

DEZVOLTAREA OSTEOSINTEZEI ÎN FRACTURI ÎN PREZENȚA UNOR NANOBIOSTRUCTURI COLAGENICE SIMILARE CU OSUL FIZIOLOGIC

OSTEOSYNTHESIS DEVELOPMENT WITH COLLAGENIC NANOBIOSTRUCTURES

Gheorghe TOMOAI, Horea BENEĂ

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Clinica de Ortopedie și Traumatologie Cluj-Napoca, Secția a II-a

Rezumat

Cercetările în sfera biomaterialelor și a biomecanicii reprezintă puncte cheie ale progresului în nanomedicină. Nanobiostructurile sunt de mare interes în chirurgia ortopedică în tratamentul unor variate leziuni osteoarticulare: fracturi, pseudartroze, fracturi pe teren patologic (tumori osoase sau osteoporoză), infecții osoase, artroze etc. Nanobiostructurile conțin collagen, cu sau fără alt polimer, hidroxiapatită nanostructurată, unele peptide (factori de creștere), fosfat de calciu, bisfosfonați și alți ingrediente auxiliari. Aplicarea nanobiostructurilor pe diferite suporturi (plăci, tije) favorizează procesele biologice ale consolidării osoase, osteogeneza și remodelarea osoasă, în condițiile unei stabilități mecanice asigurate prin fixarea internă a fracturii. Aplicabilitatea clinică a tehnologiilor poate contribui în mod semnificativ la dezvoltarea tratamentelor multor boli musculoscheletale.

Summary

The research in the field of biomaterials and biomechanics represents the key-point of progress in nanomedicine. Nanobiostructures are at high interest in the surgical treatment of various orthopedic conditions: fractures, non-unions, pathologic fractures (bone tumors or osteoporosis), bone infections, osteoarthritis etc. Nanobiostructures are made of collagen, with or without other polymer, nanostructured hydroxyapatite, some peptides (growth factors), calcium phosphate, bisphosphonates and other ingredients. The addition of nanobiostructures to various implants (plates, rods) enhances the biological processes of bone healing, bone growth and remodeling, being protected by the mechanical stability of the internal fixation of fractures. Clinical applicability of the technologies can significantly contribute to improvement of the treatment of several muscular and skeletal diseases.

Introducere

Țesuturile naturale sunt proiectate și asamblate în mod controlat din micro- și nanoblocuri de construcție. Aceste scări dimensionale sunt foarte importante în descrierea structurilor ierarhice ale țesuturilor naturale și înțelegerea relațiilor dintre astfel de structuri la diferite nivele.

Osul natural este un exemplu bun de material compozit nanostructurat. În țesutul osos sunt 3 nivele de structură:

- (1) nanostructura (de la câțiva nanometri la câteva sute de nanometri) - incluzând proteinele organice non-colagenice, colagenul fibrilar și cristalele minerale inserate (hidroxiapatita - abreviere HA)
- (2) microstructura (de la 1 la 500 μm) - lamele, osteoni și sisteme haversiene
- (3) macrostructura - osul spongios și cortical.

Materiale

Materialele care posedă o structură nanometrică, numite și nanomateriale, se definesc drept materiale cu componente și/sau caracteristici structurale foarte mici (precum particule, fibre și/sau granule), care au cel puțin o dimensiune cuprinsă între 1 și 100 nm.

În ultimii ani, cercetătorii au arătat un interes crescând pentru explorarea a numeroase aplicații biomedicale ale nanomaterialelor [1]. Dezvoltarea așa-numitelor „produse de combinație”, care îmbină materialele tradiționale de implant (cum ar fi aliajele de cobalt, titan sau oțel inoxidabil) cu factori biologici adăugați pentru îmbunătățirea fixării osoase sau a rezistenței antibacteriene a devenit un domeniu activ de cercetare ortopedică [2].

Nanobiostructurile colagenice sunt de mare interes în chirurgia ortopedică în tratamentul unor variate leziuni osteoarticulare: fracturi, pseudartroze, tumori osoase benigne sau maligne, infecții osoase, artroze etc. Nanobiostructurile conțin collagen, cu sau fără alt polimer, hidroxiapatită nanostructurată, medicamente antineoplazice, biocompuși de transport a medicamentelor, unele peptide (factori de creștere), bisfosfonați sau fosfat de calciu și alți ingrediente auxiliari (deferamină, compuși antiinflamatori, antibiotice sau anti-oxidanți).

Cercetările noastre s-au focalizat pe dezvoltarea diferitelor implanturi - tije, plăci și șuruburi, proteze, alcătuite din materiale tradiționale, aliaje de cobalt, titan sau oțel inoxidabil - prin combinarea cu factori biologici adăugați pentru îmbunătățirea fixării osoase [3].

Rezultate

Acoperirea suprefețelor implanturilor cu materiale structurate de ordinul nanometrilor (colagen, titan, alumina, hidroxiapatită, acid poli-(lactid-co-glicolid) PLGA) prezintă efecte benefice:

- stimulează acțiunea atât a osteoblastelor, cât și a osteoclastelor pentru formarea și modelarea osului în jurul implanturilor. Funcțiile coordonate ale osteoblastelor și osteoclastelor sunt esențiale pentru formarea și menținerea unui os nou sănătos suprapus pe un implant ortopedic. Ca urmare, intensificarea funcției osteoblastelor cuplată cu funcția mărită a osteoclastelor, ar putea asigura remodelarea sănătoasă a osului de pe suprafața implantului compus din ceramici nanofazice [4].

- diminuează acțiunea competitivă a fibroblaștilor (cu rol în fibroza periimplant) față de celulele osoase, favorizând depunerea de os nou și osteointegrarea implanturilor.

Unele dintre cele mai studiate nanomateriale sunt:

- nano-hidroxiapatita - cu aplicații la nivelul implanturilor ortopedice, în ingineria țesutului osos și cartilajinos, transportori de medicamente pentru diferite boli ale oaselor, etc

- nano- și microfibrile de colagen - folosite pentru regenerarea osoasă, vindecarea fracturilor, ca suprafețe de acoperire a implanturilor etc. Rezultatele obținute asupra implanturilor de titan acoperite cu colagen arată o creștere semnificativă a osului și o regenerare accelerată la locul de contact dintre titanul acoperit cu film de colagen și osul normal.

Prin studii in vivo s-a demonstrat recent o formare crescută de os nou pe metale acoperite cu compuși nanofazici, implantate la șobolani, în comparație cu cele acoperite cu hidroxiapatita convențională [5]. Formarea intensificată de os nou se observă clar pe substratul (matrița) de titan acoperit cu HA nanofazică, în comparație cu Ti acoperit cu HA microstructurată și Ti neacoperit. Astfel de rezultate sunt promițătoare pentru transpunerea datelor din in vitro în in vivo.

Investigații asupra unor nanoceramici (alumina, dioxidul de titan și hidroxiapatita) au demonstrat că in vitro proliferarea osteoblastelor și funcția lor pe termen lung au fost intensificate pe ceramici cu dimensiuni ale granulelor sau fibrelor mai mici de 100 nm [6]. Pe lângă compozitele ceramică/polimer și compozitele nanofibre de carbon/polimer au atras atenția pentru posibile aplicații în ortopedie bazate pe proprietăților electrice și mecanice ajustabile pe care le pot imprima nanofibrele de carbon.

Studiile au condus la date care indică răspunsuri mai puternice ale osteoblastelor pe compozite de PLGA [acid poli-(lactid-co-glicolid), copolimer al poliglicolidei cu polilactida] combinat separat cu nanofaze de alumina, TiO_2 și HA (în raport de greutate ceramică/polimer 30/70) [5]. De asemenea s-au comunicat răspunsuri îmbunătățite ale osteoblastelor când nanofibre de carbon au fost incorporate în poliuretan (PU).

În comparație cu materialele convenționale de Ti, aliajele de Ti ($Ti6Al4V$) și CoCrMo, metalele nanofazice respective fabricate prin tehnici tradiționale ale metalurgiei pulberilor, au mărit adeziunea osteoblastelor, proliferarea lor, sinteza colagenului și fosfatazei alcaline, precum și depunerea calciului [7].

Concluzii

Biocompozitele nanostructurate constituie alternative încă incomplet explorate pentru aplicații ortopedice. Ele pot fi fabricate astfel încât să posede micro- și nanoarhitectură și proprietăți mecanice apropiate de cele ale osului sănătos, fiziologic. Îmbunătățirea biocompatibilității lor oferă perspectiva creșterii eficacității implanturilor ortopedice. Aplicabilitatea clinică a tehnologiilor poate contribui în mod semnificativ la dezvoltarea tratamentelor multor boli musculoscheletale.

Bibliografie

1. FERRARI M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):p. 161-71.
2. LIU H, WEBSTER T. Nanomedicine for implants: A review of studies and necessary experimental tools. *Biomaterials* 2007; 28:p. 354-369.
3. TOMOAIA GH, BENEHA H. Tendințe actuale în domeniul cercetării ortopedice. *Revista de Ortopedie și Traumatologie* 2006;17(3-4):p. 171-183.
4. WEBSTER T, ERGUN C, SIEGEL R, BIZIOS R. Enhanced functions of osteoclast-like cells on nanophase ceramics. *Biomaterials* 2001;22(11): p. 1327-33.
5. LIU H., SLAMOVICH E., WEBSTER T. Increased osteoblast functions among nanophase titania/poly(lactide-co-glycolide) composites of the highest nanometer surface roughness. *J Biomed Mater Res* 2006, 78A:p. 798-807.
6. GUTWEIN L, TEPPER F, WEBSTER T. Increased osteoblast function on nanofibered alumina. 26th Annual American Ceramic Society Meeting, Cocoa Beach, FL, 2004.
7. RODEO S, HIDAKA C, MAHER S. What's New in Orthopaedic Research. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:p.356-2365.