

Opracowanie dwufunkcyjnych ceramicznych warstw o właściwościach osteoindukcyjnych i antyonkogennych na implantach metalicznych dedykowanych do odbudowy kości po resekcji nowotworu uzyskanych w wyniku dwuetapowego utleniania mikro-łukowego wspomaganego ultradźwiękami

Projekt ma na celu opracowania, wytworzenie i scharakteryzowanie nowatorskich, osteoindukcyjnych i antyonkogennych, dwufunkcyjnych warstw ceramicznych na implantach metalowych (stop Ti13Zr13Nb i magnez) przeznaczonych do inżynierii tkanki kostnej, zwłaszcza do odbudowy kości po resekcji guza, uzyskanych w wyniku dwuetapowego utleniania mikro-łukowego wspomaganego ultradźwiękami (ang. *UMAO*). Skład proponowanych powłok ceramicznych będzie oparty na (i) octanie wapnia uwodnionym jako źródle wapnia wykazującym właściwości osteogenne, (ii) β -glicerofosforanie pentahydracie soli disodowej jako źródle fosforu wykazującego właściwości osteogenne oraz (iii) selenianie sodu lub dwutlenek selenu (warstwa wewnętrzna) i cisplatynie lub metotreksacie (warstwa zewnętrzna) jako związkach chemicznych o działaniu odpowiednio antyonkogennym i przeciwnowotworowym. Główne problemy tego projektu do rozwiązania to (i) odpowiedni dobór składu chemicznego roztworu oraz (ii) dostosowanie parametrów procesu w celu uzyskania warstw o pożądanym właściwościach.

Kość jako sztywny narząd układu kostnego ma zdolność do dynamicznej przebudowy biologicznej z udziałem osteoklastów i osteoblastów. Pozwala to na samoregenerację kości. Jednak jeśli uszkodzenie jest zbyt duże (> 2 cm) lub występują stany chorobowe (np. rak) w kości konieczna jest interwencja chirurgiczna. Rak kości to termin kwalifikujący kilka różnych nowotworów rozwijających się w kościach, wśród których wymienić można: szpiczaka mnogiego, kostniakomięsaka i chrząstniakomięsaka. W związku z rozwojem chemioterapeutyków i biomateriałów zabiegowi usunięcia chorej kości często towarzyszy inne leczenie (np. chemioterapia lub radioterapia). Ratowanie chorych części kończyny, czaszki, kręgosłupa czy żeber zazwyczaj polega na resekcji guza, a następnie wszczepieniu metalowego implantu przywracającego funkcję kości. Operacje z nieodpowiednimi marginesami chirurgicznymi oraz niewłaściwie stosowana chemioterapia mają negatywny wpływ na przeżywalność pacjentów i odsetek wznów miejscowych. Miejscowa wznowa nowotworu kości występuje nawet u 20% pacjentów po przeszczepach, co jest poważnym powikłaniem i powoduje dużą śmiertelność wśród tych pacjentów.

Obecnie stosowane implanty metalowe wykonywane są głównie ze stali nierdzewnej (316L), tytanu i jego stopów (Cp-Ti, Ti6Al4V), stopów kobaltowo-chromowych (Co-Cr) oraz stopów aluminium. Materiały te nie wykazują odpowiednich właściwości mechanicznych (co może prowadzić do ekranowania naprężeń implantów obciążalnych), wykazują słabą odporność korozyjną w płynach ustrojowych, a niektóre ich składniki są toksyczne dla organizmu człowieka (np. V i Al są toksyczne i mogą powodować chorobę Alzheimera, osteomalację lub neuropatię). W związku z powyższym stosuje się różne obróbki powierzchniowe tych materiałów w celu zmodyfikowania ich właściwości. Jedną z nowszych jest proces mikro-łukowego wspomaganego ultradźwiękami, który pozwala na wytworzenie porowatej powłoki imitującej strukturę kości i przyspieszającej proces osteointegracji. *UMAO* to metoda elektrochemiczna, która umożliwia osadzanie powłok o różnej mikrostrukturze i składzie chemicznym na metalowych implantach, a także nie wymaga specjalistycznego i kosztownego sprzętu.

Zaproponowana w projekcie modyfikacja powierzchni ma na celu zmianę właściwości implantów w sposób zapobiegający nawrotom raka po wszczepieniu metalowych biomateriałów. Nowatorskie, dwufunkcyjne warstwy ceramiczne na implantach metalowych przeznaczonych do inżynierii tkanki kostnej, zwłaszcza do odbudowy kości po resekcji guza, uzyskanych w wyniku dwuetapowego utleniania mikro-łukowego wspomaganego ultradźwiękami będą składać się z dwóch warstw:

- zewnętrznej (po II etapie *UMAO*), zawierającej chemioterapeutyki (cisplatyna lub metotreksat), których celem będzie zabicie pozostałych komórek nowotworowych w pierwszej fazie poimplantacyjnej;
- wewnętrznej (po I etapie *UMAO*), która zostanie aktywowana w późniejszej fazie i której celem jest utrzymanie efektu hamującego nowotwory (dzięki obecności selenu) oraz symulowanie proliferacji komórek (dzięki obecności wapnia i fosforu), co doprowadzi do osteosyntezy.

Planowane są następujące badania, dzięki którym możliwe będzie scharakteryzowanie warstw na obu materiałach: (1) morfologia powierzchni i wielkość porów; (2) chropowatość powierzchni; (3) grubość warstw; (4) skład chemiczny warstw; (5) struktura krystaliczna, (6) zwilżalność warstw; (7) ocena cytokompatybilności warstw i ich wpływu na komórki osteoblastyczne, (8) właściwości mechaniczne warstw: twardość, moduł Young'a; (9) adhezja warstw; (10) właściwości antyonkogenne wobec linii komórkowej ludzkich osteoblastów - hFOB 1.19 i linii komórkowej ludzkiego kostniakomięsaka (SAOS-2); obie zostaną wykorzystane jako pojedyncze kultury i/lub kokultury, (11) degradacja warstw i ocena tworzenia hydroksyapatytu (bioaktywności) po 0, 3, 7 i 21 dniach po zanurzeniu w symulowanym płynie ustrojowym (roztwór Hanka) oraz ocena uwalniania jonów i/lub środków bioaktywnych.