birsorkuntzarako, 3D hazkuntza-ereduen bidez zelulen ugalketa sustatuko duten ehunen mikroinguruneak sortzeko, odol-jarioen prebentziorako, erradioterapian ehunak babesteko edo inplanteen biobateragarritasuna hobetzeko, besteak beste. Gainera, diseinuaren eta funtzionaltasunaren ezaugarriak etengabe hobetzen diren heinean, gero eta aplikazio konplexuagoetan erabiltzen hasi dira, hala nola zaurien orbaintzea hobetzeari, zelula amen desberdintzapenari edo immunitate-sistemaren birprogramazioari lotutako aplikazioetan [7].

2.1. **Hidrogelen propietate fisiko-kimiko nagusiak**

Jarraian, hidrogelen ezaugarrietan eta egokitasun biologikoan eragin nabarmena duten funtsezko propietate fisiko-kimikoak deskribatuko dira (2. irudia).

2.1.1. *Sarearen tamaina*

Sarearen tamaina funtsezkoa da hidrogeletan integratutako biomolekulak edo zelulak askatzeko zinetika zehazteko, eta haren kontrola funtsezkoa da konposatu horien hedapena zehazteko. Gainera, sareko poroek elikagaiak, metabolitoak edo beste substantzia batzuk zeluletara garraiatzeko bide gisa balio dute [8]. Normalean, makromero kontzentrazioa edo saretze-dentsitatea handiago den heinean, poroen tamainak behera egiten du.

2.1.2. *Puzteko jokaera*

Puztea likidoak xurgatzeko prozesuari dagokio, eta horrek materialaren bolumena eta masa handitzea dakar. Prozesu hori hidrogelaren sare polimeriko elastiko eta hidrofiloaren ondorioz gertatzen da. Sare horrek bolumena handitzeko nahikoa ur xurgatzen du, eta, aldi berean, tentsio elastikoa sortzen du kate polimerikoetan, materiala erabat disolbatzea eragozten dutenak. Puztea hidrogel gehienen ezaugarri nagusietako bat da eta hainbat faktorek eragiten diote, hala nola sarearen egiturak, polimeroen izaera kimikoak (hidrofiloagoak edo hidrofoboagoak izatea), inguruneak eta sintesi-egoerak [9]. Propietate honek lotura zuzena du farmakoak askatzeko eta garraiatzeko ezaugarriekin.

2.1.3. *Biskoelastikotasuna*

Biskoelastikotasuna portaera elastikoa eta likatsua erakusteko ezaugarriari dagokio. Biomaterial naturalek edo ehunetatik eratorritako biomaterialek ere propietate biskoelastikoak dituzte. Propietate hau zelulen eta hidrogelaren arteko interakzioak erregulatzeko oso garrantzitsua da, desberdintasunak eragin baititzake zelulen ugalketan edo desberdintzapenean. Polimero aitzindariaren kontzentrazioak, pisu molekularrak, konposizioak, dentsitateak edo erretikulazio-metodoak hidrogelaren biskoelastikotasunean eragiten dute [8].

Hidrogelen biskoelastikotasuna erreometroan egindako analisi mekaniko dinamikoen bidez neurtu ohi da. Analisi horietan, hidrogel baten oszilazio-erantzuna oszilazio finkoen anplitudearen eta maiztasunaren aldakuntzarekiko neurtzen da. Anplitude txikiko oszilazio-ebakidura hidrogel baten erantzun biskoelastikoa zehazteko maiz erabiltzen den metodoa da. Biltegiratze- (G') eta galera-moduluek (G") hidrogelaren erantzun elastikoa eta likatsua adierazten dituzte hurrenez hurren, eta oszilazio-sarrerari erantzunez kalkulatzen den oszilazio-erantzuna deskribatzen dute. Materiala solido gisa sailkatzen da galera-moduluak biltegiratze-modulua gainditzen badu, baina likido gisa biltegiratze-modulua galera-modulua baino handiagoa bada. Modulu horiek eremu biskoelastiko linealean (EBL) egindako saiakuntzen bidez zehazten dira. Eremu horretan hidrogelak ezarritako deformazioaren edo tentsioaren magnitudeari emandako erantzun lineala erakusten du. Biltegiratze- eta galera-moduluak deformazioaren, denboraren eta maiztasunaren arabera ebaluatzen dira. Bestalde, denboraren menpeko materialaren propietate biskokelastikoak zehazteko maiztasun-ekorketak erabiltzen dira [5].

2.1.4. *Biodegradagarritasuna*

Biodegradagarritasuna hidrogela organismoarentzat kaltegarriak ez diren produktuetan deskonposatzeko prozesuari deritzo. Hainbat faktoreren

menpe dago, hala nola konposizioa, fabrikazio metodoa, pisu molekularra, hidrofilizitatea, pH-a edo tenperatura. Hidrogelak organismotik ezaba daitezke xurgapenaren eta higaduraren bidez. Degradazioa hidrolisiaren edo osagaien disolbatzearen ondorioz gerta daiteke [9]. Biodegradazioa *in vivo* hidrogela ingurune biologikoan entzimen edo gorputz-fluidoen eraginpean jartzen denean gertatzen da. *In vitro*, aldiz, hidrogela egongo litzatekeen ingurunea simulatuz neurtzen da, adibidez, ehun jakin batean dauden entzimak dituen soluzio batean sar daiteke.

2.1.5. *Biobateragarritasuna*

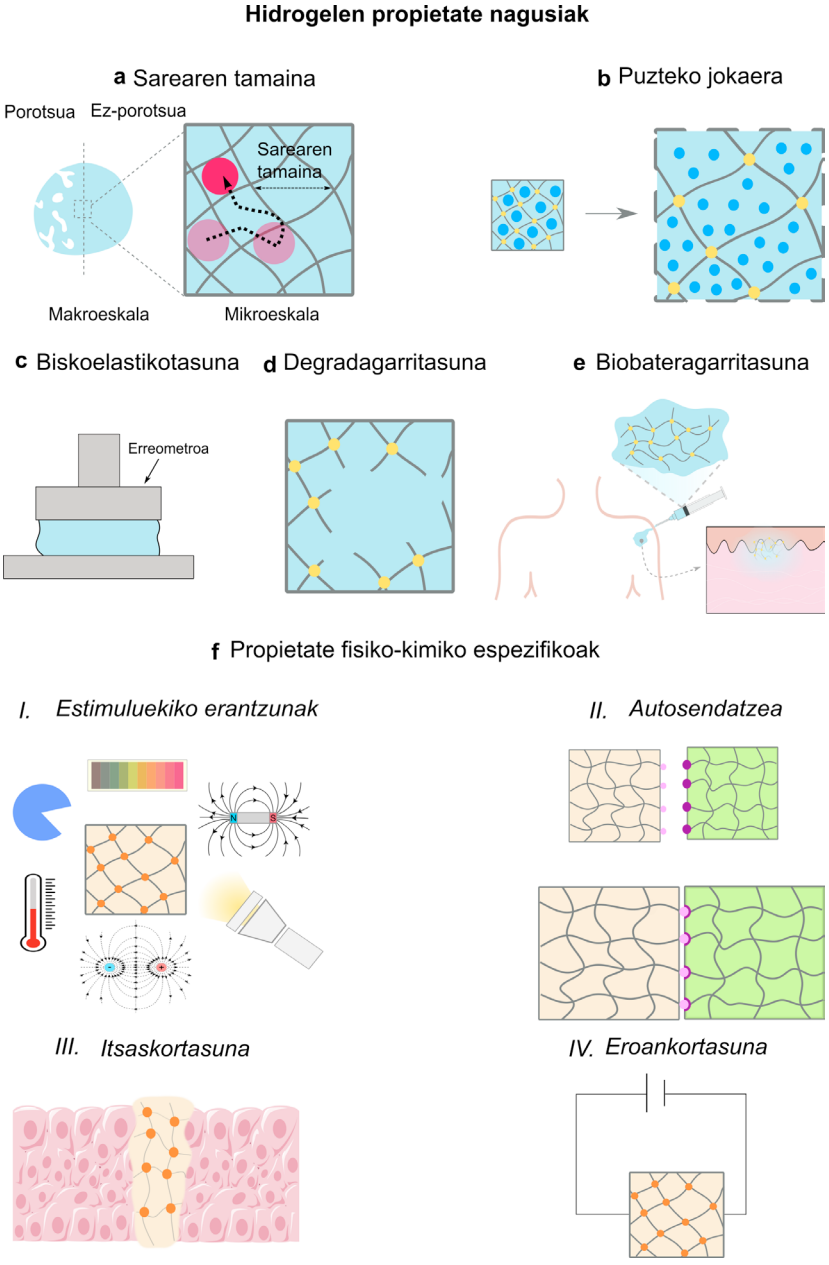
Biobateragarritasuna material batek toxikotasunik, kalte potentzialik edo erreaktibitate fisiologiko edo immunologikorik eragin gabe, ehunetan funtzionatzeko eta erantzuteko duen gaitasunari deritzo. Biobateragarritasunak biosegurtasun eta biofuntzionaltasun kontzeptuak biltzen ditu. Biosegurtasunak eskatzen du produktuak berak edo produktutik degradatutako elementuak ondorio kaltegarri lokal edo sistemikoak ez eragitea, kartzinogenoak ez izatea edo zelulen ugalketa eta garapenean ondorio kaltegarriak ez sortzea. Biofuntzionaltasunak, materialak aplikazio jakin baterako duen egokitasuna definitzen du [9].

2.1.6. *Aplikazioaren espezifikotasunari lotutako propietateak*

Estimuluei emandako erantzunen araberako propietateak

Estimuluekiko sentikorrak diren hidrogelek egituran eta ezaugarri mekanikoetan aldaketak jasaten dituzte ingurumen-estimuluen aurrean. Estimulu endogenoak organismoak sortutako aldaketei dagozkie, hala nola pH-aren aldaketak, ioi metalikoen kontzentrazioak, jarduera entzimatikoa edo erredox ingurunea. Ehun patologikoetan, seinale anormalek, hala nola tumore-ehunetan pH-a aldatzeak, hidrogela aldatzea eragin dezakete, eta horrek, aldi berean, farmakoen askapena edo zelulak bahitzea eragin dezake [10].

Aitzitik, argia, tenperatura, eremu magnetikoa, eremu elektrikoa eta kanpoko beste faktore batzuk estimulu exogenoak dira. Estimulu horiei erantzuten dieten hidrogelak urrutiko funtzionaltasunerako edo funtzionaltasun ez-inbaditzailerako diseinatuta daude. Argiarekiko sentikorrak diren RGD domeinuak dituzten hidrogelek, adibidez, fibroblastoen migrazioa eta angiogenesia argiaren bidez gida ditzakete [11]. RGD domeinuak (Arg (arginina)-Gly(glizina)-Asp (azido aspartikoa)) proteinetan agertzen diren aminoazido sekuentziak dira, zelula-azaleko errezeptoreekin (batez ere integrinekin) elkarreraginez zelulen atxikipena, migrazioa eta ehunen eraketa errazten dutenak. Oso garrantzitsuak dira odol-koagulazioan, zaurien sendaketan eta terapia biologikoetan zelula espezifikoak bideratzean.



2. irudia: Hidrogelen diseinuan kontuan izan beharreko propietate nagusiak. **a**) Sarearen tamaina, **b**) puzteko jokaera, **c**) biskoelastikotasuna, **d**) biodegradagarritasuna, **e**) biobateragarritasuna eta **f**) aplikazioaren espezifikotasunari lotutako propietateak.

Autosendatzea edo egitura birmoldatzeko ahalmena

Autosendatze kontzeptua prozesu naturaletan oinarritzen da, eta hidrogelak bere egitura konpontzeko eta bere propietateak kanpoko esku-hartzerik gabe berrezartzeko duen gaitasunari deritzo. Adibidez, hidrogel autobirsortzaileek kaltea jasan ondoren beren propietate mekanikoak berrezar ditzakete kanpoko estimuluen (argia, beroa, pH) edo barneko talde funtzionalen lotura kobalenteen eta ez-kobalenteen elkarrekintzen bidez. Hidrogel autobirsortzaileak sintetizatzeko hainbat mekanismo erabili dira, lotura dinamiko kobalenteak eta ez-kobalenteak txertatuz, edo interakzio iraunkor/dinamiko kobalente/ez-kobalenteen konbinazio bat gehituz, orbaintze azkarreko, egonkorreko eta erantzun anitzeko portaerak dituzten hidrogelak sortzeko [12].

Itsaskortasuna

Hidrogelak itsastea edo atxikitzea bi hidrogelen edo hidrogel baten eta gainazal gogor edo bigun baten arteko loturari dagokio. Normalean, hidrogela eta ehunaren arteko lotura, lotura kimikoen edo interakzio fisikoen bitartez gauzatzen da [13].

Eroankortasuna

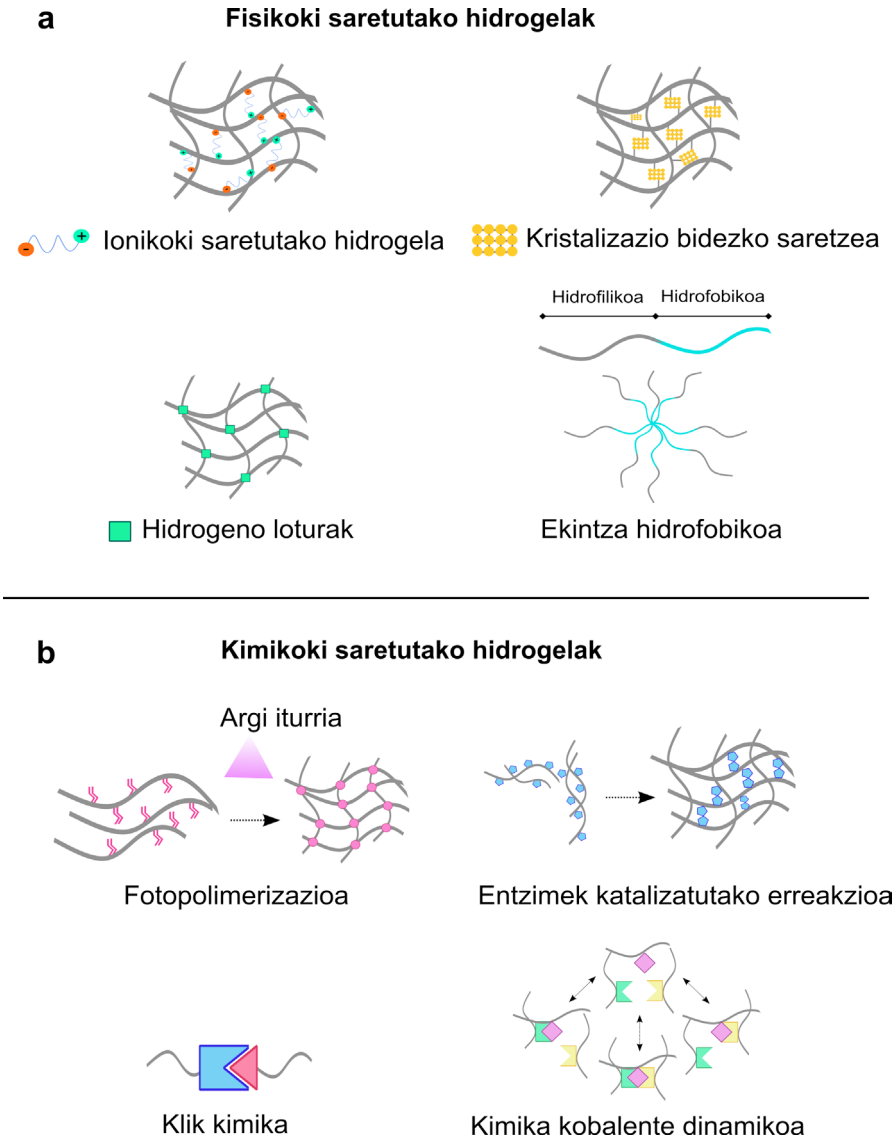
Zelula guztiek beren zelula-mintzetan kokatutako kanal ionikoen bitartez seinale bioelektrikoak sortzeko eta detektatzeko gaitasuna dute. Seinale horiek faktore erabakigarri gisa erabil daitezke zelulen ugalketa, migrazioa, orientazioa edo desberdintzapena erregulatzeko eta kontrolatzeko. Adibidez, larruazaleko zauri baten kasuan, larruazalaren potentzial transepiteliala aldatu egiten da, eta horrek zauriaren ertzetik barrualdera eremu elektriko endogenoa sortzea eragiten du, ugalketa eta migrazio zelularra suspertu eta berrepitelizazioa susta dezakeena [14].

Hidrogel eroaleek elektroien fluxu eraginkorra ahalbidetzen duten polimero hidrofiloen sare batez osatuta daude, hala nola, nanopartikula metalikoak, polimero eroaleak edo karbonoz egindako materialak. Hidrogel horiek hidrogelen berezko ezagarri onuragarriak material eroaleen ezaugarri fisiologiko eta elektrokimikoekin konbinatzen dituzte. Horrela, sistema biologikoetan sortutako seinale elektrikoak detekta ditzakete eta zelulen eta ehunen jarduerak erregulatzeko estimulazio elektrikoa eman dezakete [15].

2.2. Gurutzaketa edo erretikulazio metodoaren araberako hidrogelen sailkapena

Lotura gurutzatuak polimeroen kateak lotzen dituzten eta sare-egiturak sortzen dituzten lotura edo lotura-sekuentzia laburrak dira. Gurutzaketa

edo erretikulazio horri esker, polimero-kateak zurrunagoak, indartsuagoak eta erresistenteagoak dira, eta horrek egitura biologikoei euskarri mekanikoa ematen die. Kate polimerikoen arteko gurutzaketa talde funtzionalen bidez gertatzen da. Talde funtzional ohikoenak amina (-NH2), karboxilo (-COOH), tiol (-SH) edo karbonilo (-CHO) taldeak dira.



3. irudia: Hidrogelen sintesirako erretikulazio-estrategia fisiko eta kimikoen sailkapena.

Hidrogel naturalak zein sintetikoak fisikoki edo kimikoki erretikulatutako polimeroz osatuta daude (3. irudia) eta lotura horiek sare-egitura egonkorrak sortzeko ardura dute. Gurutzaketa ez da berez propietate bat, baina gurutzatze-maila hidrogel baten ezaugarri guztiekin lotu daiteke. Gurutzaketa-mailak eragina du polimeroaren propietate fisikoetan, hala nola biskositatean, fusio-puntuan, erresistentzian edo tinkotasunean [16]. Beraz, saretze-mailaren kontrolak hidrogelaren propietateak doitzeko eta hainbat aplikaziotara optimizatzeko aukera ematen du [17].

Loturen arabera, fisikoki erretikulatutako hidrogelak eta kimikoki erretikulatutakoak bereiz daitezke [18]. Erretikulazio-teknika kimikoek propietate mekanikoak eta egonkortasuna hobetzen dituzte. Bestalde, metodo fisikoek berezko biobateragarritasuna dute, ez baitute erretikulazio agenterik behar.

2.2.1. *Fisikoki gurutzatutako hidrogelak*

Interakzio fisikoen bitartez gurutzututako hidrogelek ez dute erretikulazio-eragilerik. Hauek egonkor mantentzen dira, kristalinotasunari, hidrogeno-loturei, interakzio hidrofobikoei, interakzio elektrostatikoei edo kateen korapilatzeari lotutako lotura iragankorrei esker [19].

Interakzio fisikoak lotura kobalenteak baino ahulagoak dira. Beraz, hidrogel fisikoen ezaugarri mekanikoak kimikoki erretikulatutako hidrogelenak baino ahulagoak dira orokorrean [20]. Hala ere, interakzio horiek nahikoak izan daitezke hidrogelak ingurune urtsuetan disolbatzea saihesteko [16]. Hidrogel fisikoen gelifikazioa polimeroen berezko propietateekin lotuta dago, eta horrek hidrogelaren propietateetan egin daitezkeen aldaketak mugatzen ditu. Hala ere, gelifikazioa kate polimerikoak aldatu gabe gertatzen denez, erraza da gauzatzea eta prozesua alderantzizkatzea beharrezkoa denean [21].

Erretikulazio-eragilerik gabeko hidrogelak sortzeko, interakzio ionikoak, interakzio hidrofobikoak edo hidrogeno-loturak, besteak beste, aztertu eta ulertzeak interes handiagoa izan du berriki.

Ionikoki gurutzatutako hidrogelak

Ionikoki gurutzatutako hidrogelen loturak, kate polimerikoen talde funtzionaletan dauden kontrako karga-ioien arteko lotura elektrostatikotik abiatuta eratzen dituzte, hala nola karboxilo edo amino taldeak [22, 23]. Ioi metaliko mono-, di- edo tribalenteak, hala nola Ag+ , Ca2 + edo Fe3+ , ioi-loturak osatzeko erabiltzen diren ioi metalikoetako batzuk dira. Sare horiek autosendatze-portaera dute, hau da, tentsio altuen pean hausten dira, baina tentsioa kentzean propietateak berrezartzen dituzte. Hala ere, lortutako erresistentzia mekanikoa mugatua da [24, 25].

Adibidez, katioiekin erretikulatutako alginato edo kitosanoan oinarritutako hidrogelak ehun-ingeniaritzarako, farmakoak askatzeko edo zauriak orbaintzeko hainbat aplikaziotan aztertu dituzte [26, 27, 28].

Kristalizazio bidezko gurutzaketa

Kristalizazio bidezko gurutzaketa izozte- eta desizozte-ziklo errepikakorren bitartez gertatzen da. Prozesu honetan, proteinen birnaturalizazioak, hidrogela osatzeko erretikulazio-gune gisa jardungo duten kristalitoak sortzen ditu. Erretikulazio-teknika honen erabilera gelatina, kitosano, zelulosa edo hidrogel sintetikoetarako deskribatu da [29, 30, 31]. Esate baterako, izozte-desizozte zikloez osatutako eta minoziklinaz kargatutako PVA eta kitosanoz osatutako hidrogel baten apositu gisa jarduteko eraginkortasuna frogatu zuten, arratoietan egindako *in vivo* probetan [32].

Hidrogeno-loturak

Oxigeno edo nitrogeno bati zuzenean lotutako hidrogeno atomo bat duen edozein molekulak hidrogeno loturak sor ditzake. Beraz, hidrogeno atomo baten eta talde funtzional baten arteko elkarketak (amida, urea, azido karboxilikoa edo talde hidroxilo bat, kasurako) gurutzaketa-puntu gisa jardun dezake hidrogelen eraketan [33, 34]. Hidrogeno-loturak zelulosa [35], alginatoa [36, 37] edo kitosanoa [31] bezalako polimero naturalen lotura fisiko nagusiak dira.

Polimero naturalen taldeen arteko interakzio hidrofoboak

Polimeroen interakzio hidrofoboak, talde terminal hidrofoboak dituzten polimero anfifilikoak erabiliz edo erreakzio kimiko baten bidez multzo hidrofobo kopuru txiki bat sartuz eratzen dira. Talde hidrofoboak euren artean gehitu eta hiru dimentsioko sare bat sortzen dute [38].

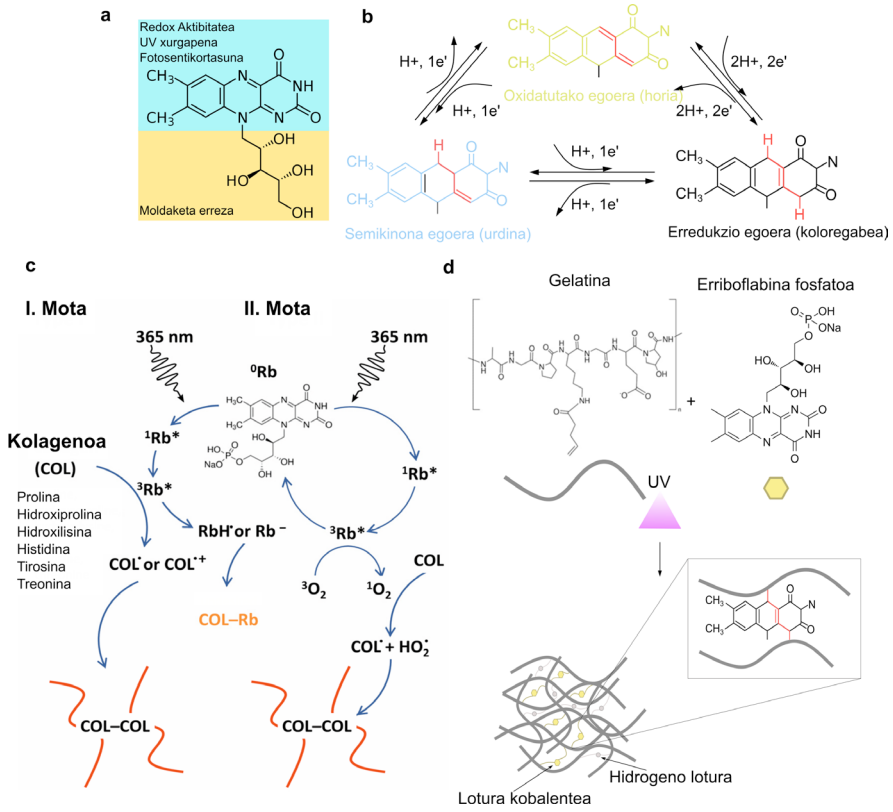
2.2.2. *Kimikoki gurutzatutako hidrogelak*

Kimikoki gurutzatutako hidrogelek edo hidrogel termoegonkorrek lotura kobalente iraunkorrak dituzte. Erradikal askeen polimerizazioz, erradiazioz, molekula txikien erretikulazioz edo entzimek eragindako erretikulazioz osa daitezke [39]. Oro har, hidrogel kimikoek hidrogel fisikoek baino egonkortasun handiagoa, propietate mekaniko hobeak eta degradazio-portaera doigarriagoa dute.

Fotopolimerizazioa

Fotopolimerizazioan, lotura bikoitzeko karbono erreaktiboek erradikal askeen bidezko polimerizazioa sustatzen dute argi-erradiazioaren eragin-

pean jartzean. Adibidez, uretan disolba dai- tezkeen eta hidroxilo, karboxilo eta amino multzoak dituzten polimeroek akriloilo kloruroarekin, glizilo metakrilatoarekin (GMA) eta N-(3 aminopropilo)-metakrilamidarekin erreakziona dezakete, binilo talde oso erreaktiboak sartuz [40]. Fotopolimerizatutako hidrogelen sintesiak uhin-luzera desberdinetan argi espezifikoa xurgatzen duten fotoabiarazleak behar ditu, hala nola Irgacure 2959, LAP, erriboflabina fosfatoa, Eosina Y, eta abar [41, 42, 43]. Fotoabiarazle horiek molekula-emaile baten hidrogenoa deskonposatzen edo ezabatzen dute argiaren eraginpean, talde erreaktiboekin erreakzionatuko duten erreakzio-abiarazle erradikalak eratuz (4. irudia).



4. irudia: Fotopolimerizazioa. **a**) Erriboflabinaren egitura; **b**) Erriboflabinaren oxidazio-egoerak (a eta b [48]-tik moldatuta); **c**) Kolagenoaren eta erriboflabinaren arteko gurutzaketa-prozesua ([49]-tik moldatuta); 1Rb*: erreaktiboa den erriboflabinaren singlete-egoera; 3Rb*: oso erreaktiboa den erriboflabinaren tripletegoera. **d**) UV izpiekin irradiatu ondoren, gelatinaren eta erriboflabina fosfatoaren arteko erretikulazio-prozesuaren erreakzio posiblea.

Erretikulazio-metodo hau asko erabiltzen da zitokinak kapsulatuta dituzten hidrogelak sortzeko [44, 45, 46]. Argiaren esposizioa kontrolatuz, propietate mekanikoak aldatzeko eta polimerizatutako gunea zehaztasunez hautatzeko aukera ematen du [47].

Entzimek katalizatutako erreakzioak

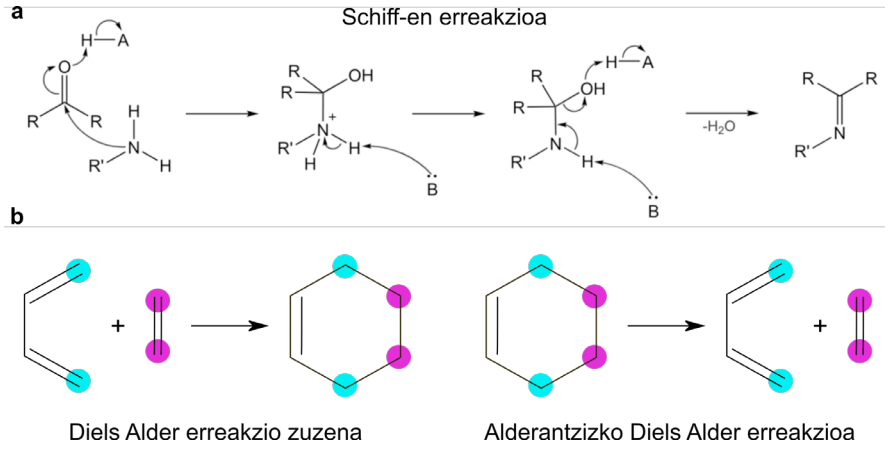
Entzimak organismo bizidunen zelulen barruan gertatzen diren erreakzio kimikoak azkartzen dituzten proteinak dira, eta funtsezko eginkizuna betetzen dute ia prozesu zelular guztietan. Katalizatzaile horiek erreakzio sorta zabal batean parte hartzen dute, hala nola oxidazioan eta erredukzioan, hidrolisian edo lotura kimikoen eraketan. Entzimen bidez emandako erantzunek berebiziko garrantzia dute zelulaz kanpoko matrizearen saretze-prozesuan. Adibidez, oxidasa-lisiak aldehidoak sor ditzake kolageno edo elastina-zuntzetan dauden lisina hondakinetatik abiatuta, eta horrek zuntzen antolaketa erraztuko du. Gainera, transglutaminasak proteinak gurutzatzen ditu, glutamato-hondakinen karboxamida taldearen eta lisilo-hondakinetako ε-amino taldearen arteko azil-transferentziaren erreakzioaren bidez. Horrela, entzimak biomaterialen erantzunak aldatzeko eta egitura kimikoak nonahi aldatzeko erabili dira.

Erretikulazio entzimatikoak lotura kobalenteak sortzen ditu denbora tarte laburrean eta entzima-kontzentrazioa kontrolatuz, polimerizazio-zinetika zuzenean aldatzeko aukera ematen du [39]. Transglutaminasa entzima eta kaltzio ioiak gehituz karboxamida eta amina taldeen arteko loturak sortzea [50], edo HRP peroxidasa eta hidrogeno peroxidoa (H_2O_2) erabiltzea, anilina [51], fenol [52] edo tiramina [53] taldeak katalizatzeko, entzimek katalizatutako gurutzaketen hainbat adibide dira.

Klik kimika

Klik kimika karbono-hetero loturen eraketan oinarritutako erreakzio sinpleen bidez produktuak sortzeko moduari dagokio. Haren izenak molekulen lotura sinplea presiozko itxitura mekanikoak bezalako lotura sinple batekin alderatu nahi du. Erreakzio horiek erreakzio azkarrak, errazak, fisiologikoki egonkorrak, moldagarriak, espektro zabalekoak, espezifikoak, aldakorrak eta errendimendu handikoak dira, eta erreakzio-produktu bakarra ematen dute [54].

Irizpide horiek betetzen dituzten klik erreakzio ezberdinen artean, Diels Alder, Schiff-en erreakzioa, oxima bidezko erreakzioa eta Michael motako erreakzioa dira klik kimikan bildutako gurutzaketa-metodo klasikoetako batzuk (5. irudia).



5. irudia: Klik erreakzio mota ezberdinak. **a**) Schiff-en erreakzioa. **b**) Diels Alder erreakzio zuzena eta alderantzizkoa.

Kimika kobalente dinamikoa

Lotura kobalente dinamikoek, zelularen eta hidrogelaren arteko birmoldatze beharraren arabera beren osotasunari eusteko edo denbora tarte baten ondoren hausteko gaitasuna dute [55]. Ester boronikoa, adibidez, hautagai bikaina da orbaintzeko gaitasuna duten hidrogelen sintesirako, loturak pH-aren eta tenperaturaren baldintza desberdinetan berrantola baititzake [56, 57].

3. ONDORIOAK

Aplikazio biomedikoetarako hidrogelen diseinuak hainbat zientzia-alor hartzen ditu bere baitan eta gurutzaketa-metodoa hautatzeak eta propietate fisiko-kimikoak kontuan hartzeak eginkizun erabakigarriak dituzte. Gurutzaketa-metodoak hidrogelaren egonkortasuna eta propietate mekanikoak zehazten ditu, tentsio biomekanikoei eusteko eta ingurune biologiko konplexuetan osotasuna mantentzeko duen gaitasunean zuzenean eraginez. Fisikoki gurutzatutako hidrogelek, interakzio itzulgarrien mende daudenek, hala nola hidrogeno-loturak edo kristalizazioak, gelifikazio ahul eta biobateragarria eskaintzen dute, malgutasuna eta ehun biologikoekiko interakzio ahula funtsezkoak diren aplikazioetarako aproposa, hazkuntza zelularren euskarrietan edo estimuluekiko sentikorrak diren farmakoak askatzeko sistemetan, kasurako. Bestalde, kimikoki gurutzatutako hidrogelek, lotura kobalente iraunkorrez osatuak, fotopolimerizazioa, entzimen bidezko katalizazioa edo klick kimika bezalako metodoen bidez, erresistentzia mekaniko eta egonkortasun handia-

goa ematen dute, eta ezin hobeak dira euskarri sendoa behar duten aplikazioetarako, hala nola ehunen ingeniaritzarako eta inplanteetarako.

Hidrogelaren propietate fisiko-kimikoak, hala nola puzteko gaitasuna, biodegradagarritasuna, biobateragarritasuna eta eroankortasun elektrikoa, aplikazio biomediko bakoitzaren eskakizun espezifikoen arabera diseinatu eta doitzen dira. Puzteko gaitasunak, adibidez, zuzenean eragiten dio farmakoak kargatzeko eta askatzeko ahalmenari, eta funtsezkoa da askapen kontrolatuko sistemetan. Biodegradagarritasunak materialak gorputzean irautea eta toxikoak ez diren produktuetan degradatzeko duen gaitasuna baldintzatzen du. Produktu horiek ezinbestekoak dira pixkanaka jatorrizko ehunaz ordezkatu behar diren inplanteetarako. Biobateragarritasunak ziurtatzen du hidrogelak sistema immunearen kontrako erantzunik edo efektu toxikorik eragiten ez duela. Efektu horiek funtsezkoak dira ehunak birsortzeko mentu eta euskarriak diseinatzeko, giza gorputzean konplikaziorik gabe integratu behar baitira. Azkenik, eroankortasun elektrikoak aukera berriak irekitzen ditu terapia bioelektrikoetan eta ehunen ingeniaritzan, eta zelulen detekzio eta estimulazio elektrikoa ahalbidetzen du zauriak orbaintzeko prozesuak hobetzeko, zelulen desberdintzapena gidatzeko eta kaltetutako ehunen berrezarpen funtzionala sustatzeko.

Ondorioz, aplikazio biomedikoetarako hidrogelen diseinuak oreka handia eskatzen du hautatutako gurutzaketa-metodoaren eta aplikazio espezifikorako doitutako propietate fisiko-kimikoen artean. Ikuspegi integratu horrek, aurreikusitako ingurune biologikoan materialaren funtzionaltasuna eta eraginkortasuna bermatzeaz gain, biomaterialen ingeniaritzan etengabeko berrikuntza bultzatzen du, eskura dauden aukera terapeutikoak nabarmen hobetu eta medikuntza birsortzailean eta arreta mediko pertsonalizatuan muga berriak ireki.

ESKER ONAK

- Egileek, Eusko Jaurlaritzaren (IT524-22 eta 2023111027 proiektuak) dirulaguntza jaso dute.
- Cristina Romo Valera Eusko Jaurlaritzak finantzatutako doktore kontratu baten onuraduna da.

ERREFERENTZIAK

[1] A. S. Daar eta H. L. Greenwood, 2007, «A proposed definition of regenerative medicine», *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **1**.

[2] J. P. Armstrong, T. J. Keane, A. C. Roques, P. S. Patrick, C. M. Mooney, W. L. Kuan, V. Pisupati, R. O. Oreffo, D. J. Stuckey, F. M. Watt, S. J. Forbes, R. A. Barker eta M. M. Stevens, 2020, «A blueprint for translational regenerative medicine», *Science Translational Medicine*, **12**.

[3] D. F. WILLIAMS, 2009, «On the nature of biomaterials», *Biomaterials*, **30**.
[4] R. LANZA, R. LANGER eta J. VACANTI, 2020, *Principles of Tissue Engineering*.
[5] S. CORREA, A. K. GROSSKOPF, H. L. HERNÁNDEZ, D. CHAN, A. C. YU, L. M. STAPLETON eta E. A. APPEL, 2021, «Translational applications of hydrogels», *Chemical Reviews*, **121**.
[6] O. WICHTERLE eta D. LÍM, 1960, «Hydrophilic gels for biological use», *Nature*, **185**.
[7] N. HUEBSCH eta D. J. MOONEY, 2009, «Inspiration and application in the evolution of biomaterials», *Nature*, **462**.
[8] H. CAO, L. DUAN, Y. ZHANG, J. CAO eta K. ZHANG, 2021, «Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity», *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**.
[9] S. BASHIR, M. HINA, J. IQBAL, A. H. RAJPAR, M. A. MUJTABA, N. A. ALGHAMDI, S. WAGEH, K. RAMESH eta S. RAMESH, 2020, «Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications», *Polymers*, **12**.
[10] P. M. SHAIBANI, H. ETAYASH, S. ÑAICKER, K. KAUR eta T. THUNDAT, 2017, «Metabolic study of cancer cells using a ph sensitive hydrogel nanofiber light addressable potentiometric sensor», *ACSSensors*, **2**.
[11] A. FARRUKH, J. I. PÁE Z eta A. DEL CAMPO, 2019, «4d biomaterials for light-guided angiogenesis», *Advanced Functional Materials*, **29**.
[12] Y. LIU eta S. H. HSU, 2018, «Synthesis and biomedical applications of self-healing hydrogels», *Frontiers in Chemistry*, **6**.
[13] Y. YAN G, Y. REN, W. SONG, B. YU eta H. LIU, 2022, «Rational design in functional hydrogels towards biotherapeutics», *Materials and Design*, **223**.
[14] N. ÑGUYEN, Z. H. LIN, S. R. BARMAN, C. KORUPALLI, J. Y. CHENG, N. X. SONG, Y. CHANG, F. L. MI, H. L. SONG, H. W. SUNG eta Y. J. LIN, 2022, «Engineering an integrated electroactive dressing to accelerate wound healing and monitor noninvasively progress of healing», *Nano Energy*, **99**.
[15] Y. LIANG, L. QIAO, B. QIAO eta B. GUO, 2023, «Conductive hydrogels for tissue repair», *Chemical Science*, **14**.
[16] J. MAITR A eta V. K. SHUKLA, 2014, «Cross-linking in hydrogels - a review», *American Journal of Polymer Science*, **4**.
[17] T. U. RASHID, S. SHARMEEN, S. BISWAS, T. AHMED, A. K. MALLI K, M. SHAHRUZ-ZAMAN, M. Ñ. SAKIB, P. HAQUE eta M. M. RAHMAN, 2019, «Gelatin-based hydrogels».
[18] L. LU, S. YUAN, J. WANG, Y. SHEN, S. DENG, L. XIE eta Q. YANG, 2017, «The formation mechanism of hydrogels», *Current Stem Cell Research & Therapy*, **13**.
[19] Y. H. BAE, K. M. HUH, Y. KIM eta K. H. PARK, 2000, «Biodegradable amphiphilic multiblock copolymers and their implications for biomedical applications», *Journal of Controlled Release*, **64**.
[20] J. Ñ. HUNT, K. E. FELDMAN, N. A. LYND, J. DEEK, L. M. CAMPOS, J. M. SPRUELL, B. M. HERNÁNDEZ, E. J. KRAME R eta C. J. HAWKER, 2011, «Tunable, high modulus hydrogels driven by ionic coacervation», *Advanced Materials*, **23**.

[21] P. RAO, T. L. SUN, L. CHEN, R. TAKAHASHI, G. SHINOHARA, H. GUO, D. R. KING, T. KUROKAWA eta J. P. GONG, 2018, «Tough hydrogels with fast, strong, and reversible underwater adhesion based on a multiscale design», *Advanced Materials*, **30**.

[22] Z. GAO, L. DUAN, Y. YANG, W. HU eta G. GAO, 2018, «Mussel-inspired tough hydrogels with self-repairing and tissue adhesion», *Applied Surface Science*, **427**.

[23] Y. LI, Y. HAN, X. WANG, J. PENG, Y. XU eta J. CHANG, 2017, «Multifunctional hydrogels prepared by dual ion cross-linking for chronic wound healing», *ACSApplied Materials and Interfaces*, **9**.

[24] H. DONG, J. F. SNYDER, K. S. WILLIAMS eta J. W. ANDZELM, 2013, «Cation-induced hydrogels of cellulose nanofibrils with tunable moduli», *Biomacromolecules*, **14**.

[25] F. WAHID, H. S. WANG, C. ZHONG eta L. Q. CHU, 2017, «Facile fabrication of moldable antibacterial carboxymethyl chitosan supramolecular hydrogels cross-linked by metal ions complexation», *Carbohydrate Polymers*, **165**.

[26] J. Y. LEONG, W. H. LAM, K. W. HO, W. P. VOO, M. F.X. LEE, H. P. LIM, S. L. LIM, B. T. TEY, D. Poncelet eta E. S. Chan, 2016, «Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems», *Particuology*, **24**.

[27] M. REZVANIAN, N. AHMAD, M. C.I. M. AMIN eta S. F. NG, 2017, «Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications», *International Journal of Biological Macromolecules*, **97**.

[28] Z. SHARIATINIA eta A. M. JALALI, 2018, «Chitosan-based hydrogels: Preparation, properties and applications», *International Journal of Biological Macromolecules*, **115**.

[29] X. JIANG, N. XIANG, H. ZHANG, Y. SUN, Z. LIN eta L. HOU, 2018, «Preparation and characterization of poly(vinyl alcohol)/sodium alginate hydrogel with high toughness and electric conductivity», *Carbohydrate Polymers*, **186**.

[30] Y. ZHANG, M. SONG, Y. DIAO, B. LI, L. SHI eta R. RAN, 2016, «Preparation and properties of polyacrylamide/polyvinyl alcohol physical double network hydrogel», *RSCAdvances*, **6**.

[31] J. BERGER, M. REIST, J. M. MAYER, O. FELT eta R. GURNY, 2004, «Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications», *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **57**.

[32] J. H. SUNG, M. R. HWANG, J. O. KIM, J. H. LEE, Y. I. KIM, J. H. KIM, S. W. CHANG, S. G. JIN, J. A. KIM, W. S. LYOO, S. S. HAN, S. K. KU, C. S. YONG eta H. G. CHOI, 2010, «Gel characterisation and *in vivo* evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan», *International Journal of Pharmaceutics*, **392**.

[33] X. LI, R. LI, Z. LIU, X. GAO, S. LONG eta G. ZHANG, 2018, «Integrated functional high-strength hydrogels with metal-coordination complexes and

h-bonding dual physically cross- linked networks», *Macromolecular Rapid Communications*, **39**.

[34] F. K. SHI, M. ZHONG, L. Q. ZHANG, X. Y. LIU eta X. M. XIE, 2016, «Robust and self-healable nanocomposite physical hydrogel facilitated by the synergy of ternary crosslinking points in a single network», *Journal of Materials Chemistry B*, **4**.

[35] C. CHANG eta L. ZHANG, 2011, «Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects», *Carbohydrate Polymers*, **84**.

[36] D. S. OLPAN, M. TORUN eta O. GÜVEN, 2008, «The usability of (sodium alginate/acrylamide) semi-interpenetrating polymer networks on removal of some textile dyes», *Journal of Applied Polymer Science*, **108**.

[37] J. SUN eta H. TAN, 2013, «Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications», *Materials*, **6**.

[38] Y. CHEN, 2019, *Hydrogels based on natural polymers*.

[39] W. HU, Z. WANG, Y. XIAO, S. ZHANG eta J. WANG, 2019, «Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels», *Biomaterials Science*, **7**.

[40] W. Ñ. VAN DIJK-WOTTHUIS, O. FRANSSEN, H. TALSMA, M. J. VAN STEENBERGEN, J. J.K. VAN DEN BOSCH eta W. E. HENNINK, 1995, «Synthesis, characterization, and polymerization of glycidyl methacrylate derivatized dextran», *Macromolecules*, **28**.

[41] C. G. WILLIAMS, A. Ñ. MALIK, T. K. KIM, P. Ñ. MANSON eta J. H. ELISSEEFF, 2005, «Variable cytocompatibility of six cell lines with photoinitiators used for polymerizing hydrogels and cell encapsulation», *Biomaterials*, **26**.

[42] H. J. LEE, G. M. FERNANDES-CUNHA eta D. MYUNG, 2018, «In situ-forming hyaluronic acid hydrogel through visible light-induced thiol-ene reaction», *Reactive and Functional Polymers*, **131**.

[43] Y. D. PARK, N. TIRELLI eta J. A. HUBBELL, 2003, «Photopolymerized hyaluronic acid-based hydrogels and interpenetrating networks», *Biomaterials*, **24**.

[44] O. JEON, C. POWELL, L. D. SOLORIO, M. D. KREBS eta E. ALSBERG, 2011, «Affinity-based growth factor delivery using biodegradable, photocrosslinked heparin-alginate hydrogels», *Journal of Controlled Release*, **154**.

[45] G. M. FERNANDES-CUNHA, H. J. LEE, A. KUMAR, A. KREYMERMAN, S. HEILSHORN eta D. MYUNG, 2017, «Immobilization of growth factors to collagen surfaces using pulsed visible light», *Biomacromolecules*, **18**.

[46] T. KUSHIBIKI, Y. MAYUMI, E. ÑAKAYAMA, R. AZUMA, K. OJIMA, A. HORIGUCHI eta M. ISHIHARA, 2021, «Photocrosslinked gelatin hydrogel improves wound healing and skin flap survival by the sustained release of basic fibroblast growth factor», *Scientific Reports*, **11**.

[47] H. YAO, J. WAN G eta S. MI, 2018, «Photo processing for biomedical hydrogels design and functionality: A review», *Polymers*, **10**.

[48] I. ZABORNIAK eta P. CHMIELARZ, 2021, «Riboflavin-mediated radical polymerization —outlook for eco-friendly synthesis of functional materials», *European Polymer Journal*, **142**.

[49] P. URBÁNEK, P. ŠULY, J. ŠEVČÍK, B. HANULÍKOVÁ, I. KUŘITKA, T. ŠOPÍK eta P. STODŮLKA, 2023, «Controlled drug delivery device for cornea treatment and novel method for its testing», *Pharmaceuticals*, **16**.

[50] M. K. MCHALE, L. A. SETTON eta A. CHILKOTI, 2005, «Synthesis and in vitro evaluation of enzymatically cross-linked elastin-like polypeptide gels for cartilaginous tissue repair», , Bolumena 11.

[51] S. KOBAYASHI, H. UYAMA eta S. KIMURA, 2001, «Enzymatic polymerization», *Chemical Reviews*, **101**.

[52] R. JIN, L. S. MOREIRA-TEIXEIRA, P. J. DIJKSTRA, M. KARPERIEN, C. A. VAN BLITTERSWIJK, Z. Y. ZHONG eta J. FEIJEN, 2009, «Injectable chitosan-based hydrogels for cartilage tissue engineering», *Biomaterials*, **30**.

[53] R. JIN, L. S. MOREIRA-TEIXEIRA, P. J. DIJKSTRA, C. A. VANBLITTERSWIJK, M. KARPERIEN eta J. FEIJEN, 2011, «Chondrogenesis in injectable enzymatically crosslinked heparin/dextran hydrogels», *Journal of Controlled Release*, **152**.

[54] H. C. KOLB, M. G. FINN eta K. B. SHARPLESS, 2001, «Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions», *Angewandte Chemie International Edition*, **40**.

[55] M. RIZWAN, A. E. BAKER eta M. S. SHOICHET, 2021, «Designing hydrogels for 3d cell culture using dynamic covalent crosslinking», *Advanced Healthcare Materials*, **10**.

[56] C. C. DENG, W. L. BROOKS, K. A. ABBOUD eta B. S. SUMERLIN, 2015, «Boronic acid-based hydrogels undergo self-healing at neutral and acidic ph», *ACSMacro Letters*, **4**.

[57] M. E. SMITHMYER, C. C. DENG, S. E. CASSEL, P. J. LEVALLEY, B. S. SUMERLIN eta A. M. KLOXIN, 2018, «Self-healing boronic acid-based hydrogels for 3d co-cultures», *ACSMacro Letters*, **7**.