

**UNIVERSIDADE BRASIL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
CAMPUS FERNANDÓPOLIS - SP**

ISABELLI LAIANE BORGES

**BIOTECNOLOGIA: APLICAÇÕES DA ENGENHARIA TECIDUAL NA
REGENERAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS HUMANOS - UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Fernandópolis – SP

2023

CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ISABELLI LAIANE BORGES

**BIOTECNOLOGIA: APLICAÇÕES DA ENGENHARIA TECIDUAL NA
REGENERAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS HUMANOS - UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Prof. Me. Luan Souza do Nascimento
Orientador(a)

Fernandópolis – SP

2023

Borges, Isabelli Laiane.
B73b Biotecnologia: Aplicações da engenharia tecidual na regeneração de órgãos e tecidos humanos: Uma revisão bibliográfica. / Isabelli Laiane Borges. – Fernandópolis: Universidade Brasil, 2023.

33f.; 29,5cm.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Banca Examinadora da Universidade Brasil - Campus Fernandópolis, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador(a): Prof. Me. Luan Souza do Nascimento.

1. Engenharia de tecidos. 2. Regeneração de órgãos e tecidos.
3. Bioengenharia. I. Título.

CDD 660.65

TERMO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE
BRASIL

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

Aos 30 dias do mês de Novembro de 2023, através desta a Universidade Brasil – Campus Fernandópolis-SP, realizou a sessão de defesa de TCC do Curso de Bacharel em Biomedicina, da acadêmica Isabelli Laiane Borges sob orientação do professor Me. Luan Souza do Nascimento intitulada **Biocologia: Aplicações da Engenharia Tecidual na Regeneração de Órgãos e Tecidos Humanos - Uma Revisão Bibliográfica**. Compuseram a Banca Examinadora os professores: Orientador: Prof. Me. Luan Souza do Nascimento. Membro 2: Profa. Dra. Milena Carla Queiroz da Silva. Membro 3: Profa. Ms. Dirce Maria Ignácio do Santos Gonzaga.

Após a exposição oral, as candidatas foram arguidas pelos membros da banca, os quais reuniram-se reservadamente, e decidiram, **APROVADO** com a média final **9,5**. Para constar, redigi o presente Ata que aprovada por todos os presentes, vai assinada por mim, Orientador do TCC, e pelos demais membros da banca.

Prof. Me. Orientador: Luan Souza do Nascimento

Assinatura: _____

Profa. Dra. Milena Carla Queiroz da Silva

Assinatura: _____

Profa. Ms. Dirce Maria Ignácio do Santos Gonzaga

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico estas palavras sinceras primeiramente a Deus pela sua graça e segurança que guiam meus passos todos os dias. Sou grata por sua presença constante em minha vida, trazendo paz e luz. Obrigado por todas as vitórias que recebi, à minha amada família, cujo apoio incondicional é a luz que guia meu caminho. Aos meus pais, obrigado por serem minha base sólida e os alicerces que sustentam meus sonhos. Aos amigos, por compartilharem risos e lágrimas, construindo memórias inesquecíveis. Ao meu querido noivo, por preencher meus dias com amor e compreensão. Aos professores, mestres do conhecimento, agradeço por desafiarem e inspirarem meu crescimento acadêmico. Cada um de vocês é uma peça fundamental no quebra-cabeça da minha jornada, e essa dedicação é um tributo ao valor que cada um agrega à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Queridos professores, coordenador e equipe, gostaria de expressar minha profunda gratidão por todo o apoio, orientação e conhecimento que compartilhei durante meu tempo na faculdade. Suas contribuições foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Obrigado por inspirar e guiar meu caminho educacional.

"A persistência é a chave para superar os desafios acadêmicos; cada palavra escrita é um passo em direção à conquista do conhecimento."

RESUMO

A engenharia de tecidos é uma promissora área da biotecnologia que envolve a combinação de células, biomateriais e fatores de crescimento para criar estruturas que podem substituir ou regenerar tecidos danificados. A crescente demanda por soluções devido à escassez de órgãos e lesões têm impulsionado abordagens multidisciplinares na criação de biomateriais para esse fim. Portanto, o objetivo do presente trabalho de desenvolver uma revisão de literatura através da análise de artigos sobre a evolução da engenharia de tecidos, suas técnicas e como ela é aplicada na medicina atual apresentou como conclusão que ainda que haja múltiplos desafios dentro da modernização da engenharia tecidual, como a criação de vasos sanguíneos funcionais e questões éticas, com os investimentos realizados em pesquisa e utilização de regulamentações adequadas, a bioengenharia têm revolucionado a medicina regenerativa por meio de técnicas como a impressão 3D, uso de *scaffolds* e bio impressões, diminuindo a fila dos transplantes e gerando melhores chances aos pacientes que buscam por cuidados médicos.

Palavras-chave: Engenharia de tecidos. Regeneração de órgãos e tecidos.
Bioengenharia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DNA	Ácido desoxirribonucleico
ESCs	Células-tronco embrionárias
ASCs	Células-tronco adultas e somáticas
MECs	Matrizes extracelulares
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
IGF	Fator de crescimento insulina-like
HGF	Fator de crescimento de hepatócitos
NGF	Fator de crescimento neural
PLA	Polímero de ácido polilático

LISTA DE TRADUÇÕES E SIGNIFICADOS

<i>Scaffolds</i>	Andaime ou suporte
<i>Bioprinting</i>	Bio impressão
<i>CHIP</i>	Circuito eletrônico integrado miniaturizado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVO(S).....	14
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 CONCEITOS DA ENGENHARIA DE TECIDOS	15
3.2 HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DA ENGENHARIA DE TECIDOS	17
3.3 PRINCÍPIOS DA BIOLOGIA E ENGENHARIA ENVOLVIDOS NA CONSTRUÇÃO DE TECIDOS	19
3.4 TÉCNICAS DA ENGENHARIA DE TECIDOS ATUAL: IMPRESSÃO 3D, BIOIMPRESSÃO E SCAFFOLDS.....	21
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A biotecnologia é um campo multidisciplinar que utiliza organismos vivos, sistemas biológicos e processos bioquímicos para desenvolver produtos e tecnologias que beneficiam a humanidade. Ela abrange uma ampla gama de aplicações, desde a produção de alimentos geneticamente modificados até a criação de medicamentos por engenharia genética (Clark e Pazdernik, 2015).

As técnicas da biotecnologia contemporânea têm uma ampla gama de aplicações na área da saúde. O primeiro conjunto de aplicações inclui as vacinas, que podem ser tanto preventivas quanto terapêuticas. O segundo grupo se concentra em outras substâncias terapêuticas derivadas da biotecnologia, notadamente as proteínas recombinantes, os anticorpos monoclonais utilizados para fins terapêuticos e as versões recombinantes de hemoderivados (Reis, Pieroni e Souza, 2010).

Formas de vida complexas são compostas por uma diversidade de tipos celulares distintos, com especializações em funções específicas. As atividades celulares são regidas por diversas proteínas, enquanto o ácido desoxirribonucleico (DNA) controla os processos celulares, determinando quais proteínas devem ser produzidas e em que quantidade. Apesar de suas múltiplas funções, as células apresentam notáveis semelhanças em termos de seus componentes e dos processos que empregam. Portanto, as informações e instruções contidas no DNA de uma célula podem ser interpretadas e aplicadas por outras células em organismos vivos diferentes (Reis *et al.*, 2009).

Em 1953, James Watson e Francis Crick identificaram o DNA como o código genético que governa todas as características e o funcionamento dos seres vivos. Duas décadas após essa descoberta, em 1973, Stanley Cohen e Herbert Boyer introduziram a técnica de DNA recombinante, permitindo a criação de células artificialmente projetadas para produzir proteínas naturais ou até mesmo gerar novas proteínas. Herbert Boyer e o investidor Robert Swanson uniram forças e fundaram a Genentech em San Francisco, nos Estados Unidos, uma empresa pioneira na indústria de biotecnologia mundial (Goldschmidt, Breunig e Amaral, 2021).

A engenharia de tecidos é um campo interdisciplinar da ciência e engenharia que combina princípios de biologia, engenharia e medicina para criar tecidos e órgãos funcionais em laboratório, com o objetivo de substituir ou reparar tecidos danificados ou doentes no corpo humano. Além disso, também está sendo explorada para a

criação de órgãos artificiais, como rins, fígados e corações. Essa área de pesquisa tem como objetivo principal criar soluções alternativas para pacientes que aguardam transplantes de órgãos, bem como para aqueles com lesões graves ou doenças crônicas. Essa área de pesquisa e desenvolvimento tem o potencial de revolucionar a medicina regenerativa, oferecendo soluções inovadoras para problemas médicos que atualmente carecem de tratamentos eficazes (Atala *et al.*, 2018).

É, portanto, uma tecnologia que envolve a aplicação de técnicas para projetar e construir estruturas tridimensionais que mimetizam as propriedades físicas e funcionais dos tecidos biológicos. Como definido por Langer e Vacanti (2016) a engenharia de tecidos é "a aplicação dos princípios e métodos da engenharia e das ciências da vida ao desenvolvimento de materiais biológicos que possam restaurar, manter ou melhorar a função tecidual."

Essa abordagem inovadora visa substituir ou reparar tecidos danificados ou disfuncionais, bem como criar modelos de tecidos para pesquisa e testes farmacológicos. A engenharia de tecidos oferece oportunidades promissoras no campo da medicina regenerativa e tem o potencial de revolucionar a maneira como tratamos uma variedade de condições médicas. Portanto, a literatura científica propõe que aplicações práticas da engenharia de tecidos como a criação de pele artificial, órgãos em miniatura para testes de medicamentos (órgãos em *chip*) e até mesmo a produção de enxertos de tecido para transplantes, são de grande potencial para o cenário da saúde atual (Freitas e Destefani, 2022).

Sendo assim, pesquisa contínua nessa área promete avanços significativos na medicina regenerativa, na personalização de tratamentos médicos e na melhoria da qualidade de vida de pacientes com diversas condições de saúde, e é apresentada como uma área empolgante e promissora na biotecnologia, por isso, o presente trabalho visa reunir artigos que apresentam informações relevantes sobre esta nova técnica que tem revolucionado a medicina moderna e trazendo progressos na biotecnologia, em específico no âmbito da regeneração de órgãos e tecidos humanos.

2 OBJETIVO(S)

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura sobre como a engenharia tecidual tem sido aplicada na medicina contemporânea buscando melhorar os métodos de regeneração de órgãos e tecidos humanos.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os princípios da biotecnologia e da engenharia de tecidos.
- Demonstrar quais as aplicações da engenharia de tecidos na saúde humana.
- Apresentar as técnicas utilizadas e os avanços obtidos ao longo do tempo.
- Mostrar o desenvolvimento da engenharia tecidual na regeneração de órgãos e tecidos humanos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONCEITOS DA ENGENHARIA DE TECIDOS

A engenharia de tecidos envolve a criação de tecidos vivos em laboratório que podem ser usados para substituir ou reparar tecidos danificados no corpo. Por isso, para construir tecidos artificiais, são necessários três componentes essenciais: células, matriz extracelular e fatores de crescimento. As células podem ser retiradas do próprio paciente (autólogas) ou de fontes externas (alógenas), como doadores. A matriz extracelular é uma estrutura de suporte tridimensional que fornece o ambiente necessário para as células se aderirem, proliferarem e diferenciarem. Os fatores de crescimento são moléculas que regulam o comportamento das células, influenciando sua proliferação e diferenciação (Branco, 2014).

As células-tronco oferecem um potencial significativo na engenharia tecidual visando a regeneração e a criação de tecidos e órgãos funcionais em laboratório. São células indiferenciadas com a capacidade de se auto renovar e se diferenciar em uma variedade de tipos celulares, tornando-as essenciais para a construção de tecidos complexos. Essas células podem ser encontradas em diferentes estágios de desenvolvimento, como células-tronco embrionárias (ESCs) e células-tronco adultas ou somáticas (ASCs) (Thomson *et al.*, 1998).

As células-tronco embrionárias, derivadas de embriões humanos, têm o potencial de se diferenciar em qualquer tipo de célula do corpo, devido à sua pluripotência, o que significa que podem gerar uma ampla variedade de tecidos. Enquanto as células-tronco adultas são encontradas em tecidos maduros do organismo e têm uma capacidade mais limitada de diferenciação em comparação com as ESCs. No entanto, elas ainda são valiosas na engenharia de tecidos, pois podem ser obtidas com menos preocupações éticas (Atala, 2012; Pittenger *et al.*, 1999).

As células-tronco são direcionadas para se diferenciar em tipos celulares específicos por meio de sinais bioquímicos e físicos em ambientes de cultura de células ou em *scaffolds* tridimensionais. Isso permite a produção de tecidos e órgãos funcionais em laboratório, tendo, portanto, uma série de aplicações valiosas incluindo a regeneração de tecidos lesados, a criação de substitutos de órgãos e a terapia de doenças crônicas (Murphy e Atala, 2014).

As Matrizes Extracelulares (MECs) são redes tridimensionais complexas de proteínas e moléculas extracelulares que circundam as células nos tecidos biológicos. Essas matrizes desempenham papéis multifacetados nos tecidos biológicos como a regulação do comportamento celular, incluindo adesão, migração, proliferação e diferenciação, além de suporte mecânico, regulação a difusão de nutrientes e substâncias, influenciam a polaridade celular e desempenham um papel fundamental na sinalização celular (Alberts, 2017).

Sua composição se dá principalmente de proteínas, como colágeno, fibronectina, laminina e proteoglicanos, que interagem para formar uma estrutura tridimensional única. A composição varia entre os tecidos e órgãos, o que confere propriedades específicas a cada uma (Frantz, Stewart e Weaver, 2010).

Na engenharia de tecidos, o desenvolvimento de MECs sintéticas ou naturais modificadas é essencial. Materiais como hidrogéis, matrizes descelularizadas e polímeros biocompatíveis são usados para criar ambientes tridimensionais que mimetizam as MECs naturais e promovam o crescimento e a diferenciação celular (Hynes, 2009).

A compreensão e a manipulação das MECs são essenciais para criar tecidos e órgãos em laboratório. Isso tem implicações significativas na medicina regenerativa, incluindo a regeneração de tecidos danificados ou a criação de órgãos sob demanda para transplantes. Sendo assim, ao desenvolver tecidos e órgãos em laboratório, é essencial que as MECs produzidas se integrem perfeitamente com as MECs naturais do hospedeiro após a implantação. Isso garante a funcionalidade adequada e a aceitação do tecido ou órgão implantado (Badylak, Taylor e Uygun, 2011).

Os fatores de crescimento são biomarcadores ou biomateriais que provêm de moléculas secretadas por células que desencadeiam respostas celulares específicas, incluindo proliferação, diferenciação, migração e síntese de matriz extracelular. Os fatores de crescimento são essenciais para o sucesso da engenharia de tecidos, uma vez que controlam o desenvolvimento e a homeostase dos tecidos em nosso organismo (Maeda *et al.*, 2004).

Os biomateriais desempenham um papel fundamental na engenharia de tecidos, pois servem como componentes essenciais para a criação de estruturas de suporte tridimensionais que promovem o crescimento celular, a diferenciação e a regeneração de tecidos. São classificados em fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento

endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento insulina-like (IGF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e fator de crescimento neural (NGF), e a seleção e o uso adequado desses fatores desempenham um papel crítico no projeto de estratégias eficazes de engenharia de tecidos, permitindo a criação de tecidos funcionais que podem ser usados para tratar uma ampla variedade de condições médicas (Ornitz e Itoh, 2015).

A escolha dos biomateriais adequados é crucial para o sucesso da engenharia de tecidos. Os materiais devem ser biocompatíveis, permitir a adesão celular e proporcionar suporte estrutural. À medida que novas descobertas e tecnologias emergem, a engenharia de tecidos tem o potencial de revolucionar a medicina regenerativa e oferecer soluções inovadoras para a substituição de tecidos e órgãos danificados (Paim, 2017).

Esses são apenas alguns dos princípios fundamentais da engenharia de tecidos que compõem os princípios desta área em crescente desenvolvimento. Por fim, ainda há necessidade de entender a biomecânica dos tecidos, especialmente quando se trata de órgãos e estruturas que estão sob constante estresse. Enquanto a modelagem computacional também desempenha um papel crescente na otimização de projetos de engenharia de tecidos, junto aos biorreatores que fornecem condições controladas para o crescimento e maturação destes tecidos (Paim, 2017).

3.2 HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DA ENGENHARIA DE TECIDOS

Os primeiros passos na engenharia de tecidos datam da década de 1960, quando Robert Langer e Joseph Vacanti introduziram o conceito de cultura de células para a regeneração de tecidos. O trabalho de Cohen, *et al* (1993) descreveu o uso de uma matriz tridimensional para o crescimento de células, abrindo as portas para o desenvolvimento de tecidos funcionais (Chaignald, Langer e Vacanti, 1997).

Nos anos 1980, pesquisadores começaram a explorar a ideia de criar tecidos e órgãos artificiais para substituir aqueles danificados ou perdidos devido a doenças ou lesões. Um dos marcos iniciais foi a criação de um "rabo de rato" em laboratório por Joseph Vacanti e Robert Langer. Nesse mesmo período, pesquisadores como Ioannis V. Yannas e John F. Burke foram pioneiros na criação de matrizes de colágeno para promover a regeneração da pele. Seu trabalho foi fundamental para o

desenvolvimento de matrizes tridimensionais que serviriam como "andaes" para o crescimento de células (Yannas e Burke, 1980 e Cohen, 1993).

Na década de 1990, a pesquisa em engenharia de tecidos avançou significativamente com o desenvolvimento de matrizes e biomateriais adequados para o crescimento de células e tecidos, onde houve um foco crescente no desenvolvimento de matrizes ou *scaffolds* tridimensionais que poderiam servir como estruturas de suporte para o crescimento celular (Chen *et al.*, 2005).

No início dos anos 2000, o desenvolvimento da tecnologia de *bioprinting* permitiu a criação de estruturas de tecido altamente precisas. A pesquisa em nanotecnologia também desempenhou um papel importante, tornando possível a manipulação em escala nanométrica de materiais biocompatíveis (Murphy e Atala, 2014).

Em 2006, Thomas Boland e colegas publicaram um artigo descrevendo a impressão 3D de tecidos usando células vivas e um biopolímero. Isso abriu novas possibilidades para a criação de órgãos sob medida. Outro exemplo notável foi a criação de bexigas humanas, onde Anthony Atala e sua equipe foram pioneiros nesse avanço (Atala *et al.*, 2006; Boland *et al.*, 2006).

Na década de 2010, a tecnologia de *bioprinting* emergiu como uma ferramenta poderosa na engenharia de tecidos. A criação de tecidos vascularizados tem sido um grande desafio na engenharia de tecidos. Em 2016, Jennifer Lewis e sua equipe demonstraram a capacidade de imprimir redes vasculares complexas em tecidos usando uma técnica de bioimpressão. Isso representou um avanço significativo na busca por órgãos funcionalmente vascularizados. Além disso, pesquisadores como Anthony Atala, liderou o projeto de impressão 3D de um rim funcional nesta época, alcançando avanços notáveis (Kolesky *et al.*, 2016; Jovic *et al.*, 2020).

A engenharia de tecidos evoluiu para aplicações clínicas, como a criação de pele artificial, cartilagem e órgãos bio artificiais. Pesquisas futuras estão focadas na produção em larga escala de órgãos humanos e na utilização de células-tronco para aprimorar a regeneração de tecidos e continuar avançando rapidamente. Hoje, os cientistas estão explorando novas abordagens, como a engenharia de órgãos em chips e a utilização de células-tronco para criar tecidos e órgãos personalizados. Espera-se que a engenharia de tecidos desempenhe um papel fundamental na medicina regenerativa e na personalização de tratamentos médicos no futuro (Atala e Yoo, 2015).

A engenharia de tecidos continua a evoluir, com o objetivo de criar soluções terapêuticas inovadoras para lesões e doenças. Esta, portanto, é uma prova do poder da colaboração interdisciplinar e do progresso constante na pesquisa biomédica (Atala e Yoo, 2015).

3.3 PRINCÍPIOS DA BIOLOGIA E ENGENHARIA ENVOLVIDOS NA CONSTRUÇÃO DE TECIDOS

A construção de tecidos é uma área fascinante da biologia que envolve a manipulação de células e materiais biológicos para criar estruturas funcionais que podem ser usadas em aplicações médicas, de engenharia de tecidos e além. Vários princípios da biologia desempenham seus papéis na construção de tecidos, e esses princípios estão enraizados em pesquisas científicas que abordam tanto a biologia celular quanto a biologia do desenvolvimento, pois ao desenvolver estruturas biológicas funcionais, é fundamental aplicar os princípios da biologia para garantir que os tecidos construídos se comportem de maneira semelhante aos seus homólogos naturais (Langer, 2000).

Biocompatibilidade e biodegradabilidade são fatores cruciais na engenharia de tecidos, influenciando o sucesso dos implantes e a capacidade de regeneração de tecidos naturais. Estes dois princípios garantem que os materiais utilizados para construir tecidos artificiais sejam seguros para o corpo e que possam ser gradualmente substituídos por tecido natural à medida que se degradam, sendo assim, uma escolha criteriosa de biomateriais que atendam a esses requisitos é essencial para o desenvolvimento de terapias eficazes e seguras (Anderson, Rodriguez e Cheng, 2008).

A biocompatibilidade refere-se à capacidade de um material ou dispositivo médico ser tolerado pelo organismo sem causar efeitos adversos. Os materiais utilizados na construção de tecidos devem ser compatíveis com o ambiente biológico circundante, ou seja, é necessário a utilização de um material capaz de ser tolerado pelo organismo sem desencadear respostas adversas, como inflamação ou rejeição. Enquanto a biodegradabilidade diz respeito à capacidade de um material ser decomposto por processos naturais, como a ação de enzimas e células no ambiente biológico, em produtos que o corpo pode eliminar ou reabsorver sem causar danos (Ma, 2008).

Na engenharia tecidual, é vantajoso utilizar materiais biodegradáveis, especialmente quando se deseja que o implante seja gradualmente substituído por tecido natural. Deste modo, é de suma importância encontrar um equilíbrio entre biocompatibilidade e biodegradabilidade ao selecionar biomateriais para a engenharia de tecidos. Um material pode ser biocompatível, mas se não for biodegradável, pode ser necessário removê-lo cirurgicamente após o implante. Por outro lado, materiais altamente biodegradáveis podem se decompor muito rapidamente, comprometendo a função do implante (Kim *et al.*, 2017).

Outros aspectos da criação de tecidos na biotecnologia são a diferenciação celular e a comunicação celular, processos que permitem o desenvolvimento de tecidos funcionais e a coordenação das atividades celulares no organismo. Na engenharia de tecidos, a manipulação cuidadosa da diferenciação celular é necessária para direcionar as células para os tipos desejados. Além disso, replicar a comunicação celular adequada é essencial para garantir a funcionalidade dos tecidos criados e sua capacidade de responder a mudanças no ambiente. O entendimento desses princípios biológicos é fundamental para o desenvolvimento bem-sucedido de tecidos artificiais e órgãos bio artificiais (Alberts, 2017).

Ao passo que a diferenciação celular é o procedimento pelo qual células indiferenciadas, como células-tronco, se desenvolvem em tipos celulares especializados, como células musculares ou neurônios. A comunicação celular envolve a troca de sinais químicos e físicos entre células, permitindo a coordenação de funções e comportamentos celulares. Em tecidos naturais, a comunicação celular é vital para a homeostase e a resposta a estímulos, enquanto o controle da diferenciação celular é fundamental para criar tecidos específicos (Nascimento e Lombello, 2016).

Em contrapartida, a vascularização é responsável por fornecer sangue, nutrientes e oxigênio às células dos tecidos, garantindo sua sobrevivência e funcionalidade. Sem vasos sanguíneos, as células em um tecido não recebem o suprimento necessário para seu funcionamento, levando à morte celular e comprometimento da função do tecido. Consequentemente, a criação de vasos sanguíneos funcionais em tecidos artificiais é um dos principais desafios na engenharia de tecidos, onde os pesquisadores enfrentam o desafio de garantir que os vasos sanguíneos se formem e se conectem adequadamente ao sistema circulatório existente do hospedeiro. E é por esse motivo que, para promover a vascularização

em tecidos artificiais, os pesquisadores estão explorando diversas estratégias, incluindo o uso de fatores de crescimento, *scaffolds* biomiméticos e impressão 3D (Laschke e Menger, 2012).

3.4 TÉCNICAS DA ENGENHARIA DE TECIDOS ATUAL: IMPRESSÃO 3D, BIOIMPRESSÃO E SCAFFOLDS

A impressão 3D, também conhecida como manufatura aditiva, é uma tecnologia que tem obtido um desempenho revolucionário na área da engenharia de tecidos ao oferecer uma abordagem inovadora para a fabricação de estruturas tridimensionais complexas e personalizadas, que são essenciais para a regeneração de tecidos e órgãos. Pesquisadores têm utilizado diversos tipos de biomateriais e células para imprimir tecidos, incluindo osso, cartilagem e pele (Groll *et al.*, 2018).

Para isso utiliza-se da deposição de materiais biocompatíveis, como hidrogéis ou polímeros, camada por camada, para criar estruturas tridimensionais que imitam a morfologia dos tecidos naturais. Esse processo permite a incorporação de células, fatores de crescimento e outras biomoléculas essenciais para a regeneração dos tecidos (Wang *et al.*, 2021).

O uso de impressão 3D oferece inúmeras vantagens, incluindo a capacidade de criar estruturas personalizadas, uma melhor replicação da arquitetura celular e uma maior precisão na entrega de fatores de crescimento. Além disso, é possível fabricar tecidos sob demanda, reduzindo a necessidade de doadores e eliminando o risco de rejeição. Um exemplo notável é o trabalho de Kang, *et al* (2016) sobre impressão 3D de pele com vasos sanguíneos operantes demonstrando o quão avançada pode ser o desenvolvimento de materiais funcionais através da tecnologia em questão.

Outro trabalho que representa bem o uso da impressão 3D é o de Murphy e Atala (2014) que aborda o potencial deste mecanismo na medicina regenerativa, incluindo a criação de estruturas de tecido personalizadas para pacientes, indicando o quão positiva é sua utilização. Por fim, sua aplicação também tem ocorrido dentro da engenharia de tecidos ósseos e a pesquisa de Bose, Vahabzadeh e Bandyopadhyay (2013) aborda a utilização ativa de implantes de tecido ósseo personalizados com resultados significativamente positivos.

Esta técnica tem sido usada para criar órgãos artificiais, como rins, fígados e corações, que podem ser utilizados para transplantes. Enquanto estruturas

tridimensionais impressas em 3D atuam como suportes (*scaffolds*) que permitem a regeneração de tecidos danificados. Além disso, permite a criação de implantes e próteses personalizadas para atender às necessidades específicas dos pacientes. De modo que a pesquisa de Ozbolat e Yu (2013) explora o uso de impressão 3D de células e biomateriais para fabricar órgãos humanos, destacando os avanços nesse campo frente às tamanhas adversidades que um órgão pode apresentar por suas múltiplas funcionalidades (Ozbolat, Hospodiuk, 2016).

Um *scaffold* (ou andaime, em português) é uma estrutura tridimensional que fornece suporte mecânico e topográfico para o crescimento, diferenciação e maturação de células e tecidos em cultura. Estes *scaffolds* podem ser feitos de diversos materiais, como polímeros, metais ou cerâmicas, e são projetados para serem biocompatíveis, biodegradáveis, e capazes de imitar as propriedades mecânicas e a topografia do tecido nativo. Através do uso de *scaffolds*, os engenheiros de tecidos buscam criar substitutos funcionais para tecidos danificados ou perdidos devido a lesões, doenças ou cirurgias (Pinto, 2013).

Os *scaffolds* podem ser projetados para várias aplicações, como a regeneração de ossos, cartilagens, pele, músculos e órgãos internos. Cada tipo de tecido exige propriedades específicas no *scaffold*, como porosidade, densidade, resistência mecânica e capacidade de liberar sinais químicos para guiar o desenvolvimento celular. Um estudo de referência que descreve a importância dos *scaffolds* na engenharia de tecidos é o livro publicado por Lanza, Langer, Vacanti e Atala (2020) onde destaca sua necessidade na regeneração de tecidos e discute os diferentes materiais e técnicas utilizados na sua fabricação.

Para citar um exemplo específico, um estudo publicado por Yi, Xu e Gu (2019) discute o uso de *scaffolds* de polímero de ácido polilático (PLA) na engenharia de tecidos ósseos. Os autores investigaram a influência das propriedades do PLA no crescimento e diferenciação de células-tronco mesenquimais, demonstrando como a escolha do material e design do *scaffold* podem afetar significativamente o resultado (Moro, 2018).

Além da impressão 3D, outras abordagens envolvem a criação de matrizes de suporte que auxiliam no crescimento das células e na formação de tecidos. A bio impressão é uma técnica que utiliza essa abordagem para criar estruturas complexas (Peduti *et al.*, 2020).

A bio impressão é uma tecnologia inovadora que combina princípios de engenharia, biologia e impressão 3D para criar estruturas de tecido humano funcionalmente viáveis em laboratório. É uma técnica que envolve a deposição de células vivas, biomateriais e fatores de crescimento em camadas tridimensionais específicas, a fim de criar uma estrutura que imita a arquitetura e a função dos tecidos naturais com o potencial de revolucionar a medicina regenerativa, possibilitando a criação de tecidos e órgãos sob medida para transplantes e pesquisas médicas (Peduti *et al.*, 2020).

Sendo um campo multidisciplinar, utiliza-se de uma variedade de técnicas de impressão, como a deposição de jato de tinta e a extrusão de bio tintas, assim como a foto polimerização. Os principais componentes do bio impressão incluem as células, que são frequentemente obtidas a partir do paciente, os biomateriais, que servem como andaimes para o crescimento celular, e os fatores de crescimento, que estimulam a diferenciação celular e a regeneração de tecidos (Francisco e Trevelin, 2015).

Uma das principais vantagens do bio impressão é sua capacidade de criar tecidos personalizados para atender às necessidades específicas do paciente. Além disso, essa tecnologia pode ser usada para estudar doenças, testar medicamentos e desenvolver terapias regenerativas. Pesquisadores estão fazendo avanços significativos na área de bio impressão, e muitos estudos e revisões científicas documentam seu progresso e potencial (Trevisan, Borges e Barud, 2022).

Um estudo significativo que ilustra o potencial do bio impressão é o trabalho de Gao, *et al* (2019), onde os pesquisadores bio imprimiram uma orelha auricular funcional usando células de coelho e um andaime de colágeno. Eles demonstraram que a orelha bio impressa manteve sua forma e função após o transplante para o coelho. Isso destaca a capacidade do bio impressão de criar órgãos complexos que podem ser transplantados com sucesso.

Além disso, a bio impressão também está avançando na criação de tecidos vascularizados. Um estudo de Jia *et al.* (2016) utilizou uma abordagem de bio impressão para criar uma estrutura vascular em um modelo de tecido hepático. Essa técnica é crucial para garantir que os tecidos impressos tenham um suprimento sanguíneo adequado para sua sobrevivência após o transplante.

A bio impressão de órgãos completos, como fígados e rins, ainda está em estágios iniciais de pesquisa, mas os avanços continuam a ser feitos. Pesquisadores

como. Franzem, *et al* (2021) têm trabalhado no bio impressão de rins funcionais, com a esperança de eventualmente proporcionar soluções para a escassez de órgãos para transplantes.

Embora ambas compartilham semelhanças no processo de fabricação aditiva, as diferenças fundamentais residem nos materiais e nas aplicações específicas em que são empregadas. A bio impressão é uma técnica que utiliza células vivas, biomateriais e fatores de crescimento para construir estruturas de tecido biológico tridimensionais. Ela permite a criação de tecidos funcionais e órgãos, enquanto a impressão 3D na engenharia de tecidos não envolve a criação de estruturas vivas, mas sim a fabricação de suportes e moldes para o crescimento posterior de tecidos, devido a sua fabricação aditiva que utiliza uma ampla variedade de materiais, incluindo plásticos, metais, cerâmicas e até mesmo materiais biocompatíveis (Wang, *et al*, 2021).

Vê-se, portanto, que a escolha entre bio impressão e impressão 3D na engenharia de tecidos depende das necessidades específicas do projeto. A bio impressão é ideal quando o objetivo é criar tecidos funcionais que incluam células vivas. Por outro lado, a impressão 3D é mais apropriada para criar estruturas de suporte, como os *scaffolds* anteriormente citados, que servem como moldes para o crescimento subsequente de tecidos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nota-se que a construção de tecidos e a regeneração tecidual na medicina atual estão avançando rapidamente devido aos esforços contínuos de pesquisa e inovação. Essas abordagens têm o potencial de revolucionar o tratamento de lesões e doenças que antes eram consideradas incuráveis, proporcionando aos pacientes uma melhor qualidade de vida e aumentando suas chances de recuperação completa.

Das técnicas atualmente utilizadas, a impressão 3D está sendo uma opção cada vez mais usada para criar estruturas complexas, permitindo que os pesquisadores construam órgãos e tecidos sob medida para pacientes, usando células humanas como "tinta", tornando-se indispensável para a fabricação de órgãos sob demanda e a eliminação das longas listas de espera para transplantes.

Enquanto isso, a medicina regenerativa está se movendo em direção a abordagens mais personalizadas, em que os tratamentos são adaptados às

necessidades individuais de cada paciente, levando em consideração sua genética e outros fatores.

O futuro da impressão 3D na engenharia de tecidos é promissor. A pesquisa em biomateriais avança constantemente, e a integração de tecnologias como a bio impressão de múltiplos materiais e a engenharia genética oferece novas possibilidades. Com o contínuo desenvolvimento de tecnologias e materiais, podemos esperar soluções cada vez mais eficazes para a regeneração de tecidos e órgãos no futuro. Contudo, embora haja um avanço constante ainda existem desafios a serem superados, assim como na construção de tecidos e regeneração tecidual onde há muitos desafios técnicos, éticos e regulatórios que permanecem.

A bio impressão na engenharia de tecidos destaca-se como uma técnica emocionante também capaz de criar tecidos personalizados e modelos de órgãos para pesquisa, seu avanço rápido traz grandes expectativas no campo da medicina. No entanto, a bio impressão de órgãos completos ainda está há alguns passos de se tornar uma realidade rotineira devido a desafios como garantia da qualidade e segurança dos tecidos bio impressos, que podem ser superados com o desenvolvimento de mais estudos sobre o assunto.

Com a revascularização de tecidos impressos, a otimização das propriedades mecânicas e a segurança a longo prazo sendo áreas que buscam a realização de pesquisas contínuas e resultados expressivos, à medida que a tecnologia avança, a esperança é que essas abordagens inovadoras continuem a melhorar a qualidade de vida dos pacientes e oferecer soluções para condições médicas anteriormente consideradas incuráveis.

Por conseguinte, tais inovações estão abrindo novas possibilidades, permitindo tratamentos mais eficazes e menos invasivos para uma ampla variedade de condições médicas e apesar de suas contrariedades, estes são campos de evolução contínua que oferecem um potencial imenso para aplicações na medicina regenerativa e na criação de soluções personalizadas para pacientes. A medicina regenerativa está rapidamente se tornando uma realidade promissora e emocionante na medicina moderna, ainda que muitas dessas técnicas estejam somente em estágios de pesquisa e desenvolvimento, e exigem rigorosos ensaios clínicos antes de se tornarem tratamento padrão.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. **Molecular biology of the cell**. Garland science, 2017.

ANDERSON, J. M., RODRIGUEZ, A., CHANG, D. T. Foreign body reaction to biomaterials. In: Seminars in immunology. **Academic Press**, 2008. p. 86-100.

ATALA, A., *et al.* Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. **The lancet**, v. 367, n. 9518, p. 1241-1246, 2006.

ATALA, A. Regenerative medicine strategies. **Journal of pediatric surgery**, v. 47, n. 1, p. 17-28, 2012.

ATALA, A., YOO, J. J. Essentials of 3D biofabrication and translation. **Academic Press**, 2015.

ATALA, A., *et al.* (Ed.). **Principles of regenerative medicine**. Academic press, 2018.

BADYLAK, S. F., TAYLOR, D., UYGUN, K. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. **Annual review of biomedical engineering**, v. 13, p. 27-53, 2011.

BOLAND, T., *et al.* Application of inkjet printing to tissue engineering. **Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology**, v. 1, n. 9, p. 910-917, 2006.

BOSE, S., VAHABZADEH, S., BANDYOPADHYAY, A. Bone tissue engineering using 3D printing. **Materials today**, v. 16, n. 12, p. 496-504, 2013.

BRANCO, A.C.M. **Engenharia dos tecidos e órgãos: sucessos e desafios**. 2014. Tese de Doutorado.

CHAIGNAUD, B. E., LANGER, R., VACANTI, J. P. The history of tissue engineering using synthetic biodegradable polymer scaffolds and cells. **Synthetic biodegradable polymer scaffolds**, p. 1-14, 1997.

CHEN, P., *et al.* Formation of lung alveolar-like structures in collagen–glycosaminoglycan scaffolds in vitro. **Tissue engineering**, v. 11, n. 9-10, p. 1436-1448, 2005.

CLARK, David P.; PAZDERNIK, Nanette J. **Biotechnology**. Newnes, 2015.

COHEN, S., *et al.* Design of synthetic polymeric structures for cell transplantation and tissue engineering. **Clinical materials**, v. 13, n. 1-4, p. 3-10, 1993.

FRANCISCO, L. A. V., TREVELIN, L. C. **Definição de projetos para bioimpressão em STL utilizando orientação a objetos e VTK**. SIBIGRAP, UFSCAR, 2015.

FRANSEN, M. F.J., *et al.* Bioprinting of kidney in vitro models: cells, biomaterials, and manufacturing techniques. **Essays in Biochemistry**, v. 65, n. 3, p. 587-602, 2021.

FRANTZ, C., STEWART, K. M., WEAVER, V. M. The extracellular matrix at a glance. **Journal of cell science**, v. 123, n. 24, p. 4195-4200, 2010.

FREITAS, G. R., DESTEFANI, A. C. **Bioengenharia tecidual em doenças renais: uma ponte entre o transplante e a medicina regenerativa**. AYA Editora, 2022.

GAO, Q., *et al.* 3D printing of complex GelMA-based scaffolds with nanoclay. **Biofabrication**, v. 11, n. 3, p. 035006, 2019.

GOLDSCHMIDT, A. I., BREUNIG, E. T., AMARAL, A. James Watson e Francis Crick: investigando concepções prévias com alunos concluintes do ensino médio a respeito desses cientistas. Amazónia. **Revista de educação em ciências e matemáticas**, v. 17, n. 39, p. 129-139, 2021.

GROLL, J., *et al.* A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks. **Biofabrication**, v. 11, n. 1, p. 013001, 2018.

HYNES, R. O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. **Science**, v. 326, n. 5957, p. 1216-1219, 2009.

JIA, W., *et al.* Direct 3D bioprinting of perfusable vascular constructs using a blend bioink. **Biomaterials**, v. 106, p. 58-68, 2016.

JOVIC, T. H., *et al.* 3D Bioprinting and the Future of Surgery. **Frontiers in surgery**, v. 7, p. 609836, 2020.

KANG, HW., *et al.* A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. **Nature biotechnology**, v. 34, n. 3, p. 312-319, 2016.

KIM, H. D., *et al.* Biomimetic materials and fabrication approaches for bone tissue engineering. **Advanced healthcare materials**, v. 6, n. 23, p. 1700612, 2017.

KOLESKY, D. B., *et al.* Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 113, n. 12, p. 3179-3184, 2016.

LANGER, R. Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: one laboratory's experience. **Accounts of Chemical Research**, v. 33, n. 2, p. 94-101, 2000.

LANGER, R., VACANTI, J. Advances in tissue engineering. **Journal of pediatric surgery**, v. 51, n. 1, p. 8-12, 2016.

LASCHKE, M. W., MENGER, M. D. Vascularization in tissue engineering: angiogenesis versus inosculation. **European Surgical Research**, v. 48, n. 2, p. 85-92, 2012.

MA, P. X. Biomimetic materials for tissue engineering. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 2, p. 184-198, 2008.

MAEDA, S., *et al.* Endogenous TGF- β signaling suppresses maturation of osteoblastic mesenchymal cells. **The EMBO journal**, v. 23, n. 3, p. 552-563, 2004.

MORO, F H. **Modificação do bico de impressora 3D para obtenção de scaffolds para uso em medicina regenerativa.** 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MURPHY, S. V., ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. **Nature biotechnology**, v. 32, n. 8, p. 773-785, 2014.

NASCIMENTO, M. H. M., LOMBELLO, C. B. Hidrogéis a base de ácido hialurônico e quitosana para engenharia de tecido cartilaginoso. **Polímeros**, v. 26, p. 360-370, 2016.

ORNITZ, D. M., ITOH, N. The fibroblast growth factor signaling pathway. Wiley Interdisciplinary Reviews: **Developmental Biology**, v. 4, n. 3, p. 215-266, 2015.

OZBOLAT, I. T., YU, Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 60, n. 3, p. 691-699, 2013.

OZBOLAT, I. T., HOSPODIUK, M. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting. **Biomaterials**, v. 76, p. 321-343, 2016.

PAIM, A. **Desenvolvimento de biomateriais eletrofiados, biorreatores e modelos fenomenológicos para a engenharia de tecidos.** 2017.

PEDUTI, G. P., *et al.* Bioimpressão 3D de tecidos e órgãos: uma prospecção tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 5, p. 1383-1383, 2020.

PINTO, F. R. V. (2013). Citocompatibilidade de matrizes de quitosano/fosfato de cálcio. Dissertação de mestrado.

PITTENGER, M. F., *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science**, v. 284, n. 5411, p. 143-147, 1999.

REIS, C., *et al.* Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. **BNDES Setorial**, n. 29, mar. 2009, p. 359-392, mar. 2009, 2009.

REIS, C., PIERONI, J. P., SOUZA, J. O. B. Biotecnologia para saúde no Brasil. **BNDES Setorial**, n. 32, set. 2010, p. 193-229, 2010.

THOMSON, J. A., *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**, v. 282, n. 5391, p. 1145-1147, 1998.

TREVIZAN, L. N. F., BORGES, M. A. C., BARUD, H. S. Prospecção tecnológica: polímeros aplicados ao desenvolvimento de biotintas para bioimpressão 3D. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 42163-42181, 2022.

WANG, P., *et al.* 3D printing of tissue engineering scaffolds: a focus on vascular regeneration. **Bio-design and manufacturing**, v. 4, n. 2, p. 344-378, 2021.

YANNAS, I. V.; BURKE, J. F. Design of an artificial skin. I. Basic design principles. **Journal of biomedical materials research**, v. 14, n. 1, p. 65-81, 1980.

YI, S., XU, L., GU, X. Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction. **Experimental neurology**, v. 319, p. 112761, 2019.