

## Biomateriais e suas atividades sobre proteínas quinases: características químicas e funcionais

### Biomaterials and their activities on protein kinases: chemical and functional characteristics

Marcos Pereira da Silva<sup>1</sup>, Cícero Oliveira Costa-Neto<sup>1</sup>, Pedro Simeão Silva Azevedo<sup>1</sup>, Luizangela Reis Osório<sup>1</sup>, Bernado Melo Neto<sup>1</sup>, Ester Miranda Pereira<sup>1</sup>, Fabiana Moura Souza<sup>1</sup>, Aldeidia Pereira de Oliveira<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Piauí

\*Correspondência:  
E-mail: aldeidia@gmail.com

#### RESUMO

Os Biomateriais são substâncias biocompatíveis e biofuncionais que podem ser usadas por um período de tempo e idealizadas para substituir, no todo ou em parte, sistemas biológicos. Usualmente são classificados em função da sua origem, do seu mecanismo de ação, do seu comportamento fisiológico e de acordo com a sua natureza química. As proteínas quinases são enzimas que têm como função catalizar o processo de fosforilação de proteínas através da transferência de um grupo fosfato de adenosina de trifosfato. Um dos focos principais da relação entre as proteínas quinases e a engenharia de biomateriais são as quinases de adesão focal (FAKs). As FAKs são receptores de tirosina quinases localizadas no citoplasma e conectadas às integrinas que influenciam modificações no citoesqueleto e estruturas de adesão celular, podendo ser uma das ferramentas no processo de sinalização e resposta, na área de engenharia de biomateriais. Vários materiais, como o colágeno, quitosana e biocerâmicas estão sendo utilizados nestes testes de adesão celular com o objetivo de obter novos biomateriais.

**Palavras-Chave:** Bioengenharia, enzimas, fosforilação.

#### ABSTRACT

The biomaterials are biocompatible and biofunctional substances that can be used for a period of time and devised to replace, in whole or in part biological systems. They are usually classified according to their origin, mechanism of action, physiological behavior and chemical nature. The protein kinases are enzymes which catalyze the process of protein phosphorylation by transferring a phosphate group of ATP. A major focus of the relationship between protein kinases and biomaterials engineering are the focal adhesion kinase (FAKs). The FAKs are tyrosine kinase receptors located in the cytoplasm and connected to integrins that influence changes in the cytoskeleton and cell adhesion structures, and can be one of the tools on the signaling and response process in biomaterials engineering. Various materials, such as collagen, chitosan and bioceramics are being used in these cell adhesion testing in order to obtain new biomaterials.

**Keywords:** Bioengineering, enzymes, phosphorylation.

## BIOMATERIAIS

Biomaterial compreende qualquer substância ou combinação de substâncias de origem natural ou sintética, que possa ser usada por um período de tempo, idealizada para substituir, no todo ou em parte, sistemas biológicos que deixaram de ter suas funções (WILLIAMS, 2009; KEANE & BADYLAK, 2014). A busca incessante por materiais que possam ser utilizados em reconstruções dos tecidos tem recebido grande atenção por parte dos pesquisadores, isso devido aos bons resultados que os mesmos vêm obtendo nos últimos anos.

Usualmente os biomateriais são classificados em função da sua origem, do seu mecanismo de ação, do seu comportamento fisiológico e de acordo com a sua natureza química. Quanto à sua origem podem ser classificados em aloplásticos, alógenos, xenógenos e autógenos (LUCIANI, SANTINI & MAZZUCCO, 2007; CHEN & LIU, 2015; QIZHI & THOUAS, 2015). Enquanto que sua natureza química os classifica em naturais e sintéticos. Os naturais têm grandes vantagens em relação aos sintéticos, pois apresentam baixa resposta inflamatória e toxicológica, facilidade de serem combinados em compósitos com outro material natural ou sintético e de serem degradados naturalmente pelas enzimas. Como exemplos de biomateriais naturais destacam-se o colágeno purificado, as fibras proteicas, os polissacarídeos (quitosana) e os tecidos tratados, além da hidroxiapatita, ácido hialurônico, polipeptídios, glicosaminoglicanas, alginato e fibronectina (CHUNG et al., 2011; CHEN, 2015). E sintéticos nas formas de metais, cerâmicas, polímeros ou compósitos (OKAMOTO & JOHN, 2013; PASCUAL-GIL et al., 2015).

Os biomateriais devem apresentar as funções para as quais foram desenvolvidas, dentre estas serem biocompatível e biofuncional. A biocompatibilidade refere-se à habilidade que o material tem de desempenhar um efeito satisfatório quando em contato com o organismo vivo, com resposta apropriada do tecido hospedeiro em determinada aplicação (VON DER MARK & PARK, 2013; CHATTOPADHYAY & RAINES, 2014). Já a biofuncionalidade está relacionada às propriedades mecânicas, térmicas, químicas e físicas, dentre outras, que habilitam um implante a desempenhar a função esperada (PRADHAM et al., 2015; ZAVAGLIA & PRADO DA SILVA, 2016).

O biomaterial, como já descrito anteriormente, é necessário ter características específicas para que tenham êxito à sua finalidade nos organismos. Diante disso, a viabilidade de uma atenção maior para as propriedades do biomaterial

é de suma importância. Assim, a presença destas várias propriedades deve ser avaliada durante a escolha para sua aplicação. Abaixo seguem algumas propriedades (OLIVEIRA & MANO, 2014; PASCUAL-GIL et al., 2015; QIZHI & THOUAS, 2015; HEDAYATI et al., 2016):

- Micro ou nano estrutura e morfologia que pode sugerir um aumento na reatividade das interações;
- Macro, micro ou nano porosidade que terá influência diversificada nos organismos;
- Cristalino ou amorfo promovendo interações diferenciadas nos organismos;
- Energia e topografia da superfície;
- Tendência hidrofóbica ou hidrofílica que pode dificultar ou facilitar a interação com os organismos;
- Resistência a ensaios mecânicos de tração, compressão, elasticidade, dureza, fragilidade e tenacidade que dependerá do tipo de aplicação;
- Propriedade óptica fundamental como uso de lente;
- Ponto de fusão para determinar qual temperatura passará de sólido para líquido;
- Condutividade elétrica verificando se conduz ou não eletricidade;
- Resistência à corrosão e a degradação avaliando se o processo é lento ou rápido;
- Baixa toxicidade;

Diante disso, por meio da análise detalhada dessas propriedades, juntamente com o desempenho que terá nos organismos, será indicada ou mitigada a sua aplicação.

O biomaterial tanto sintético como natural, limita a sua aplicação às propriedades que possui, logo para metais como titânio, nióbio, vanádio e/ou ligas metálicas por terem alta condutividade térmica, tenacidade, dureza, elasticidade, ductibilidade, resistência à abrasão, à fratura e a fadiga é adequado para uso em reconstituições esqueléticas ou implantes dentários (MAHAPATRO, 2015; GODA et al., 2016; RUNINOV & COHEN, 2016).

As biocerâmicas, por sua vez, apresentam elevada biocompatibilidade, bioatividade, biodegradabilidade e a compressão, permitindo, assim, seu uso em enchimento ósseo, revestimento dentário e de prótese de metal, tendo destaque para a hidroxiapatita, com a desvantagem de baixo módulo de elasticidade, baixo limite de resistência mecânica, dentre outras (ANDREIOTELLI, WENZ & KOHAL, 2009; SABREE, GOUGH & DERBY, 2015).

Os biopolímeros por terem alta resiliência, fácil produção e baixa densidade, permitem seu uso na produção de cateteres, válvulas cardíacas e coração artificial, próteses maxilofaciais, lentes de contato, membranas de dialisadores e oxigenadores, dentre outras aplicações. Sendo que,

os principais polímeros utilizados são resina epóxida, poliéster, polietileno alta densidade, politetrafluoretileno, poliacetil, poliuretanas, siliconas, poliamidas, tendo como desvantagem, a baixa resistência mecânica e a fácil degradação com o passar do tempo (ALMODOVAR et al., 2014; RAI et al., 2015).

Outros biomateriais são os compósitos por apresentarem propriedades de relevância quando relacionada às dos constituintes individuais, como exemplo, a resina colágeno com fosfato de cálcio, dentre outros, como aplicações biomédicas (BUI et al., 2010; JIANG et al., 2011).

Além destes, outros biomateriais que tem aumentado interesse são os nanocompósitos por possuírem propriedades significativas quando comparado com os biomateriais convencionais.

## PROTEÍNA QUINASES

### 2.1 Definição

Eventos de fosforilação são essenciais para um grande número de processos celulares. Esses eventos são catalisados por enzimas conhecidas como quinases.

As proteínas quinases (PKs) possuem a função de transferir grupos fosfatos das moléculas de adenosina trifosfato (ATP), e em casos excepcionais de guanosina de trifosfato (GTP) para proteínas alvos, alterando suas atividades como resultado (SCOTT & PAWSON, 2009; TURNHAM & SCOTT, 2016). A fosforilação de uma proteína alvo leva a ativação de vias de transdução de sinais que desempenham um papel importante na maioria dos processos biológicos (HORNBECK et al., 2012). A transdução de sinais é o processo pelo qual sinais extracelulares e intracelulares são enviados para toda a célula e para o núcleo. Dessa forma, as PKs desempenham um papel crucial nas vias de sinalização intracelulares que regulam o crescimento, diferenciação, desenvolvimento, adesão, funções e morte célula (GONZALEZ DE CASTRO et al., 2013).

Uma série de respostas celulares mediadas por receptores e vias metabólicas podem ser ativadas e desativadas pelas PKs ou fosfatases (enzimas que removem grupos fosfato) intracelulares. As PKs e as fosfatases, por sua vez, são reguladas por sinais bioquímicos extrínsecos, tais como hormônios e fatores de crescimento.

As PKs compõem a maior família de proteínas dos seres eucariontes e, estima-se que no genoma humano existam cerca de duas mil PKs. Essas proteínas foram primeiramente descritas em 1959 por Edwin Krebs e Edmond Fischer e, desde então, diversas pesquisas visando compreender a

importância e o mecanismo de ação dessas proteínas tem sido realizadas (JHOTI & LEACH, 2007; CHEN et al., 2015).

### 2.2 Classificação e Estrutura

As Pks são divididas em moléculas que fosforilam proteínas em resíduos Tyr (tirosina-quinases-PTKs), Ser e Thr (serina/treonina-quinases).

#### 2.2.1 Proteínas Tirosina-quinases

Devido à organização celular diferenciada, as PTKs são divididas em proteínas tirosina quinases receptoras (RTKs) e proteínas tirosina quinases não receptoras (NRTKs). Exemplos de RTKs são o receptor de insulina e receptores de fatores de crescimento. Enquanto que as NRTKs são representadas pelas proteínas Btk, Syk, Fak e Src (OLIVEIRA & MANO, 2014).

As RTKs compartilham uma organização estrutural comum: um domínio N terminal extracelular de ligação ao ligante, uma única  $\alpha$ -hélice transmembrana e um domínio citosólico C terminal com atividade tirosina quinase (HERBST, 2004; ROSKOSKI-JUNIOR, 2015). Até agora, mais de 50 RTKs foram identificadas, sendo a maioria constituída de polipeptídicos únicos, embora o receptor de insulina e alguns receptores semelhantes sejam dímeros constituídos de cadeias polipeptídicas (CHEN et al., 2016). A ativação inicia com a ligação de ligantes aos domínios extracelulares desses receptores que, por sua vez, ativa seus domínios citosólicos quinase, resultando tanto em fosforilação dos próprios receptores como das proteínas-alvo intracelulares que propagam o sinal iniciado pela ligação do ligante (GOTINK & VERHEUL, 2010). Devido à importância biológica das RTKs nos processos de sinalização celular, a sua atividade catalítica deve ser controlada rigorosamente. Alguns dos processos de regulação dessas proteínas são realizados pelo domínio quinase, pois o estado de fosforilação controla a atividade quinase diretamente (MOROTTI et al., 2013).

As NRTKs tem localização citoplasmática e apresentam grande variabilidade estrutural. Possuem um domínio quinase e frequentemente vários domínios sinalizadores adicionais ou domínio de interação proteína-proteína. Os domínios de interação proteína-proteína mais conhecidos são: SH2 (domínio de homologia a src 2), SH3 (domínio de homologia a src 3) e PH (domínio de homologia com a pleckstrina) (BAIRD et al., 2005; SETTE et al., 2012).

### 2.2.2 Proteínas Serina-Treonina Quinases

As Proteínas Serina-Treonina Quinases formam um grupo de enzimas que catalisa a fosforilação de serina ou treonina em proteínas, com ATP ou outros nucleótidos como doadores de fosfato. Dentre essas proteínas destacam-se a Proteína Quinase A (PKA), C (PKC) e a Dependente de Ciclina (CDK).

As PKA são proteínas tetraédricas, compostas por duas subunidades que atuam regulando a atividade das outras duas subunidades que compõem as PKAs, as catalíticas. Assim, a ligação de quatro moléculas de monofosfato de adenosina cíclica ou AMPc, distribuídas em duas moléculas para cada subunidade reguladora, diminuem a afinidade existente entre as subunidades reguladora e catalítica, levando a dissociação entre ambas e conseqüentemente, a ativação das subunidades catalíticas. Nesta configuração, as subunidades catalíticas podem fosforilar proteínas (nos resíduos de Ser e Thr) tais como a CREB (proteína reguladora da expressão gênica), a tirosina hidroxilase (enzima envolvida com a síntese de catecolaminas), a MAP-2 (proteína associada a microtúbulo do tipo 2, envolvida com a definição da morfologia celular), entre outras (TAYLOR et al., 2012).

As proteínas quinase C ou PKC são proteínas quinase relacionadas ao sistema de sinalização intracelular do inositol fosfato. As PKC são Ser/Thr quinases, com múltiplas funções, dentre elas, exocitose e endocitose de vesículas sinápticas, plasticidade neuronal, expressão gênica e regulação do crescimento e ciclo celular (MARTINY-BARON & FABBRO, 2007; MENCALLHA, CORREA & ABDELHAY, 2014).

O caráter versátil da regulação de proteínas quinases foi mais estudado para o grupo de quinases dependentes de ciclina (CDK, *cyclin-dependent protein kinase*). A ativação das CDK requer dois eventos. O primeiro refere-se à ligação com uma molécula reguladora positiva, a ciclina; e o segundo, a fosforilação de um resíduo de treonina (Thr160 em CDK2) localizado na alça conhecida como segmento de ativação (MALUMBRES, 2014).

## RELAÇÃO DAS PROTEÍNAS QUINASES COM OS BIOMATERIAIS

As proteínas quinases são enzimas que têm como função acelerar o processo de fosforilação de proteínas através da transferência de um grupo fosforila de ATP. Este processo de fosforilação é responsável por estímulos extracelulares e intracelulares, os quais fornecem os mecanismos de controles das atividades das proteínas, desta

forma, as quinases são o foco da comunicação, regulação e transdução de sinais (COWAN-JACOB, MOBITZ & FABBRO, 2009; KORNEV & TAYLOR, 2015).

Um dos focos principais da relação entre as proteínas quinases e a engenharia de biomateriais são as quinases de adesão focal (FAKs) as quais se localizam no meio citoplasmático, conectadas com as integrinas. As enzimas FAKs fazem parte da família dos receptores de tirosina quinase. A resposta das proteínas integrinas com sinalizadores químicos é feita através da fosforilação das FAKs, a qual reflete em mudanças conformacionais promovendo a integração com outras proteínas e promovendo o mecanismo de transdução de sinais (FU et al., 2012; SULZMAIER et al., 2014; ZHANG & HOCHWALD, 2014). Através das múltiplas conexões moleculares, as enzimas FAKs podem influenciar o citoesqueleto e estruturas de adesão celular, podendo assim ser uma das ferramentas no processo de sinalização e resposta na área de engenharia de biomateriais, tais como regeneração e transplante de tecidos (RAHMANY & VAN DYKE, 2013).

A adesão de células na superfície de materiais sintéticos é de suma importância para várias aplicações biotecnológicas e biomédicas (VILMARAIM, PARTRIDGE & SELVAMURUGAN, 2014). Os processos de adesão e ancoragem de células na superfície desses materiais podem gerar várias sinalizações intracelulares desencadeando atividades de proliferação e diferenciação celular. A adesão de células à superfície do biomaterial é mediada por camadas de proteínas adsorvidas, tais como imunoglobulina, vitronectina e fibronectina (BLONG et al., 2010; BORGHI et al., 2010). A quantidade e atividade das proteínas adsorvidas são influenciadas pelo conhecimento das propriedades de cada substrato utilizado, incluindo propriedades químicas e hidrofobicidade. Essas diferenças na superfície dos substratos utilizados tem profundo efeito nas atividades celulares, incluindo ligação de receptores de integrina e subsequentes processos de adesões celulares (SUNG et al., 2016). Vários estudos tem demonstrado que a resposta celular é dependente da superfície química a qual foi incorporada as células. Alguns autores utilizaram monocamadas auto-organizadas de alcanotiois em ouro como modelo de substrato com estrutura química bem definida e constituída de grupos OH, NH<sub>2</sub>, COOH e CH<sub>3</sub>. Análises químicas demonstraram que a superfície química regula a composição molecular da adesão matriz-célula bem com a sinalização da FAK (KESSELOWSKYA, COLLARD & GARCIA, 2004; ZHOU et al., 2016). A fosforilação de resíduos de tirosinas específicas em FAK mostrou diferente

sensibilidade na superfície química.

A adesão celular de osteoblastos em biomateriais é de suma importância para os implantes a serem utilizados em tecnologia de reconstituição de ossos. Alguns estudos demonstram que células osteoblásticas aderem em biomateriais biodegradáveis com expressão de integrina na superfície celular (TANG et al., 2014; AZEEM et al., 2015; ENGLISH et al., 2015). No entanto, o entendimento do mecanismo de sinalização molecular não é bem esclarecido. Nesta tecnologia de reconstituição de células ósseas são utilizados principalmente polímeros sintéticos biodegradáveis, tais como ácidos poliláticos, ácido poliglicólico e seus copolímeros poly (lactido-coglicolide) (PLASA). O controle da adesão das células osteoblásticas, nesses materiais, é uma importante exigência para o sucesso de incorporação e implantes em aplicações de regeneração de ossos. Além disso, a adesão celular na superfície do biomaterial é de extrema importância nos subsequentes processos biológicos tais como proliferação celular, diferenciação e reconstituição das células ósseas. A adesão celular é um processo biológico complexo e é regulado por mecanismos que modulam a atividade da integrina. Kevin et al. (2011) descreveram um novo método para aumentar a adesão de células osteoblásticas na superfície do biomaterial biodegradável para regeneração de ossos, neste método foi observado que a resposta a adesão celular à superfície do biomaterial foi feita através do monitoramento da PKA.

Vários materiais estão sendo utilizados em experimentos de adesão celular com o objetivo de obter novos biomateriais. Dentre estes, a quitosana vem sendo utilizada como propósito de reconstrução de tecido periodontal. Estudos prévios têm demonstrado que a quitosana pode estimular o crescimento e reconstituição do tecido (LIE, et al., 2003; VERMA et al., 2011). Este material é bem tolerado por fibroblasto gengival e um dos estímulos de proliferação das células pode ser detectado através da fosforilação de resíduos de tirosinas específicas em FAK. Desta forma a resposta sinérgica entre a quitosana e os fatores de crescimento pode estimular a proliferação celular dos fibroblastos gengivais adsorvido na superfície do material (SILVA et al., 2013).

O entendimento de tais estudos e comportamentos têm se tornado cada vez mais relevante, não somente para investigar a complexidade e compreensão da ciência celular, mas também pela possibilidade de avanços nas áreas de engenharia, transplantes e regeneração de tecidos usando biomateriais como precursores nestes processos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é possível sugerir que:

- ✓ Os materiais que constituem os biomateriais são, na sua maioria, metais, cerâmicas e polímeros e suas combinações para melhorar as propriedades específicas, até em escalas nanométricas;
- ✓ Os biomateriais são substâncias naturais ou sintéticas e que podem substituir sistemas biológicos no todo ou em parte;
- ✓ Para uma aplicação de biomaterial é necessário determinar as propriedades, se é possível modificá-las com intuito de atender a função a qual for submetida, privilegiando outras propriedades, dentre elas, a biocompatibilidade e a biofuncionalidade;
- ✓ As proteínas quinases são caracterizadas pelo processo de fosforilação que ativam as vias de transdução de sinal, permitindo a comunicação intra e extracelular e controlando várias funções tais como, adesão, crescimento e morte celular.
- ✓ As proteínas quinases dividem-se em dois grupos tirosina quinases e serina, e treonina quinases, que devido a sua organização diferenciada podem ser receptoras e/ou não de sinais, tendo forte influência no processo de adesão das células;
- ✓ A relação química do biomaterial com a superfície da célula é de suma importância, pois, por meio disso, ocorrem mudanças conformacionais que permitem interações capazes de ativar enzimas responsáveis pela transdução do sinal, levando a comunicação no citoplasma e, conseqüentemente, a atuação no processo de adesão, contribuindo assim, para uma funcionalidade eficiente.

## REFERÊNCIAS

- ALMODOVAR, J.; GUILOT, R.; MONGE, C.; VOLLAIRE, J.; SELIMOVIC, S.; COLL, J.L.; KHADEMHOSSEINI, A. Spatial patterning of BMP-2 and BMP-7 on biopolymeric films and the guidance of muscle cell fate. **Biomaterials**, v. 35, n. 13, 2014.
- ANDREIOTELLI, M.; WENZ, H.J.; KOHAL, R.J. Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review. **Clinical Oral Implants Research**, v. 20, n. 4, 2009.
- AZEEM, A.; ENGLISH, A.; KUMAR, P.; SATYAM, A.; BIGGS, M.; JONES, E.; TRIPATHI, B.; BASU, N.; HENKEL, J.; VAQUETTE, C.; ROONEY, N.; RILEY, G.; O'RIORDAN, A.; CROSS, G.; IVANOSKI, S.; HUTMACHER, D.;

- PANDIT, A.; ZEUGOLIS, D.I. The influence of anisotropic nano- to microtopography on in vitro and in vivo osteogenesis. **Nanomedicine**, v.10, n. 5, 2015.
- AZEEM, A.; ENGLISH, A.; KUMAR, P.; SATYAM, A.; BIGGS, M.; JONES, E.; TRIPATHI, B.; BASU, N.; HENKEL, J.; VAQUETTE, C.; ROONEY, N.; RILEY, G.; O'RIORDAN, A.; CROSS, G.; IVANOSKI, S.; HUTMACHER, D.; PANDIT, A.; ZEUGOLIS, D.I. The influence of anisotropic nano- to microtopography on in vitro and in vivo osteogenesis. **Nanomedicine**, v. 10, n. 5, 2015.
- BLONG, C.C.; JEON, C.J.; YEO, J.Y.; YE, E.A.; OH, J.; CALLAHAM, J.M.; LAW, W.D.; MALLAPRAGADA, S.K.; SAKAGUCHI, D.S. Differentiation and behavior of human neural progenitors on micropatterned substrates and in the developing retina. **Journal of Neuroscience Research**, v. 88, n. 7, 2010.
- BORGHI, N.; LOWNDES, M.; MARUTHAMUTHU, V.; GARDEL, M.L.; NELSON, W.J. Regulation of cell motile behavior by crosstalk between cadherin- and integrin-mediated adhesions. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 30, 2010.
- CHATTOPADHYAY, S.; RAINES, R.T. Review collagen-based biomaterials for wound healing. **Biopolymers**, v.101, n. 8, 2014.
- CHEN, F.M.; LIU, X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. **Progress in Polymer Science**, 2015.
- CHUNG, W.J.; OH, J.W.; KWAK, K.; LEE, B.Y.; MEYER, J.; WANG, E.; HEXEMER, A.; LEE, S.W. Biomimetic self-templating supramolecular structures. **Nature**, v. 478, n. 7369, 2011.
- ENGLISH, A.; AZEEM, A.; SPANOUDIS, K.; JONES, E.; TRIPATHI, B.; BASU, N.; MCNAMARA, K.; TOFAIL, S.A.; ROONEY, N.; RILEY, G.; O'RIORDAN, A.; CROSS, G.; HUTMACHER, D.; BIGGS, M.; PANDIT, A.; ZEUGOLIS, D.I. Substrate topography: a valuable in vitro tool, but a clinical red herring for in vivo tenogenesis. **Acta Biomaterialia**, v. 27, n, 2015.
- GODA, I.; RAHOUADJ, R.; GANGHOFFER, J.F.; KERDJOUJ, H.; SIAD, L. 3D couple-stress moduli of porous polymeric biomaterials using  $\mu$ CT image stack and FE characterization. **International Journal of Engineering Science**, v. 100, n, 2016.
- HEDAYATI, R.; SADIGHI, M.; MOHANNADI-AGHDAM, M.; ZADPOOR, A.A. Effect of mass multiple counting on the elastic properties of open-cell regular porous biomaterials. **Materials and Design**, v. 89, n., 2016.
- KEANE, T.J.; BADYLAK, S.F. Biomaterials for tissue engineering applications. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 23, n. 3, 2014.
- KESSELOWSKYA, B.G.; COLLARD, D.M.; GARCIA, J. Surface chemistry modulates focal adhesion composition and signaling through changes in integrin binding. **Biomaterials**, v. 25, n. 28, 2004.
- KEVIN, W.H.; KESHIA, M.A.; KAN, H.M.; LEE, D.A.; LAURENCIN, C.T. Activation of Cyclic AMP/Protein Kinase: A Signaling Pathway Enhances Osteoblast Cell Adhesion on Biomaterials for Regenerative Engineering. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 29, n. 4, 2011.
- LIE M.;CHANGYOU G.; ZHENGWEI M.;JIE Z.;JIACONG S.; XUEQING H.; CHUNMAO H. Collagen/chitosan porous scaffolds with improved biostability for skin tissue engineering. **Biomaterials**, v. 24, n. 26, 2003.
- LUCIANI, G.B.; SANTINI, F.; MAZZUCCO, A. Autografts, homografts, and xenografts: overview on stentless aortic valve surgery. **Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)**, v. 8, n. 2, 2007.
- MAHAPATRO, A. Bio-functional nano-coatings on metallic biomaterials. **Materials Science and Engineering C**, v. 55, n, 2015.
- OKAMOTO, M.; JOHN, B. Synthetic biopolymer nanocomposites for tissue engineering scaffolds. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n. 10-11, 2013.
- OLIVEIRA, M.B.; MANO, J.F. High-throughput screening for integrative biomaterials design: exploring advances and new trends. **Trends in Biotechnology**, v. 32, n. 12, 2014.
- PASCUAL-GIL, S.; GARBAYO, E.; DÍAZ-HERRÁEZ, P.; PROSPER, F.; BLANCO-PRIETO, M.J. Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic

biomaterials. **Journal of Controlled Release**, v. 203, n, 2015.

PRADHAM, D.; WREN, A.W.; MISTURE, S.T.; MELLOTT, N.P. Investigating the structure and biocompatibility of niobium and titanium oxides as coatings for orthopedic metallic implants. **Materials Science and Engineering C**, v. 58, n, 2015.

QIZHI, C.; THOUAS, G.A. Metallic implant biomaterials. **Materials Science and Engineering R**, v. 87, n, 2015.

RAI, M.; INGLE, A.P.; GUPTA, I.; BRANDELLI, A. Bioactivity of noble metal nanoparticles decorated with biopolymers and their application in drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, n. 2, 2015.

RUNINOV, E.; COHEN, S. Alginate biomaterial for the treatment of myocardial infarction: Progress, translational strategies, and clinical outlook From ocean algae to patient bedside. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 96, n, 2016.

SABREE, I.; GOUGH, J.; DERBY, B. Mechanical properties of porous ceramic scaffolds: Influence of internal dimensions. **Ceramics International**, v. 41, n. 7, 2015.

SILVA, D.; ARANCIBIA, R.; TAPIA, C.; ACUNA-ROUGIER; DIAZ-DOSQUES, M.; CÁ CERES, M.; MARTINEZ, J.; SMITH, P.C. Chitosan and platelet-derived growth factor synergistically stimulate cell proliferation in gingival fibroblasts. **Journal of Periodontal Research**, v. 48, n. 6, 2013.

SUNG, C, Y.; YANG, C.Y.; YEH, J.A.; CHENG, C. M. Integrated Circuit-Based Biofabrication with Common Biomaterials for Probing Cellular Biomechanics. **Trends in Biotechnology**, v. 34, n. 2, 2016.

TANG, Q.Y.; TONG, W.Y.; SHI, J.; SHI, P.; LAM, Y.W.; PANG, S.W. Influence of engineered surface on cell directionality and motility. **Biofabrication**. v. 6, n. 1, 2014.

VERMA, D.; DESAI. M. S.; KULKARNI. N.; LANGRANA. N. Characterization of surface charge and mechanical properties of chitosan/alginate based biomaterials. **Materials Science and Engineering C**, v. 31, n. 8, 2011.

VON DER MARK, K.; PARK, J. Engineering biocompatible implant surfaces. Part II: cellular recognition of biomaterial surfaces: lessons from cell–matrix interactions. **Progress in Materials Science**, v. 58, n. 3, 2013.

WILLIAMS, D.F. On the nature of biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, n. 30, 2009.

ZHOU, G.; NIEPEL, M.S.; SARETIA, S.; GROTH, T. Reducing the inflammatory responses of biomaterials by surface modification with glycosaminoglycan multilayers. **Journal of Biomedical Material Research. Part A**. v. 104, n. 2, 2016.

