

Judit Buxadera-Palomero¹, Carlos Mas-Moruno²,
Daniel Rodríguez Rius³ y José María Manero Planella⁴

Funcionalización de superficies *anti-fouling* sobre titanio para mejora de sus propiedades

Extracto:

Actualmente las infecciones de implantes y prótesis son un problema grave, debido al incremento de uso de dichas prótesis y a la cada vez mayor presencia de bacterias resistentes a los antibióticos. Estas infecciones tienen su origen, en la mayoría de casos, en bacterias planctónicas. Una posible estrategia para evitar las infecciones es desarrollar superficies *anti-fouling* que eviten la adhesión bacteriana. Otra estrategia se centra en conferir propiedades bactericidas a las superficies de los implantes en el uso de péptidos antimicrobianos. En ambos casos, es necesario mantener la excelente unión a los tejidos que presenta el titanio.

La superficie ideal para prótesis combinaría los efectos *anti-fouling*, bactericida y osteointegrativo, logrando un excelente efecto sinérgico en las superficies de los implantes, mejorando su estabilidad y funcionalidad. Para conseguir este objetivo es necesario solventar un punto crítico, que es funcionalizar la capa *anti-fouling* con otras biomoléculas que permitan dotarla de las propiedades mencionadas.

El objetivo del presente trabajo es depositar una capa *anti-fouling* sobre un biomaterial metálico con un grupo funcional que permita enlazar a la superficie tratada otras biomoléculas. Se ha conseguido depositar una capa de (poli)etilenglicol (PEG) funcionalizado sobre titanio, al cual se ha unido la secuencia tripeptídica Arg-Gly-Asp (RGD). Las superficies tratadas han mostrado una excelente combinación de propiedades *anti-fouling* y de buena respuesta celular.

Sumario

1. Introducción
2. Materiales y métodos
3. Resultados y discusión
4. Conclusiones
5. Bibliografía

Fecha de entrada: 27-11-2017

Fecha de aceptación: 17-07-2018

Palabras clave: (poli)etilenglicol (PEG), titanio, biofuncionalización, polimerización por plasma, electrodeposición, Arg-Gly-Asp (RGD).

¹ J. Buxadera-Palomero, miembro del Grupo de Investigación en Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos -Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica de la UPC (Barcelona-TECH)- y del Centro de Investigación de Ciencia e Ingeniería Multiescala de Barcelona de la UPC.

² C. Mas-Moruno, miembro del Grupo de Investigación en Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos -Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica de la UPC (Barcelona-TECH)- y del Centro de Investigación de Ciencia e Ingeniería Multiescala de Barcelona de la UPC.

³ D. Rodríguez Rius, miembro del Grupo de Investigación en Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos -Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica de la UPC (Barcelona-TECH)- y del Centro de Investigación de Ciencia e Ingeniería Multiescala de Barcelona de la UPC.

⁴ J. M.ª Manero Planella, miembro del Grupo de Investigación en Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos -Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica de la UPC (Barcelona-TECH)- y del Centro de Investigación de Ciencia e Ingeniería Multiescala de Barcelona de la UPC.

Este artículo se enmarca dentro de la Convocatoria de Ayudas a Proyectos de I+D+i 2016 de la Fundación Hergar (categoría: Investigación aplicada y tecnológica en ingenierías). Los autores agradecen a dicha fundación la financiación del proyecto.

Functionalization of anti-fouling surfaces for improvement of titanium properties

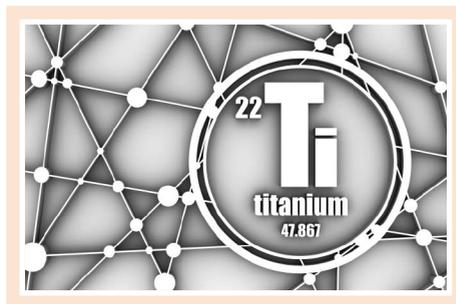
Abstract:

Currently, implant and prosthetic infections are a serious problem, due to the increased use of these prostheses and the presence of bacteria multiresistant to antibiotics. These infections originate, in most cases, from planktonic bacteria. A possible strategy to avoid infections is to develop anti-fouling surfaces that prevent bacterial adhesion. Another strategy focuses on conferring bactericidal properties to the surfaces of the implants with the use of antimicrobial peptides. In both cases, it is necessary to maintain the excellent union to the tissues that titanium presents.

The ideal surface for prostheses would combine anti-fouling, bactericidal and osseointegration properties, achieving an excellent synergic effect on the surfaces of the implants, improving their stability and functionality. To achieve this goal it is necessary to solve a critical point, which is to functionalize the anti-fouling layer with other biomolecules that can improve its properties.

The objective of the present work is to deposit an anti-fouling layer on a metallic biomaterial, which can be further functionalized with other biomolecules. Titanium has been coated with functionalized polyethylene glycol (PEG) to which the Arg-Gly-Asp (RGD) peptide sequence has been attached. The treated titanium surfaces have shown an excellent combination of anti-fouling properties and good cellular response.

Keywords: polyethylene glycol (PEG), titanium, biofunctionalization, plasma polymerization, electrodeposition, Arg-Gly-Asp (RGD).



1. INTRODUCCIÓN

El fracaso de una prótesis o implante biomédico se debe generalmente a un problema biomecánico por exceso de carga o a un problema biológico, como la formación de una cápsula fibrosa alrededor del implante, pero los casos de fracaso asociado a infecciones muestran un preocupante crecimiento (Klinge, Hultin y Berglundh, 2005; Tonetti, 1999). La presencia de infecciones bacterianas deriva fácilmente en la pérdida de la prótesis e incluso, en algunos casos, en la muerte del paciente (Sharawy y Misch, 1993). Se estima que el 3 % de pacientes con implantes dentales sufre algún tipo de infección vinculada a la inserción del implante (Winkler, Morris y Ochi, 2000), porcentaje que se eleva al 100 % de casos en pacientes con catéteres implantados durante más de 30 días (Burgers *et al.*, 2010).

Las infecciones bacterianas de implantes ortopédicos tienen su origen, en la mayoría de los casos, en bacterias planctónicas. Estas bacterias son colonizadores

El fracaso de una prótesis o implante biomédico se debe generalmente a un problema biomecánico por exceso de carga o a un problema biológico, como la formación de una cápsula fibrosa alrededor del implante, pero los casos de fracaso asociado a infecciones muestran un preocupante crecimiento

primarios de la superficie del biomaterial, inicialmente de forma reversible por fuerzas de Van der Waals o electrostáticas, seguidas de una fase irreversible con interacciones tipo ligando-receptor o enzima-sustrato (Mouton y Robert, 1995). En este punto, la formación del *biofilm* bacteriano es ya irreversible. Durante el desarrollo del *biofilm*, la concentración de las señales químicas secretadas por las bacterias alcanza un punto crítico en el cual sintetizan y expresan exopolisacáridos. Estas macromoléculas constituyen la matriz del *biofilm*, incorporando en él bacterias. Gracias a la protección generada por la matriz, el *biofilm* en crecimiento tiene una elevada tolerancia al sistema inmunitario y a los medicamentos suministrados (Grade, Heuer, Stempel y Stiesch, 2011; Subramani, Jung, Molenberg y Hammerle, 2009).

Las propiedades superficiales de los biomateriales, incluyendo la hidrofiliidad, la presencia de cargas eléctricas, rugosidad, etc., influyen en la adhesión inicial bacteriana y en su proliferación (Vasilev, Cook y Griesser, 2009). Por ello el diseño óptimo para recubrimientos resistentes a las infecciones es variable. Las estrategias que se estudian actualmente buscan como propiedades, bien obtener un espectro amplio de actividad antimicrobial, bien proporcionar protección contra la formación del *biofilm*, manteniendo en ambos casos la excelente biocompatibilidad del dispositivo médico (Gao y Lange, 2011; Donlan y Costerton, 2002; Francolini 2010). La primera propiedad, buscar un efecto antibacteriano, es la solución más convencional, y como tal la realizan un amplio abanico de antibióticos (Vasilev *et al.*, 2009). Sin embargo, el uso de antibióticos plantea dudas respecto a la posible aparición de resistencias.



Dada la relación existente entre la formación del *biofilm* bacteriano y el fracaso de las prótesis implantadas, una estrategia prometedora consiste en prevenir el primer estadio de formación del *biofilm*, evitando que las bacterias sean capaces de adherirse a la superficie del biomaterial

Dada la relación existente entre la formación del *biofilm* bacteriano y el fracaso de las prótesis implantadas, una estrategia prometedora consiste en prevenir el primer estadio de formación del *biofilm*, evitando que las bacterias sean capaces de adherirse a la superficie del biomaterial (Bürgers *et al.*, 2010; Grade *et al.*, 2011; Subramani *et al.*, 2009). En la naturaleza existen multitud de ejemplos en los que un organismo recubre su superficie externa de una capa de material que evita la acumulación de agua, la adhesión de microorganismos, etc. En general, se ha encontrado que los principales factores que se modifican en la naturaleza para cambiar la adhesión bacteriana son las estructuras microtopográficas, la humectabilidad/mojabilidad y el uso de varias estrategias antibacterianas en paralelo (Scardino y De Nys, 2011). En el tratamiento de superficies de biomateriales se ha estudiado el efecto de la composición química y de la presencia en la superficie de recubrimientos con efecto antiadherente (*anti-fouling*) como el PEG (Cao *et al.*, 2010).

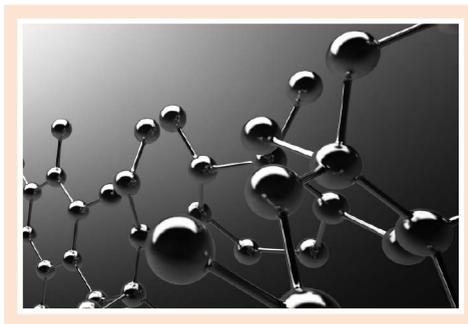
En el tratamiento de superficies de biomateriales se ha estudiado el efecto de la composición química y de la presencia en la superficie de recubrimientos con efecto antiadherente (*anti-fouling*) como el PEG

Una estrategia alternativa para conferir propiedades bactericidas a las superficies metálicas es el uso de péptidos antimicrobianos (AMP)

Una estrategia alternativa para conferir propiedades bactericidas a las superficies metálicas es el uso de péptidos antimicrobianos (AMP) (Costa, Carvalho, Montelaro, Gomes y Martins, 2011). Los AMP forman parte del sistema inmunológico de los organismos multicelulares y componen una familia de péptidos químicamente heterogénea con tres características comunes: tienen secuencia corta (10-25 aminoácidos), son catiónicos (elevada carga positiva neta) y anfipáticos (presentan en su estructura una parte hidrofílica y otra hidrofóbica) (Costa *et al.*, 2011; Reddy, Yedery y Aranha, 2004). Una de las principales ventajas de estas moléculas es que, al contrario de los antibióticos convencionales, no promueven la aparición de resistencia bacteriana. Tienen además un espectro de actividad muy amplio, atacando tanto a bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. En la mayoría de casos, su actividad se basa en la interacción de los residuos básicos (con carga positiva) de los AMP con moléculas con carga negativa presentes en las membranas bacterianas, lo cual les confiere selectividad frente a células eucariotas humanas (Costa *et al.*, 2011).

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha sido capaz de funcionalizar implantes de titanio con un AMP con potente actividad antimicrobiana de manera exitosa (Godoy-Gallardo *et al.*, 2014; Godoy-Gallardo *et al.*, 2015). En estos estudios, la secuencia 1-11 derivada de la proteína humana lactoferrina, el péptido hLf1-11, demostró ser un potente agente antimicrobiano, reduciendo drásticamente la adhesión de bacterias al titanio recubierto con dicho péptido, así como la formación de *biofilm*. Cabe destacar que este péptido no exhibió ningún tipo de efecto citotóxico en fibroblastos humanos, lo que resalta su potencial para aplicaciones clínicas.

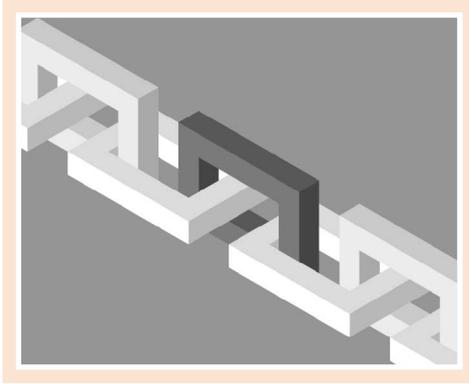
Además de conseguir una potente actividad antimicrobiana es importante promover una correcta integración de los implantes con los tejidos adyacentes, con el fin de asegurar su estabilidad tanto a corto como a largo plazo. Con este fin, en la última década se ha explorado



extensamente el uso de proteínas derivadas de la matriz extracelular del hueso, como la fibronectina, la vitronectina o el colágeno, para recubrir las superficies de los implantes. Estas proteínas son capaces de promover la adhesión, proliferación y diferenciación de células formadoras de hueso gracias a que contienen secuencias de adhesión con afinidad por receptores celulares como las integrinas (Shekaran y García, 2011). Otra estrategia es el uso de péptidos de secuencia corta que contengan los motivos adhesivos presentes en las proteínas. En este sentido, el motivo de reconocimiento celular Arg-Gly-Asp (RGD) ha demostrado tener una potente capacidad adhesiva y promover eficientemente la osteointegración de superficies metálicas (Shekaran y García, 2011; Mas-Moruno *et al.*, 2013).

[...] es importante promover una correcta integración de los implantes con los tejidos adyacentes

[...] el motivo de reconocimiento celular Arg-Gly-Asp (RGD) ha demostrado tener una potente capacidad adhesiva y promover eficientemente la osteointegración de superficies metálicas



[...] la combinación de una potente acción antimicrobiana con la capacidad osteoadhesiva de la secuencia RGD podría ejercer un excelente efecto sinérgico en las superficies de los implantes, mejorando su estabilidad y funcionalidad

Por este motivo, la combinación de una potente acción antimicrobiana con la capacidad osteoadhesiva de la secuencia RGD podría ejercer un excelente efecto sinérgico en las superficies de los implantes, mejorando su estabilidad y funcionalidad. Sin embargo, poder combinar dos secuencias peptídicas en una superficie no es trivial. Aunque, se puede hacer una conjugación con una mezcla de los péptidos, en la práctica es casi imposible poder controlar el ratio, la densidad y la disposición de estos motivos en las superficies. Para solventar esta limitación, nuestro grupo de investigación ha producido recientemente una novedosa plataforma peptídica con la capacidad de presentar simultáneamente dos péptidos con distinta bioactividad (Mas-Moruno, Fraioli, Albericio, Manero y Gil, 2014). Esta plataforma, por tanto, permite combinar las secuencias hLf1-11 y RGD en una misma molécula (Hoyós-Nogués *et al.*, 2017). Además, la presencia de unidades espaciadoras y de un único punto de anclaje permiten unir esta plataforma a distintas superficies manteniendo un ratio óptimo de las secuencias peptídicas.

[...] nuestro grupo de investigación ha producido recientemente una novedosa plataforma peptídica con la capacidad de presentar simultáneamente dos péptidos con distinta bioactividad

La unión de la plataforma peptídica bifuncional a superficies recubiertas con PEG dotaría las superficies de un triple efecto *anti-fouling* (capa de PEG), bactericida (péptido hLf1-11) y osteointegrativo (péptido RGD). Sin embargo, para poder obtener el deseado triple efecto *anti-fouling*, bactericida y osteointegrativo es necesario solventar un punto crítico, que es dotar a la capa *anti-fouling* de tipo PEG de algún punto de anclaje para la plataforma descrita.

El objetivo del presente trabajo es desarrollar una superficie *anti-fouling* de PEG modificada con grupos amino ($-NH_2$) que permitan unir moléculas activas a la superficie del PEG. Como prueba de concepto se unirá de forma covalente a la superficie *anti-fouling* un motivo de adhesión RGD y se evaluarán las propiedades físicas, químicas y biológicas de las superficies desarrolladas.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los ensayos han usado como sustrato titanio comercialmente puro de grado 2, obtenido en forma de barra y mecanizado para obtener discos de 10 mm de diámetro y 2 mm de espesor. La superficie de los discos se ha desbastado con papel de carburo de silicio (P600, P800, P1200 y P2500, Buehler [EE. UU.]) y se ha pulido con una suspensión de sílice coloidal (tamaño de partícula de 0,05 μm , Buehler [EE. UU.]). Posteriormente, las muestras se han limpiado con una secuencia de disolventes: tolueno, isopropanol, agua, etanol y acetona en un baño de ultrasonidos durante 15 min para cada disolvente. Las muestras pulidas

y limpias hasta este punto han sido utilizadas como control en todos los ensayos (código de muestras: Ti).

Como tratamiento previo al recubrimiento con PEG se ha realizado una activación por plasma con argón de 5 min a una presión de 0,40 mbar y a una potencia de 100 W con un reactor comercial de radiofrecuencia (13,56 MHz) (Diener Femto, Diener [Alemania]) (código de muestras: Plasma).

Para la electrodeposición de PEG se ha utilizado una disolución al 2% en peso de bis (3-aminopropil)-(poli) etilenglicol (PEG-amina, Sigma-Aldrich [EE. UU.]) y 0,3 M de cloruro de sodio en agua. El proceso se ha llevado a cabo en una celda electrolítica conectada a un potencióstato (Parstat 2273, Princeton Applied Research [EE. UU.]) con la muestra de titanio activada por plasma como cátodo, un electrodo de referencia de calomelanos y un contraelectrodo de platino. El tratamiento consta de una rampa de potencial a una velocidad de 0,1 V/s hasta 5 V. El potencial de 5 V se ha mantenido constante durante 5 min (código de muestras obtenidas por electrodeposición: Electrodep).

El motivo RGD se preparó y caracterizó de la forma ya descrita en estudios previos mediante síntesis de péptidos en fase sólida (Mas-Moruno *et al.*, 2014). Para la unión del RGD a la superficie de PEG, las muestras recubiertas con PEG se sumergieron durante 12 h a temperatura ambiente en una solución de 100 μ M del motivo RGD en solución salina tamponada con fosfato (PBS, Gibco [Reino Unido]). Después de la inmersión, las muestras se limpiaron dos veces con PBS (código de muestras: RGD).

La hidrofiliicidad superficial de las muestras preparadas se ha medido con el método de gota sésil en un equipo OCA15 (Dataphysics Company [Alemania]) con agua ultrapura MilliQ (Millipore Corporation [EE. UU.]). Se han utilizado gotas de 2 μ l depositadas a una velocidad de 1 μ l/s. Las fotografías de las gotas se han analizado con el *software* SCA20 (Dataphysics Instrument [Alemania]). Se han tomado tres medidas del ángulo de contacto para cada condición estudiada.

El análisis por XPS se ha efectuado en una cámara de ultra-alto vacío ($5,0 \cdot 10^{-9}$ mbar) con un ánodo XR50 Mg operando a 150 W y un detector Phoibos 150 MCD-9 (D8 Advance, SPECS Surface Nano Analysis GmbH [Alemania]). Los espectros se han analizado a

una energía de paso de 25 eV con un espaciado de 1,0 eV. Se han registrado los niveles energéticos del C 1s, O 1s, Si 2p, Cl 2p, N 1s y Ti 2p. El pico del C 1s se ha utilizado como referencia. Para determinar la composición elemental se ha utilizado el *software* CasaXPS (Casa Software Ltd [Reino Unido]).

Los ensayos de adhesión celular se han realizado con fibroblastos humanos (*human foreskin fibroblasts* [HFF], Merck Millipore Corporation [Bedford, Massachusetts, EE. UU.]). Las muestras se han esterilizado por inmersión en etanol al 70%. Posteriormente, se han sembrado $2 \cdot 10^4$ células por muestra y se han incubado durante 6 h a 37 °C. Pasado el tiempo de incubación, se han lisado las células (mPER, Thermo Scientific [EE. UU.]) y se ha analizado el número de células a partir de la cuantificación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) con un kit de detección de citotoxicidad (Thermo Scientific [EE. UU.]).

Para la observación de las células adheridas con SEM se han fijado con una solución al 4% de paraformaldehído en PBS, y se ha efectuado una secuencia de deshidratación por inmersión de las muestras en soluciones de etanol al 50, 70, 90, 96 y 100% (v/v) durante 15 min cada solución. Como etapa final, se ha efectuado una inmersión de las muestras en hexametilidisiloxano (HMDS) y se han recubierto con carbono.

El análisis estadístico se realizó con el *software* Minitab 17™ (Minitab Inc, State College [Pennsylvania, EE. UU.]). Los datos se analizaron mediante la prueba t de Student y 1-way ANOVA, con las pruebas de comparación múltiple de Tukey para evaluar los valores atípicos y las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de muestra, respectivamente. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para $p < 0,05$.



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las muestras recubiertas con PEG revelan una disminución en el ángulo de contacto, indicando la presencia de un recubrimiento hidrofílico (véase figura 1). Aunque el ángulo de contacto es ligeramente inferior a los valores encontrados en la literatura (Kane, Ashby y Pruitt, 2010; Johnston, Bryers y Ratner, 2005), se puede relacionar este aumento de la hidrofiliicidad con la presencia de un recubrimiento de PEG. La unión del motivo RGD incrementa de nuevo la hidrofobicidad de las muestras.

La caracterización química del recubrimiento mediante XPS muestra un aumento de la relación C/Ti en las muestras recubiertas con respecto a las muestras sin recubrir (véase figura 2). El incremento del contenido

atómico de carbono se debe a dos factores: por un lado, a que el XPS es una técnica superficial capaz de detectar los primeros nanómetros de espesor, por lo que hay una atenuación de la señal del titanio cuando hay un recubrimiento; por otro lado, depositar un recubrimiento polimérico aumenta la presencia de carbono en la superficie (Michelmore, Gross-Kosche, Al-Bataineh, Whittle y Short, 2013; Li *et al.*, 2014). Después de la inmovilización del motivo RGD, este porcentaje aumentó también de forma significativa como resultado de la deposición de la secuencia peptídica. Adicionalmente, tras la unión del motivo RGD se detectó un incremento de la ratio N/Ti (datos no mostrados).

Figura 1. Ángulo de contacto de las muestras estudiadas

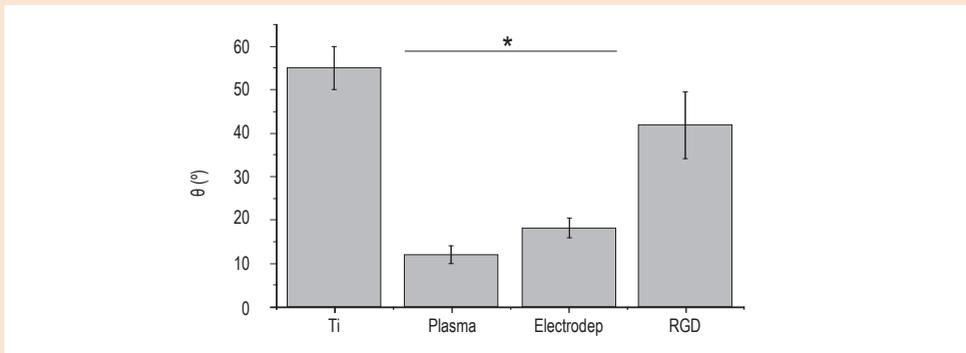
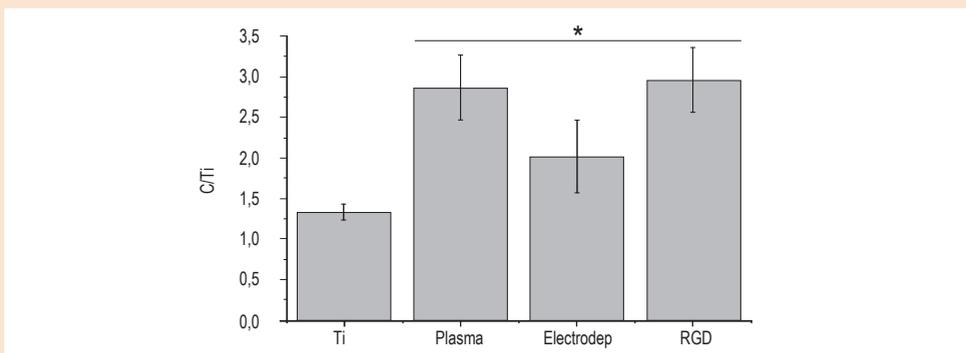


Figura 2. Relación C/Ti (en at %) de las muestras estudiadas



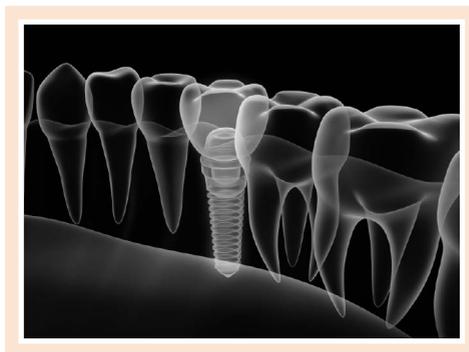
* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Fuente: elaboración propia.

La adhesión celular es menor en el caso de las muestras recubiertas con PEG y ligeramente superior al control en las muestras recubiertas con PEG y RGD. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, la presencia del motivo RGD recupera los valores normales de adhesión del Ti, que se ven afectados por el carácter *anti-fouling* del PEG (véase figura 3). Estos resultados muestran que es posible tener una superficie *anti-fouling* en la que logra mantener una buena adhesión celular.

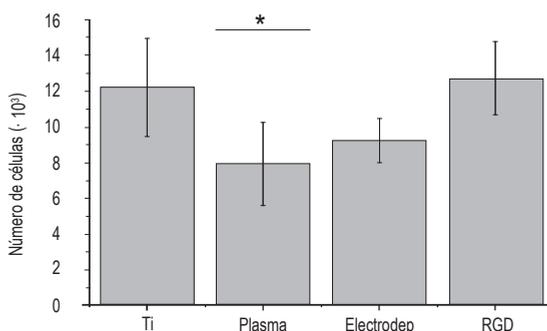
Las imágenes de microscopia electrónica de barrido mostraron que el recubrimiento de PEG era homogéneo, así como la modificación del recubrimiento con el péptido RGD. La observación en microscopia electrónica de la morfología de las células adheridas no permitió observar diferencias destacables entre la muestra control (véase figura 4a) y las recubiertas de PEG (véase figura 4c) o de PEG + RGD (muestras RGD) (véase figura 4d).

La electrodeposición es un proceso rápido y versátil que tiene lugar usando agua como solvente, a presión atmosférica y temperatura ambiente (Tanaka *et al.*, 2010), y que ha permitido recubrir las muestras de titanio con una capa *anti-fouling* de PEG funcionalizado. En estudios futuros se evaluará la reducción de la adhesión bacteriana conseguida con esta capa. Los datos del presente estudio, mientras tanto, muestran que se consigue una muy buena adhesión celular al funcionalizar la capa de PEG con el motivo RGD.



Dado que la funcionalización de la superficie de titanio recubierta con PEG-amina con la plataforma bipeptídica desarrollada en nuestro grupo de investigación (Mas-Moruno, 2014) tiene un proceso químico idéntico al empleado con el motivo RGD, es razonable suponer que se puede realizar la triple funcionalización del titanio (*anti-fouling*, antibacteriano y de adhesión) descrita anteriormente. Un recubrimiento de PEG funcionalizado con la plataforma bipeptídica es una opción excelente para el recubrimiento del titanio en aplicaciones con alta incidencia de infecciones, como implantes dentales, ya que logrará una disminución de la adhesión bacteriana sin alterar la adhesión ni la morfología celular (Zhang, Desai y Ferrari, 1998; Choi *et al.*, 2013).

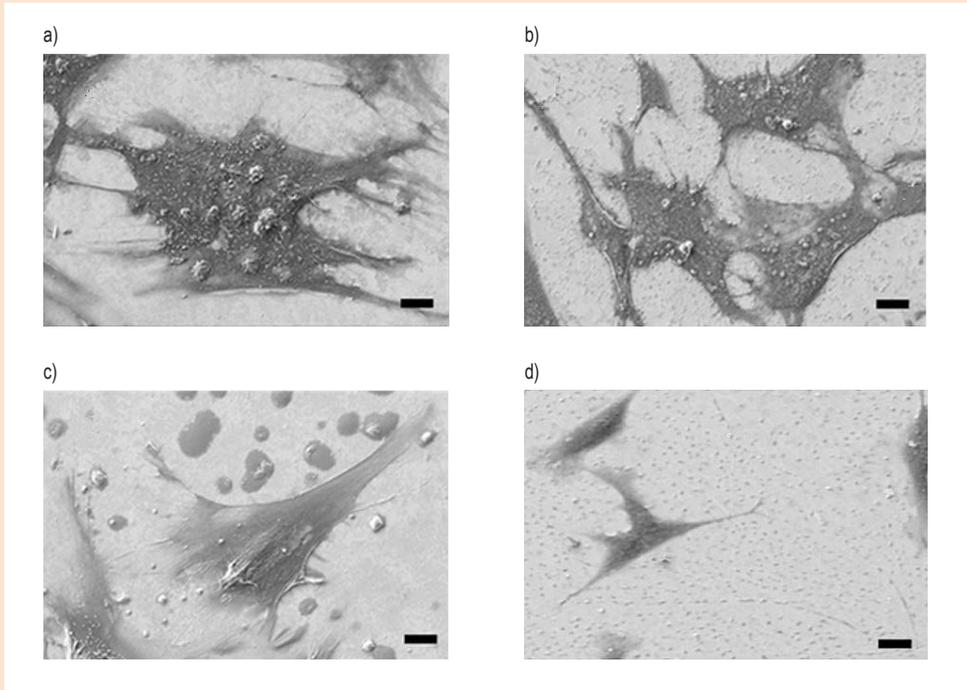
Figura 3. Adhesión celular en las muestras estudiadas



* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Fuente: elaboración propia.

Figura 4. Adhesión de fibroblastos a las muestras estudiadas: a) Ti, b) Plasma, c) Electrodep y d) RGD (escala: 50 μm)



Fuente: elaboración propia.

4. CONCLUSIONES

Se ha conseguido fabricar un recubrimiento *anti-fouling* de PEG sobre titanio por electrodeposición con la presencia de un grupo funcional amino. La unión del péptido de adhesión RGD al grupo amino ha permitido validar la capacidad de unir biomoléculas a la superficie *anti-fouling* para mejorar sus propiedades.

La mojabilidad y la composición química superficial de las muestras tratadas se corresponden con la presencia del polímero PEG y del péptido RGD en la superficie del titanio. La adhesión celular a la superficie, que se ve afectada por la capa de PEG, mejoró de forma notable al inmovilizar el péptido de adhesivo celular RGD.

El tratamiento superficial descrito permite obtener superficies *anti-fouling* combinadas con propiedades como mejora de la adhesión celular y antibacteriana, muy prometedoras para su uso en implantes y prótesis.

Se ha conseguido fabricar un recubrimiento *anti-fouling* de PEG sobre titanio por electrodeposición con la presencia de un grupo funcional amino. La unión del péptido de adhesión RGD al grupo amino ha permitido validar la capacidad de unir biomoléculas a la superficie *anti-fouling* para mejorar sus propiedades

5. BIBLIOGRAFÍA

- Bürgers, R., Gerlach, T., Hahnel, S., Schwarz, F., Handel, G. y Gosau, M. (2010). In vivo an in vitro biofilm formation on two different titanium implant surfaces. *Clinical Oral Implants Research*, 31, 156-164.
- Cao, X., Pettitt, M. E., Wode, F., Sancel, M.^a P. A., Fu, J., Ji, J., Callow, M. E., Callow, J. A., Rosenhahn, A. y Grunze, M. (2010). Interaction of zoospores of the green alga *Ulva* with bioinspired micro- and nanostructured surfaces prepared by polyelectrolyte layer-by-layer self-assembly. *Advanced Functional Materials*, 20, 1.984-1.993.
- Choi, C., Hwang, I., Cho, Y. L., Han, S. Y., Jo, D. H., Jung, D., Moon, D. W., Kim, E. J., Jeon, C. S., Kim, J. H., Chung, T. D. y Lee, T. G. (2013). Fabrication and characterization of plasma-polymerized poly(ethylene glycol) film with superior biocompatibility. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5, 697-702.
- Costa, F., Carvalho, I. F., Montelaro, R. C., Gomes, P. y Martins, M. C. (2011). Covalent immobilization of antimicrobial peptides (AMPs) onto biomaterial surfaces. *Acta Biomaterialia*, 7, 1.431-1.440.
- Donlan, R. M. y Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 4, 167-193.
- Francolini, I. (2010). Prevention and control of biofilm-based medical-device-related infections. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 59, 227-238.
- Gao, G. y Lange, D. (2011). The biocompatibility and biofilm resistance of implant coatings based on hydrophilic polymer brushes conjugated with antimicrobial peptides. *Biomaterials*, 32, 3.899-3.909.
- Godoy-Gallardo, M.^a, Mas-Moruno, C., Fernández-Calderón, M.^a C., Pérez-Giraldo, C., Manero, J. M., Albericio, F., Gil, F. J. y Rodríguez, D. (2014). Covalent immobilization of hLf1-11 peptide on a titanium surface reduces bacterial adhesion and biofilm formation. *Acta Biomaterialia*, 10, 3.522-3.534.
- Godoy-Gallardo, M.^a, Mas-Moruno, C., Yu, K., Manero, J. M., Gil, F. J., Kizhakkedathu, J. y Rodríguez, D. (2015). Antibacterial properties of hLf1-11 peptide onto titanium surfaces: a comparison study between silanization and surface initiated polymerization. *Biomacromolecules*, 16, 483-496.
- Grade, S., Heuer, W., Stempel, J. y Stiesch, M. (2011). Structural analysis of in situ biofilm formation on oral titanium implants. *Journal of Dental Implants*, 1, 7-12.
- Hoyos-Nogués, M., Velasco, F., Ginebra, M. P., Manero, J. M., Gil, F. J. y Mas-Moruno, C. (2017). Regenerating bone via multifunctional coatings: the blending of cell integration and bacterial inhibition properties on the surface of biomaterials. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9, 21.618-21.630.
- Johnston, E. E., Bryers, J. D. y Ratner, B. D. (2005). Plasma deposition and surface characterization of oligoglyme, dioxane, and crown ether nonfouling films. *Langmuir*, 21, 870-877.
- Kane, S. R., Ashby, P. D. y Pruitt, L. A. (2010). Microscale wear behavior and crosslinking of PEG-like coatings for total hip replacements. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 21, 1.037-1.045.
- Klinge, B., Hultin, M. y Berglundh, T. (2005). Peri-implantitis. *Dental Clinics of North America*, 49, 661-676.
- Li, Y., Muir, B. W., Easton, C. D., Thomsen, L., Nisbet, D. R. y Forsythe, J. S. (2014). A study of the initial film growth of PEG-like plasma polymer films via XPS and NEXAFS. *Applied Surface Science*, 288, 288-294.
- Mas-Moruno, C., Espanol, M., Montufar, E. B., Mestres, G., Aparicio, C., Gil, F. J. y Ginebra, M. P. (2013). Bioactive ceramic and metallic surfaces for bone engineering. En A. Taubert, J. F. Mano y J. C. Rodríguez-Cabello (Eds.), *Biomaterials Surface Science*. Weinheim (Alemania): Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- Mas-Moruno, C., Fraioli, R., Albericio, F., Manero, J. M. y Gil, F. J. (2014). Novel peptide-based platform for the dual presentation of biologically active peptide motifs on biomaterials. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6, 6.525-6.236.
- Michelmore, A., Gross-Kosche, P., Al-Bataineh, S. A., Whittle, J. D. y Short, R. D. (2013). On the effect of monomer chemistry on growth mechanisms of non-fouling PEG-like plasma polymers. *Langmuir*, 29, 2.595-2.601.
- Mouton, C. y Robert, J. C. (1995). *Bacteriología bucodental*. Barcelona: Masson.
- Reddy, K. V. R., Yedery, R. D. y Aranha, C. (2004). Antimicrobial peptides: premises and promises. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 24, 536-547.
- Scardino, A. J. y Nys, R. de (2011). Mini review: biomimetic models and bioinspired surfaces for fouling control. *Biofouling*, 27, 73-86.

- Sharawy, M. y Misch, C. E. (1993). Spread of dental infection in the head and neck. En C. E. Misch, *Contemporary Implant Dentistry* (pp. 355-368). Saint Louis: Mosby.
- Shekaran, A. y García, A. J. (2011). Extracellular matrix-mimetic adhesive biomaterials for bone repair. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 96, 261-272.
- Subramani, K., Jung, R. E., Molenberg, A. y Hammerle, C. H. (2009). Biofilm on dental implants: a review of the literature. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24, 616-626.
- Tanaka, Y., Matin, K., Gyo, M., Okada, A., Tsutsumi, Y., Doi, H., Nomura, N., Tagami, J. y Hanawa, T. (2010). Effects of electrodeposited poly(ethylene glycol) on biofilm adherence to titanium. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 95, 1.105-1.113.
- Tonetti, M. S. (1999). Determination of the success and failure of root-form osseointegrated dental implants. *Advances in Dental Research*, 13, 173-180.
- Vasilev, K., Cook, J. y Griesser, H. J. (2009). Antibacterial surfaces for biomedical devices. *Expert Review of Medical Devices*, 6, 553-567.
- Winkler, S., Morris, H. F. y Ochi, S. J. (2000). Implant survival to 36 months as related to length and diameter. *Annals of Periodontology*, 5, 22-31.
- Zhang, M., Desai, T. y Ferrari, M. (1998). Proteins and cells on PEG immobilized silicon surfaces. *Biomaterials*, 19, 953-960.

PUBLICIDAD



udima Máster en Formación del Profesorado de Educación Secundaria

INICIO en OCTUBRE y FEBRERO de cada año

BOLSA DE TRABAJO ● CLASES ONLINE EN DIRECTO ● MATERIALES INCLUIDOS ● TUTORÍAS TELEFÓNICAS

Este máster oficial en Formación del Profesorado de Educación Secundaria Obligatoria, Bachillerato, Formación Profesional y Enseñanza de Idiomas [60 créditos ECTS] tiene una duración normal de 12 meses.

► **DIRIGIDO A:** La universalización de la enseñanza secundaria y el incremento de la atención a la diversidad de alumnos en todos los niveles de enseñanza ha hecho más patente la necesidad de mayor formación didáctica. El educador ya no solo debe ser un experto en su materia, sino que debe tener la suficiente capacidad didáctica para adaptar la misma a grupos de alumnos muy heterogéneos en intereses, capacidades y actitudes.

► **OBJETIVOS:** Adquirir todas las habilidades y competencias necesarias para poder desarrollar una carrera profesional en el ámbito de la enseñanza en los niveles de Educación Secundaria Obligatoria y Bachillerato, Formación Profesional y Enseñanzas de Idiomas de acuerdo a la normativa vigente, ya sea para dar clase en centros públicos, privados o concertados. Ofrecer formación integral y especializada a los participantes.

Más información en: www.udima.es • 918 561 699

Magisterio de Educación Infantil

Hoy en día los centros educativos tienen una imperiosa necesidad de disponer de personal especializado, capaz de hacer frente a las necesidades educativas de la etapa infantil, de acuerdo con los conocimientos ya logrados por las diversas ciencias que hoy se ocupan de los niños en los primeros años de su vida, así como de los logros relativos al desarrollo de la inteligencia, la emocionalidad y la formación de la personalidad temprana, resultantes de estudios recientes sobre el desenvolvimiento de la mente infantil.

PLAN DE ESTUDIOS (la obtención del grado conlleva la realización de 240 créditos)

CURSO	ASIGNATURAS	TIPO	CRÉD.
1	Didáctica e Innovación Curricular en Educación Infantil	T	6
1	Psicología de la Educación	T	6
1	Historia y Teoría de la Educación	T	6
1	Tecnologías de la Información y Gestión del Conocimiento	T	6
1	Psicología del Desarrollo	T	6
1	Desarrollo de Habilidades Lingüísticas y Lectoescritoras	B	6
1	Psicomotricidad Infantil	B	6
1	Sociología de la Familia y de la Infancia	T	6
1	Organización y Gestión del Aula	T	6
1	Métodos, Recursos y Nuevas Tecnologías para el Aprendizaje ..	T	6
2	Conocimiento del Medio Social y Cultural y su Didáctica	B	6
2	Conocimiento del Medio Natural y su Didáctica	B	6
2	Lengua Extranjera para Maestros: Inglés	B	6
2	Psicología del Aprendizaje	T	6
2	Estimulación y Atención Temprana	T	6
2	Sociología de la Educación	T	6
2	Expresión Musical y su Didáctica	B	6
2	Desarrollo del Pensamiento Lógico Matemático y su Didáctica ..	B	6
2	PRÁCTICAS EXTERNAS I	B	12
3	Lengua y Literatura y su Didáctica	B	6
3	Atención a la Diversidad en Educación Infantil	T	6
3	Didáctica de la Lengua Inglesa en Educación Infantil	B	6
3	Metodología de Investigación en Educación	T	6
3	Optativa 1 (*)	O	6
3	Organización y Liderazgo de Centros Escolares	T	6
3	Orientación e Intervención Tutorial	T	6
3	Optativa 2 (*)	O	6
3	PRÁCTICAS EXTERNAS II	B	12
4	El Juego en Educación Infantil	T	6
4	Expresión Plástica y Visual y su Didáctica	B	6
4	Optativa 3 (*)	O	6
4	Optativa 4 (*)	O	6
4	Optativa 5 (*)	O	6
4	Salud, Infancia y Alimentación	T	4
4	PRÁCTICAS EXTERNAS III	B	12
4	TRABAJO FIN DE GRADO	B	14

Magisterio de Educación Primaria

Son objetivos de la Educación Primaria, entre otros: conocer y apreciar los valores y las normas de convivencia, aprender a obrar de acuerdo con ellas, prepararse para el ejercicio activo de la ciudadanía y respetar los derechos humanos, así como el pluralismo propio de una sociedad democrática. También, desarrollar hábitos de trabajo individual y de equipo, de esfuerzo y responsabilidad en el estudio, así como actividades de confianza en uno mismo, sentido crítico, iniciativa personal, curiosidad, interés y creatividad en el aprendizaje.

PLAN DE ESTUDIOS (la obtención del grado conlleva la realización de 240 créditos)

CURSO	ASIGNATURAS	TIPO	CRÉD.
1	Didáctica e Innovación Curricular en Educación Primaria	T	6
1	Psicología de la Educación	T	6
1	Historia y Teoría de la Educación	T	6
1	Tecnologías de la Información y Gestión del Conocimiento	B	6
1	Psicología del Desarrollo	T	6
1	Lengua Española	B	6
1	Fundamentos de Matemáticas	B	6
1	Conocimiento del Medio Natural	B	6
1	Sociología de la Educación	T	6
1	Métodos, Recursos y Nuevas Tecnologías para el Aprendizaje ..	B	6
2	Atención a la Diversidad en Educación Primaria	T	6
2	Educación Física y su Didáctica	B	6
2	Lengua Extranjera para Maestros: Inglés	B	6
2	Educación Musical y su Didáctica	B	6
2	Metodología de Investigación en Educación	T	6
2	Organización y Liderazgo de Centros Escolares	T	6
2	Orientación e Intervención Tutorial	T	6
2	Psicología del Aprendizaje	T	6
2	PRÁCTICAS EXTERNAS I	B	12
3	Literatura Infantil y Juvenil	B	6
3	Didáctica de las Matemáticas	B	6
3	Didáctica de la Lengua Inglesa en Educación Primaria	B	6
3	Conocimiento del Medio Social y Cultural	B	6
3	Optativa 1 (*)	O	6
3	Didáctica de las Ciencias Sociales	B	6
3	Educación Plástica y Visual y su Didáctica	B	6
3	Optativa 2 (*)	O	6
3	PRÁCTICAS EXTERNAS II	B	12
4	Didáctica de las Ciencias Experimentales	B	6
4	Didáctica de la Lengua y la Literatura	B	6
4	Optativa 3 (*)	O	6
4	Optativa 4 (*)	O	6
4	Optativa 5 (*)	O	6
4	Educación en Valores	B	4
4	PRÁCTICAS EXTERNAS III	B	12
4	TRABAJO FIN DE GRADO	B	14

(*) La lista de asignaturas optativas se puede consultar en www.udima.es. T = Formación básica; B = Formación obligatoria; O = Asignatura optativa

Menciones en los grados de Magisterio



Menciones en los grados de Magisterio de Educación Infantil y Primaria

Los grados en Magisterio de Educación Infantil y Primaria tienen cinco menciones. Cada una de ellas se compone de 30 créditos ECTS, pudiendo los estudiantes optar por una de las menciones para poder finalizar el grado o bien obtener el título sin mención cursando 30 créditos optativos a su libre elección de los ofertados. También podrían cursar más de una mención. Si el alumno deseara obtener varias menciones, deberá cursar los créditos asociados a cada una de ellas.

Mención en Lengua inglesa	
Asignatura	ECTS
Lengua Inglesa I	6
Lengua Inglesa II	6
Lengua Inglesa III	6
Educación para el Bilingüismo: CLIL	6
Didáctica Avanzada de la Lengua Inglesa	6

Mención en Pedagogía terapéutica	
Asignatura	ECTS
Principios y Estrategias de la Educación Inclusiva	6
Evaluación y Orientación Psicopedagógica	6
Necesidades Específicas de Apoyo Educativo y Orientación Familiar	6
Intervención Psicopedagógica en Dificultades de Aprendizaje	6
Programas de Intervención para Alumnos con Necesidades Específicas de Apoyo Educativo	6

Mención en Audición y lenguaje	
Asignatura	ECTS
Principios y Estrategias de la Educación Inclusiva	6
Trastornos del Habla y del Lenguaje	6
Sistemas Alternativos y Aumentativos de Comunicación.....	6
Evaluación e Intervención en Lenguaje Oral.....	6
Evaluación e Intervención en Lenguaje Escrito	6

Mención en Tecnología educativa	
Asignatura	ECTS
Recursos Tecnológicos e Innovación Docente.....	6
Desarrollo Tecnológico y Educación Intercultural	6
Diseño de Materiales Didácticos con TIC	6
Integración de las TIC en la Enseñanza de las Artes y las Humanidades	6
Integración de las TIC en la Enseñanza de las Ciencias y las Matemáticas	6

Mención en Enseñanza de la religión católica*	
Asignatura	ECTS
Historia de la Iglesia	6
Religión, Cultura y Valores	6
El Mensaje Cristiano	6
La Iglesia, los Sacramentos y la Moral	6
Pedagogía y Didáctica de la Religión Católica	6

* Cubre los requisitos de formación universitaria para poder solicitar la DECA a la Conferencia Episcopal (ver plan de estudios).

Curso de adaptación al grado

Este curso de adaptación al grado ofrece a los maestros diplomados en la Especialidad de Educación Infantil o Primaria la posibilidad de obtener formación en campos determinados dentro del ejercicio profesional docente en estas etapas, a través de las menciones cualificadoras mencionadas anteriormente.

El objetivo principal del plan de estudios de este curso de adaptación al grado es contribuir a la actualización de la formación de los maestros diplomados. La aplicación de las TIC a la educación y de líneas pedagógicas innovadoras fruto de la investigación en educación hacen necesaria la actualización de los conocimientos didácticos de los diplomados y la formación de los maestros en investigación e innovación.

Al finalizar el curso de adaptación se obtiene el título de grado en Magisterio de Educación Infantil o de Educación Primaria.

La docencia en la etapa de educación infantil o primaria es una profesión regulada. Los graduados en Magisterio de Educación Infantil o Primaria tienen como principal salida profesional el trabajo como profesores en estas etapas, tanto en centros públicos como concertados y privados.

Si bien otras salidas profesionales para estos títulos pueden ser:

- Participación en proyectos educativos de organismos e instituciones (centros culturales, museos, asociaciones, ONG, etc.).
- Centros de educación para adultos.
- Centros de ocio y tiempo libre.
- Participación en programas de extensión educativa (actividades extraescolares, actividades de apoyo, etc.).
- Diseño y elaboración de materiales didácticos.
- Participación en proyectos de atención a la infancia y familiar.

Psicología (Rama CC. de la Salud)

Siguiendo el modelo científico-profesional de psicólogo (o *scientist-practitioner*), se trata de aportar a los alumnos los conocimientos científicos necesarios para comprender, interpretar, analizar y explicar el comportamiento humano, así como para evaluar e intervenir en el ámbito individual y social, con el fin de que los psicólogos y la psicología promuevan y mejoren la salud y la calidad de vida de las personas.

PLAN DE ESTUDIOS (la obtención del grado conlleva la realización de 240 créditos)

CURSO	ASIGNATURAS	TIPO	CRÉD.
1	Historia de la Psicología	T	6
1	Psicología del Aprendizaje	T	6
1	Bases Biológicas de la Conducta	T	6
1	Tecnologías de la Información y de la Comunicación	T	6
1	Sociología General	T	6
1	Psicología del Desarrollo I.....	T	6
1	Introducción a la Antropología	T	6
1	Métodos, Diseños y Técnicas de Investigación Psicológica	T	6
1	Psicología Social	T	6
1	Psicología de la Motivación y Emoción	T	6
2	Neurociencia	B	6
2	Psicología de la Percepción y la Atención.....	B	6
2	Estadística Descriptiva e Inferencial	B	6
2	Psicología del Desarrollo II	B	6
2	Psicología de la Personalidad y las Diferencias Individuales	B	6
2	Análisis de Datos y Diseños en Psicología	B	6
2	Psicología de la Memoria	B	6
2	Evaluación Psicológica	B	6
2	Psicología de los Grupos	B	6
2	Optativa 1 (*)	O	6
3	Psicopatología I	B	6
3	Intervención y Tratamiento Psicológico	B	6
3	Psicometría	B	6
3	Evaluación en Clínica y Salud	B	6
3	Optativa 2 (*)	O	6
3	Psicopatología II	B	6
3	Psicofisiología	B	6
3	Psicología del Pensamiento y del Lenguaje	B	6
3	Psicología Clínica	B	6
3	Optativa 3 (*)	O	6
4	Psicología de la Salud	B	6
4	Psicología de la Educación	B	6
4	Psicología del Trabajo y de las Organizaciones	B	6
4	Ética y Deontología Profesional	B	6
4	Optativa 4 (*)	O	6
4	Intervención Psicosocial	B	6
4	Optativa 5 (*)	O	6
4	PRÁCTICUM	B	9
4	TRABAJO FIN DE GRADO	B	9

Historia

Se conjugan los conocimientos humanísticos básicos y generalistas con el aprendizaje de las herramientas y técnicas de las nuevas TIC. Los estudiantes adquirirán la formación, los conocimientos y las habilidades necesarias para permitirles el pleno desarrollo de las funciones relacionadas con la investigación y la enseñanza de la historia, para que comprendan y hagan comprensibles a los demás los acontecimientos del pasado.

PLAN DE ESTUDIOS (la obtención del grado conlleva la realización de 240 créditos)

CURSO	ASIGNATURAS	TIPO	CRÉD.
1	Ciencia Histórica. Conceptos y Etapas de la Historia Universal ..	T	6
1	Geografía General	T	6
1	Historia Social y Política Contemporáneas	T	6
1	Tecnología y Gestión de la Información y del Conocimiento	T	6
1	Historia del Arte. Conceptos Fundamentales	T	6
1	Antropología General	T	6
1	España Actual	T	6
1	Historia Económica Española y Mundial	T	6
1	Historia de América	T	6
1	Prehistoria Universal	T	6
2	Prehistoria de la Península Ibérica	B	6
2	Arte Prehistórico	B	6
2	Historia del Mundo Grecoromano	B	6
2	Historia Medieval Universal	B	6
2	Historia de España Antigua	B	6
2	Historia de la Cultura Escrita	B	6
2	Historia Antigua del Próximo Oriente	B	6
2	Pensamiento Antiguo y Medieval	B	6
2	Historia de las Sociedades Peninsulares en la Edad Media	B	6
2	Optativa 1 (*)	O	6
3	Historia del Arte Antiguo y Medieval	B	6
3	Historia Cultural de la Edad Media	B	6
3	Historia Universal Moderna	B	6
3	Historia de España Moderna	B	6
3	Optativa 2 (*)	O	6
3	Pensamiento Moderno	B	6
3	Historia Universal Contemporánea	B	6
3	Fundamentos de Arqueología	B	6
3	Paleografía y Diplomática. Epigrafía y Numismática	B	6
3	Optativa 3 (*)	O	6
4	Historia Política y Social de la Edad Moderna	B	6
4	Historia Contemporánea de España. El Siglo XIX	B	6
4	Pensamiento Contemporáneo.....	B	6
4	Historia del Arte Moderno y Contemporáneo	B	6
4	Optativa 4 (*)	O	6
4	Historia Cultural de la Edad Moderna	B	6
4	El Mundo Actual	B	6
4	Métodos y Técnicas de Investigación Histórica. Tendencias Historiográficas Actuales	B	6
4	TRABAJO FIN DE GRADO	B	12

(*) La lista de asignaturas optativas se puede consultar en www.udima.es. T = Formación básica; B = Formación obligatoria; O = Asignatura optativa