

Prezentarea succintă a rezultatelor proiectului
Suporturi compozite tridimensionale, biodegradabile și bioactive pentru
regenerarea osoasă în osteoporoză

în cele trei etape Etapa 1 (2021), Etapa 2 (2022), Etapa 3 (2023)

Cod Proiect: PN-III-P1-1.1-PD-2019-0937

Contract: nr. 225/2021

Acronim: SCAREGOST

Director proiect: Dr. Bioing. Florina-Daniela Cojocaru

Instituție Coordonatoare: Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași

Considerații teoretice

Bolile metabolice osoase sunt asimptomatice până când pacientul dezvoltă complicații musculo-scheletice grave, cum ar fi o fractură [1,2]. După diabet și bolile tiroidiene, boala metabolică a oaselor este a treia cea mai frecventă tulburare endocrină. Osteoporoza, rahitismul/osteomalacia și hiperparatiroidismul primar sunt bolile metabolice ale oaselor comune [3].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza ca fiind o boală sistemică progresivă a scheletului caracterizată prin masă osoasă scăzută și deteriorarea micro-arhitecturală a țesutului osos, cu o creștere consecutivă a fragilității osoase și a susceptibilității la fracturi [4]. Potrivit Fundației Internaționale pentru Osteoporoză, aproximativ 200 de milioane de femei suferă de osteoporoză în întreaga lume. În Europa incidența dizabilităților provocate de osteoporoză este mai mare decât cea cauzată de cancer (cu excepția cancerului pulmonar) și comparabilă cu cea cauzată de boli cronice, precum artrita reumatoidă, astmul sau bolile cardiace [5]. Această boală este o cauză fundamentală majoră a fracturilor la persoanele cu vârsta peste 50 de ani, cu consecințe potențial grave și complexe ale comorbidităților atât fizice, cât și psihologice și o mortalitate relativă crescută asociată [6].

Există o tendință în creștere, în ceea ce privește îmbătrânirea populației, acest proces fiind asociat cu apariția diferitelor patologii precum ateroscleroza, boala Alzheimer, sarcopenia, diabetul de tip 2 și osteoporoză [7]. Se estimează că la nivel mondial, în 2050, 1 din 5 persoane va avea peste 60 ani. Frecvența fracturilor crește odată cu vârsta atât în rândul bărbaților, cât și al femeilor, reflectând o combinație între densitatea osoasă scăzută și tendința crescută de accidentare în rândul vârstnicilor [8]. Un impact uman și socio-economic enorm este dat de faptul că la fiecare 3 secunde un os se va rupe din cauza osteoporozei [5].

Osul are o caracteristică uimitoare, unică în corpul uman: o capacitate regenerativă care îi permite vindecarea fără afectare structurală sau funcțională, atribuită în principal echilibrului activității osteoblastelor și osteoclastelor, cele mai importante celule ale țesutului [9].

Din păcate, această capacitate nu este constantă pentru abordările defectelor osoaselor mari, ce necesită vindecare pe termen lung [10], în acest caz, reconstrucția osului fiind o adevărată provocare în practica clinică [11]. Deoarece metodele convenționale de tratament (autogrefe, implanturi metalice etc.) s-au dovedit a fi doar satisfăcătoare și nu excelente, în ultimele două decenii ingineria tisulară a țesutului osos a fost văzută ca o abordare terapeutică alternativă [11]. Scopul acestei tehnici constă în înlocuirea țesutului afectat și restabilirea funcțiilor prin biomimarea capacității sale native de regenerare. Se bazează pe combinația dintre un suport (componenta principală), celule și factori bioactivi (medicamente, factori de creștere) [11]. Suportul este adesea fabricat din diferiți biopolimeri (colagen, acid hialuronic, glicozaminoglicani,

celuloză, chitosan, fibroină de mătase, alginat) datorită bioactivității și funcțiilor biochimice unice *in vivo* și în corpul uman [12]. Având în vedere rezistența mecanică slabă a biopolimerilor, aceștia sunt frecvent utilizați împreună cu biomateriale ceramice: hidroxiapatită, sticlă bioactivă și fosfat tricalcic. Folosite singure, biomaterialele ceramice sunt fragile și afectează negativ creșterea și proliferarea celulelor, de aceea combinarea biopolimerilor și a ceramicelor va avea drept rezultat un suport compozit avansat cu proprietăți complexe [13].

Tendința de îmbătrânire a populației – Patologii ale sistemului osos (osteoporoză) – Impact socio-economic foarte mare

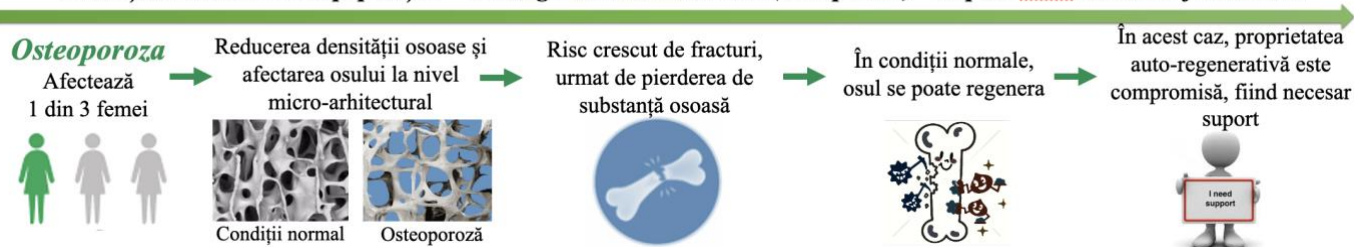


Figura 1. Impactul osteoporozei și necesitatea substituenților osoși

Obiectivele prevăzute și realizate

Având în vedere considerațiile teoretice menționate mai sus, **obiectivul principal al proiectului** a fost dezvoltarea de suporturi compozite 3D biodegradabile și bioactive pentru regenerarea osoasă în osteoporoză. **Obiectivele specifice prevăzute** au fost:

- I.1. Pregătirea suporturilor compozite 3D pe bază de biopolimeri și fosfați de calciu (CP);
- I.2. Încorporarea principiilor bioactive în suporturile compozite 3D;
- I.3. Evaluarea *in vitro* a suporturilor pe diferite tipuri de celule;
- I.4. Evaluarea *in vivo* a potențialului osteogen al suporturilor.

Primul obiectiv specific a fost realizat în Etapa 1 - Etapa 2021 și continuat în Etapa 2, obiectivele (2) și (3) au fost realizate în Etapa 2 – Etapa 2022, iar obiectivul (4) a fost început în Etapa 2 și finalizat în Etapa 3 – 2023.

Rezultate

Cel mai semnificativ rezultat obținut în cadrul proiectului a fost dezvoltare suporturilor compozite tridimensionale, pe bază de biopolimeri și fosfați de calciu cu rolul de substituenți osoși, o componentă a strategiei de inginerie tisulară a țesutului osos. Compoziția folosită la prepararea suporturilor nu a mai fost raportată în literatură și nici procedeul de formare (reticulare ionică, urmată de reticulare fizică).

Suporturile obținute îndeplinesc proprietățile de bază pe care trebuie să le posede un substituent osos, pentru a fi implantat cu succes în defectele osoase cauzate de fracturi grave: stabilitatea chimică în fluide biologice (simulate), suport biomecanic adecvat, rentabilitatea, structura internă specifică (cristalinitate, dimensiunea porilor și distribuția), biodegradabilitate/resorbabilitate, citocompatibilitate și biocompatibilitate și manipulare ușoară ⁴².

Totodată, alte rezultate semnificative al proiectului sunt cele obținute în urma testelor *in vivo*, prin care s-a dovedit că suporturile compozite tridimensionale sintetizate și caracterizate anterior au fost implantate cu succes la șobolani cu osteoporoză cu rolul de substituenți osoși. Acestea nu au fost respinse de organismul animalelor și nu au provocat reacții inflamatorii, chiar și la 60 de zile de la implantare

Proiectul s-a desfășurat între 1.04.2021 și 31.03.2023 și a avut 3 Etape, rezultatele principale fiind prezentate în cele ce urmează:

Etapa 1

1. Obținerea de suporturi compozite tridimensionale și biodegradabile adecvate pentru încorporarea de principii bioactive

2. Un articol publicat într-o Revistă cotate ISI, din top 25 (Q1)

Borrowing the Features of Biopolymers for Emerging Wound Healing Dressings: A Review. Autori: Gardikiotis I, Cojocaru FD *, et al. Int. J. Mol. Sci., FI=6.208 (Top 25%), 23 (15), 87782022; <https://doi.org/10.3390/ijms23158778>

3. Participarea la două conferințe internaționale

a. poster la 13th International Conference on Nanomaterials - Research & Application – NANOCON2021, Cehia, 20-22.10.2021, pentru care s-a obținut Premiu: Honorable mentions; Titlul lucrării: *Alginate/Calcium Phosphate Beads with Inclusion of Carboxymethyl Guar Gum Nanoparticles for Bone Regeneration in Osteoporosis Fractures*, Cojocaru FD, Rezus E et al.

b. poster la IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering – EHB2021, 18-19.11.2021, online; Titlul lucrării: *Composite beads based on alginate, guar gum and calcium phosphates as bone substitutes for osteoporotic fracture*; Autori: FD Cojocaru...E Rezus

4. Organizarea și susținerea unui workshop la Conferința Națională de Bioinginerie pentru Studenți și Tineri Cercetători, Ediția a XXIII-a, 22-25.04.2021, online. Titlul: Noi biomateriale pentru regenerarea osoasă: Considerații teoretice și practice.

5. Participarea la un curs de pregătire / workshop internațional

Curs de pregătire cu titlul: STEM CELLS AND REGENERATIVE MEDICINE, organizat de Universitatea Națională și Capodistriană din Atena, exclusiv online, 20.09–5.12.2021.

Etapa 2

1. Obținerea de suporturi compozite tridimensionale, biodegradabile, bioactive și citocompatibile in vitro și 2. Obținerea in vivo a unui model de osteoporoză la șobolani

3. Un articol publicat într-o Revistă cotate ISI, din top 25-50% (Q1)

Advanced 3D magnetic scaffolds for bone tissue engineering and regeneration Autori: FD Cojocaru, V Balan, L Verestiuc; Revistă top 25%, Int. J. Mol. Sci., FI=6.208, 2022, 23, 16190. <https://doi.org/10.3390/ijms232416190>

4. Participarea la trei conferințe internaționale

a. poster la Annual Meeting 2022, Cost Action CA18103, INNOGLY - Innovation with Glycans, University of Applied Sciences and Arts of Southern Switzerland (SUPSI), Elveția, 4-6.05.2022; FD. Cojocaru, I Gardikiotis, A Rotaru, E Rezus, G Dodi;

b. poster la 9th International Conference “Biomaterials, Tissue Engineering & Medical Devices” BIOMMEDD’2022, București, 20-22.07.2022; *Composite beads as scaffolds for bone*

regeneration: physico-chemical characterization and in vitro behaviour; Autori: FD Cojocaru...Elena Rezus;

c. **prezentare orală** la 4th *International Conference on Materials: Advanced and Emerging Materials*, Barcelona, Spania, 19-21.10.2022. *Polysaccharides-calcium phosphates beads for the treatment of osteoporotic fractures*; Autori: FD. Cojocaru, E Rezus et al.

5. Organizare și susținerea unui **workshop** pe tema proiectului în cadrul Zilelor Educației Medicale, sub egida Zilelor UMF Iași – 2022, 7-9 Decembrie 2022.

Etapa 3

1. Obținerea de suporturi compozite tridimensionale, biodegradabile și bioactive, care au capacitatea de a susține regenerarea osoasă in vivo

2. Un articol publicat într-o Revistă cotate ISI, din top 25% (Q1)

Polysaccharides-Calcium Phosphates Composite Beads as Bone Substitutes for Fractures Repair and Regeneration; Autori: Cojocaru FD, Gardikiotis I, Dodi G, Rotaru A, Balan V, Rezus E, Verestiuc L. Revistă top 25%, *Polymers*, FI=4.967, 2023, 15,1509. <https://doi.org/10.3390/polym15061509>

Bibliografie selectivă

- [1] Raubenheimer E.J. et al. *Head Neck Pathol.* 2014; 8(4):475–481.
- [2] J. Peters et al. *Orthopaedics and Trauma* 2017, 31(5):306-311.
- [3] Curtis E.M. et al. *Bone.* 2017; 104:29–38.
- [4] Bhansali A. et al. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(Suppl 2):S140–S141.
- [5] World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.
- [6] <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics>
- [7] Liu J. et al. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42(10):1149–1164.
- [8] Rezuș E. et al. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(3):614.
- [9] Noori A, Ashrafi SJ, et al. *Int J Nanomedicine.* 2017, 12:4937-4961.
- [10] Verrier S, et al. *Eur Cell Mater,* 2016, 32:87-110.
- [11] Safari B, et al. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2021, 198: 111462.
- [12] Liu JY, et al. *Mater Sci Eng C,* 2018, 83:160–168.
- [13] Valtanen RS, et al. *Injury* 2020, 52: S72-S77.

**Director Proiect,
Cojocaru Florina-Daniela**