

# 11<sup>ο</sup> Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοϋλικών, 23-25 Νοε 2018

## Βιοϋλικά προερχόμενα από οργανισμούς θαλάσσιας προέλευσης για εφαρμογές της ιστομηχανικής και σε συστήματα χρονοστοχευμένης απελευθέρωσης φαρμάκων

Ν. Λαγοπάτη<sup>1, 2, #</sup>, Σ. Αγαθόπουλος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Εργαστήριο Κεραμικών και Σύνθετων Υλικών, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Πολυτεχνική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωάννινων

<sup>2</sup> Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ερευνητική Ομάδα Μοριακής Καρκινογένεσης, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ε.Κ.Π.Α.

**Εισαγωγή:** Τα επιτεύγματα της ιατρικής και άλλων επιστημών που συμβάλλουν στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής, σε συνδυασμό με την αύξηση των τροχαίων (και άλλων, όπως λόγω αθλητικών δραστηριοτήτων) ατυχημάτων, δημιουργεί επιτακτικά την ανάγκη για αντικατάσταση ή αναγέννηση ιστών που έχουν υποστεί σημαντική βλάβη, πάσχουν από κάποια εκφυλιστική πάθηση, ή δεν υπάρχουν πια. Είναι, επομένως, απαραίτητη η ανάπτυξη καινοτόμων ικριωμάτων, που μπορούν να ευνοήσουν την οστεογένεση στο νεο-σχηματιζόμενο οστό. Πολλά θαλάσσια είδη, όπως κοράλλια και οστρακοειδή, αποτελούν πλούσια πηγή αραγωνίτη, ο οποίος μπορεί να μετασχηματιστεί υδροθερμικά σε υδροξυαπατίτη (HA). Η εργασία αυτή παρουσιάζει νέα σύνθετα πορώδη ικριώματα HA θαλάσσιας προέλευσης, τα οποία παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον, εξαιτίας της φυσικής (θαλάσσιας) προέλευσης της πρώτης ύλης για την κατασκευή τους, της υψηλής διαθεσιμότητας των οργανισμών αυτών, και του χαμηλού κόστους [1, 2].

**Μεθοδολογία:** Παρουσιάζεται η μέθοδος της διεϊσδύσης πορώδους πολυμερικού αφρού υδροπηκτώματος σε πορώδη HA. Η λήψη HA έγινε από πρώτες ύλες θαλάσσιας προέλευσης, και συγκεκριμένα από το εσωτερικό κέλυφος («κόκκαλο») σουπιάς *Sepia Officinalis*, το οποίο μετασχηματίστηκε σε HA με υδροθερμικό μετασχηματισμό. Η εργασία εστιάζει το ενδιαφέρον της σε δύο υδροπηκτώματα φυσικής προέλευσης, τα βιοδιασπώμενα υδροπηκτώματα που βασίζονται στο αλγινικό οξύ και τη χιτοζάνη. Μετά τον πλήρη χαρακτηρισμό των παραγόμενων υλικών (φυσικοχημικές, μηχανικές ιδιότητες, μικροδομή και βιοδραστικότητα), ακολουθεί *in vitro* έλεγχος της κυτταροτοξικότητας σε οστεοβλάστες και *in vivo* εμφύτευση των ικριωμάτων σε πειραματόζωα [3, 4].

**Αποτελέσματα & Συζήτηση:** Τα αποτελέσματα του χαρακτηρισμού των ικριωμάτων του HA έδειξαν ότι ο HA που παρήχθη ήταν A-B ανθρακικά υποκατεστημένο, αποτελείται από νανο-κρυσταλλίτες (<50 nm), έχει κατάλληλη δομή για οστικό ικρίωμα (πορώδες ενδοσυνδεμένων πόρων διαστάσεων 80-120 μm), σχηματίζει αυθόρμητα HA στην επιφάνειά του όταν εμβαπτιστεί σε SBF στους 37°C, και μορφοποιείται εύκολα από το χειρουργό. Οι *in vitro* δοκιμές βιοσυμβατότητας έδειξαν υψηλή βιωσιμότητα οστεοβλαστών στην περίπτωση της επαφής τους με τα ικριώματα HA, όπως προέκυψε από οπτική παρατήρηση της μορφολογίας των κυττάρων, αλλά και μετά από εκτίμηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού, που

αυξάνεται, σύμφωνα με μετρήσεις κυττάρων με αιμοκυτταρόμετρο, αλλά και με έλεγχο της κυτταροτοξικότητας με τη μέθοδο MTT [1, 2].

Κατά τις *in vivo* δοκιμές σε πειραματόζωα, η υποδόρια, αρχικά, εμφύτευση πορώδους ικριώματος HA και πορώδους ικριώματος υδροπηκτώματος αλγινικού-χιτοζάνης, μετά το πέρας 30 ημερών και τη θανάτωση των επίμυων, έδειξε ότι το ικρίωμα του HA παρέμεινε στη θέση που εμφυτεύτηκε, όμως θρυμματιζόταν πολύ εύκολα κατά την εμφύτευση, το δε ικρίωμα αλγινικού-χιτοζάνης μετακινήθηκε και είχε μορφή «τσίχλας».

Όταν εφαρμόστηκε πρωτόκολλο σπονδυλοδεσίας και εμφυτεύθηκαν ικριώματα HA, χιτοζάνης/HA, αλγινικού/HA, και αλγινικού-χιτοζάνης, και σταθεροποιήθηκαν με ράμμα, το ικρίωμα του HA βρέθηκε, χωρίς μορφολογικές αλλαγές, το ενισχυμένο ικρίωμα HA/αλγινικού απορροφήθηκε πλήρως, δείχνοντας ότι το αλγινικό υδροπήκτωμα, που διαλύεται ταχύτατα στο πλάσμα του αίματος, ευνοεί τη διάλυση και του ικριώματος του HA, το ικρίωμα του υδροπηκτώματος αλγινικού/χιτοζάνης βρέθηκε στην ανατομική θέση που τοποθετήθηκε με μορφή «τσίχλας», και το ικρίωμα HA/χιτοζάνης βρέθηκε στην ανατομική θέση που τοποθετήθηκε, δείχνοντας ότι η χιτοζάνη ενισχύει την αντίσταση σε διάλυση του ικριώματος του HA, χωρίς όμως να καταγραφούν ενδείξεις προαγωγής δημιουργίας νέου οστού [2, 5].

**Συμπεράσματα:** Η εμφύτευση HA από υδροθερμικά μετασχηματισμένο κέλυφος σουπιάς ενισχυμένου με υδροπήκτωμα αλγινικού-χιτοζάνης, προτείνεται ως μία ενδιαφέρουσα προσέγγιση της ιστομηχανικής του οστού. Το αλγινικό υδροπήκτωμα πυροδοτεί τη βιοαπορρόφηση και η χιτοζάνη ενισχύει τη σταθερότητα του ικριώματος σε όλη τη διάρκεια της οστεοσύνθεσης. Η έρευνα συνεχίζεται προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης συστημάτων μεταφοράς και απελευθέρωσης φαρμάκων, καθώς και σε *in situ* βιομημητικό σχηματισμό νανο-σωματιδίων HA σε μήτρα υδροπηκτώματος.

### Βιβλιογραφία:

1. Rocha J.H.G. et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2006; 77 (1): 160-168.
2. Λαγοπάτη Ν. 2018, Μεταπτυχιακή Εργασία, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
3. Costa P.F. *Molecular Biology Reports* 2015; 1: 87-93.
4. Han J. et al. *Journal of Biological Macromolecules* 2010; 46: 199-205.
5. Τόρη Ι. 2016, Μεταπτυχιακή Εργασία, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

