

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Bioabsorbowalne nanokompozytowe granule hydroksyapatytowo-polimerowe o zwiększonej osteokonduktywności oraz właściwościach przeciwzapalnych do stosowania w leczeniu ubytków kostnych

W rozwijającej się populacji europejskiej, wciąż pojawiają się tysiące przypadków ciężkich złamań i ubytków w tkance kostnej, wymagających chirurgicznej interwencji. Konwencjonalna strategia terapeutyczna stosowana w regeneracji tkanki kostnej opiera się na przeszczepach kostnych, w szczególności przeszczepach autologicznych. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach – takich jak rozległe ubytki kostne, złamania osteoporotyczne lub ubytki kostne/złamania u pacjentów onkologicznych po przebytej radioterapii – regeneracja tkanki kostnej jest utrudniona i wymaga zastosowania syntetycznej ceramiki wapniowo-fosforanowej (CaP). Chociaż na rynku istnieje duża różnorodność materiałów do regeneracji kości opartych na ceramice CaP, bioceramiczne granulaty są nadal najczęściej stosowane w ortopedii i chirurgii szczękowo-twarzowej w celu wypełnienia ubytków kostnych i stymulowania procesu regeneracji.

Optymalne granule ceramiczne powinny mieć wysoką biokompatybilność i osteokonduktywność (zdolność do promowania adhezji i proliferacji komórek oraz tworzenia nowej kości przez osteoblasty), dobre parametry mechaniczne zbliżone do ludzkiej kości, wysoką mikroporowatość (średnica porów $< 2 \mu\text{m}$) i dużą powierzchnię właściwą (SSA), która jest kluczowa dla dobrej bioabsorbowalności granul, ich bioaktywności (zdolności do tworzenia warstwy apatytu na ich powierzchni) oraz osseointegracji z tkanką kostną gospodarza. Większość dostępnych na rynku granul hydroksyapatytowych (HA) jest spiekana w wysokich temperaturach ($\geq 900 \text{ }^\circ\text{C}$). Chociaż ten rodzaj ceramiki jest wysoce biokompatybilny i wykazuje duże podobieństwa w składzie chemicznym i strukturze do naturalnego minerału kostnego, ceramika ta posiada małą SSA ($5\text{-}10 \text{ m}^2/\text{g}$), zmniejszoną bioaktywność i słabą rozpuszczalność, a tym samym bioabsorbowalność. Granule HA o wysokiej mikroporowatości i SSA można wytwarzać poprzez zastosowanie niskich temperatur spiekania (poniżej $900 \text{ }^\circ\text{C}$). Niemniej jednak, pomimo że HA spiekany w niskich temperaturach wykazuje większą SSA ($20\text{-}60 \text{ m}^2/\text{g}$) i lepszą bioabsorbowalność, ten rodzaj bioceramiki wykazuje także wysoką reaktywność jonową i działanie cytotoksyczne w warunkach *in vitro*. Zatem istnieje ogromna potrzeba opracowania metody wytwarzania granul HA, pozwalającej uzyskać bioabsorbowalne granule o dużej SSA bez efektu ubocznego w postaci cytotoksyczności wobec komórek kostnych.

Dużym wyzwaniem w skutecznej regeneracji kości po implantacji bioceramiki CaP jest również potencjalna obecność pooperacyjnych infekcji, przewlekłego stanu zapalnego i utrudnionego procesu gojenia. Co ważne, przewlekły stan zapalny w miejscu implantacji powoduje nadmierne tworzenie reaktywnych form tlenu oraz uszkodzenie oksydacyjne biomateriału i otaczających tkanek kostnych, co prowadzi do niepowodzenia regeneracji. Dlatego miejscowe dostarczanie środków przeciwbakteryjnych, przeciwzapalnych i stymulujących kościotworzenie, które są uwalniane z bioceramiki CaP po implantacji, jest uważane za obiecującą strategię mającą na celu zapobieganie infekcjom i przewlekłym stanom zapalnym.

Celem tego projektu jest wytworzenie mikroporowatych nanokompozytowych granul HA-polimerowych wykazujących dużą SSA, dobrą bioabsorbowalność, zwiększoną osteokonduktywność oraz właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne i przeciwbakteryjne. Pożądane właściwości biologiczne nanokompozytowych granul zostaną osiągnięte poprzez inkorporację witaminy C (silnego przeciwutleniacza i stymulatora syntezy macierzy pozakomórkowej kości) i pochodzącego z olejków eterycznych R-(+)-limonenu, który ma działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwbakteryjne i stymulujące kościotworzenie. Natomiast optymalne właściwości mikrostrukturalne zostaną uzyskane dzięki zastosowaniu nowej metody produkcji łączącej proces liofilizacji ze środkiem spieniającym. Nanokompozytowe granule będą wytwarzane przy użyciu spiekane w wysokiej temperaturze nanohydroksyapatytu ($1100 \text{ }^\circ\text{C}$) w celu uniknięcia efektu cytotoksycznego związanego z wysoką reaktywnością jonową. Matryca na bazie chitozanu (agaroz/chitozan lub kurdlan/chitozan) będzie służyć jako spoiwo dla cząstek nanoHA. Plan projektu zakłada również kompleksową charakterystykę właściwości mechanicznych, mikrostrukturalnych, fizykochemicznych i biologicznych wytworzonych granul.