



La respuesta inmune en apósitos de piel creada con matriz extracelular descelularizada (dECM)

The immune response in skin dressings created with decellularized extracellular matrix (dECM)

Diana Peña-Córdova¹, Luz Pérez-Tulich^{1,2}, Julio Valdivia-Silva^{1,2,*}

RESUMEN

Actualmente son diversas las estrategias para la elaboración de apósitos de piel que buscan ser más efectivas durante un injerto en personas quemadas. Una de ellas es el desarrollo de matriz extracelular descelularizada que cumple con la función de incrementar la regeneración tisular y que gracias a sus propiedades físico-químicas puede ayudar en la integración de las células nuevas de la piel. Sin embargo, cuando estos apósitos son trasplantados podrían desencadenar una respuesta inflamatoria en el organismo huésped. Esta mini revisión se enfoca en describir factores inmunológicos que son desencadenados y que pueden llevar al rechazo del tejido; pero que gracias al desarrollo de la Ingeniería de tejidos se puede modular para lograr un tejido dérmico humano altamente tolerado.

PALABRAS CLAVE: matriz extracelular, piel artificial, respuesta inmune, descelularización.

Dermatol Peru 2021; 31 (2): 113-119

ABSTRACT

Currently there are various strategies for the development of skin dressings that seek to be more effective during a graft in burned people. One of them is the development of decellularized extracellular matrix that fulfills the function of increasing tissue regeneration and that, thanks to its physicochemical properties, can help in the integration of new skin cells. However, when these dressings are transplanted, they could trigger an inflammatory response in the host organism. This mini-review focuses on describing immunological factors that are triggered and that can lead to tissue rejection, but thanks to the development of tissue engineering, it can be molecularly modulated to achieve highly tolerated human dermal tissue.

KEY WORDS: extracellular matrix, artificial skin, immune response, decellularization.

INTRODUCCIÓN

La matriz extracelular (ECM) es el componente acelular de todos los tejidos y órganos, secretado por las células que forman una red dinámica, que se encuentra en remodelación constantemente de una manera específica para cada tejido, sirviendo como un reservorio especializado de factores que promueven la proliferación, diferenciación celular, activación y migración celular. Estos factores incluyen macromoléculas como el colágeno tipo IV, fibronectina, laminina, proteoglicanos y heparan sulfato, proteasas y sus inhibidores, factores de crecimiento y citocinas. Esta interacción entre las células y su entorno convierte a la ECM en un nexo dinámico fundamental para el funcionamiento saludable de las células. Dado el papel de la ECM en el soporte estructural de los tejidos, en los últimos años se han hecho esfuerzos significativos en el desarrollo de andamios basados en ECM para la ingeniería de tejidos, un ejemplo de ello son los andamios provenientes de Matriz extracelular descelularizada.¹⁻³

La descelularización es un proceso que se realiza para eliminar del tejido los componentes celulares y nucleares,

1. Centro de Investigación en Bioingeniería - BIO, Universidad de Ingeniería y Tecnología - UTEC.

2. Departamento de Bioingeniería, Universidad de Ingeniería y Tecnología - UTEC.

especialmente el ADN y el ARN, utilizando diversos agentes físicos, químicos o ambos, pero que a la par conserva la ultraestructura nativa de los componentes estructurales de la matriz extracelular, como colágeno, elastina, microfibrillas, proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG) además de varios factores de crecimiento. La preservación de la estructura ECM nativa es esencial ya que el ECM crea el microambiente para la función, diferenciación y proliferación celular que permite a esta matriz descelularizada promover la recelularización del tejido o permitir la fabricación de hidrogeles, que son la base para tecnologías de impresión de tejidos^{4,5}.

Aparte de la eliminación del contenido celular y material nuclear mientras se conserva la estructura ECM nativa, el procedimiento de descelularización también requiere la eliminación de contaminantes potenciales o detergentes residuales. Este procedimiento se puede dividir en dos fases principales; la fase de enjuague y la fase de esterilización, en la fase de enjuague se eliminan los detergentes residuales de la matriz extracelular descelularizada (dECM) ya que estos en grandes cantidades son contaminantes, generalmente citotóxicos, que inhibirán la proliferación celular durante la recelularización o cuando se genere un andamio con el hidrogel obtenido. Finalmente, en la fase de esterilización, los componentes antigénicos y las bacterias en el dECM se eliminan para evitar respuestas inmunogénicas contra el biomaterial basado en dECM por parte del hospedero. Esto se puede hacer de muchas maneras con esterilización con alcohol, lavados con antibióticos, radiación ultravioleta o radiación gamma.

Los detergentes usados en el proceso de descelularización no son del todo eficaces porque terminan dañando parte del proteoma de la matriz extracelular. Por ejemplo, el dodecilsulfato de sodio (SDS) induce cambios en la conformación secundaria de las fibrillas de colágeno, lo cual puede exponer motivos antigénicos ocultos y desencadenar una futura respuesta inflamatoria por parte de la persona que recibe este injerto⁶. Pese a ello, Gonçalves *et al.* demostró que entre varios detergentes solo el SDS podía eliminar los xenoantígenos de los tejidos usados para el procedimiento, como la galactosa-alfa1,3-galactosa (alfa-gal) y el complejo de histocompatibilidad -I (MHC I)⁷ por lo que aun se utiliza en varios protocolos. Por otro lado, hay detergentes que han mostrado mejores resultados en cuanto al menor daño que provocan a la ultraestructura de la matriz como el desoxicolato de sodio (SD), en donde los andamios adquiridos son citocompatibles y permiten una mayor actividad metabólica de las células sembradas en comparación con la descelularizada por SDS⁸.

Ante la falta de donantes de órganos, una potencial alternativa es la obtención de las matrices de órganos y/o tejidos descelularizados extraídos de personas o animales para la posterior recelularización con células del propio receptor. Las dECM han sido utilizadas con éxito para recrear varios tipos de tejidos y órganos, incluidos los vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, la córnea, la tráquea, el esófago, la vejiga urinaria, riñón, hígado, pulmón y corazón⁸. Pero remarcando nuevamente, es importante que los tejidos de origen alogénicos o xenogénicos, que no pertenecen al propio hospedero, deben ser adecuadamente descelularizados para evitar desencadenar una respuesta inmune adversa que rechaza el implante.

A continuación, se muestra una tabla sobre algunas aplicaciones de detergentes en tejidos específicos y la influencia en la respuesta inmune (Tabla 1).

Respuesta Inmune de dECM

La respuesta inmune es una reacción a diversas moléculas y componentes moleculares, como las macromoléculas (proteínas, polisacáridos) y pequeñas sustancias químicas que son reconocidas como extrañas por los componentes del sistema inmunológico. Esta defensa está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata o la respuesta tardía de la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra los microbios y tiene mecanismos celulares y moleculares que se encuentran antes de la infección, siendo sus principales componentes barreras físicas y químicas como el epitelio y sustancias químicas antimicrobianas, células fagocíticas como macrófagos, neutrófilos, linfocitos NK, proteínas sanguíneas y citocinas. La inmunidad adaptativa se caracteriza por su capacidad para recordar y responder más intensamente a exposiciones repetidas del mismo antígeno⁵⁻¹⁵. Esta respuesta es necesaria para los procesos de remodelación de dECM y consecuentemente para la regeneración de la piel.

Constituyentes de la dECM que provocan una respuesta inmune

Los epítomos, porciones de la macromolécula que son capaces de ser reconocidas por el sistema inmunológico, presentes en proteínas de especies distintas al hospedero tienen más probabilidades de estimular una respuesta inmunitaria¹⁶. Una consideración importante a la hora de derivar biomateriales (ie. dECMs) de fuentes xenogénicas es el epítomo α -Gal. Este carbohidrato que consta de Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R o Gal α 1-3Gal β 1-3GlcNAc-R se encuentra en mamíferos no primates, y es producido por

Tabla 1. Influencia del grado de descelularización en la respuesta inmune del organismo huésped.

Método de descelularización	Agente/Técnica de	Eficiencia descelularización	Influencia en respuesta inmune	Ref.
▲ Químico	Triton X-100 en córnea de cabra	Eliminación efectiva de las células y retención de la ultraestructura general de ECM	El flujo controlado del detergente persuadió a las células a sufrir apoptosis, en lugar de necrosis.	[9]
	0.1%SDS en valvas de válvula cardíaca	Resultado fructífero en relación a la descelularización y repoblación de las válvulas con células endoteliales.	Baja respuesta inmune en homoinjertos humanos descelularizados, lo que mejoró la conducta hemodinámica hasta 18 meses después del uso clínico.	[10]
	0.1/0.5% SDS en córnea de cabra	Limpiar los restos celulares y nucleares, lo que da como resultado un contenido de ADN residual inferior a 50 ng.	Activación de la respuesta inmunitaria. Esta exposición da como resultado la producción de moléculas de IgG a partir de las células huésped, lo que hace que la ECM esté marcada para el inicio de la fagocitosis y la encapsulación de células gigantes.	[11]
	Desoxicolato de sodio en valvas de válvulas cardíacas.	Permitió la preservación de las estructuras de colágeno y elastina presentes en las valvas de las válvulas.	No provocó una respuesta inmune en comparación con SDS y tripsina-EDTA	[12]
▲ Biológico	Endonucleasas en arterias porcinas	Dan como resultado la eliminación de laminina, colágeno, elastina, fibronectina y GAG, además de causar la alteración de la ultraestructura de la ECM.	Es engorroso eliminarlos. Impide la repoblación de células y puede provocar una respuesta inmunitaria después del trasplante.	[13]
▲ Físico	Método físico: Congelación-descongelación en córnea de cabra	Induce en pequeña medida la desnaturalización de la ultraestructura del tejido, por lo que se conservan las propiedades mecánicas del ECM.	Las reacciones inmunes como la invasión de leucocitos se pueden minimizar en los andamios de ECM empleando un ciclo de congelación-descongelación.	[14]

la enzima de glicosilación α 1,3 galactosiltransferasa. Esta enzima está ausente en humanos; por lo tanto, el resto de azúcar también está ausente en los tejidos humanos.⁵ No obstante, los seres humanos producen grandes cantidades de anticuerpos contra el epítipo α -Gal después de la exposición, que es común poco después del nacimiento como parte de la flora intestinal normal¹⁷.

El análisis de tejidos porcinos descelularizados, incluidos la válvula cardíaca¹⁸, el ligamento cruzado anterior¹⁹ y la submucosa del intestino delgado²⁰, han demostrado que el epítipo α -Gal está presente después de los procesos de descelularización y es reconocido por el huésped. Este reconocimiento causa respuestas inmunitarias.

Otro factor importante que provoca una respuesta inmune, es el contenido de ADN y el grado de descelularización. Si se desea mantener la composición de ECM, es poco probable que se logre eliminar completamente todo el ADN o cualquier otro componente celular de un tejido de origen, incluso con métodos de descelularización combinados y/o completos²¹. Sin embargo, a pesar de la presencia de ADN en los materiales basados en ECM, se han observado pocos efectos clínicos adversos atribuidos directamente a su presencia. Los andamios descelularizados de manera ineficaz desencadenan una respuesta inflamatoria prolongada después de la implantación.²³

El análisis de biomateriales derivados de tejidos descelularizados ha demostrado una correlación entre el contenido de ADN, el tamaño del fragmento y la respuesta del huésped por lo que se evalúan criterios como: (1) la ECM descelularizada debe tener menos de 50 ng de ADN bicatenario (dsDNA) por mg de peso seco de ECM, (2) menos de 200 pb de longitud de fragmento de ADN, y (3) ningún material nuclear visible mediante tinción con 4'6-diamidino-2-fenilindol (DAPI)²². Adicionalmente, luego de realizar una evaluación del contenido de proteína que permanece en la ECM, con énfasis en las proteínas estructurales como colágeno, fibronectina y laminina; glicosaminoglicanos (GAG) y factores de crecimiento, es importante evaluar las propiedades mecánicas, incluyendo el módulo elástico y la resistencia a la tracción.

El reconocimiento de los fragmentos de ADN a través de receptores tipo Toll (TLR) puede conducir a una cascada de señalización que produzca una respuesta proinflamatoria y la presentación de antígenos a las células presentadoras especializadas. Así mismo, se ha sugerido que la presencia de mitocondrias o ADN mitocondrial puede ser un estimulador de los macrófagos M1 explicado por su origen bacteriano primitivo, mientras que la respuesta a los andamios bien descelularizados pareciera más bien ser predominantemente antiinflamatoria²³.

Y por último tenemos la actividad de las moléculas de patrón molecular asociadas al daño (DAMP), las cuales son moduladores multifuncionales del sistema inmunológico. Las proteínas moleculares asociadas al daño (DAMP) aún pueden estar presentes después de la descelerización. Estos DAMP no solo se encuentran en el tejido nativo, sino que también se secretan activamente por las células al microambiente extracelular durante la necrosis celular y por los macrófagos que responden a la lesión tisular aguda²². Dentro del espacio extracelular, se reconocen a través de vías similares a las moléculas de patrón molecular asociadas a patógenos (PAMP). Es decir, los DAMP se reconocen predominantemente a través del sistema Toll-like receptor (TLR)²⁴. Es de destacar que los DAMP pueden tener efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, así como efectos quimiotácticos, mitogénicos y de remodelación tisular, según el contexto en el que el huésped los reconozca²⁵.

La proteína de la caja de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1), una proteína de unión al ADN intracelular, se encuentra entre los DAMP mejor conocidos y más estudiados²⁶. Un estudio reciente demostró que HMGB1 estaba presente dentro de los materiales de andamio basados en ECM después de la descelerización de múltiples tejidos²⁷. Esto es lógico desde que se derivan de la lisis de las células que residen dentro del tejido y del órgano. Además, como el ADN y el ARN (que algunos también consideran DAMP) están presentes en las células y tejidos, estas moléculas y otros DAMP se retienen de forma natural en los materiales de andamio de ECM en diversos grados.

De manera importante, algunos hallazgos sugieren que la presencia de HMGB1 dentro de los andamios biológicos es potencialmente importante para la modulación de la respuesta del huésped y mejorar los resultados de remodelación tisular. Este resultado contrasta con la presencia de ADN y el epítipo α -Gal, los cuales están asociados con efectos negativos en sentido descendente cuando están presentes en cantidades significativas.

Inmunomodulación por degradación de la Matriz Extracelular

La degradación de la matriz es una parte integral del proceso de remodelación asociado con la respuesta a las lesiones y a los materiales implantados. Las células inmunitarias circulatorias dependen de la degradación de la matriz para la extravasación en los tejidos para propagar la respuesta inflamatoria a los materiales. Estas células liberan enzimas como las metaloproteasas de matriz (MMP) en zonas inflamatorias para preparar tejidos para la unión

de macrófagos y células T, para liberar citocinas unidas a membrana y ECM, y para aumentar el acceso a tejidos extravasculares.

Se regulan positivamente durante la fase inflamatoria de la remodelación tisular. El factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) a su vez inhibe las MMP en la fase de resolución para ayudar con la estabilización de la matriz nueva²⁸. Los macrófagos secretan inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP) para controlar la actividad de las MMP y prevenir la degradación destructiva del tejido, remodelando los resultados. Así mismo, se ha demostrado que en parte, la liberación de péptidos ocultos derivados de la degradación de las moléculas de ECM originales intactas es un mecanismo mediante el cual los materiales de andamio de ECM modulan la respuesta del huésped²⁹. Estos péptidos, principalmente las *matricriptinas*, se exponen a través de cambios conformacionales de las proteínas de la ECM intacta o mediante la degradación de ésta, que da como resultado nuevos sitios de reconocimiento con una potente bioactividad.

En este balance de actividad pro y anti inflamatoria derivada del tipo de productos liberados, se encontró que los macrófagos tratados con productos de degradación de ECM promueven un fenotipo antiinflamatorio M2 que es similar al inducido por IL-4²².

Respuesta inmune del hospedero a la dECM

Aquellos materiales que promueven la remodelación constructiva de la ECM se han asociado consistentemente con una respuesta distinta del huésped que incluye poblaciones específicas de células T y macrófagos (Figura N° 1). En general, la respuesta del huésped a los tejidos descelerizados incluye la infiltración temprana de una población de neutrófilos (entre las 24-48 h) seguida de una acumulación intensa de células mononucleares ~72 h después del implante. Estas células incluyen una población significativa de macrófagos, pero también células T, células B, eosinófilos y mastocitos^{30,31}. Los timocitos o células T del sistema inmunológico adaptativo desempeñan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria presente en los días o semanas posteriores a la implantación del biomaterial.

Un subconjunto específico de células T que son las CD4 positivas, denominadas células T auxiliares (o colaboradoras), son cruciales en esta respuesta ya que de acuerdo a su modulación entre la respuesta celular T-helper 1 (Th1) y T-helper 2 (Th2), con un balance entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, respectivamente, se daría el proceso de rechazo o de remodelamiento¹⁵. El

subconjunto de células T colaboradoras es responsable de amplificar la respuesta inmune y dirigir las respuestas de las células para combatir mejor a tipos específicos de infecciones o cuerpos extraños. Las células Th1 median la inmunidad celular para incitar la citotoxicidad de las células infectadas por virus y las células cancerosas. Las células Th2 median la inmunidad humoral, lo que lleva a la producción de anticuerpos para combatir los patógenos extracelulares. Las células Th1 secretan principalmente interferón- γ (IFN- γ) y en menor grado IL-2 e IL-12. Las células Th2 secretan tanto IL-4 como IL-5. Estas citocinas influyen en la respuesta de otras células inmunes y del huésped. Las respuestas Th2 están asociadas con la tolerancia al injerto xenogénico, mientras que las respuestas Th1 son responsables del rechazo del injerto³².

Por otro lado, los macrófagos se consideran entre las células más importantes dentro de la respuesta del huésped a los biomateriales, ya que son la célula inmunitaria predominante presente desde unos días hasta varias semanas o años después del implante, dependiendo de la naturaleza del material implantado. La definición de estos fenotipos utiliza el esquema de polarización de

las células T-helper (colaboradoras), describiendo los macrófagos proinflamatorios como M1 y los macrófagos antiinflamatorios como M2. Los macrófagos M1 se definen como activados por citocinas como el IFN- γ y componentes bacterianos como el lipopolisacárido (LPS). Los macrófagos M1 están asociados con la eliminación de patógenos y las respuestas inflamatorias clásicas, así como con la secreción de mediadores inflamatorios como IL-12 y TNF- α ³³. Los macrófagos M2 se definen como activados por citocinas antiinflamatorias como IL-4, -10 y -13³⁴. Los macrófagos M2 están asociados con la inmunorregulación y la remodelación tisular constructiva³⁵.

Se ha demostrado que los macrófagos, a diferencia de las células T y B, son un determinante esencial de la remodelación constructiva después de la implantación de materiales basados en ECM [36]. Los resultados de este estudio de Valentin et al, demostraron que los materiales que se reticularon químicamente provocaron una respuesta de macrófagos predominantemente de tipo M1 y se asociaron con resultados de remodelación compatibles con una reacción de cuerpo extraño. Los materiales no reticulados se asociaron con un cambio al fenotipo M2 y una remodelación tisular constructiva.

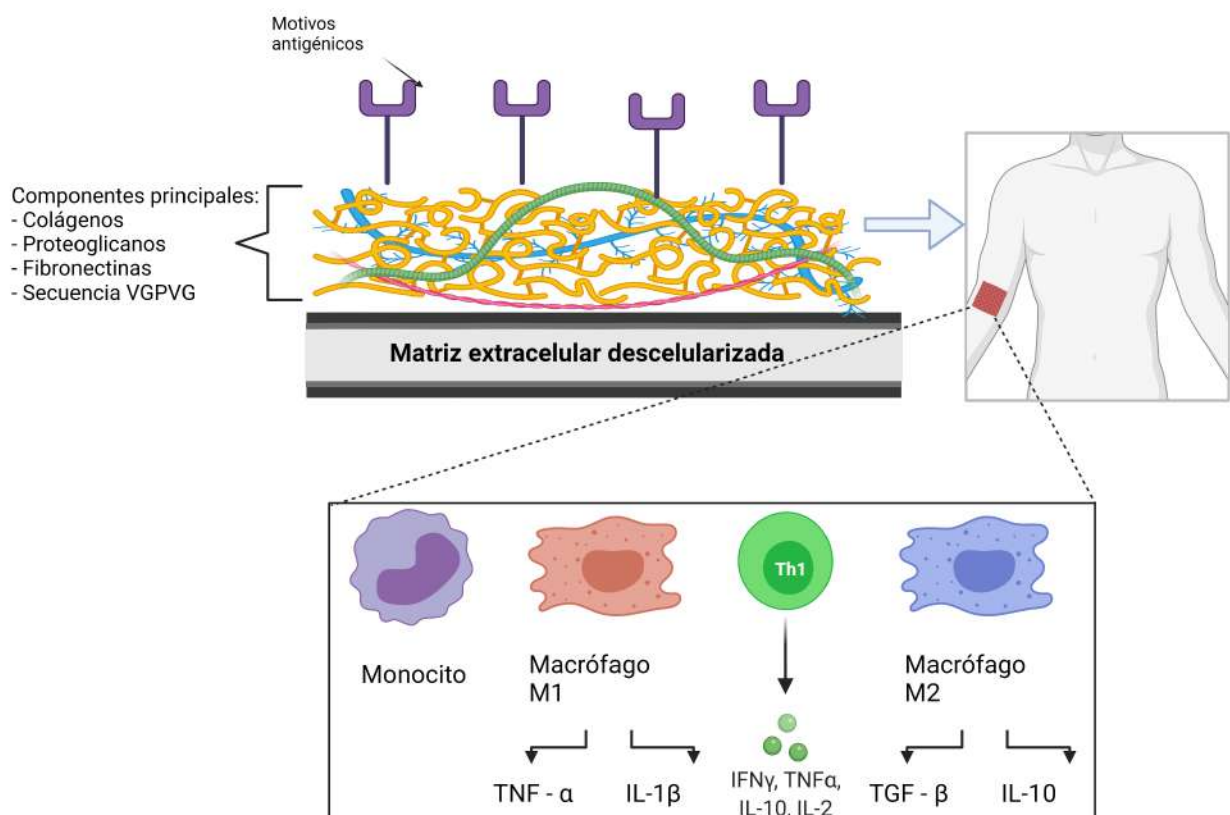


Figura N° 1. Respuesta inmune a la matriz extracelular descelularizada. Figura creada con BioRender

En este sentido, actualmente en el mercado existen biomateriales aprobados por la oficina de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como apósitos descelularizados disponibles para indicación clínica de millones de pacientes. Estos materiales varían según su tejido de origen, métodos de procesamiento y métodos de esterilización. Y sus aplicaciones incluyen cicatrización de heridas, reconstrucción de tejidos blandos y aplicaciones ortopédicas, entre otras que resumimos en la Tabla N° 2.

CONCLUSIONES

Un completo entendimiento de la respuesta inmune del hospedero frente al tejido descelularizado puede lograr el éxito en el trasplante de la matriz extracelular descelularizada biocompatible. La alteración de la estructura nativa, por la exposición a los detergentes puede desencadenar una

respuesta inflamatoria que induce la activación de un grupo de células inflamatorias del sistema innato y adaptativo. Por lo que es realmente entender la relación entre la dECM y las vías de señalización específicas que podrían mediar la regeneración del tejido en el hospedero. Además, existen diferentes apósitos comerciales disponibles para uso clínico, debido al potencial del tejido descelularizado como biomaterial para la reconstrucción quirúrgica y remodelación constructiva. Estos resultados ayudarán significativamente al futuro de la ingeniería de tejidos en medicina traslacional.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la empresa Cell Link que ha brindado su apoyo en potenciar los laboratorios de Ingeniería de tejidos de UTEC, lo que permite potenciar la línea de investigación con nuevos biomateriales e impresión 3D de tejidos.

Tabla 2. Apósitos de piel disponibles para uso clínico.			
Apósitos de Piel (Nombre Comercial)	Observaciones clínicas	Aplicaciones	Ref.
▲ AlloDerm	Los implantes AlloDerm para aumento de tejidos blandos, fueron ampliamente invadidos por fibroblastos del huésped sin ninguna reacción a cuerpo extraño.	Reconstrucción de pared abdominal, mama, oftalmología, otorrinolaringología, injertos.	[37]
▲ AlloPatch HD	AlloPatch se procesa para eliminar células mientras se mantiene la integridad de la matriz para abordar los problemas de las respuestas inflamatorias específicas e inespecíficas.	Aplicaciones ortopédicas	[38]
▲ CollaMend	CollaMend provocó una reacción inflamatoria más intensa que Permacol mostrando una extensa reacción de cuerpo extraño con encapsulación avascular y sin indicación de integración tisular.	Reparación de tejidos blandos	[39]
▲ Durepair	La respuesta inflamatoria fue mínima. Histológicamente, el dispositivo de colágeno apareció como cintas y haces de material eosinofílico con orientación variable. En todos los dispositivos, se observó que la estructura porosa estaba infiltrada de manera difusa por fibroblastos y macrófagos.	Reparación de duramadre craneal o espinal	[40]
▲ Graft Jacket	Contienen hebras de ADN completas. A pesar de la presencia universal de restos de ADN en dispositivos ECM disponibles comercialmente, la eficacia clínica de estos dispositivos para su aplicación prevista ha sido en gran medida positiva. Se observaron células gigantes multinucleadas, un tipo de célula típicamente asociado con una respuesta de cuerpo extraño.	Úlceras en los pies	[32]
▲ Pelvicol	Pelvicol indujo una respuesta inmune dominada por citocinas de tipo Th2 después de la implantación subcutánea en ratones	Reparación de tejidos blandos	[41]
▲ Permacol	La respuesta del huésped a TissueMend™ y Permacol™ fue consistente con la respuesta esperada a un material extraño no reabsorbible; es decir, inflamación crónica de bajo grado, degradación mínima del andamio y encapsulación fibrosa.	Reparación de tejido conectivo blando	[32]
▲ TissueMend		Reparación quirúrgica y refuerzo de tejidos blandos en manguito rotador	
▲ PriMatrix	Los implantes PriMatrix se someten a una remodelación progresiva in vivo, lo que facilita la regeneración del tejido histológicamente normal a través de una leve respuesta inflamatoria y de células progenitoras.	Implantes subcutáneos	[42]

Fuente: Adaptado de Ratner [43] & Keane [23].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boso D, Maghin E, Carraro E, Giagante M, Pavan P, Piccoli M. Extracellular Matrix-Derived Hydrogels as Biomaterial for Different Skeletal Muscle Tissue Replacements. *Materials*. 2020;13. doi:10.3390/ma13112483
- Vaday GG, Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2000;67: 149–159.
- Rowley AT, Nagalla RR, Wang S-W, Liu WF. Extracellular Matrix-Based Strategies for Immunomodulatory Biomaterials Engineering. *Adv Healthc Mater*. 2019;8: e1801578.
- Choudhury D, Yee M, Sheng ZLJ, Amirul A, Naing MW. Decellularization systems and devices: State-of-the-art. *Acta Biomater*. 2020;115: 51–59.
- Aamodt JM, Grainger DW. Extracellular matrix-based biomaterial scaffolds and the host response. *Biomaterials*. 2016;86: 68–82.
- Chakraborty J, Roy S, Ghosh S. Regulation of decellularized matrix mediated immune response. *Biomater Sci*. 2020;8: 1194–1215.
- Gonçalves AC, Griffiths LG, Anthony RV, Orton EC. Decellularization of bovine pericardium for tissue-engineering by targeted removal of xenoantigens. *J Heart Valve Dis*. 2005;14. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15792182/>
- Gilpin A, Yang Y. Decellularization Strategies for Regenerative Medicine: From Processing Techniques to Applications. *Biomed Res Int*. 2017;2017: 9831534.
- Nara S, Chameettachal S, Midha S, Murab S, Ghosh S. Preservation of biomacromolecular composition and ultrastructure of a decellularized cornea using a perfusion bioreactor. *RSC Adv*. 2015;6: 2225–2240.
- Costa F, Dohmen P, Vieira E, Lopes SV, Colatusso C, Pereira EWL, et al. Operação de Ross com homoenxertos valvares decelularizados: resultados de médio prazo. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2007;22: 454–462.
- Lynn AK, Yannas IV, Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004;71: 343–354.
- Zhou J, Fritze O, Schleicher M, Wendel HP, Schenke-Layland K, Harasztsi C, et al. Impact of heart valve decellularization on 3-D ultrastructure, immunogenicity and thrombogenicity. *Biomaterials*. 2010;31. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.11.088
- Gui L, Chan SA, Breuer CK, Niklason LE. Novel utilization of serum in tissue decellularization. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16: 173–184.
- Lehr EJ, Rayat GR, Chiu B, Churchill T, McGann LE, Coe JY, et al. Decellularization reduces immunogenicity of sheep pulmonary artery vascular patches. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.02.060
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular + StudentConsult*. Elsevier España; 2015.
- Lin Q, Wong HL, Tian F-R, Huang Y-D, Xu J, Yang J-J, et al. Enhanced neuroprotection with decellularized brain extracellular matrix containing bFGF after intracerebral transplantation in Parkinson's disease rat model. *Int J Pharm*. 2017;517: 383–394.
- Galili U. The α -gal epitope (Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R) in xenotransplantation. *Biochimie*. 2001. pp. 557–563. doi:10.1016/s0300-9084(01)01294-9
- Konakci KZ, Bohle B, Blumer R, Hoetzenecker W, Roth G, Moser B, et al. Alpha-Gal on bioprostheses: xenograft immune response in cardiac surgery. *Eur J Clin Invest*. 2005;35. doi:10.1111/j.1365-2362.2005.01441.x
- Yoshida R, Vavken P, Murray MM. Decellularization of bovine anterior cruciate ligament tissues minimizes immunogenic reactions to alpha-gal epitopes by human peripheral blood mononuclear cells. *Knee*. 2012;19. doi:10.1016/j.knee.2011.08.002
- McPherson TB, Liang H, Record RD, Badylak SF. Gal α (1,3)Gal epitope in porcine small intestinal submucosa. *Tissue Eng*. 2000;6. doi:10.1089/10763270050044416
- Badylak SF. Host Response to Biomaterials: The Impact of Host Response on Biomaterial Selection. Academic Press; 2015.
- Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
- Keane TJ, Londono R, Turner NJ, Badylak SF. Consequences of ineffective decellularization of biologic scaffolds on the host response. *Biomaterials*. 2012;33: 1771–1781.
- A. M. Piccinini KSM. DAMPenning Inflammation by Modulating TLR Signalling. *Mediators Inflamm*. 2010;2010. doi:10.1155/2010/672395
- Lolmede K, Campana L, Vezzoli M, Bosurgi L, Tonlorenzi R, Clementi E, et al. Inflammatory and alternatively activated human macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on separate HMGB1- and MMP-9-dependent pathways. *J Leukoc Biol*. 2009;85. doi:10.1189/jlb.0908579
- Kang R, Chen R, Zhang Q, Hou W, Wu S, Cao L, et al. HMGB1 in Health and Disease. *Mol Aspects Med*. 2014;0: 1.
- Daly KA, Liu S, Agrawal V, Brown BN, Huber A, Johnson SA, et al. The host response to endotoxin-contaminated dermal matrix. *Tissue Eng Part A*. 2012;18. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0597
- Overall CM, Wrana JL, Sodek J. Transcriptional and post-transcriptional regulation of 72-kDa gelatinase/type IV collagenase by transforming growth factor-beta 1 in human fibroblasts. Comparisons with collagenase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase gene expression. *J Biol Chem*. 1991;266. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1649834/>
- Davis GE. Matricryptic Sites Control Tissue Injury Responses in the Cardiovascular System: Relationships to Pattern Recognition Receptor Regulated Events. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48: 454.
- Allman AJ, McPherson TB, Badylak SF, Merrill LC, Kallakury B, Sheehan C, et al. Xenogeneic extracellular matrix grafts elicit a TH2-restricted immune response. *Transplantation*. 2001;71: 1631–1640.
- Brown BN, Valentin JE, Stewart-Akers AM, McCabe GP, Badylak SF. Macrophage phenotype and remodeling outcomes in response to biologic scaffolds with and without a cellular component. *Biomaterials*. 2009;30. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.11.040
- Badylak SF, Gilbert TW. Immune response to biologic scaffold materials. *Semin Immunol*. 2008;20. doi:10.1016/j.smim.2007.11.003
- MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol*. 1997;15. doi:10.1146/annurev.immunol.15.1.323
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in Immunology*. 2004. pp. 677–686. doi:10.1016/j.it.2004.09.015
- Brown BN, Badylak SF. Expanded applications, shifting paradigms and an improved understanding of host-biomaterial interactions. *Acta Biomater*. 2013;9. doi:10.1016/j.actbio.2012.10.025
- Valentin JE, Stewart-Akers AM, Gilbert TW, Badylak SF. Macrophage Participation in the Degradation and Remodeling of Extracellular Matrix Scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2009;15: 1687.
- Sclafani AP, Romo T, Jacono AA, McCormick S, Cocker R, Parker A. Evaluation of acellular dermal graft in sheet (AlloDerm) and injectable (micronized AlloDerm) forms for soft tissue augmentation. Clinical observations and histological analysis. *Arch Facial Plast Surg*. 2000;2. doi:10.1001/archfaci.2.2.130
- Kuo S, Kim HM, Wang Z, Bingham EL, Miyazawa A, Marcelo CL, et al. Comparison of two decellularized dermal equivalents. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12: 983–990.
- Linz LA, Burke LH, Miller LA. Case Report: Two cross-linked porcine dermal implants in a single patient undergoing hernia repair. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. doi:10.1136/bcr-2012-007562
- Zerris VA, James KS, Roberts JB, Bell E, Heilman CB. Repair of the dura mater with processed collagen devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;83: 580–588.
- Zheng F, Xu L, Verbiest L, Verbeken E, De Ridder D, Deprest J. Cytokine production following experimental implantation of xenogenic dermal collagen and polypropylene grafts in mice. *NeuroUrol Urodyn*. 2007;26. doi:10.1002/nau.20317
- Rennert RC, Sorkin M, Garg RK, Januszyk M, Gurtner GC. Cellular Response to a Novel Fetal Acellular Collagen Matrix: Implications for Tissue Regeneration. *Int J Biomater*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/527957
- Elsevier. *Biomaterials Science*. 3rd ed. Academic Press; 2012.

Correspondencia: Julio Valdivia-Silva
Email: jvaldivias@utec.edu.pe