

RUSZTOWANIA KOLAGENOWO-KRZEMIONKOWE JAKO POTENCJALNE SYSTEMY DOSTARCZAJĄCE SUBSTANCJĘ LECZNICZĄ I REGENERUJĄCE TKANKĘ KOSTNĄ

Zapalenie kości i szpiku kostnego (*osteomyelitis*) najczęściej rozwija się w wyniku zakażenia gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*). Leczenie *osteomyelitis* stanowi wyzwanie współczesnej chirurgii ortopedycznej. Obecnie stosowane strategią leczenia polega na usunięciu tkanki objętej martwicą a następnie długotrwałej (4-6 tygodni) farmakoterapii antybiotykami podawanymi drogą doustną lub dożylną. Nieskuteczna terapia przewlekłego zapalenia tkanki kostnej może prowadzić do pogorszenia jakości życia pacjentów, niepełnosprawności, a nawet może zwiększać ryzyko przedwczesnej śmierci. Powodzenie antybiotykoterapii zależy od dwóch czynników: podatności bakterii kolonizujących tkankę kostną na podawaną substancję leczniczą (i) oraz jej stężenia w miejscu infekcji (ii). Ze względu na słabą penetrację substancji leczniczych do tkanki kostnej oraz zmniejszonego dopływu krwi do obszaru objętego infekcją, terapia systemowa wymaga podawania wysokich dawek antybiotyków, tak by zapewnić odpowiednie ich stężenie w tkance kostnej. Strategia ta prowadzi do wystąpienia toksyczności ogólnoustrojowej skutkującej pogorszeniem do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia pacjentów. W związku z tym, **coraz większym zainteresowaniem cieszy się terapia lokalna polegająca na miejscowym podawaniu antybiotyków do tkanki kostnej objętej procesem chorobowym**. Takie podejście może okazać się zarówno bezpieczniejsze jak i bardziej skuteczne. Implantowany system powinien: zapewniać przedłużone uwalnianie antybiotyku (1) oraz stymulować regenerację tkanki kostnej (2). Według naszej wiedzy, obecnie nie ma żadnego biomateriału lub kompozytu, który spełniałby obie te funkcje.

Materiały krzemionkowe (MK) ze względu na swoje unikalne właściwości są szeroko badane pod kątem pełnienia funkcji nośnika substancji leczniczej lub środka regenerującego tkankę kostną. Pośród MK wyróżnić można bioszklą, które ze względu na uwalnianie jonów wapnia oraz fosforanów (zwanych jonami osteogennymi) wykazują zdolność do formowania na swojej powierzchni warstwy apatytowej podobnej do ludzkiego apatytu kostnego, co stanowi kluczowy element regeneracji tkanki kostnej. Cecha ta określana jest jako potencjał mineralizacyjny. Niestety, niewielka powierzchnia właściwa oraz nieuporządkowana wewnętrzna struktura porów ogranicza potencjalne zastosowanie bioszkieł jako systemów dostarczających substancję leczniczą. Drugim typem MK są mezoporowate materiały krzemionkowe (np. MCM-41). Charakteryzują się one uporządkowaną strukturą porów oraz wysoką pojemnością adsorpcyjną, co sprawia, że znajdują swoje zastosowanie jako nośniki substancji leczniczych. Nie posiadają one jednak potencjału mineralizacyjnego. Badania wykazały, że MCM-41 zaczyna przejawiać właściwości mineralizacyjne jedynie po wprowadzeniu do jego struktury jonów osteogennych. Według przeprowadzonych analiz, bezpośrednia modyfikacja mezoporowatej krzemionki za pomocą jonów wapnia lub fosforanów prowadzi do destrukcji uporządkowanej struktury porów, co skutkuje ograniczoną powtarzalnością i skutecznością procesu sorpcji substancji leczniczej.

Pośród materiałów organicznych, w dziedzinie inżynierii tkanki kostnej największą uwagę skupiają kompozyty na bazie kolagenu. Produkowany przez osteoblasty kolagen typu I jest głównym białkiem strukturalnym istoty międzykomórkowej tkanki kostnej. Komercyjnie dostępne rusztowania na bazie kolagenu, stosowane w celu uzupełnienia niewielkich ubytków kostnych, charakteryzują się potwierdzoną biokompatybilnością, biodegradowalnością, plastycznością, dużą powierzchnią właściwą oraz rozmiarem porów odpowiednim dla wnikania, adhezji i proliferacji ludzkich osteoblastów. Obecnie stosowane metody wprowadzania substancji leczniczych do liofilizowanego kolagenu skutkują otrzymaniem nośników charakteryzujących się niekorzystnym, zbyt szybkim uwolnieniem całkowitej ilości antybiotyku.

Celem projektu jest otrzymanie trójwymiarowych kolagenowych rusztowań zawierających bioszklę oraz mezoporowaty materiał krzemionkowy (MCM-41) z zaadsorbowanym antybiotykiem. MCM-41 stanowić będzie nośnik substancji leczniczej, natomiast bioszklę oraz trójwymiarowy kolagen będą stymulować regenerację tkanki kostnej. Interdyscyplinarny projekt składa się z następujących etapów: (1) otrzymanie rusztowań kolagenowo-krzemionkowych metodą liofilizacji; (2) ocena właściwości fizykochemicznych; (3) weryfikacja dwufunkcyjności uzyskanych kompozytów (uwalnianie substancji leczniczej oraz potencjał do regeneracji tkanki kostnej – analiza *in vitro* z użyciem linii ludzkich osteoblastów). Zakłada się, że rusztowania krzemionkowo-kolagenowe będą: - charakteryzować się przedłużonym uwalnianiem antybiotyku; - wykazywać właściwości przeciwbakteryjne względem szczepów odpowiedzialnych za wywołanie *osteomyelitis*; - stymulować tworzenie warstwy apatytowej podobnej do ludzkiego apatytu kostnego; - stymulować adhezję, proliferację i różnicowanie ludzkich osteoblastów *in vitro*. Przedstawiony nowatorski projekt może stanowić podstawę do opracowania skutecznej terapii pooperacyjnego i przewlekłego zapalenia tkanki kostnej.