ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
<< Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία >>

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ

ΟΝΟΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ: ΜΠΟΛΙΑ ΙΩΑΝΝΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΣΑΒΒΙΔΟΥ ΟΛΓΑ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Α' Ορθοπεδική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου
<< Αττικόν>>

Μέλη επιτροπής:

Κουτσιλιέρης Μιχαήλ
Καθηγητής –Διευθυντής Εργαστηρίου Φυσιολογίας ΕΚΠΑ

Παπαγγελόπουλος Παναγιώτης
Καθηγητής-Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Ορθοπεδικής Κλινικής Νοσοκομείου << Αττικόν>>

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις επόμενες σελίδες έχω προσπαθήσει να αναπτύξω τη σχέση της νανοτεχνολογίας με την ορθοπεδική. Καθώς η νανοεπιστήμη για πολλούς επιστήμονες και ιδιαίτερα ιατρούς αποτελεί ακόμα άγνωστη λέξη ,πρόσθεσα το κεφάλαιο 2 όπου κανείς μπορεί να πάρει μία γεύση από το τεχνικό κομμάτι που καταπιάνεται με έννοιες της Φυσικής και κυρίως της κβαντομηχανικής, της οποίας οι νόμοι διέπουν τη συμπεριφορά στο νανόκοσμο.

Ακολουθεί το τρίτο κεφάλαιο όπου αναπτύσσονται οι εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην ορθοπεδική χειρουργική που είναι πολλές και σημαντικές. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι βιβλιογραφικές αναφορές έχουν σκοπό να σταθούν ως παράδειγμα για κατανόηση της εφαρμογής αλλά και μια εμπεριστατωμένη άποψη για το που κινούμαστε αυτή τη χρονική περίοδο με βάση την εξέλιξη της νέας αυτής εποχής για την ορθοπεδική. Δηλαδή κατά πόσο εφαρμόζονται ή δεν εφαρμόζονται αυτές οι δοκιμασίες στην κλινική πράξη.

Τελειώνοντας ,αναφέρονται μερικοί από τους πιθανούς κινδύνους των νανοϋλικών για το σώμα, πεδίο στο οποίο οι μελέτες εξελίσσονται ραγδαία.

Nanotechnology
nanoscale
materials
applications
new
Nanomaterials
many
molecular
study
devices
developing
dimensions
nanoparticles
technology
scale
concerns
solar
cells
debate
nanotech
whether
used
various
matter
atomic
potential
see
size
Nanomedicine
sometimes
conventional
physics
based
structures
introduction
nanorods
generation
implications
colloid
Progress
nanometers
regulation
directly
among
least
Development
speculation
self-assembly
unique
bulk
deals
properties
fullerenes
effects
arising
present
imagj
issues
carbon
diverse
incorporating
semiconductor
nanotubes
scenarios
medicine
toxicity
control
environmental
dimension
dots
Interface
range
extensions
Generally
device
subfields
ranging
Silicon
involves
governments
given
shortened
investigating
smaller
quantum
useful
warranted
using
also
rise
advocacy
lighting
hand
including
science
made
develop
controlling
display
well
electronics
medical
raises
commercial
much
future
economics
traditional
special
combats
includes
within
products
impact
global
one
vast
biological
approaches
doomsday
completely
production
flavor
may
cost
ing

Ευχαριστίες

Στον Χλωρό Γεώργιο, ειδικευόμενο ορθοπεδικής νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ για τη συμβολή του στην οργάνωση και τη βιβλιογραφία της διπλωματικής

Στον Τσικούρη Γεώργιο, ιατρό Ορθοπεδικό Χειρουργό-Αθλητίατρο για τη συμβολή του στη βιβλιογραφία της εργασίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη……2

Κεφάλαιο 1:
Εισαγωγή…….....6

1.1 Νανοτεχνολογία ……...6
1.2 Νανοτεχνολογία στην
ορθοπεδική……...9

Κεφάλαιο 2: Ορολογία και τεχνικές που χρησιμοποιεί η Νανοτεχνολογία ως επιστήμη……12

Κεφάλαιο 3: Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην ορθοπεδική

3.1 Οστικά εμφυτεύματα…….31
3.2 Χορήγηση φαρμάκων στον ιστό στόχο ……39
3.2.1 Πρόληψη και θεραπεία των ορθοπεδικών λοιμώξεων……..41
3.3 Βλαστοκύτταρα και θεραπεία ορθοπεδικών παθήσεων.…….43
3.4 Οστεοαρθρίτιδα – διάγνωση και θεραπεία …….. …...44
3.5 Ολική αρθροπλαστική χόνδρινων αρθρώσεων…….50
3.6 Αποκατάσταση χόνδρινων ελλειμάτων……..50
3.7 Επούλωση τραύματος……..52
3.8 Αντικαρκινική θεραπεία……..53
3.9 Άλλες εφαρμογές (αποκατάσταση βλαβών μηνίσκου , μεσοσπονδυλίου δίσκου, βλάβης περιφερικού νεύρου)……...53

Κεφάλαιο 4: Ασφάλεια των νανοτεχνολογικών εφαρμογών και το μέλλον της νανοτεχνολογίας…….55

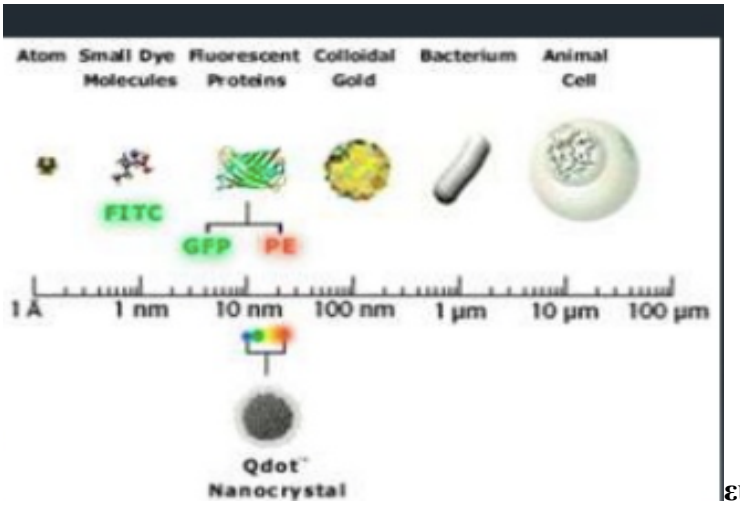
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Νανοτεχνολογία

Νάνο- επιστήμη είναι το πεδίο της επιστήμης που ασχολείται και μελετάει τα δομικά στοιχεία της ύλης με μέγεθος της τάξης του νανομέτρου (nanometer, nm) . Εξ ορισμού ένα νανόμετρο ισοδυναμεί με 1 δισεκατομμυριοστό του μέτρου ,δηλ. 1/1.000.000.000 μέτρα.

Νανοτεχνολογία ονομάζεται η έρευνα, η επεξεργασία και η κατασκευή διαφόρων εφαρμογών , σε πληθώρα επιστημονικών πεδίων- συμπεριλαμβανομένου και αυτού της ιατρικής, με χρηση υλικών μεγέθους < 100 nm.

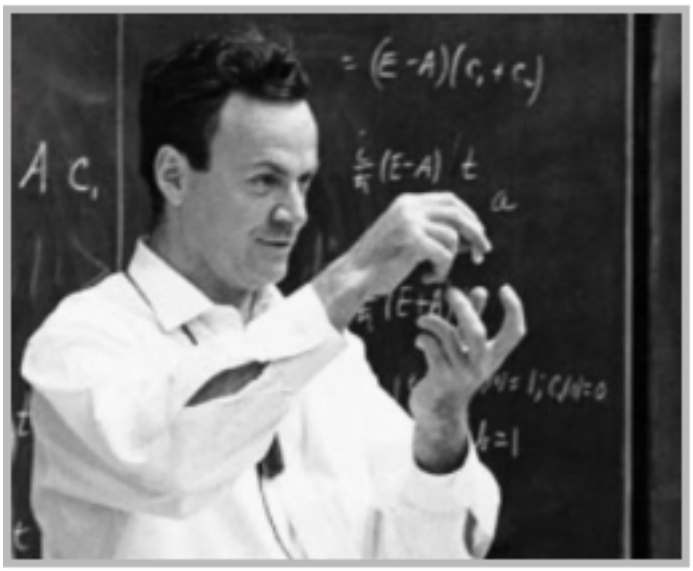
Για να κατανοήσει κάποιος το πόσο μικρά είναι τα μεγέθη στα οποία στηρίζεται η νανοτεχνολογία αρκεί να αναφέρουμε ότι το ερυθρό αιμοσφαίριο του ανθρώπου έχει πλάτος 7000 nm ενώ μία τρίχα 80.000 nm. [1]



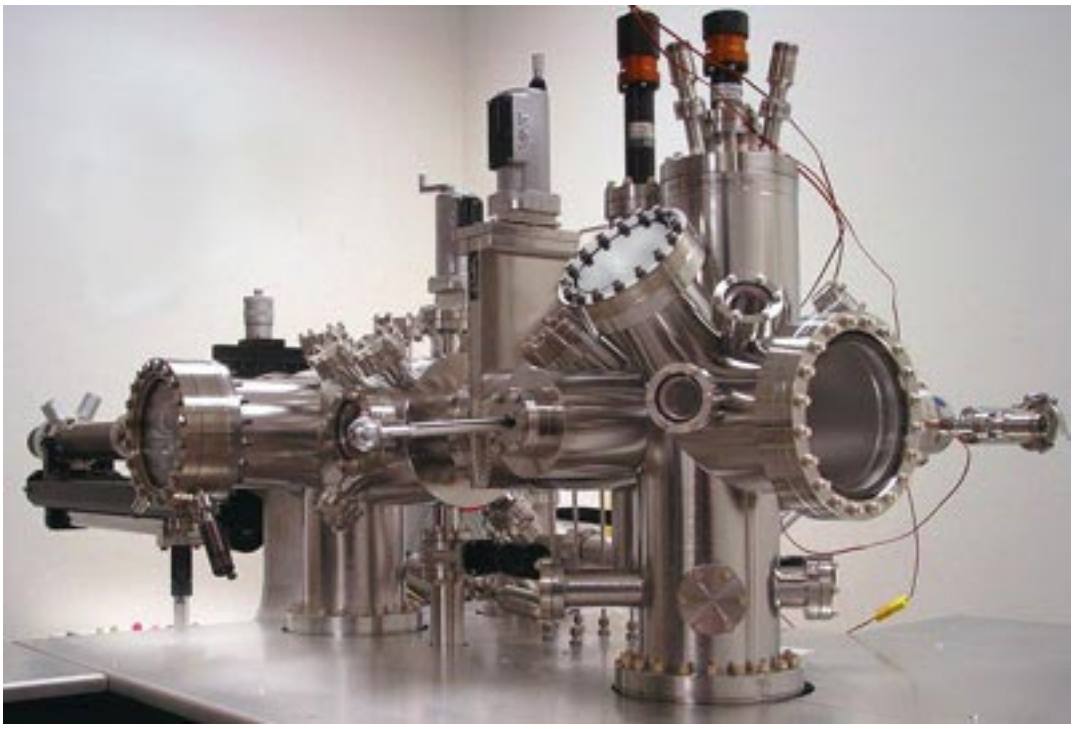
εικονα1

Ο Richard Feynman το 1959 μέσα από την ομιλία του με τίτλο ‘’There is plenty of room at the bottom ‘’ είναι αυτός που συνέλαβε πρώτος την ιδέα των νανοτεχνολογικών εφαρμογών και τη δυνατότητα που έχει το νέα αυτό πεδίο να αλλάξει καθοριστικά την πορεία του ανθρώπου . Θεωρείται λοιπόν ο Πατέρας της νανοτεχνολογίας παρόλο που σαν όρος η ‘’νανοτεχνολογία’’ δεν είχε θεσπιστεί ακόμα. Μέσα από την ομιλία του απλώς περιέγραψε μια διαδικασία μέσα από την οποία οι επιστήμονες θα είχαν τη δυνατότητα να επεξεργάζονται την ύλη σε ατομικό ή μοριακό επίπεδο. Το τελευταίο θεωρείται ως εναλλακτικό όνομα για την τάξη μεγέθους πάνω στην οποία δουλεύει η νανοεπιστήμη.

Εικόνα 2. Richard Feynman, φυσικός, πατέρας της νανοτεχνολογίας



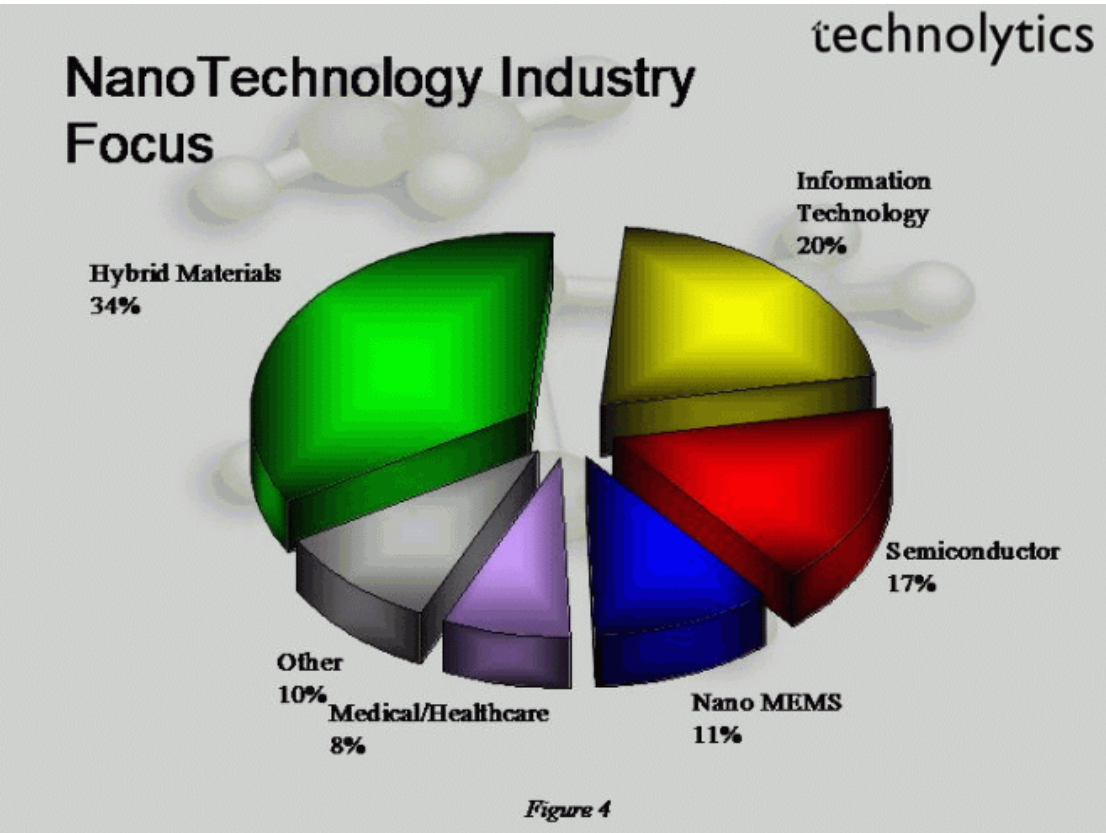
Περίπου δέκα χρόνια αργότερα ο καθηγητής Norio Taniguchi θεσπίζει τον όρο νανοτεχνολογία ενώ η επίσημη έναρξη της μοντέρνας νανοτεχνολογικής επιστήμης γίνεται το 1981 με την ανακάλυψη του περίφημου μικροσκοπίου ‘’scanning tunneling microscope ‘’ που έχει τη δυνατότητα να ‘’δει ‘’ στο ατομικό επίπεδο.[2]



Εικόνα 3. The scanning tunneling microscope, 1981, Nobel Prize in physics 1986

Η έρευνα έχει δείξει ότι τα βιολογικά συστήματα , όπως και το σώμα μας, αποτελούνται απο άτομα και μόρια που φτιάχνουν δομικές μονάδες μεγέθους όμοιου με των νανοϋλικών. Συνεπώς οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα και οι υδατάνθρακες είναι συστατικά των οποίων οι δομές καθορίζονται στο νάνο-επίπεδο. [4] Για το λόγο αυτό τα κύτταρα του σώματός μας έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με τεχνητά υλικά του ανάλογου νανομεγέθους. Αυτή είναι η βασική αρχή πάνω στην οποία στηρίζεται η ανάπτυξη της νάνο-ιατρικής και των εφαρμογών που θα αναφερθούν στην συνέχεια.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο νέο αυτό πεδίο δεν ισχύουν οι νόμοι της κλασσικής μηχανικής αλλά εκείνοι της κβαντομηχανικής , που η συμπεριφορά της ύλης περιγράφεται σε μοριακό, ατομικό και υποατομικό επίπεδο.

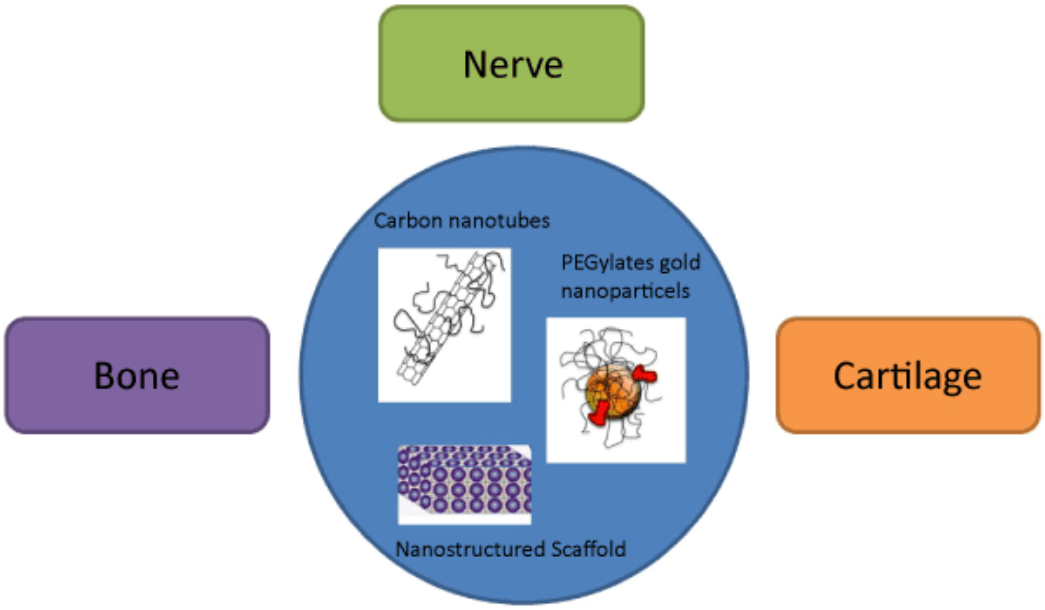


εικόνα 3. Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας

1.2 Νανοτεχνολογία στην Ορθοπεδική

Η ορθοπεδική σαν ειδικότητα είναι συνυφασμένη με την καθημερινή ζωή και τη λειτουργικότητα του ανθρώπου. Ασχολείται με την επίλυση των μυοσκελετικών παθήσεων του ατόμου κάνοντας το να αντέχει στο χρόνο , να είναι δημιουργικό και αποτελεσματικό.

Θα ήταν λοιπόν αδύνατο μια επαναστατική επιστήμη όπως η νανοτεχνολογία να μην επηρεάσει , και μάλιστα σημαντικά , την εξέλιξη της ειδικότητας αυτής.



Main applications of nanotechnology in orthopaedic surgery

εικόνα5. Η νανοτεχνολογία στην ορθοπεδική - http://www.omicsonline.org/2155-983X/images/2155-983X-3-114-g001.html

Όπως προαναφέρθηκε , οι ιστοί του σώματος μας βάση το μέγεθος των μορίων που τους απαρτίζουν κατατάσσονται στο νάνο- επίπεδο . Για την ακρίβεια, οι χημικές αντιδράσεις και οι μοριακές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στο ανθρώπινο σώμα περιλαμβάνουν μόρια που απαρτίζονται από 4 έως 400 άτομα.[11,12] Συνεπώς η ορθοπεδική χρειάζεται τη νανοτεχνολογία για την κατασκευή εμφυτευμάτων και υλικών που θα είναι συμβατά και θα ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του ανθρώπινου σκελετού.

Έτσι λοιπόν αρχικά το ενδιαφέρον εστιάζεται στην δημιουργία οστικών εμφυτευμάτων για τη βελτίωση της διαδικασίας πώρωσης των οστικών ελλειμμάτων. Η συγκεκριμένη εφαρμογή έχει κερδίσει το μεγαλύτερο πεδίο της έρευνας καθώς η βελτίωση των υλικών που χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο οστού ή ως υλικό που αλληλεπιδρά άμεσα με το οστό (πχ. ολική αρθροπλαστική αρθρώσεων) αλλάζει τα θεμέλια της ορθοπεδικής.
Η κύρια διαφορά των ‘’νανοτεχνολογικα΄΄ανεπτυγμένων υλικών σε σχέση με τα συμβατικά που χρησιμοποιούμε ακόμα και σήμερα είναι η δυνατότητα τους να ενσωματώνονται στο οστό και να έχουν βιολογική δράση στην πώρωση του οστικού ελλείμματος , εκτός από δομική υποστήριξη. Προσπαθούμε να φτάσουμε δηλαδή όσο πιο κοντά γίνεται στο φυσικό οστό ώστε να πετύχουμε το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα που όμως θα είναι και μακροχρόνιο.

Ο χρόνος ‘’επιβίωσης ‘’ των υλικών της αρθροπλαστικής είναι άλλο ένα μείζον θέμα που η νανοτεχνολογία αναζητά συνεχώς λύσεις. Λόγω της γήρανσης του γενικού πληθυσμού οι εν λόγω επεμβάσεις έχουν ανεβάσει το παγκόσμιο κόστος σε περισσότερα απο 3 δις. δολλάρια.[5].

Ο χρόνος ζωής των συμβατικών υλικών υπολογίζεται σε περίπου 10-15 έτη. Είναι λοιπόν αναγκαίο το προσδόκιμο επιβίωσης του υλικού να βελτιωθεί ώστε να αποφεύγονται οι ‘’επαναληπτικές’’ διορθωτικές επεμβάσεις που δεν έχουν πάντα το επιθυμητό αποτέλεσμα.

εικόνα 6. Αρθροπλαστική ισχίου- http://orthoanswer.org/hip/total-hip-replacement/definition.html

Η παρούσα όμως εργασία σκοπό έχει να κάνει μια ανασκόπηση σε όλες τις εφαρμογές του νανοκόσμου στην ορθοπεδική , είτε αυτές είναι σε ερευνητικό επίπεδο είτε σε επίπεδο κλινικών δοκίμων αλλά και σε κάποιες που ήδη εφαρμόζονται- για παράδειγμα , οστικό εμφύτευμα που καλύπτεται απο στρώμα τιτανίου πάχους 30nm είναι ένα από τα διαθέσιμα προϊόντα της νανοτεχνολογίας στον ορθοπεδικό τομέα σήμερα.

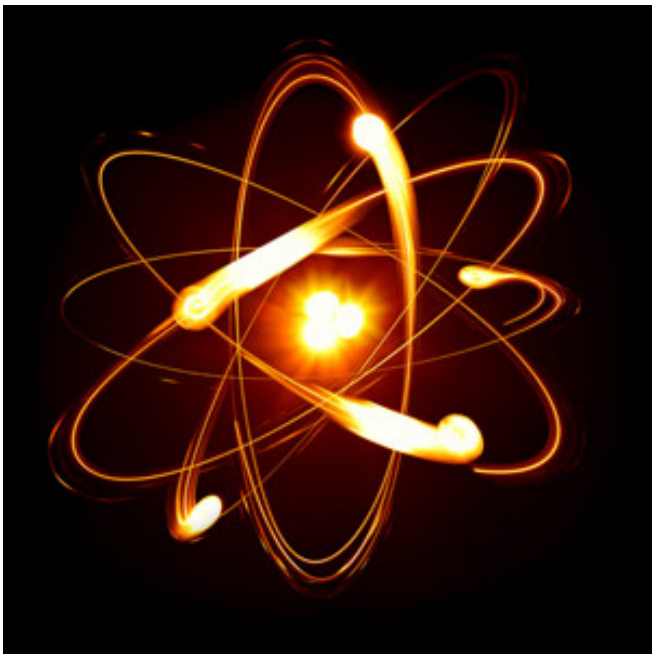
Επιπλέον λοιπόν θα αναφερθούμε στη χρήση νανοτεχνολογικών μεθόδων στη διάγνωση και θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας, στην αντικατάσταση χόνδρινων ελλειμμάτων, στη χορήγηση φαρμάκων, στη θεραπεία όγκων, στην επούλωση τραύματος, στη θεραπεία βλαβών περιφερικών νεύρων κ.α.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙ Η ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗ

ΚΒΑΝΤΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ

Ο όρος της κβαντικής μηχανικής εμφανίζεται για πρώτη φορά στη μελέτη του Μπορν το 1924 << Περί της Κβαντομηχανικής >>.

Θεωρείται πιο θεμελιώδης από την κλασσική μηχανική καθώς ,όπως προαναφέρθηκε , μελετά την ύλη σε ατομικό/μοριακό επίπεδο με συνέπεια να επεξεργάζεται μονοπάτια που η κλασσική μηχανική δεν μπορεί να ερμηνεύσει. Προέρχεται από τη λέξη quantum (= πόσο). Αναφέρεται σε διακριτές μονάδες που χαρακτηρίζουν συγκεκριμένες φυσικές ποσότητες, όπως η ενέργεια ενός ατόμου της ύλης σε κατάσταση ηρεμίας.[6]



εικόνα7 Ο κόσμος της κβαντομηχανικής - http://scitechdaily.com/images/Direct-Measurement-Technique-Determines-the-State-of-a-Quantum-System.jpg

NANO-ΥΛΙΚΑ

Είναι τα υλικά που χρησιμοποιούνται στις νανοτεχνολογικές εφαρμογές και το μέγεθος των κόκκων τους είναι <100nm.

Γνωρίσματα που τα ξεχωρίζουν από τα συμβατικά υλικά και τα κάνουν χρήσιμα στην ορθοπεδική είναι τα παρακάτω[7,8,9] :

1. **Υπόκεινται στους νόμους της κβαντομηχανικής και όχι της κλασσικής μηχανικής. Έτσι έχουν ιδιαίτερη συμπεριφορά αναφορικά με το σημείο τήξης, την αγωγιμότητα, την αντιδραστικότητα με άλλα υλικά και την ευφλεκτότητα σε σχέση με μεγαλύτερου μεγέθους δομές**
2. **Όσο μειώνεται το μέγεθος του κόκκου, το εμβαδόν επιφανείας αυξάνεται για κάποιο δεδομένο όγκο. Πιο πρακτικά, μειώνοντας το μέγεθος του κόκκου από μικρόμετρα (μm) σε νανόμετρα (nm) αυξάνεται το εμβαδόν επιφανείας κατά χίλια. Για παράδειγμα, 1 μm3 έχει συνολική επιφάνεια 6m2, ενώ 1 nm3 έχει συνολική επιφάνεια 6000m3. [9]**
3. **Αυξημένος λόγος δύναμης / βάρος**
4. **Μεγαλύτερη ανθεκτικότητα (μειωμένη φθορά/διάβρωση)**
5. **Δυνατότητα τοπικής χορήγησης/απελευθέρωσης φαρμάκων μέσω του νανοϋλικού.**
6. **Δυνατότητα ενσωμάτωσης στον ιστό στόχο και συμμετοχής στην αναγέννηση /επούλωσή του. [10]**

Δομές και ορισμοί

Τα νανοϋλικά περιλαμβάνουν οργανικές καθώς και μη οργανικές χημικές ουσίες
που επιτρέπουν μέσα από το συνδυασμό βασικών χημικών διεργασιών να δημιουργούνται άλλες με πιο σύνθετες ιδιότητες. Έτσι συνδυάζοντας μονήρη νανομόρια (nanoparticles) μπορούμε να φτιάξουμε δομές όπως : nanotubes , Nano scaffolds, nanofibers, Nanodiamonds.[13]

Πίνακας1

Υλικά χρησιμοποιούμενα στην ορθοπεδική , συμπεριλαμβανομένων και των νανοϋλικών

Mazaheri, M., et al. (2015). "Nanomedicine applications in orthopedic medicine: state of the art." Int J Nanomedicine 10: 6039-6054.

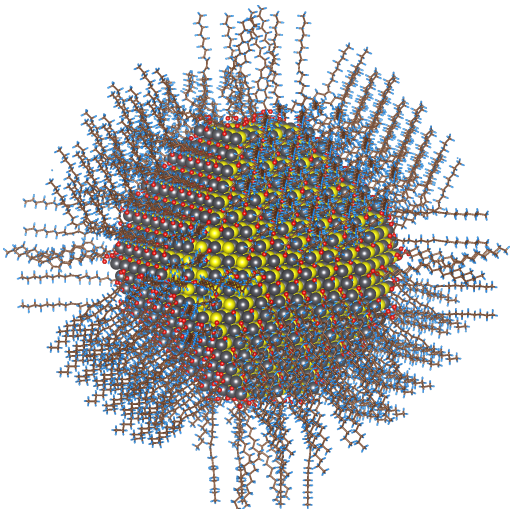
materials	centre	Structure
polymers		2D/3D scaffolds-nanofibers/nanocoating

Natural polymers		
Collagen	**Low immune response,good sustrate for cell adhesion, chemotactic, low mechanical properties**	
chitosan	**Hemostatic, promotes osteoconduction and wound healing**	
Hyaluronic acid	**Chemotactic if combined with other agents,low mechanical properties, minimal immunogenicity**	
silk	**Promotes cell migration,vascularization and osteoconduction, high compressive strength**	
Synthetic polymers		
Poly-lactic-co-glycolic-acid (PLGA)	**Biocompatible,tunable degradationrates,good mechanical properties,process ability,approved for clinical use in humans**	
Poly(e-caprolactone)	**Low chemical versatility,degradable by hydrolysisor bulk erosion,slow degrading, bioresorbable**	
polymethylmethacrylate	**PMMA**	
Poly(lactic acid)(PLA)	**Biodegradable,bioabsorbable,thermoplastic,suitable mechanical properties**	
Metals		
Titanium alloys	**High corrosion resistance,osteoconductive**	**Nanotubes,nanorod,nanoparticles,UFG**
Cobalt-chromium alloys	**Excellent friction resistance, high corrosion resistance**	**Nanostructures**
Silver	**Antimicrobial/antiviral properties- use as anti-infection coatings**	**Nanoprticles,nanocoatings**
Stainless steel	**Low cost,excellent fabrication properties,resistance to a wide range of corrosive agents**	**Nanostructures**
tantalum	**Anticorrosiv,biocompatible,cost effective,ductile**	**Nanoparticles**
Ceramics		
Calcium phosphates	**Improved cell differentiation, osteoconductive**	**Nanoparticles,nanocoating**
hydroxyapatite	**Slow biodegradation rate,low fracture toughness, good osteointegration**	**Nanoparticles,nanorods,nanocoatings**
Bioactive glass	**Brittle and weak, enhanced vascularization**	**Nanoparticles,nanocoating**
Metallic oxides(alumina,zirconia,titania)	**Favorable wear and corrosion properties, good biocompatibility**	**Nanoparticles,nanocoating,nanotubes**
Carbon materials		
CNTs/CNFs	**Excellentelectrical conductivity and mechanical strength, low density**	**Nanofibers,nanotubes**
Graphene/graphite	**High tensile strength,thermal and electrical conductivity,reflexivity**	**Nanosheets**
diamond	**Superior mechanical and triobiological properties**	**Nanoparticles,nanocrystals,nanorods**
Composites		
Ceramic nanophase in a ceramic or polymer matrix		
Carbonaceous nanophase in a ceramic or polymer matrix		**Better osteoconductivity,tallorable degredation rate, enhanced mechanical and biological properties, supporting cell activities**

Metallic nanophase in a ceramic or polymer matrix		
Polymer polymer composites		

UFG= ultrafined-grained
CNF =carbon nanofiber
CNT= carbon nanotube

Nanoparticles (νανοσωματίδια)



εικόνα 10- Νανοσωματίδιο
https://en.wikipedia.org/wiki/Nanoparticle

Τα Νανοσωματίδια είναι δομές μεγέθους από 1-100 νανόμετρα. [18]

Πρόκειται για μικρές , ανεξάρτητες λειτουργικά δομές που χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλές νανοτεχνολογικές εφαρμογές.
Ανάλογα με το μέγεθός τους χωρίζονται περεταίρω σε :

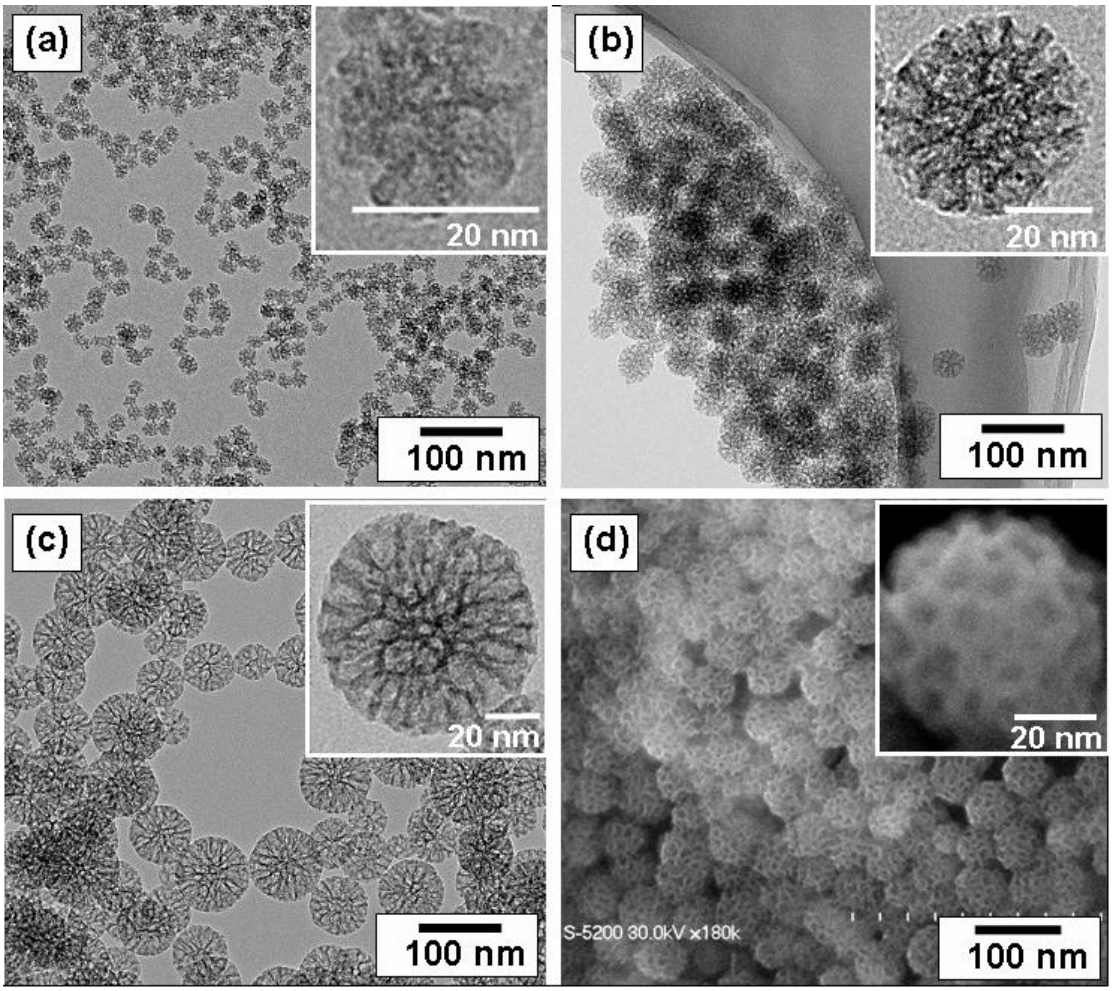
Ultrafine nanoparticles: 1-100 nm
Fine nanoparticles: 100- 2500 nm
Coarse nanoparticles: 2500-10.000 nm

Η σημαντικότητα τους έγκειται στο γεγονός ότι αποτελούν μόρια ''γέφυρα'' ανάμεσα σε σωματίδια μεγαλύτερου μεγέθους και σε νανοσωματίδια. Με λίγα λόγια όσο μικρότερο είναι το μέγεθός τους, πλησιάζοντας τη νανοκλίμακα, αλλάζουν τις ιδιότητες τους σε σχέση με πριν που αποτελούσαν συστατικό των μορίων μεγάλου μεγέθους. Ταυτόχρονα ο αριθμός ατόμων στη επιφάνεια του ανεβαίνει σημαντικά . [18]

Η μεγάλη αναλογία εμβαδού επιφανείας / συνολικό όγκο τους παρέχει τη δυνατότητα διάχυσης ουσιών ιδιαίτερα σε υψηλές θερμοκρασίες. Στην ορθοπεδική κυρίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φορείς αντιβιοτικών αλλά και ως απεικονιστικές ουσίες για διαγνωστικούς σκοπούς. [18]

Διάφορες μέθοδοι [18]χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τους , οι πιο συνηθισμένες από τις οποίες είναι :

1. **Τριβή**
2. **Πυρόλυση**
3. **Υδροθερμική σύνθεση**



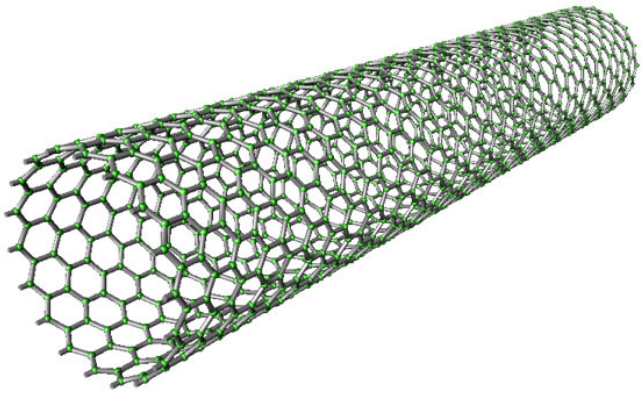
εικόνα 11- Νανοσωματίδια

https://en.wikipedia.org/wiki/Nanoparticle#/media/File:Mesoporous_Silica_Nanoparticle.jpg

Nanotubes(νανο σωλήνες/κύλινδροι)

Τα nanotubes είναι νανομετρικοί κύλινδροι που κατασκευάζονται από τιτάνιο, πυρίτιο ή άνθρακα .Στα πλεονεκτήματα της μορφής αυτής νανομορίων κατατάσσονται η ανθεκτικότητά τους στη διάταση και στο μηχανικό στρες , η δυνατότητα να αναπτύσσονται μέσα στο οστό και τέλος η ικανότητα να ενσωματώνουν στη δομή τους και τελικά να διοχετεύουν τη λήπτρια περιοχή με αντιβιοτικά ή αυξητικούς παράγοντες, όπως τα BMPs (bone morphogenic proteins)[13]

Έχοντας τη δυνατότητα για να δρουν ως ικρίωμα για αντιβιοτικά (carbon-based nanodiamonds) μπορούν να θεραπεύουν λοιμώξεις των προθέσεων κι έτσι η έρευνα έχει προσανατολιστεί στην ελεγχόμενη αποδέσμευση αντιβιοτικού απο αυτά τα ικριώματα ή απο υδρογέλη. Επιπλέον με αυτόν τον τρόπο μειώνεται και η συστηματική χρήση των αντιβιοτικών που συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στους μικροοργανισμούς [14,15]



εικόνα 8- Νανο-κύλινδρος/nanotube

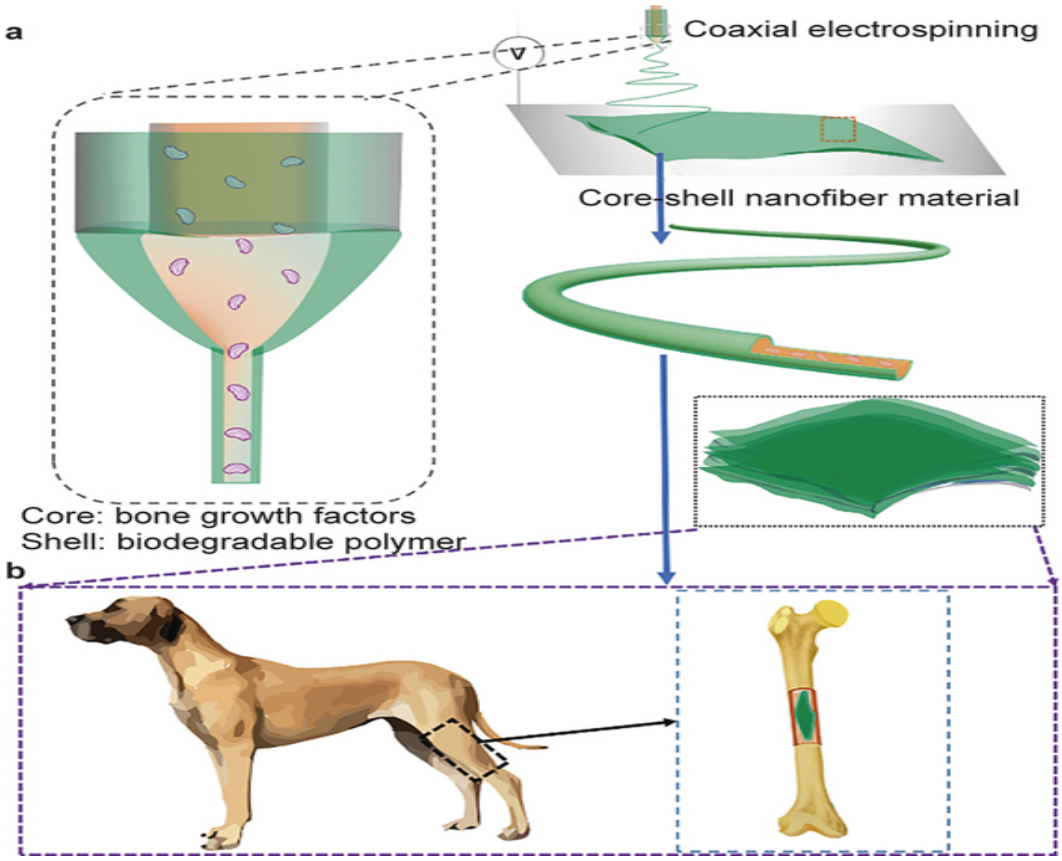
http://www.gaia3d.co.uk/3d-models/3d-chemistry/carbon-nanotube/

Nanofiber scaffolds

Δομές της νανοτεχνολογίας που δημιουργούνται από νανο- πολυμερή και τους δίνεται τρισδιάστατη δομή η οποία μπορεί να αποτελέσει φορέα αντιβιοτικών ουσιών ή άλλων βιολογικών μορίων που βοηθούν στην αναγέννηση του οστού ή άλλου ιστού.[16,17]

Πιο συγκεκριμένα, nanofibers κατασκευασμένες από βιοδιασπώμενα υλικά όπως PGLA (poly lactic co glycolic acid) και chitosan έχουν μελετηθεί εκτεταμένα in vivo και in vitro για την βιοσυμβατότητά τους καθώς και την ικανότητα που έχουν να απελευθερώνουν ουσίες με αργό ρυθμό (delayed- separation properties). Συχνά επιφορτίζονται με χονδρογεννητικους, οστεογεννητικους ή αντιβιοτικούς παράγοντες με υποσχόμενα αποτελέσματα στις έρευνες για την κατασκευή ‘’αντιμικροβιακού ‘’ ορθοπεδικού τσιμέντου αλλά και για υποστήριξη οστικών ελλειμμάτων . Τέλος φαίνεται ότι μελλοντικά θα είναι χρήσιμες για την αποκατάσταση μαζικών ρήξεων του στροφικού τενοντίου πετάλου του ώμου [16,17]

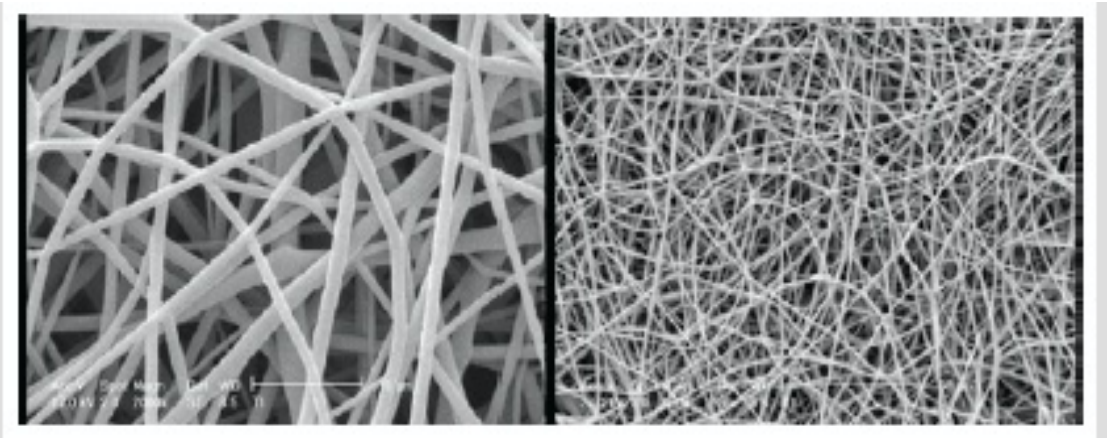
<u>εικόνα 9- biodegradable nanofiber scaffold</u>
http://www.nature.com/articles/boneres201529



Αναφορικά με τη χρήση τους ως ικριώματα (scaffolds) οι nanofibers υπερτερούν των nanoparticles λόγω της συνεχόμενης δομής τους. Η τελευταία είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία φιλικού περιβάλλοντος προς τα κύτταρα του οργανισμού στον οποίο εισέρχονται με αποτέλεσμα να ενισχύονται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων αλλά και μεταξύ κυττάρων και μιας εξωκυτταριας ουσίας που δομικά μοιάζει πολύ με τη φυσιολογική εξωκυττάρια ουσία του ιστού.

Πιο συγκεκριμένα, in vitro και in vivo μελέτες έχουν δείξει αυξημένη διαφοροποίηση βλαστοκυττάρων προς οστεοκύτταρα με χρήση των nanofiber scaffolds. Βλαστοκύτταρα από ανθρώπινο μυελό των οστών δείχνουν καλό επίπεδο προσκόλλησης και πολλαπλασιασμού αλληλεπιδρώντας με τέτοιου είδους ικρίωμα. [19]. Τελικό αποτέλεσμα είναι η ενσωμάτωση του νανοϋλικού στην φυσική εξωκυττάρια ουσία και η δημιουργία τρισδιάστατης δομής μέσα στην οποία τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να κινούνται σπρώχνοντας'' και διαπερνώντας τους πόρους του νανοϋλικού (nanofiber). Τελικό αποτέλεσμα είναι η ενίσχυσης της αναδόμησης του οστού.

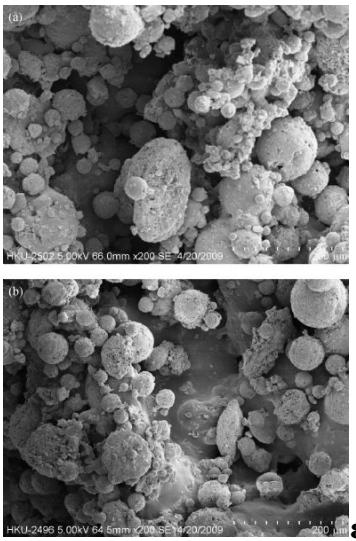
<u>εικόνα 10- nanofiber scaffold</u>
http://www.scielo.br/img/revistas/acb/v27n10/a05fig1.jpg



Nanocomposite scaffolds

Πρόκειται για ειδικού τύπου ικριώματα στα οποία τουλάχιστον ένα από τα δομικά συστατικά είναι της τάξης του νανο- μεγέθους.
Για παράδειγμα νάνο-ίνες κολλαγόνου (nanofibers) ή νανοκρύσταλλοι υδροξυαπατίτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως τέτοια σε οστικά ικριώματα αυτής της κατηγορίας.

Συνήθως κατασκευάζονται ως δύο διαστάσεων ικριώματα που στην ουσία αποτελούν καλύπτρες που διατείνονται σε 2 διαστάσεις κι επιτρέπουν την ανάπτυξη ιστού μόνο στην επιφάνειά τους. Αντιθέτως, αν κατασκευαστούν σε μορφή τριών διαστάσεων επιτρέπουν αντίστοιχα την τρισδιάστατη ανάπτυξη του ιστού τόσο στην επιφάνεια όσο και στο εσωτερικό τους.[20]



εικόνα12- nanocomposite scaffold before and after gelatin entrapment
http://journal.hep.com.cn/foms/fileup/2095-025X/FIGU

Nanocoatings(νανοεπικάλυψη)

Η διαδικασία αυτή ανήκει σε μία ευρύτερη κατηγορία επεξεργασίας υλικών που ονομάζεται βιομιμητικότητα (biomimetics). [21]Όπως υποδηλώνει και το όνομά της πρόκειται για τεχνική που ''μιμείται'' τη φύση με σκοπό το τελικό προϊόν να έχει αυτές τις φυσικές ιδιότητες που θα το κάνουν χρήσιμο στον άνθρωπο.

Με τον όρο nanocoating αναφερόμαστε στην επικάλυψη διαφόρων υλικών με ένα ή περισσότερα στρώματα νανοτεχνολογικού προϊόντος – που μιμούνται τις φυσικές ιδιότητες- με σκοπό τη διαφοροποίηση των ιδιοτήτων του αρχικού υλικού. Για παράδειγμα, επικάλυψη του υλικού που χρησιμοποιείται στην αρθροπλαστική των αρθρώσεων με νανοϋλικό ώστε να βελτιωθεί η ενσωμάτωσή του στην άρθρωση δέκτη, να μειωθεί η πιθανότητα χαλάρωσης των υλικών, αποίκησης με μικροοργανισμούς κ.α.

Καταλήγουμε δηλαδή στον όρο Nano patterning [21] που σημαίνει την εναπόθεση μορίων πάνω σε μία επιφάνεια. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες τεχνικές όπως :

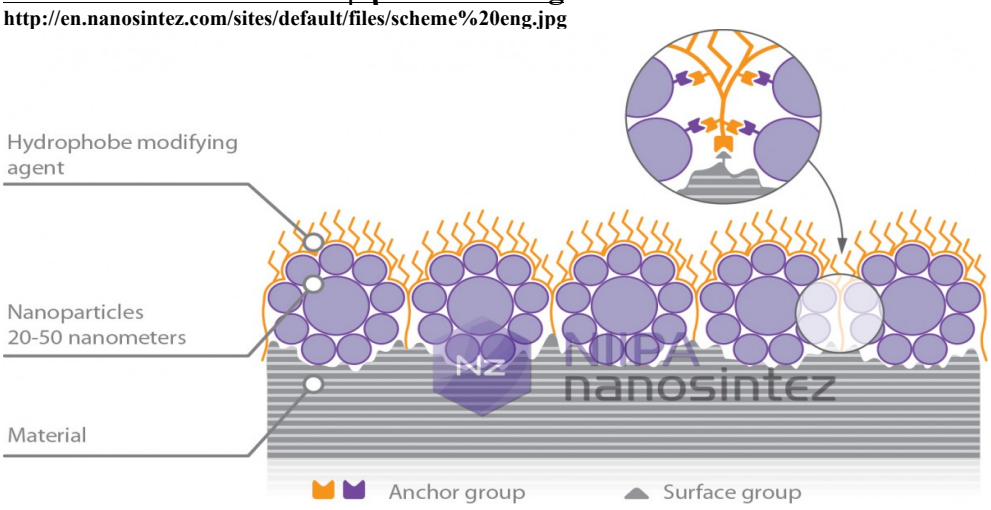
- **νανολιθογραφία (nanolithography) όπου δέσμη ακτινοβολίας εναποθέτει ιόντα στην επιφάνεια του υλικού**

- **micro contact printing όπου μεταφέρουμε μελάνι πάνω σε ένα εκμαγείο για να επιτύχουμε εξαλλαγή της επιφάνειας του ικριώματος. Αυτό μπορεί να επιτύχει την ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών και ιόντων μεταξύ των ''νέων'' ιστών.**

Ως γενικό κανόνα για να είναι χρήσιμο και αποτελεσματικό ένα εκμαγείο/ικρίωμα (scaffold) στη νανοτεχνολογία θα πρέπει να έχει μεγάλη επιφάνεια. Επίσης , χρησιμοποιώντας νανοτεχνολογικές μεθόδους μπορούμε να τη μεγαλώσουμε ακόμα περισσότερο δημιουργώντας αύλακες επάνω στο υλικό. (nanoscale grooves). Το τελευταίο θα αυξήσει την κυτταρική προσκόλληση του περιβάλλοντος ιστού και συνεπώς την ανάπτυξή του.

Εικόνα 11- Νανοεπικάλυψη /nanocoating

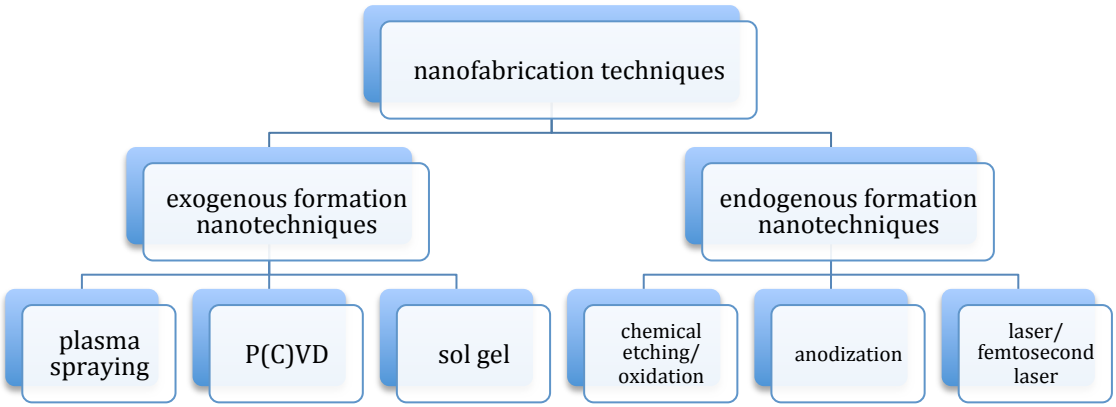
http://en.nanosintez.com/sites/default/files/scheme%20eng.jpg



RE/2095-025X-5-1-57/hcm0000227422.jpg

Νανοκατασκευαστικές τεχνικές/ επεξεργασία της επιφάνειας των υλικών

Στην ορθοπεδική οι τεχνικές της νανοτεχνολογίας βασικά στοχεύουν στην τροποποίηση της επιφάνειας των εμφυτευμάτων ώστε να ‘’μιμούνται’’ την εξωκυττάρια ουσία της επιφάνειας επαφής (nanotopography) για να επιτύχουμε την καλύτερη δυνατή ενσωμάτωση του υλικού στο σώμα.
Παρακάτω θα μελετήσουμε τεχνικές που προκαλούν ‘’πολλαπλές’’ αλλαγές στην επιφάνεια του υλικού και άρα είναι πιο αποτελεσματικές [22]



Ταξινόμηση των τεχνικών της επεξεργασίας της επιφάνειας των ορθοπεδικών υλικών
Wang, G., et al. (2015). "Enhancing orthopedic implant bioactivity: refining the nanotopography." Nanomedicine (Lond)10(8): 1327-1341

Ορισμοί

Εξωγενείς τεχνικές/ Exogenous nanofabrication techniques

Η νανοδομή κατασκευάζεται απο εξωτερικά υλικά και οι αλλαγές στην επιφάνεια του υλικού συνοδεύονται επιπλέον και από χημικές μετατροπές . (duality of changes)[22]

Ενδογενείς τεχνικές/Endogenous nanofabrication techniques

Η νανοδομή κατασκευάζεται επί τόπου στην επιφάνεια του υλικού χωρίς τη μεταβολή των χημικών ιδιοτήτων της επιφάνειας του εμφυτεύματος. Παρόλα αυτά η χημική επεξεργασία είναι δυνατό να επιτευχθεί και εδώ με πιο ειδικές τεχνικές όμως.

Plasma Spraying/Ψεκασμός με χρήση πλάσματος

Πρόκειται για συμβατική τεχνική που χρησιμοποιείται για την κατασκευή ορθοπεδικών εμφυτευμάτων με επικάλυψη υδροξυαπατίτη. Βασίζεται σε μια τεχνική όπου κεραμικές ή μεταλλικές σκόνες αφού πρώτα λιώσουν προωθούνται μέσω των αερίων του πλάσματος και εναποτίθενται πάνω στο υλικό.

Δύο είναι τα βασικά χαρακτηριστικά της τεχνικής αυτής [23] :

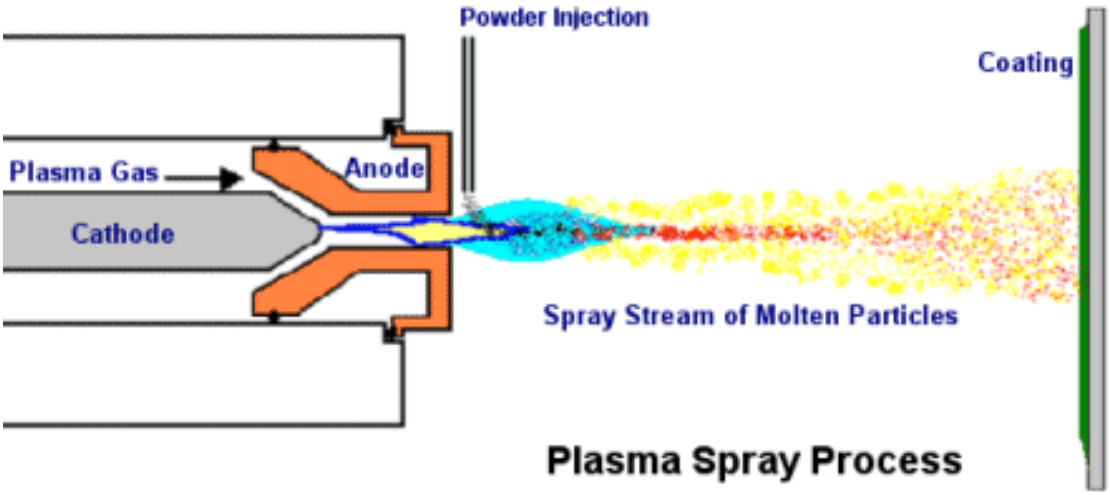
1. **χρήση υψηλών θερμοκρασιών- στον πυρήνα της εκτόξευσης του αερίου πλάσματος μπορεί να φτάσει και τα 12.000 K , όπου οι περισσότερες σκόνες κεραμικών ή μεταλλικών υλικών λιώνουν**
2. **πολύ ταχύς ρυθμός ψύξης (κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του ψεκασμού) που αγγίζει ταχύτητα περισσότερο απο 10^6 K/δευτερόλεπτο**

Αποτέλεσμα της διαδικασίας είναι η στερεοποίηση τού υλικού που ψεκάζεται πάνω στην επιφάνεια του εμφυτεύματος , η καταστολή της ανάπτυξης κρυστάλλων και η έναρξη της ‘’πυρηνοποίησης’’ του υλικού. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται νανο- καλύπτρα με μέγεθος κόκκων λιγότερο απο 100 νανόμετρα.

Έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη ανάπτυξη οστεοκυττάρων σε καλλιέργεια με τη χρήση νανο- επικάλυψης συγκριτικά με κλασσικές μεθόδους όπου το κάλυμμα ήταν μεγέθους ‘’μίκρο’’(microstructure coating).

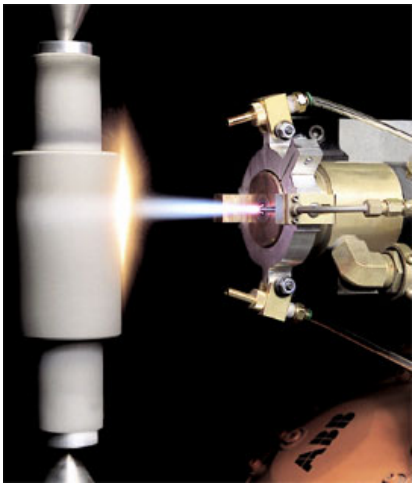
Αξίζει να σημειωθεί ότι με την τεχνική που μόλις περιγράψαμε μας δίνεται η δυνατότητα να δημιουργήσουμε νανο-επικάλυψη χρησιμοποιώντας σκόνες (κεραμικές ή μεταλλικές) που αρχικά οι κόκκοι τους ήταν μεγαλύτερου μεγέθους(Μίκρο).. Αυτό επιτυγχάνεται χάρις την πολύ γρήγορη διαδικασία ‘’επανακρυσταλλοποίησης’’ της σκόνης. Μπορούν έτσι να κατασκευαστούν και ‘’υβριδικά΄΄καλύμματα που διαθέτουν ταυτόχρονα κόκκους νάνο αλλά και μίκρο μεγέθους (hybrid micro/nanostructure)

<u>Εικόνα 12- Συσκευή ψεκασμού πλάσματος</u>
http://www.vividinc.com/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=76



Τέλος η δυνατότητα επιφόρτισης του καλύμματος με βιολογικούς παράγοντες που είναι απαραίτητοι για την ανάπτυξη και το μεταβολισμό του οστού (strontium,zinc,silicon) μας δίνει ακόμα καλύτερο αποτέλεσμα. Πιο σημαντικό είναι ότι οι ιδιότητες του νανοκαλύμματος μπορούν να αλλάξουν απλά και μόνο μεταβάλλοντας τις χημικές ιδιότητες του χωρίς να αλλάζουμε τη σύνθεση της νανο-δομής.[23]

Εικόνα 13- Εξοπλισμός συσκευής ψεκασμού αερίου πλάσματος



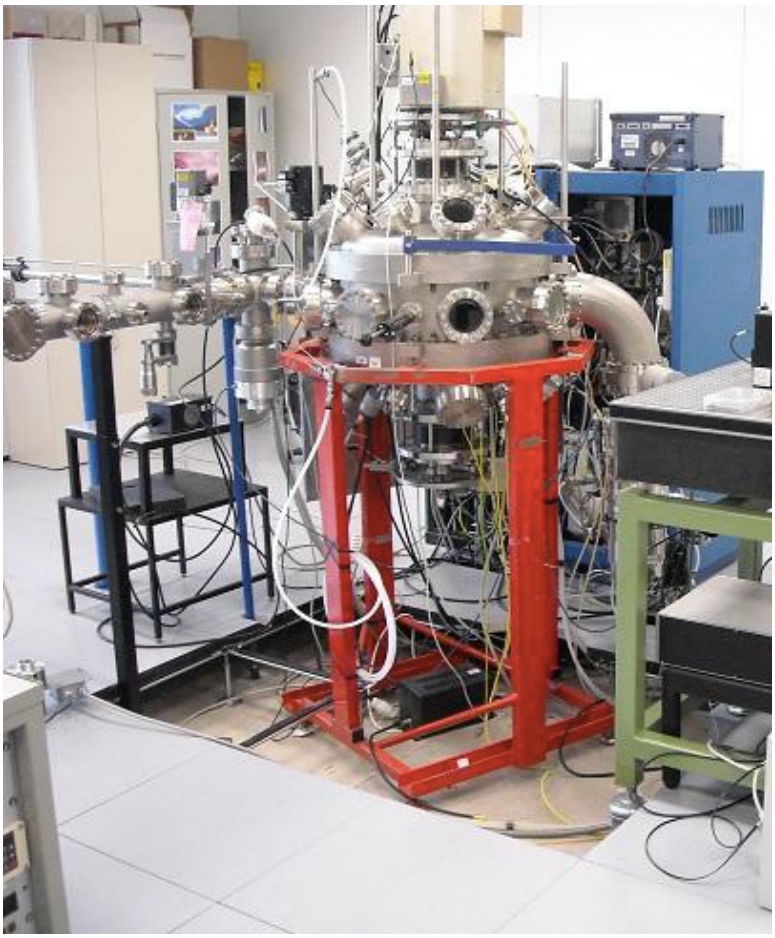
Physical Vapor deposition (PVD) , Chemical vapor deposition (CVD)

Η τεχνική PVD χρησιμοποιείται για την κατασκευή λεπτού καλύμματος από υλικό της επιλογής μας πάνω στην επιφάνεια του εμφυτεύματος. Το επιτυγχάνει μέσω της συμπύκνωσης των ατμών του συγκεκριμένου υλικού.

Η τεχνική CDV είναι χημική μέθοδος κατά την οποία πτητικές ουσίες αλληλεπιδρούν με την επιφάνεια του εμφυτεύματος και την τροποποιούν αναλόγως.

Στην ορθοπεδική οι δύο αυτές μέθοδοι χρησιμεύον στο να βελτιώνουν την αντιδιαβρωτική ιδιότητα των υλικών, την ανθεκτικότητα αλλά και να ενισχύουν την βιοσυμβατότητά τους για καλύτερη ανοχή από τον ιστό που τα φιλοξενεί. [23]

Εικόνα 13- συσκευή αντιδραστήρα για τεχνικες pdv/pcv
https://fmps.fbk.eu/sites/pam.fbk.eu/files/styles/adaptive/public/camera_plasma.jpg?itok=70JKIrzN

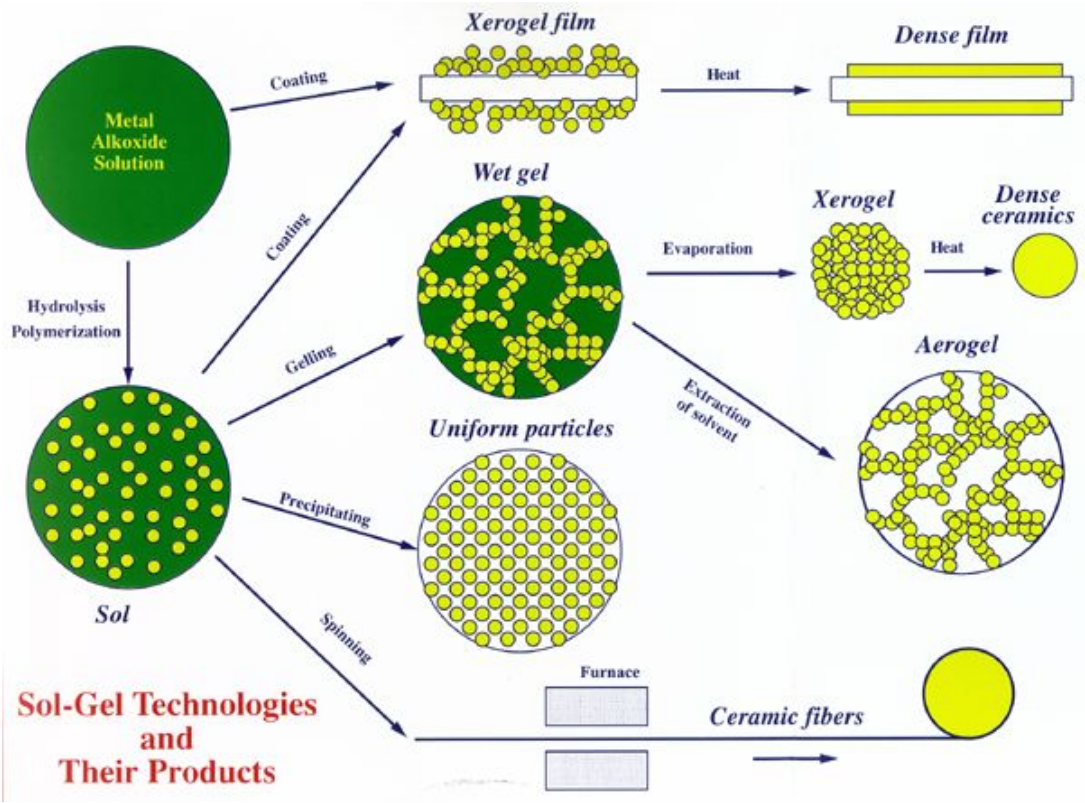


Sol gel

Η τεχνική μέσω των διεργασιών της υδρόλυσης και συμπύκνωσης χρησιμοποιείται στις παρακάτω εφαρμογές :

1. **παραγωγή νανοσωματιδίων (nanoparticles)**
2. **δημιουργία νανο-επικαλυπτόμενων επιφανειών**
3. **δυνατότητα επεξεργασίας των ιδιοτήτων του ‘’καλύμματος’’ με την προσθήκη παραγόντων (για παράδειγμα PEG με σκοπό τη δημιουργία πόρων) και τη χημική επεξεργασία του αρχικού μείγματος της τεχνικής.**

Εικόνα 14- Τεχνική sol gel και προιόντα
http://www.centexbel.be/solgel-treatment



Chemical etching (χημική εγχάραξη)

Πρόκειται για σχετικά απλή και οικονομικά συμφέρουσα τεχνική όπου χρησιμοποιώντας οξειδωτικές, αλκαλικές ουσίες ή ακόμα και υπεροξείδια προκαλούνται μεταβολές στην επιφάνεια του υλικού δημιουργώντας πτυχές, πόρους ή ''βαθουλώματα''. Ως αποτέλεσμα, η επιφάνεια του υλικού γίνεται περισσότερο τραχεία , αυξάνεται σε μέγεθος συνολικό, και αποκτά με αυτό τον τρόπο τις νανο -ιδιότητες που ήδη έχουν αναφερθεί. [23].

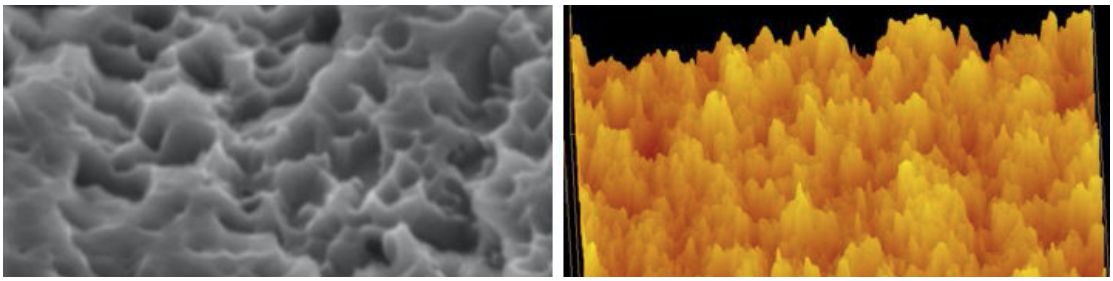
Να σημειώσουμε ότι μπορεί οι παραμορφώσεις που προκαλούνται να σταματούν σε μεγαλύτερη τάξη μεγέθους όπως των – υπομικρόμετρων.

Παραδείγματα εφαρμογής της χημικής αυτής διεργασίας :

1. **Δημιουργία νανοπόρων και νανοπτυχών σε κράμα τιτανίου με χρήση θειικού οξέος και υπεροξειδίου του υδρογόνου συνέβαλλε στην ανάπτυξη των οστεοβλαστών (Richert et . al) [24]**

2. **Συνδυασμός της χημικής επεξεργασίας της επιφάνειας με θειικό οξύ/ υπεροξείδιο του υδρογόνου με τεχνική αμμοβολής είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της γονιδιακής έκφρασης ανθρώπινων μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων . (Mendoca et. Al.)[25]**

Εικόνα15 – acid etched surface titanium
http://www.intechopen.com/books/implant-dentistry-a-rapidly-evolving-practice/factors-affecting-the-success-of-dental-implants

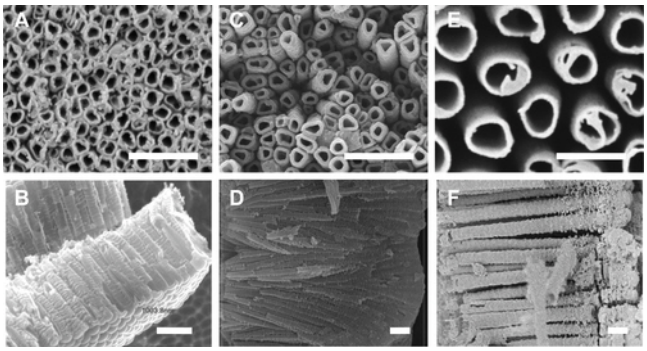


Anodization/Ανοδίωση

Πρόκειται για ηλεκτροχημική οξείδωση της επιφάνειας του υλικού δημιουργώντας ένα προστατευτικό στρώμα οξειδωμένου υλικού. Με απλά λόγια δημιουργείται ένα πέπλο ‘’ σκουριάς’’.[23]

Είναι φθηνή τεχνική με την οποία μπορούν να κατασκευαστούν νάνο-κύλινδροι σε υλικά από τιτάνιο (TiO2 nanotubes). Διάφοροι παράγοντες μπορούν να καθορίσουν τις ιδιότητες των νανοκυλίνδρων, αλλά κυρίως το μέγεθος τους , όπως :
συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών, θερμοκρασία των ηλεκτρολυτών, ο λόγος του εμβαδού επιφανείας ανόδου/καθόδου κ.α.[23]
Συμπερασματικά, είμαστε σε θέση να επιλέγουμε τις ιδιότητες του υλικού που επεξεργαζόμαστε .

Εικόνα 16- TiO2 nanotubes
https://www.dentacard.com/wp-content/uploads/2015/06/090304.jpg



Laser

Θεωρείται ένα από τα πιο δυνατά όπλα στα ανθρώπινα χέρια όσον αφορά την τροποποίηση της επιφάνειας υλικών αλλά και πολλές άλλες εφαρμογές.

.
Η διαδικασία επεξεργασίας περιλαμβάνει κλασσικές διεργασίες όπως η εξάτμιση, η συμπύκνωση και η τήξη των υλικών με τη διαφορά ότι επιτυγχάνεται μέσω του laser.

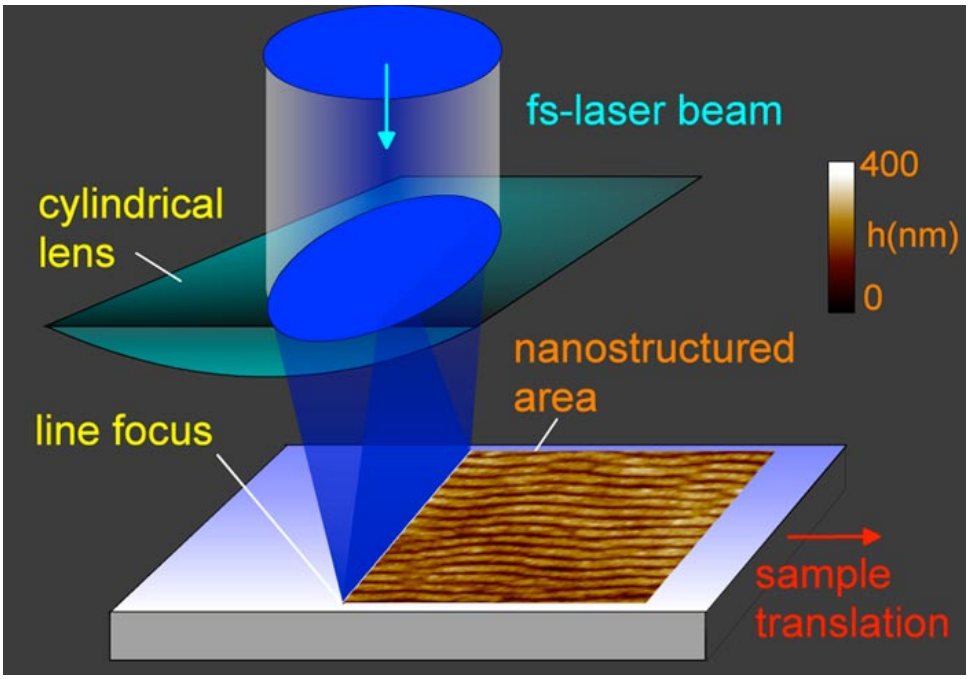
Το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τον τύπο και τις ιδιότητες του laser που θα χρησιμοποιηθεί σε συνάρτηση όμως και με τις ιδιότητες του υλικού στο οποίο το εφαρμόζουμε

Αναφορικά με τη χρησιμοποίηση του στην επεξεργασία βιοϋλικών έχει τα εξής προτερήματα [23]:

- **Μπορεί να επιτύχει πολλαπλές αλλαγές στην επιφάνεια του υλικού σε 1 μόνο βήμα επεξεργασίας (one step process advantage)**
- **Επεξεργασία ελίκων τόσο σε Μίκρο- όσο και σε νανο- επίπεδο**
- **Δυνατότητα τροποποίησης ποικιλίας υλικών συμπεριλαμβανομένων των μετάλλων, κεραμικών αλλά και υαλικών**
- **Έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει χημική τροποποίηση νανο-δομών αλλάζοντας τις ιδιότητες τους. Για παράδειγμα, ενσωμάτωση ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου ,χρησιμοποιώντας το fs laser , σε ήδη κατασκευασμένα LIPSS structures.(ακολουθεί αναφορά).**

Σημαντική εφαρμογή που μας αφορά στην ορθοπεδική είναι η κατασκευή των LIPSS (laser induced periodic surface structures).
Αυτές οι δομές μπορούν να επηρεάσουν το πόσο υδρόφιλη είναι η επιφάνεια του υλικού και άρα να καθορίσουν τις αλληλεπιδράσεις της.
Από τους διάφορους τύπους , laser αξίζει να αναφέρουμε το femtosecond laser (fs) . Τα βελτιωμένα χαρακτηριστικά του σε σχέση με τα συμβατικά laser του δίνουν τη δυνατότητα να τροποποιεί με άμεσο τρόπο την επιφάνεια του εμφυτεύματος βελτιώνοντας τη βιοδραστικότητα του υλικού.
Οι Dumas et al [26] με χρήση του συγκεκριμένου μηχανήματος κατάφεραν να φτιάξουν επιφάνεια τιτανίου με πολλαπλές πτυχές βελτιώνοντας πολύ σημαντικα την ανάπτυξη βλαστοκυττάρων .

Εικόνα 17- fs-famtosecond laser
http://images.iop.org/objects/ntw/journal/9/5/9/image1.jpg



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ

3.1 Οστικά εμφυτεύματα

Αποτελεί ίσως τη βασικότερη και πιο θεμελιώδη εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην ορθοπεδική.
Η έρευνα συνεχώς προσπαθεί να κατασκευάσει υλικά που προσομοιάζουν το φυσιολογικό οστό τόσο δομικά όσο και λειτουργικά για καλύτερη πόρωση των

οστικών ελλειμμάτων. Τα τελευταία μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων όπως είναι το τραύμα, η αφαίρεση όγκων από το οστό, συγγενούς δυσπλασίας, νέκρωσης, μόλυνσης κ.α.
Το οστό, αντίθετα με άλλους ιστούς πολλές φορές , επιτρέπει τη μεταμόσχευσή του καθώς αναγεννιέται πλήρως αν υπάρχει ο κατάλληλος χώρος/''καλούπι'' και το κατάλληλο βιομοριακό περιβάλλον

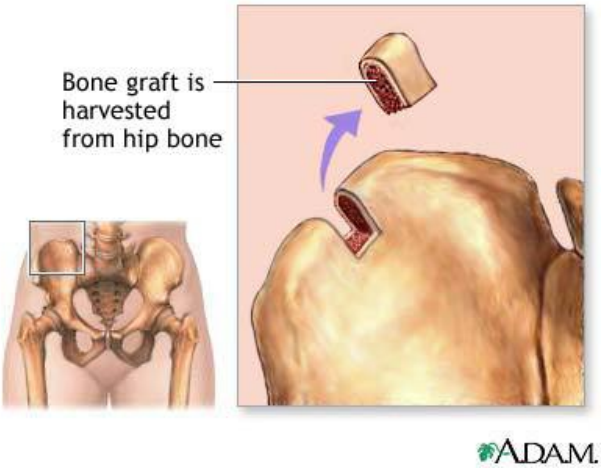
Ο χειρουργός λοιπόν όταν βρεθεί αντιμέτωπος με ένα οστικό έλλειμμά που απαιτεί μεταμόσχευση οστού έχει την επιλογή του αυτόλογου μοσχεύματος (συχνά από το λαγόνιο οστό) ή του ετερόλογου μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης) ή τέλος χρήση συνθετικού μοσχεύματος (υδροξυαπατίτη και άλλα). Τα δύο τελευταία ενέχουν τον κίνδυνο επιπλοκών όπως η νέκρωση της λήπτριας περιοχής αλλά και ανοσολογικές αντιδράσεις πολλές φορές μη αναμενόμενες. Παρόλο που έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην ποιότητα τέτοιων υλικών ώστε να βελτιωθεί η συμπεριφορά τους και να βοηθούν στην αναγέννηση του οστού ,ακόμα υπάρχει η ανάγκη για την ανάπτυξη εμφυτευμάτων που θα είναι πιο κοντά στο φυσικό οστίτη ιστό και άρα θα εναρμονίζονται καλύτερα με το δέκτη. Αυτό θα καταστήσει τα οστικά εμφυτεύματα μακροβιότερα και πιο εύχρηστα. Εδώ λοιπόν έρχεται η νανοτεχνολογία η οποία κατασκευάζει οστικά μοσχεύματα που έχουν μεγαλύτερη δυναμική σε σχέση με τα συμβατικά τόσο στην ενσωμάτωσή τους στον ιστό όσο και στην δυνατότητα να ενεργοποιήσουν οστεογενετικές διεργασίες. Επίσης είναι ανθεκτικότερα στο μηχανικό στρες αλλά και περισσότερο μακρόβια.

Εικόνα 17- συνθετικά οστικά μοσχεύματα
http://www.orthopaedic-implants.com/synthetic-bone-graft-materials/orthopaedic-use/index.php

Οστικά μοσχεύματα για τον άνθρωπο και οι βασικές τους ιδιότητες

Αυτόλογο μόσχευμα /autolograft: προέρχεται από το σώμα του δέκτη και προορίζεται για το δέκτη. Συνήθως δότρια περιοχή είναι η λαγόνια ακρολοφία ή η περόνη

Εικόνα 18- οστικό μόσχευμα από τη λαγόνιο περιοχή
https://emedtravel.files.wordpress.com/2012/07/bone-graft.jpg?w=400&h=320



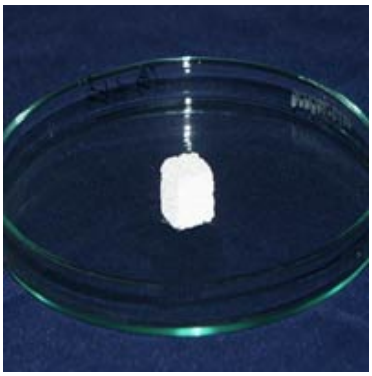
Ετερόλογο μόσχευμα/allograft : προέρχεται από άνθρωπο(ζώντα ή πτωματικό) ,προορίζεται όμως για διαφορετικό άνθρωπο . Για παράδειγμα σε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου η μηριαία κεφαλή που αφαιρείται διεγχειριτικά , με άδεια του ασθενούς , μπορεί να πάει σε τράπεζα οστικών μοσχευμάτων.

Ξενομόσχευμα / xenograft: προέρχεται από διαφορετικό είδος , για παράδειγμα κάποιο ζώο ,και προορίζεται για τον άνθρωπο.

Εικόνα 19- ξενομόσχευμα βοδινής προέλευσης
https://robertgougaloff.wordpress.com/tag/alloplastic-graft/

Συνθετικό μόσχευμα /alloplast: προέρχεται από το εργαστήριο και προορίζεται για τον άνθρωπο.

Εικόνα 20- συνθετικο μόσχευμα υδροξυαπατίτη
http://www.exportersindia.com/ifglbioceramics/products.htm



Η βιολογική ισχύς των μοσχευμάτων είναι το άθροισμα της οστεογενετικής, οστεοεπαγωγικής και οστεοκαθοδηγητικής τους δράσης [28].

Οστεογένεση (osteogenesis): Είναι η σύνθεση νέου οστού από επιβιώνοντες προ-οστεοβλάστες και οστεοβλάστες του αυτομοσχεύματος. Όταν σχηματίζεται νέο οστό επάνω ή γύρω από ένα μόσχευμα, αυτό μπορεί να προέρχεται είτε από το μόσχευμα (δηλ. από τα κύτταρα που επέζησαν κατά τη μεταφορά και είναι ικανά να σχηματίσουν οστό) είτε από τα κύτταρα του ξενιστή.

Οστεοεπαγωγή (osteoinduction): Είναι η δημιουργία νέου οστού μετά την ενεργοποίηση των πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων του ξενιστή και τη διαφοροποίησή τους σε χονδροβλάστες και οστεοβλάστες. Την ενεργοποίηση προκαλούν, κυρίως, παράγοντες του μοσχεύματος, υπό τη γενική ονομασία μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs - bone morphogenic proteins)

Οστεοκαθοδήγηση (osteoconduction): Είναι η ιδιότητα κατά την οποία το μόσχευμα δρα ως αδρανές ικρίωμα στο οποίο διεισδύουν αρχικά νεόπλαστα αγγεία τα οποία μεταφέρουν πρόδρομες μορφές οστεοκυττάρων του δέκτη, που βρίσκονται στην περιφέρεια του οστικού ελλείμματος ,διαφοροποιούνται και ωριμάζουν παράγοντας νέο οστούν. Αποτελεί απαραίτητη ιδιότητα για ένα μόσχευμα.

Πίνακας 2- ιδιότητες των μοσχευμάτων – βασικά χαρακτηριστικά Klokkevold, PR, Jovanovic, SA (2002). "Advanced Implant Surgery and Bone Grafting Techniques". In Newman, Takei, Carranza. Carranza's Clinical Periodontology (9th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 907–8.

Είδος μοσχεύματος	Οστεοκαθοδήγηση	Οστεοεπαγωγή	Οστεογένεση
Αυτόλογο	+	+	+
Ετερόλογο	+	+/-	-
Ξενομόσχευμα	+	-	-
Συνθετικό	+	-	-

Δομή και λειτουργία του οστού

Επιτελεί τρεις βασικές λειτουργίες [29]:

- **Υποστηρίζει και προστατεύει τα εσωτερικά όργανα**

- **Συμμετέχει στην κίνηση του σκελετού συνεργαζόμενο με τους σκελετικούς μύες**
- **Φιλοξενεί το μυελό των οστών κι επομένως τα κύτταρα του αίματος**

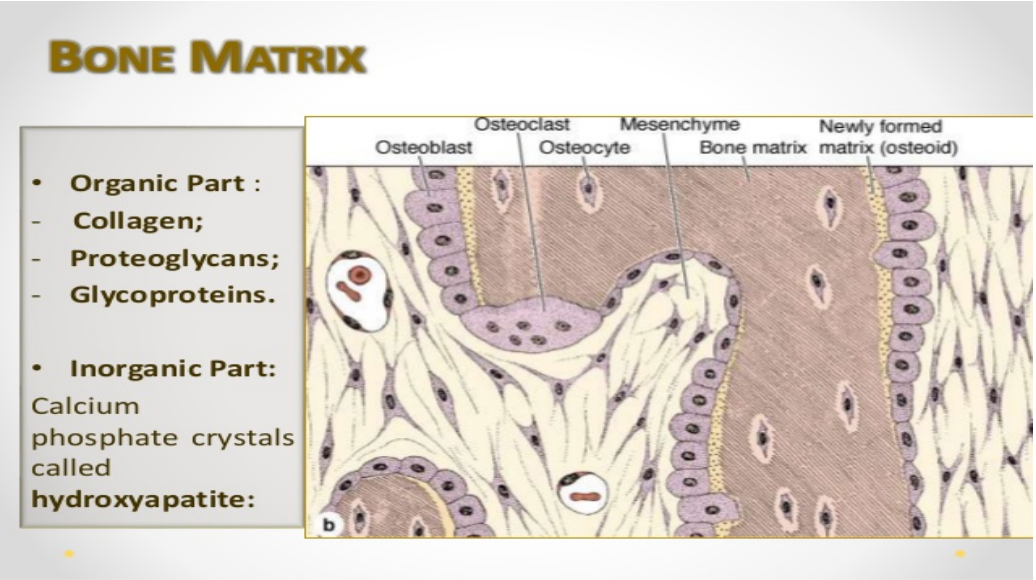
Η εξωκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού αποτελείται από οργανικές ίνες κολλαγόνου και ανόργανα συστατικά (κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη).

Το οργανικό μέρος του οστού (35%) περιέχει μαζί με τις ίνες κολλαγόνου και μη-κολλαγονούχες πρωτεϊνες (οστεοκαλσίνη, οστική σιαλοπρωτεϊνη, φωσφοπρωτεϊνη, οστεονεκτίνη, οστική μορφογεννητική πρωτεϊνη).[31]
Το κολλαγόνο αποτελείται από ειδική διάταξη μορίων τροποκολλαγόνου , τα οποία είναι στην ουσία επιμήκεις νανομοριακές δομές μήκους 300 νανομέτρων και πλάτους 1,5 νανομτέτρων.[30]

Η ανόργανη ουσία (65%) αποτελείται από κεραμικά μόρια ενυδατωμένου φωσφορικού ασβεστίου με κρυσταλλογραφική δομή και χημική δομή όμοια με του υδροξυαπατίτη(συνδυασμός ασβεστίου με φωσφορικά ιόντα) .[30]

Τα κύτταρικό μέρος του οστού περιέχει τους εξλης κυτταρικούς τύπους : οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και οστεοκύτταρα

<u>Εικόνα 21- Δομή του οστού</u>
http://image.slidesharecdn.com/partihumanboneeditado-141018143918-conversion-gate01/95/human-bone-tissue-3-638.jpg?cb=1413643280



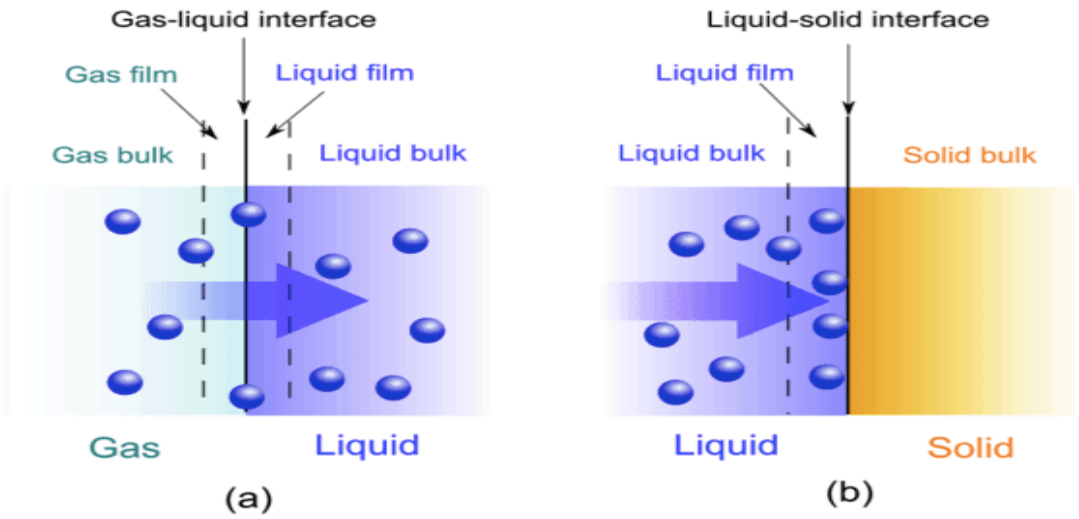
Για την καλύτερη κατανόηση των εφαρμογών αξίζει να αναφέρουμε δύο σημαντικούς όρους που συχνά συγχέονται :

Απορρόφηση (absorption)	**Προσρόφηση/εφίζηση (adsorption)**

Αφομοίωση των μορίων του υλικού που απορροφάται σε μία διαφορετική στερεή ή υγρή μάζα	**Συσσώρευση του υλικού που προσροφάται πάνω σε μία επιφάνεια**
Ενδοθερμική εξεργασία	**Εξωθερμική εξεργασία**
Δεν επηρεάζεται από τη θερμοκρασία	**Ενισχύεται απο τη μείωση της θερμοκρασίας**
Εξελίσσεται με σταθερό ρυθμό	**Αρχίκα αυξάνεται σταθερά ο ρυθμός της μέχρι να φτάσει στη φάση του πλατω**
Όμοιογενής συγκέντρωση σε όλη τη μάζα του υλικού	**Διαφορετική συγκέντρωση του προσροφώμενου υλικού επιφανειακά σε σχέση με το εσωτερικό**

εικόνα 22- απορρόφηση(α)- προσρόφηση (b)

http://www.diffen.com/difference/Absorption_vs_Adsorption

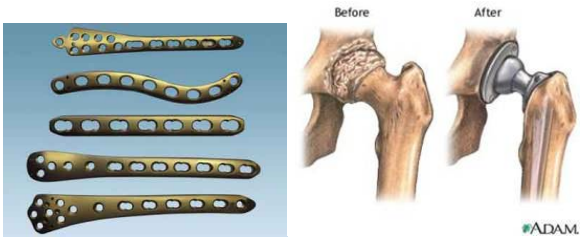


Αλληλεπιδράσεις κυττάρων και εξωκυτταριας ουσίας

Η διαβίωση των κυττάρων του οστού γίνεσαι σε στρώμα εξωκυτταριας ουσίας που έχει τρισδιάστατη δομή (3D).
Πέρα από τη δομική υποστήριξη στο οστό το εξωκυττάριο αυτό μείγμα αναλαμβάνει το ρόλο ‘’καθοδηγητή σε ενδοοστικές διεργασίες όπως είναι ο

πολλαπλασιασμός και η ανάπτυξη των κυττάρων. Έτσι θεωρείται ζωτικής κλινικής σημασίας για τη λειτουργία του οστού.
Πιο λεπτομερώς, αποτελεί μείγμα μικρο / νανομορίων διαφόρων πρωτεϊνών, όπως η ελαστίνη και το κολλαγόνο, δημιουργώντας ένα ζωτικό ‘’ καλούπι’’ για την ανάπτυξη οστού παράλληλα όμως με παροχή ‘’σημάτων’’ στα κύτταρα για να επιτελέσουν τις διάφορες μεταβολικές διεργασίες.
Τα μόρια κολλαγόνου, όπως είπαμε, έχουν μήκος 300 νανόμετρα ενώ πλάτος ,5 νανόμετρα. Μπορούν να σχηματίσουν ινίδια κολλαγόνου διαμέτρου 260-410 νανόμετρα που έχουν όμως μεγάλο μήκος (μέγεθος μίκρο).
Το μέγεθος των κρυστάλλων απατίτη ανάμεσα στα ινίδια κολλαγόνου είναι περίπου 30-50 νανόμετρα μήκους και πλάτους 20-25 νμ.
Επιπλέον σημαντικοί είναι οι μικροπόροι που δημιουργούνται στη δομή της εξωκυτταριας ουσίας που παρέχουν τοπογραφική σηματοδότηση στα κύτταρα , κυρίως όμως η παραγωγή κυταροκινών και αυξητικών παραγόντων που καθοδηγεί με τη σειρά της την οστική ανάπτυξη.
Τέλος , να σημειώσουμε ότι ακόμα και το ανόργανο μέρος του οστού , δηλ οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη, συμβάλλουν στη ρύθμιση του ενδοοστικού μεταβολισμού.
Όταν ένα μόσχευμα εισαχθεί στον ανθρώπινο οργανισμό, ενεργοποιείται ένας καταρράκτης’’ βιολογικών αντιδράσεων στην επιφάνεια του υλικού , ενώ αυτές οι διεργασίες συνεχίζονται για πάντα εφόσον το μόσχευμα βρίσκεται μέσα στο σώμα. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι η επιφάνεια επαφής του μοσχεύματος με τον ιστό δέκτη και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις είναι αυτές που καθορίζουν μια ΄έπιτυχή’’ μεταμόσχευση.
Το τιτάνιο και τα κράματα τιτανίου είναι θεμελιωμένα υλικά της ορθοπεδικής και χρησιμοποιούνται ευρέως στις αρθροπλαστικές γόνατος και ισχίου, σε οστικές πλάκες και βίδες κ.α. Το βασικό τους μειονέκτημα έγκειται στην όχι καλή ενσωμάτωση τους στο οστό (integration)που όμως είναι απαραίτητη για τη μακροχρόνια επιβίωση του υλικού.[32]

Εικόνα 21- υλικά από τιτάνιο χρησιμοποιούμενα στην ορθοπεδική
http://www.ecplaza.net/product/titanium-orthopaedic-implants--284563-2374082.html



Το έργο λοιπόν τη νανοτεχνολογίας στα οστικά εμφυτεύματα είναι η επεξεργασία της επιφάνειας των υλικών με σκοπό την καλύτερη ενσωμάτωση τους στο φυσιολογικό οστό. Οι τεχνικές που αναφέραμε στο Κεφάλαιο 2 εξυπηρετούν τον συγκεκριμένο σκοπό.

Αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών με την νανοτοπογραφική επιφάνεια του μοσχεύματος

Αμέσως μετά την αλληλεπίδραση των μορίων νερού με την επιφάνεια του εισερχόμενου υλικού , οι πρωτεϊνες με τη σειρά ξεκινούν τη διαδικασία προσρόφησης. Η αρχική αλληλεπίδραση πρωτεϊνών μοσχεύματος εξαρτάται κυρίως από δύο πρωτεϊνες, την φιμπρονεκτίνη και τη νιτρονεκτίνη, αφού αυτές διαθέτουν μοτίβο κυτταρικής προσκόλλησης RGD (tripeptide Arg-Gly-Asp).

Εξίσου σημαντικό ρόλο για την παραπάνω αλληλεπίδραση παίζουν και οι ιδιότητες της επιφάνειας του υλικού, για παράδειγμα κατά πόσο είναι υδρόφιλη ή υδρόφοβη είναι, καθώς και το σύνολο των νανοτοπογραφικών χαρακτηριστικών της. [32]

Η πρωτεϊνική προσρόφηση στην επιφάνεια του υλικού καθώς και διαμόρφωση της δομής της πρωτεΐνης εξαρτώνται κυρίως από την νανοτοπογραφία και τη διαβρεκτικότητα (υδροφιλικότητα/υδροφοβοβικότητα) της επιφάνειας αλληλεπίδρασης.[32]

Για παράδειγμα οι Wei et al. (33) μελέτησαν την προσρόφητικότητα της φιμπρονεκτίνης πάνω σε φιλμ hexamethyldisiloxane όπου η διαβρεκτικότητα μπορούσε να ρυθμιστεί με μέθοδο οξυγονοθεραπείας και φάνηκε ότι η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να συσσωρευτεί τόσο σε υδρόφιλες όσο και υδρόφοβες επιφάνειες . Αντίθετα, η αλβουμίνη έχει προτίμηση στις υδρόφοβες επιφάνειες μόνο. Αναφορικά με τη βιτρονεκτίνη, προσροφάται κυρίως σε υδρόφιλες επιφάνειες.[34]

Αυξάνοντας το εμβαδό επιφανείας της επιφάνειας του υλικού με νανοτεχνολογικές μεθόδους είναι ένας άλλος τρόπος ενίσχυσης της αλληλεπίδρασης μοσχεύματος- ιστικών πρωτεϊνών.
Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι παρατηρήθηκε 3-fold αύξηση στην προσρόφηση της σφαιρίνης σε νανοτεχνολογικά επεξεργασμένο Ταντάλιο με αντίστοιχη αύξηση της επιφάνειας μόνο κατά 7%. [35]

Τέλος μεγάλο ρόλο μπορεί να διαδραματίσουν μεταβολές της διαμόρφωσης των πρωτεϊνών επηρεάζοντας την ικανότητα τους για προσρόφηση στην επιφάνεια του υλικού. Με άλλα λόγια ‘’ξεδίπλωμα’’ ενός τομέα της πρωτεΐνης μπορεί να αποκαλύψει αμινοξέα που να αλληλεπιδράσουν περαιτέρω με το υλικό .

Αλληλεπιδράσεις των κυττάρων με την νανοτοπογραφική επιφάνεια του μοσχεύματος

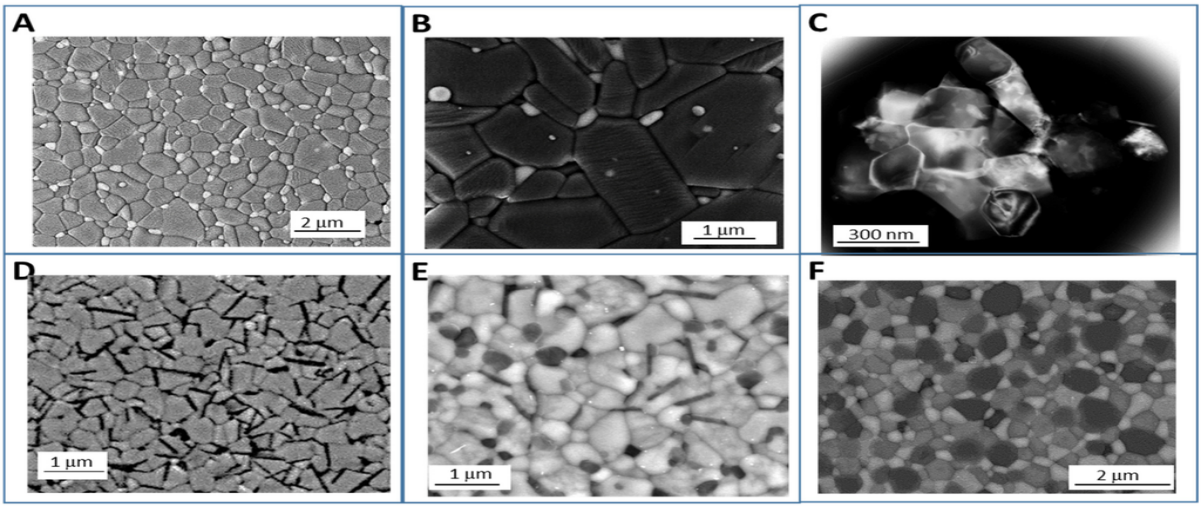
Τα οστικά κύτταρα ''διαισθάνονται'' την ύπαρξη ξένου υλικού στο περιβάλλον τους χρησιμοποιώντας δομές όπως τα filopodia ή τα lamellopodia. Τη στιγμή λοιπόν που εντοπίζουν το κατάλληλο σημείο πάνω στο υλικό εκκινούν τη διαδικασία προσκόλλησης.
Η τελευταία επιτελείται μέσω της ιντεγκρίνης η οποία συνδέει μεταξύ τους την κυτταροσκελετική ακτίνη με τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας ουσίας που προηγουμένως έχουν αλληλεπιδράσει με το υλικό.
Αποτέλεσμα της σύνδεσης αυτής είναι η ενεργοποίηση μηχανισμών που αφορούν την δημιουργία νέου οστού μέσω :

- **Ενεργοποίησης μοριακών μονοπατιών σηματοδότησης στο κύτταρο**
- **Αύξηση της γονιδιακής και της πρωτεϊνικής έκφρασης**
- **Κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης**

Η νανοτεχνολογία έχει επικεντρωθεί στην επεξεργασία των υλικών για τη βελτίωση όλων των προαναφερόμενων διαδικασιών :

- **Οι Wang et al. (36) παρουσίασαν ότι 5 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση νανοκυλίνδρων τιτανίου (TiO2 tubes) υπήρχε σημαντική αύξηση αλληλεπίδραση οστού- μοσχεύματος αλλά και οστεογένεση γύρω από το υλικό. Επιπλέον ανέφεραν ότι η αποτελεσματικότητα της μεθόδου ήταν συνυφασμένη με το μέγεθος αλλά και την αναλογία των διαστάσεων των κυλίνδρων. Συγκεκριμένα οι κύλινδροι με μέγεθος 70 νανόμετρα φάνηκε ότι επέφεραν το μέγιστο αποτέλεσμα.**
- **Οι McNamara et al. (37) μελέτησαν νανοκολόνες τιτάνιο όπου βρήκαν ότι οι τελευταίες επηρέασαν την τοπική προσκόλληση, τον μεταγραφικού παράγοντα phospho- runx2 , και τον οστικό μεταβολισμό . Το μέγεθος των νανοδομών και πάλι φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο αφού οι νανοκολλόνες των 55 και 90 νανομέτρων δείχνουν μεγαλύτερη γονιδιακή έκφραση του phosphop-runx2 αυξημένη τοπική προσκόλληση των κυττάρων καθώς και εμπλουτισμό με διάφορους μεταβολίτες όπως λιποικό οξύ, σφιγγοσίνη, και διάφορα αμινοξέα**
- **Η αύξηση της τραχύτητας της επιφάνειας του υλικού με χρήση οξέος σε σχέση με επιφάνεια που είχε υποστεί αμμοβολή χωρίς τη διάβρωση με οξύ φάνηκε να αυξάνει τη την έκφραση των παραγόντων runx2 (run related transcription factor),osx (osteoblast specific transcription factor),της αλκαλικής φωσφατάσης και άλλων μορίων σε μεσεγχυματικά κύτταρα ανθρώπου (38)**
- **Νανοτεχνολογικά επεξεργασμένα κεραμικά υλικά είναι υποσχόμενα για χρήση στην ορθοπεδική λόγω των μηχανικών ιδιοτήτων τους και της βελτιωμένης βιοσυμβατότητά σε σχέση με τα συμβατικά (39)**
- **Ενίσχυση της λειτουργίας των οστεοβλαστών μπορεί να επιτευχθεί με χρήση νανοτεχνολογικά εξεργασμένων υλικών όπως : οξείδιο αλουμινίου, διοξείδιο τιτανίου , άνθρακας, σελήνιο , κράματα τιτανίου, κράματα κοβαλτίου-χρωμίου, νανοκρυσταλλικα διαμάντια. (40-47)**

Εικόνα 22 – νανοκεραμικά υλικά
http://www.mdpi.com/2079-4991/5/2/656/htm



3.2 Χορήγηση φαρμάκων στον ιστό στόχο

Η κατασκευή συστημάτων για στοχευόμενη μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών στον ιστό- στόχο υπέστη δυνατή λόγω της δημιουργίας νανο- ικριωμάτων που μιμούνται την εξωκυττάρια ουσία του οργάνου.
Η τελευταία παίζει σημαντικό ρόλο αφού ρυθμίζει τις βιοχημικές διεργασίες και επεξεργάζεται κυτταρικά σήματα στην περιοχή του μοσχεύματος.

Γενικά, το μέγεθος του μορίου- φορέα του φαρμάκου έχει επίδραση στην αποτελεσματικότητα της παραπάνω τεχνικής για τη χορήγηση μιας ουσίας . Λόγω του μειωμένου μεγέθους τους οι νάνο-φορείς μπορούν να μεταφερθούν στο εσωτερικό του κυττάρου-στόχου και με αυτό τον τρόπο η δραστική ουσία εύκολα διαπερνά το φραγμό της κυτταρικής μεμβράνης. (48)
Οι νανο-ίνες έχουν μεγάλο λόγο επιφάνειας/όγκο με αποτέλεσμα να έχουν τη δυνατότητα αποδέσμευσης βιομορίων όπως πρωτεϊνών , φαρμάκων , νουκλεϊκών οξέων. [49-51]

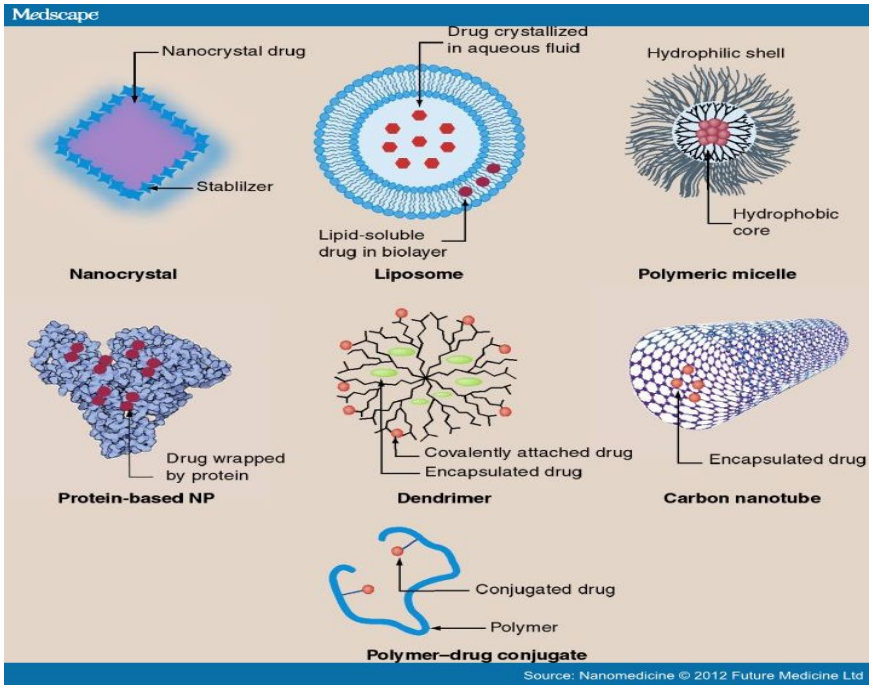
Με τη νανοτεχνολογία λοιπόν κατασκευάζουμε ικρίωμα με ιδιότητες όμοιες με την εξωκυττάρια ουσία του ιστού που θέλουμε να θεραπεύσουμε και την εμπλουτίζουμε με το κατάλληλο φάρμακο προς μεταφορά. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε τις τεχνικές του κεφ. 2 για επεξεργασία των νανο-ινών. Το μέγεθος που χρησιμοποιούμε κυμαίνεται ανάμεσα σε 50 και 500 νανόμετρα για τη συγκεκριμένη εφαρμογή(52).

Το πλεονέκτημα της διαδικασίας αυτή σε σχέση με συμβατικούς τρόπους χορήγησης ουσιών έγκειται στη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας

αλλά και στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Πιο συγκεκριμένα , προσφέρει τα εξής πλεονεκτήματα (48) :

- **Εύκολη επεξεργασία των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του χορηγούμενου φαρμάκου**
- **Δυνατότητα αυξομείωσης της βιοδιαθεσιμότητας**
- **Στοχοποίηση συγκεκριμένων θεσεων σε έναν ιστό, αποφεύγοντας συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και πετυχαίνοντας καλύτερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου.**

<u>εικόνα 23- χορήγηση ουσιών με τη νανοτεχνολογία</u>
http://img.medscape.com/article/770/397/770397-fig1.jpg



Εφαρμογές στην ορθοπεδική :

- **Νανοσωματίδια χρυσού μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μεταφορά ουσιών υποδόρια. Οι Donert et al. (53) χρησιμοποίησαν νανομοριακό μοντέλο μεταφοράς όπου νανοσωματίδια χρυσού 30 νανομέτρων επιφορτισμένα με δικλοφενάκη, για θεραπεία αχίλλειου τενοντίτιδας σε αρουραίους, και τα σύγκριναν με γκρουπ χορηγώντας μόνο δικλοφενάκη ή με γκρουπ που χορηγούσαν πλασέμπο.**
  Φάνηκε λοιπόν ότι ο συνδυασμός του φαρμάκου με νανοσωματίδια υπερτερεί στην αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας σημαντικά την ιντερλευκίνη-1 και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α.

- **Το PLLA (poly- L- Lactic-acid) χρησιμοποιείται ως φορέας για την οστική μορφογενετική πρωτεϊνη-2 . (54)**

3.2.1 Πρόληψη και θεραπεία των ορθοπεδικών λοιμώξεων

Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις των οστικών εμφυτευμάτων τιτανίου που περιλαμβάνουν τις διαδικασίες της βακτηρίαση προσκόλλησης και δημιουργία biofilms στην επιφάνεια των υλικών αποτελούν την πιό συχνή αιτία σοβαρών επιπλοκών στην ορθοπεδική χειρουργική (57)

Προς το παρόν , ο τρόπος αντιμετώπισης τέτοιου είδους λοιμώξεων έγκειται στη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών , η κατανομή των οποίων περιορίζεται λόγω των τοπικών χημειο-μοριακών συνθηκών που περιβάλλουν την πάσχουσα περιοχή (πχ. αυξημένη οξύτητα δεν επιτρέπει τη διείσδυση του φαρμάκου). Αυτό έχει ως συνέπεια η συγκέντρωση του αντιβιοτικού τοπικά να μην επαρκεί για την εξουδετέρωση των μικροβιακών παραγόντων αλλά απεναντίας συμβάλλει μόνο στην ανάπτυξη αντίστασης από την πλευρά των μικροοργανισμών.
Έτσι , η νανοτεχνολογία προσφέρει εναλλακτικό τρόπο αντιμετώπισης των καταστάσεων αυτών κατασκευάζοντας συστήματα μεταφοράς του αντιβιοτικού στο σημείο της πέμβασης και απελευθέρωσής του σε υψηλές συγκεντρώσεις, στοχευμένα αλλά και για μακρό χρονικό διάστημα.

- **Αντιβιοτικές ουσίες μπορούν να μεταφέρονται στην άρθρωση μαζί με τα υλικά της ολικής αρθροπλαστικής. Οι Li et al. (55) χρησιμοποίησαν πολυπεπτιδικό νανοκάλυμμα στην επιφάνεια των μετάλλων για την μεταφορά κεφαζολίνης στην περιοχή των υλικών. Συγκριτικά με συμβατικές μεθόδους μειώθηκε η προσκόλληση του χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου.**
  Παρόμοιο σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για απελευθέρωση κεφαζολίνης ιδιαίτερα στο διάστημα των πρώτων δύο ωρών από την τοποθέτηση των υλικων. Επιπλέον το εν λόγω σύστημα φαίνεται να αυξάνει την προσκόλληση των οστεοβλαστών στην επιφάνεια του υλικού , καθώς και τον πολλαπλασιασμό και τη βιωσιμότητά τους , ακόμα και χωρίς τη χρήση αντιβιοτικού , δηλ. Με το νανοκάλυμμα μόνο.

Οι ίδιοι ερευνητές κατασκεύασαν νανοκαλύματα υλικών που περιέχουν τις πρωτεϊνες χημειτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 καθώς και ιντερλευκίνη -12 , πετυχίνοντας πρόληψη της μικροβιακής επιμόλυνσης λόγω της ενισχυμένης ενεργοποίησης των μακροφάγων στην περιοχή.(56)

Αντιβιοτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης αντιβιοτικών με νανοτεχνολογικές μεθόδους είναι :

- **Βανκομυκίνη**
- **Τομπραμυκίνη**
- **Κεφαμανδόλη**
- **Κεφαλοθίνη**
- **Καρμπενικιλλίινη**
- **Αμοξικιλίνη**
- **Γενταμυκίνη**

Οι βιοδιασπώμενοι φορείς φαρμάκων έχουν το πλεονέκτημα της δυνατότητας υψηλού ρυθμού αποδέσμευσης του αντιβιοτικού και επιπλέον δεν χρειάζεται επεμβατική μέθοδος για την αφαίρεση του συστήματος χορήγησης της ουσίας.[58]
Τέτοια υλικά είναι :

- **PGLA**
- **PLA**
- **POLY D,L lactic acid**
- **Poly coPLApoly ethylene glycol**

Νανοίνες σε συνδυασμό με επιπλέον νανοϋλικά , όπως το ασήμι ή ιωδιούχες ενώσεις, είναι εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης των ορθοπεδικών λοιμώξεων. Συγκριτικά με τα νανοσφαιρίδια οι νανοίνες υπερέχουν στο ότι μπορούν να επιφορτιστούν με μεγαλύτερες ποσότητες δραστικής ουσίας και να τη μεταφέρουν επιτυχώς. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι μας δίνουν υποσχόμενα αποτελέσματα και για μεταφορά χημικοθεραπευτικών ουσιών και άλλων ουσιών.
Οι Patel et. Al [59] έχουν σχεδιάσει σύστημα αποδέσμευσης αμπικιλλίνης σε νανοκαλύματα από CS/BG νανοσωματίδια με την αποδέσμευση του φαρμάκου να διαρκεί 10-11 εβδομάδες , επιβεβαιώνοντας την ικανότητα για μακροχρόνια απελευθέρωση.

Οι Radin and Ducheyne [60] χρησιμοποίησαν τεχνική sol gel με πυρίτιο κι έφτιαξαν λεπτό νάνο-επικάλυμμα στην επιφάνεια μεταλλικών οστικών μοσχευμάτων.

[61] Νανοσωματίδια από άργυρο επίσης χρησιμοποιούνται ως αντιβακτηριδιακοί παράγοντες σε πολλές μελέτες.

3.3 Βλαστοκύτταρα και θεραπεία ορθοπεδικών παθήσεων

Τα εμβρυικά Βλαστοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε οστεοβλάστες και είναι καλά ανεκτά από το ανοσολογικό σύστημα του δέκτη. Αυτό τα καθιστά την ιδανική πηγή για δημιουργία οστεοβλαστών και αναδόμηση του οστού. Παρόλα αυτά υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση τους λόγω ηθικών διλλημάτων ή μερικών ενδείξεων ότι προκαλούν καρκινογενέσεις.
Γι΄αυτό το λόγο η έρευνα έχει εστιάσει στη χρήση βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών με επιτυχή θεραπεία πολλών παθήσεων συμπεριλαμβανομένου και της οστεοαρθρίτιδας.

Όσον αφορά το ρόλο της νανοτεχνολογίας , μπορεί να επηρεάσει τις ιδιότητες του υλικού μέσα στο οποία καλλιεργούνται τα Βλαστοκύτταρα και να επηρεάσει σημαντικά την ανάπτυξη και διαφοροποίησή τους.

Πιο συγκεκριμένα δημιουργώντας τέτοιες νανοτοπογραφικές μεταβολές αλλάζουν οι σχετικές δυνάμεις ''έλξης'' των βλαστοκυττάρων μέσα στην ουσία που αναπτύσσονται. [62]Έχει φανεί ότι νανοτεχνολογική επεξεργασία του τιτανίου ή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη αυξάνουν την οστεοεπαγωγή τόσο των βλαστοκυττάρων από μυελό των οστών , όσο και των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων.

Επιπλέον , αν προστεθούν και άλλα οστεοεπαγωγικά μόρια στην επιφάνεια των νανοδομών αυτών , παρατηρούμε φαινόμενο συνέργειας και ακόμα μεγαλύτερη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων προς οστεοβλάστες, άρα καλύτερη οστεοπαραγωγική δυνατότητα. Όπως για παράδειγμα προσθήκη οστικής μορφογενητικής πρωτεΐνης σε νανοτεχνολογικά επεξεργασμένο polymethylmethacrylate.[63]

Συνολικά, αν εκμεταλλευτούμε τη νανοτοπογραφική επεξεργασία ταυτόχρονα και με χημική επεξεργασία και προσθήκη επιπλέον οστεοεπαγωγικών μορίων στο τοπικό περιβάλλον ανάπτυξης των βλαστοκυττάρων ,μπορούμε να πάρουμε το μέγιστο αποτέλεσμα διαφοροποίησης και αναγέννησης του ιστού. Στα οστικά εμφυτεύματα θα βελτιωθεί πολύ η ''ενσωμάτωση'' τους στον ιστό-δέκτη και αυτό θα τα καταστήσει περισσότερο βιοφιλικά.

3.4. Οστεοαρθρίτιδα- διάγνωση και θεραπεία

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή αρθρίτιδας και χαρακτηρίζεται από έντονο πόνο που περιορίζει την καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς. Δυστυχώς βρισκόμαστε ακόμα στο σημείο που τις περισσότερες φορές η πάθηση χρειάζεται να γίνει συμπτωματική για να κάνουμε τη τελικά τη διάγνωση.

Μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί κάποια αποτελεσματική θεραπεία που να σταματά την εξέλιξή της ή να αντιμετωπίζει τον πόνο και παράλληλα να μην έχει ανεπιθύμητες ενέργειες για τον ασθενή, που συνήθως είναι και κάποιας ηλικίας.

Είναι συνέπεια ενός αθροίσματος επιβαρυντικών παραγόντων όπως το τραύμα, το επαναλαμβανόμενο μηχανικό στρες καθώς και η γήρανση.[64]

Σημαντικοί βιολογικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην δημιουργία οστεοαρθριτικών αλλοιώσεων και καταστροφής του αρθρικού είναι [65-68] :

1. **Nuclear factor -kb**
2. **hif-2 (hypoxia inducible factor-2)**
3. **mmp family /οικογένεια μεταλοπρωτείνασών**
4. **πεπτιδάσες adamts**

Η νανοτεχνολογία εδώ προσφέρει τη δυνατότητα να αναπτυχθούν τεχνικές που χρησιμοποιώντας νανομόρια θα πετυχαίνουν πρώιμη διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας , ενώ με τις τη στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων μπορεί να πετύχει και τη θεραπεία της προτού καταστεί αναγκαία η ολική αρθροπλαστική χειρουργική επέμβαση.

Για το σκοπό αυτό διενεργούνται εκτεταμένες έρευνες που χρησιμοποιούν νανομόρια και σύνθετες νανοδομές που περιλαμβάνουν :

1. **λιποσώματα/νανοσώματα (nanosomes)**
2. **΄΄έξυπνοι΄΄νανομεταφορείς ουσιών (smart nanocarriers)**
3. **νάνο-δίκοι(nanodiscs)**
4. **quantum dots**
5. **SPIOs (supermagnetic iron oxides)**

Παρακάτω συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά της κάθε δομής και η χρησιμότητα τους στη διάγνωση και θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας

Λιποσώματα/ Νανοσώματα

Χρησιμοποιούνται ως φορείς φαρμακευτικών ουσιών (υδρόφιλων αλλά και υδρόφοβων) επειδή μπορούν εύκολα να καταστούν βιοσυμβατά, βιοδιασπώμενα κι έχουν ελάχιστη τοξικότητα. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς.

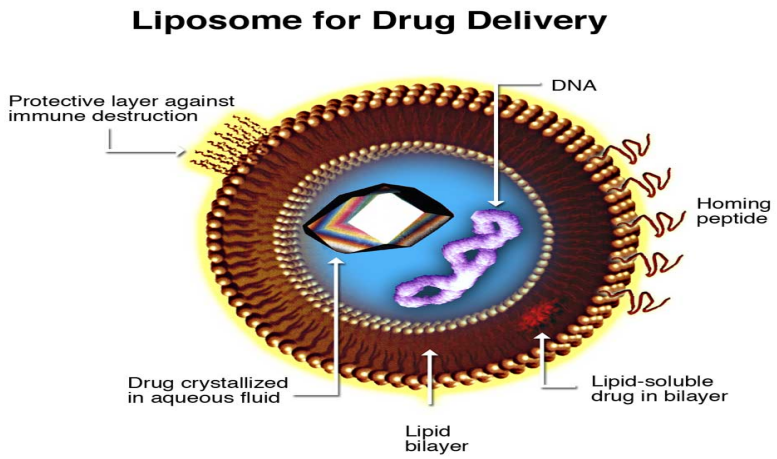
Οι Ghanarzadeh et al. (69) δημιούργησαν λιποσώματα που αποτελούνταν από φωσφατιδυλοχολίνη και χοληστερόλη για να διοχετεύσουν ναπροξένη στη άρθρωση. Βρήκαν ότι η ποσότητα της χοληστερόλης στο λιπόσωμα ήταν αντιστρόφως ανάλογη με το ποσό του φαρμάκου που ήταν ικανό να μεταφέρει. Έφτιαξαν έτσι νανόσωμα με χαμηλή περιεκτικότητα χοληστερόλης αλλά δυστυχώς εμφάνισε μειωμένη δομική σταθερότητα αλλά και απώλεια φαρμάκου από το νανόσωμα (leakage).

Παρόμοιες νανοδομές έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μεταφορά αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης -2 (μέσα σε τζελ υδρογέλης) σε γόνατο κουνελιού.

Επίσης λιποσώματα που περιέχουν υαλουρονικό οξύ και λουμπρικίνη, που αποτελούν τα φυσικά συστατικά του αρθρικού υγρού και προστατεύουν το χόνδρο χορηγούνται ενδαρθρικά για να μειώσουν την τριβή. Συγκεκριμένα τα DMPC λιποσώματα φαίνεται σε αρχικές μελέτες ότι μπορούν να εξυπηρετήσουν το σκοπό αυτό.[70-71]

Οι Cho et al. [72]έχουν αναπτύξει φθορίζοντα , καθοδηγούμενα νανοσώματα (200 νανόμετρα) με σκοπό την πρώιμη διάγνωση των οστεοαρθριτικών αλλοιώσεων αλλά και τη θεραπεία τους.
Τα νανοσώματα αυτά κατασκευάστηκαν μετά από εξαγωγή από λιποειδικό μείγμα με τη χρήση ειδικών φίλτρων που διέθεταν πόρους ώστε να δημιουργούν ομοιογενή λιποσωμάτια. Επίσης είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένα με μονοκλωνικό αντίσωμα που αναγνωρίζει το κολλαγόνο τύπου 2 καθώς και φθορίζουσες βαφές. Το κολλαγόνο δεν είναι παρόν στην επιφάνεια του φυσιολογικού χόνδρου και εκτίθεται στην επιφάνεια του μόνο μετά από την διάβρωση του μέσω πρωτεολυτικών μηχανισμών, όπως δηλ. στην αρθρίτιδα. Νανοσώματα που είχαν συνδεθεί στον πάσχοντα χόνδρο με κολλαγόνο τύπου 2 μέσω του αντισώματος αναγνωρίστηκαν με τεχνική ELISA.

<u>Εικόνα 24- λιπόσωμα</u>
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/2/28/Liposome.jpg



Micellar nanocarriers (μυκιλιακοί νανομεταφορείς)

Χρησιμέυουν για τη στοχευμένη μεταφορά siRNA (silencing rna) σε στοχευμένες θέσεις.
Με τον όρο ΄έξυπνοι ‘’ νανομεταφορεις αναφερόμαστε σε δομές που έχουν εσωτερικό και εξωτερικό στρώμα .Το εξωτερικό χρησιμεύει στην αλληλεπίδραση με τους τοπικούς παράγοντες στη θλεση στόχο (πχ. μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας), ενώ το εσωτερικό συνεισφέρει στην εισαγωγή μέσα στο κύτταρο- στόχο.
Έχουν σχεδιαστεί ώστε το μετά την είσοδο τους στο κύτταρο να κατευθύνονται στα λυσοσώματα όπου το χαμηλό ph. διασπά τη μεμβράνη του μεταφορέα κι έτσι το περιεχόμενο του , δηλ το si RNA, απελευθερώνεται και δρα ασκεί τη δράση του ενδοκυτταρικά. Μπορεί όμως να σχεδιαστεί κατάλληλα ώστε να επιβιώνει στις συνθήκες των λυσοσοματίων και να απελευθερώνει αργότερα το περιεχόμενο του μέσα στο κυτταρόπλασμα.
Το εξωτερικό στρώμα είναι σχεδιασμένο ώστε να κατευθύνεται σε πάσχοντες ιστούς ειδικά.

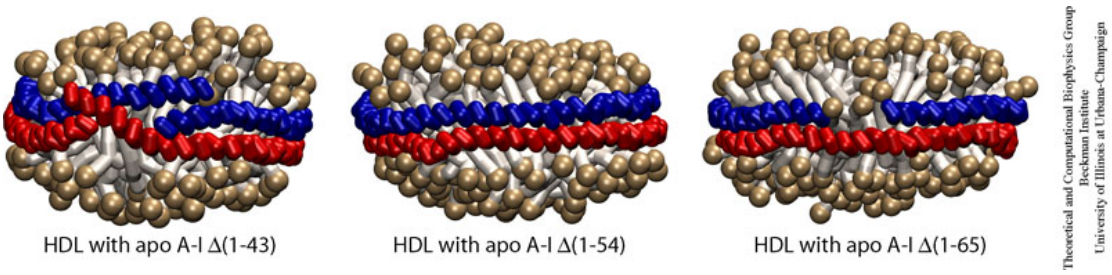
Σε μία εφαρμογή (73) κατασκευάστηκαν πολυστρωμτικοί μυκιλλιακοί νανομεταφορείς που ενεργοποιούνταν σε απάντηση αυξημένων μεταλοπρωτεϊνασών (MMPs) στον ιστό, ομοίως με την περίπτωση της αρθρίτιδας, για τη μεταφορά si Rna. Ως αποτέλεσμα, στις περιοχές με αυξημένη έκφραση mmp-7 το si RNA που περιείχε ο νανομεταφορέας προκαλούσε σίγαση της γονιδιακής έκφρασης .[74]

High density lipoprotein nanodiscs (HDL νανοδίσκοι)

Αποτελούνται απο τις απολιποπρωτεϊνες Apo- a-1 ή/και Apo-a -2 σ συνδυασμό με φωσφολιπίδια και χοληστερόλη. Έχουν διάμετρο 10 νανομέτρων.

Χρησιμοποιούνται για στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων αλλά και για διαγνωστικές εφαρμογές, κυρίως στη μαγνητική τομογραφία.

Εικόνα 25- hdl nanodiscs
http://www.ks.uiuc.edu/Research/Lipoproteins/cg-db.jpg



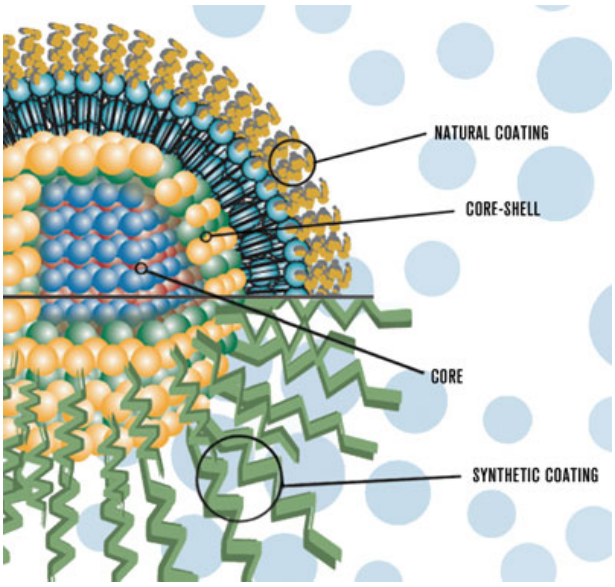
Quantum dots (Qds)

Η δομή του πυρήνα του είναι διαμέτρου 2-8 νανομέτρων.
Χαρακτηρίζονται από ευρύ φάσμα απορρόφησης αλλά από περιορισμένο φάσμα εκπομπής.

Χρησιμοποιούνται κυρίως ως απεικονιστικά μόρια στις διάφορες απεικονιστικές μεθόδους

Μερικές φορές ενεργοποιούνται από υψηλές συγκεντρώσεις MMP.
QDs κεκαλυμμένα με στραπταβιδίνη και συζευγμένα με πεπτιδικά μόρια , έχουν χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή μεταλλοπρωτεινασών σε κατεστραμμένο χόνδρο αλλά και σε καρκινικούς ιστούς.[75]

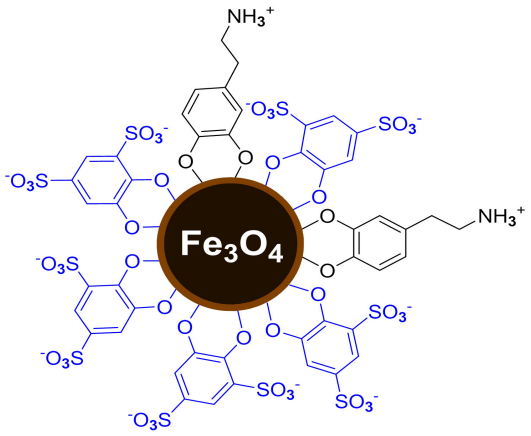
Εικόνα 26-quantum dot
http://images.the-scientist.com/content/figures/0890-3670-050509-35-1-1.jpg

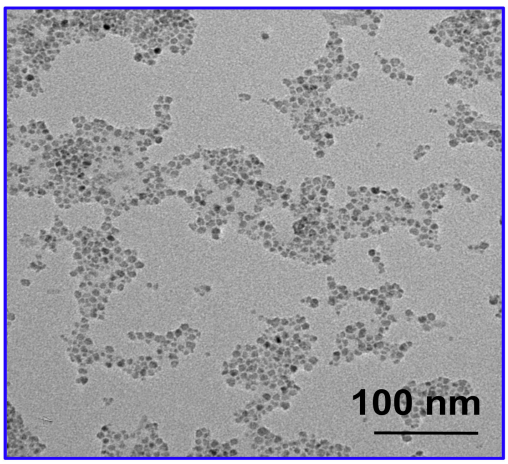


SPIOs (supermagnetic iron oxides)- μαγνητικά νανοσωματίδια

Έχουν κατασκευαστεί για καθοδηγούμενη μεταφορά στα σημεία της φλεγμονής κάτω από την επήρεια μαγνητικού πεδίου που εφαρμόζεται τοπικά.
Χρησιμοποιούνται θεραπευτικά την ανίχνευση κυττάρων και στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση αλλά και ως διαγνωστικά μόρια στη μαγνητική τομογραφία.
Το πλεονέκτημά τους έγκειται στην τοπική εφαρμογή θεραπευτικής ουσίας διασφαλίζοντας ικανοποιητικά επίπεδα φαρμάκου αλλά και μειώνοντας την τοξικότητα του στον υπόλοιπο οργανισμό.

<u>Εικόνα 27-SPIOs</u>
http://www.mcgill.ca/blum-group/files/blum-group/toc.jpg





Αν λάβουμε υπόψη τα προαναφερόμενα, υπάρχει αρκετός διαθέσιμος χώρος για έρευνα σχετικά με τη χρησιμοποίηση των παραπάνω νανοκατασκευών στον άνθρωπο για να πετύχουμε τη διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας πριν από το στάδιο των μη αναστρέψιμων βλαβών.
Σε περιπτώσεις ασθενών με αρχόμενες χόνδρινες αλλοιώσεις σκοπός μας θα είναι η στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων για πρόληψη της διάβρωσης του υγιούς χόνδρου. Σε άτομα που εμφανίζουν οστεοαρθριτικές αλλοιώσεις προχωρημένου σταδίου , τα μαγνητικά νανοσωματίδια φαίνεται ότι θα κερδίσουν το ενδιαφέρον προσφέροντας τη δυνατότητα της κυτταρικής θεραπείας.

3.5 Ολική αρθροπλαστική των χόνδρινων αρθρώσεων

Η άσηπτη χαλάρωση των υλικών της αρθροπλαστικής αποτελεί τη συχνότερη αιτία αποτυχίας της επέμβασης αυτής. Μπορεί να είναι το αποτέλεσμα

χαλάρωσης του υλικού από τη στιγμή της εισαγωγής του ή μπορεί να συμβεί μεταγενέστερα λόγω μη καλής ενσωμάτωσης με τον ιστό δέκτη.[76-77]

Το ώριμο οστούν διαθέτει ανόργανη ουσίας με διαστάσεις 50*25*4 νανόμετρα, που νανομετρικά θεωρείται ''τραχεία'' επιφάνεια. Αντιθέτως τα μοντέρνα ορθοπεδικά εμφυτεύματα νανομετρικά παρουσιάζουν ''λείες'' επιφάνειες οι οποίες επάγουν περισσότερο το σχηματισμό ινώδους ιστού παρά οστού.

Μία τραχεία επιφάνεια σε νανομετρικό επίπεδο είναι αυτή που ενισχύει τη λειτουργία των οστεοβλαστών και όχι των ινοβλαστών κι έτσι αποτελεί ιδανικότερο υλικό για χρήση στην ορθοπεδική. Τροποποιώντας την επικάλυψη του μοσχεύματος αλλάζουμε την συμπεριφορά του κατά την επαφή με το οστό.

Η ιδιότητα αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στο μικρότερο μέγεθος των κόκκων των νανοϋλικών σε σχέση με τα συμβατικά (78-80).
Χρησιμοποιώντας αυτά τα νανοπροϊόντα πετυχαίνουμε μεγαλύτερη επιβίωση της ολικής αρθροπλαστικής που θα ξεπεράσει τη δεκαπενταετία που εγγυώνται τα συμβατικά υλικά.
Από το τελευταίο ιδιαίτερα επωφελούνται νεότεροι ασθενείς που οδηγούνται σε τέτοιου είδους θεραπευτικές λύσεις.

3.6 Αποκατάσταση (όστεο) χόνδρινων ελλειμάτων

Εικόνα 27- χόνδρινο έλλειμμα (μαγνητική τομογραφία)
http://radsource.us/wp-content/uploads/2003/12/5a.jpg

Παραμένει ένα από τα πιο φλέγοντα θέματα στην ορθοπεδική και ιδιαίτερα στη χειρουργική του γόνατος.
Τα χόνδρινα ελλείμματα δημιουργούν έντονη δυσφορία στον ασθενή ακόμα και όταν είναι μικρής έκτασης .

Τα τελευταία χρόνια έχουν χρησιμοποιηθεί τεχνικές πλήρωσης των ελλειμμάτων αυτών με τη χρήση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων , χωρίς όμως ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα αφού καταλήγουν στη δημιουργία ινοχόνδρου κατώτερης ποιότητας από το φυσιολογικό.

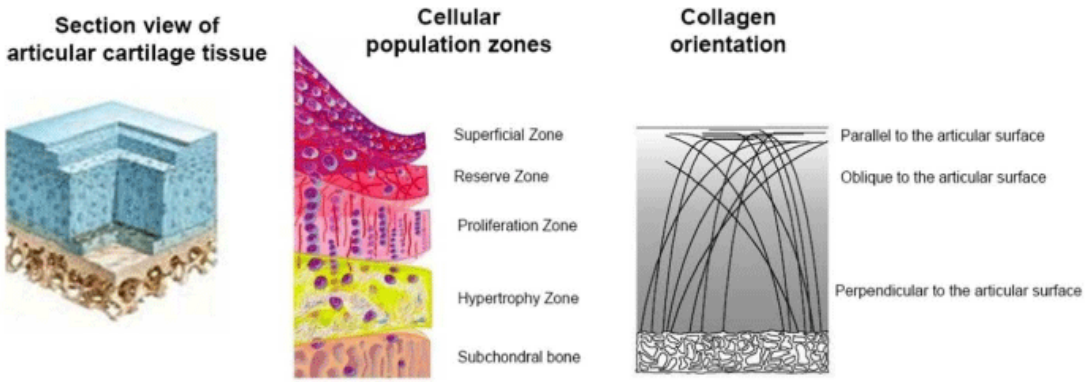
Η νανοτεχνολογία δίνει τη δυνατότητα κατασκευής ‘’ικριωμάτων’’ που θα ικανοποιούν βιοχημικά τις ανάγκες τόσο του οστού όσο και του χόνδρου και θα οδηγούν στη σωστότερη πόρωση του ελλείμματος.

Νανοσύνθετα ‘’καλούπια’’ που αποτελούνται από κολλαγόνο τύπου 1 και νανοτεχνολογικά επεξεργασμένο υδροξυαπατίτη είναι η θεραπεία που πλέον χρησιμοποιείται για τα οστεοχόνδρινα ελλείματα στο γόνατο.[81]

Οι Kon et al. (82) χρησιμοποίησαν ικρίωμα τριών στρωμάτων για τοπική κάλυψη οστεοχόνδρινων ελλειμμάτων με καλά , τουλάχιστον για την ώρα, κλινικά και ακτινολογικά αποτελέσματα.
Δομή ικριώματος :
Στρώμα 1 –χόνδρινη ζώνη (100% κολλαγόνο τύπου 1)
Στρώμα 2- μεταβατική ζώνη
Στρώμα 3- οστική ζώνη (70% νανο-υδροξυαπατίτης,30 %κολλαγόνο τύπου1).

Η τελευταία τεχνική ίσως να υπέχει τελικά από την αυτόλογη μεταμόσχευση χονδροκυττάρων σε 2 στάδια ή την μωσαϊκοπλαστική (82-83]

<u>Εικόνα 28 – ιστολογία του χόνδρου</u>
http://austinpublishinggroup.org/nanomedicine-nanotechnology/fulltext/images/ajnn-v2-id1025-g001.gif



3.7 Επούλωση τραύματος

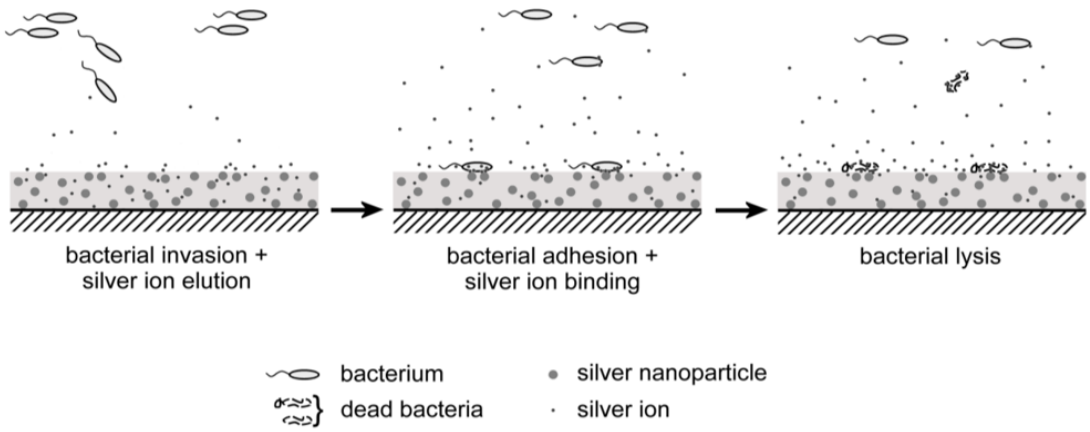
Πέρα από την επικάλυψη του τραύματος , τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την επούλωση τραυμάτων θα πρέπει [84]:

- **Να ενισχύουν τους βιολογικούς μηχανισμούς της ανάκαμψης του τραύματος**
- **Να προστατεύουν από τη διείσδυση βακτηριών**
- **Να απορροφούν απεκκρινόμενα υγρά από τον τραυματισμένο ιστό**
- **Να διατηρούν κατάλληλες συνθήκες υγρασίας**
- **Να επιτρέπουν την ανταλλαγή αερίων στην περιοχή**
- **Να αφαιρούνται εύκολα μετά το πέρας της επουλωτικής διεργασίας**

Με τη χρήση της νανοτεχνολογίας νανοϊνες μπορούν να κατασκευαστούν τηρώντας τις παραπάνω ιδιότητες αλλά επιπλέον να έχουν τη δυνατότητα μεταφοράς και αποδέσμευσης φαρμάκων στο τραύμα.
Μ τον τρόπο αυτό θα έχουμε ενισχυμένη επουλωτική διεργασία , ενώ αν επιφορτίσουμε τις νανοϊνες με αντιβιοτικά προλαμβάνουμε την επιμόλυνση ή και τη θεραπεύουμε.

Για την ορθοπεδική τραυματιολογία ο νάνοπεξεργασμένος άργυρος φαίνεται να κερδίζει το ενδιαφέρον. Υλικά επικάλυψης τραυμάτων με επιφανειακό στρώμα αργύρου προσφέρουν καλύτερη προστασία από μικρόβια και ενισχύουν την επουλωτική διεργασία σε μεγαλύτερο βαθμο από ότι τα συμβατικά.[85]

Εικόνα 28- trauma silver nanocoating
http://www.mdpi.com/polymers/polymers-03-00340/article_deploy/html/images/polymers-03-00340f4-1024.png



3.8 Αντικαρκινική θεραπεία

Το οστό είναι ο πιο συχνός τόπος μετάστασης των κακοήθων όγκων , ειδικά στις περίπτωσης καρκίνου του προστάτη ή του μαστού.

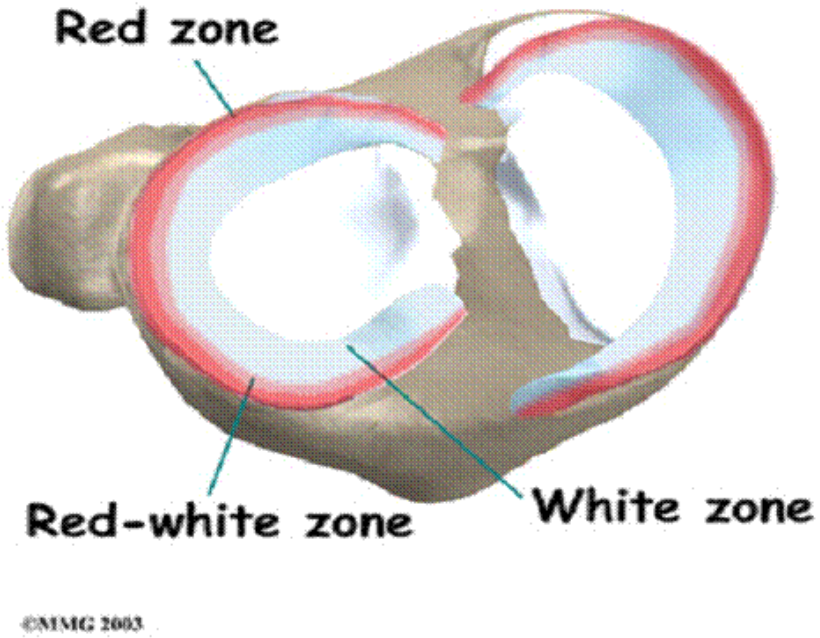
Η θεραπεία τους επιτελείται με χειρουργική εξαίρεση, ακτινοθεραπεία, συστηματική χημειοθεραπεία ή διφωσφονικά ραδιοϊσότοπα.
Η υπερθερμία είναι επίσης μια τεχνική καταστροφής του όγκου τοπικά. [86-87]

Η ναοτεχνολογία μπορεί να δημιουργήσει πιο αποτελεσματικές θεραπείες στέλνοντας στοχευμένα στον όγκο φάρμακα με πολλαπλές ιδιότητες που θα συντελέσουν στην υποστροφή του ή ακόμα και γονίδια.[86-87]

3.9 Άλλες εφαρμογές στην ορθοπεδική

Μηνίσκος

Εικόνα 29- αιμάτωση των μηνίσκων
http://www.arabbones.com/educations/Meniscal-Surgery_files/image008.gif



Οι μηνισκικές βλάβες είναι πολύ συχνές στην ορθοπεδική.
Η εικόνα 29 είναι είναι χαρακτηριστική και εξηγεί εν μέρει την περιορισμένη δυνατότητα επούλωσης των μηνισκικών ρήξεων.

Η νανοτεχνολογία προσπαθεί να κατασκευάσει ικριώματα που θα φιλοξενούν μεσεγχυματτικά βλαστοκύτταρα και θα έχουν τη δυνατότητα να ενεργοποιούν διαδικασίες φυσιολογικής επούλωσης του μηνίσκου.

Οι Baker et al. [88]δοκίμασαν νανοινώδη ικριώματα όπως τα παραπάνω με την τεχνική του electrospinning χωρίς όμως καλά αποτελέσματα.
Παρόμοια ικριώματα μεσεγχυματικών κυττάρων βασισμένα σε poly-s – caprolactone συνδυάστηκαν με κυκλική φυσιολογική φόρτιση φάνηκε ότι παρουσίασαν αυξημένη γονιδιακή έκφραση στο χόνδρο και εναπόθεση κολλαγόνου .[89].

Η νανοτεχνολογία στο θέμα των μηνίσκων βλαβών αναμένεται να εξελιχθεί στο επόμενο διάστημα.

Μεσοσπονδύλιος δίσκος

Η νανοτεχνολογία εδώ ασχολείται με τη κατασκευή ινώδους δακτυλίου που να μπορεί να υποστεί μηχανικό στρες ανάλογο του φυσιολογικού.

Οι Nerukar και συνεργάτες και πάλι με την τεχνική του electrospining προσπάθησαν να δημιουργήσουν ‘’καλούπι’’ για την ανάπτυξη ινώδους δακτυλίου, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα στην ανοχή του στρες.

Αμέσως μετά κατασκευάστηκε δι-πεταλοειδής ινώδης δακτύλιος που αποτελούνταν από ίνες κολλαγόνου με αντίθετες κατευθύνσεις που παρουσίαζε βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες πλησιάζοντας εκείνες του φυσικού. [90-92]

Βλάβες περιφερικών νεύρων

Οι Ding et al. έχουν αναδείξει ότι ικριώματα κολλαγόνου τύπου 1 νανοεπεξεργασμένα με άργυρο αυξάνουν σημαντικά την προσρόφηση πρωτεϊνών κριτικής σημασίας για την επούλωση του νεύρου και επίσης μειώθηκε σημαντικά ο χρόνος αναγέννησης του νευρικού ιστού.[93]

Σε μία μελέτη τεχνητού ελλείμματος ισχιακού νεύρου της τάξης των 10 νανομέτρων , ικριώματα κολλαγόνου τύπου 1 με άργυρο έδειξαν αυξημένου πάχους στρώμα μυελίνης, βελτιώμενη αγωγιμότητα του νεύρου και υψηλότερο ρυθμό προσρόφησης λαμινίνης [93]

Κεφάλαιο 4- Ασφάλεια νανοτεχνολογικών εφαρμογών και το μέλλον της νανοτεχνολογίας

Βρισκόμαστε στο σημείο που η ασφάλεια της χρήσης των νανοϋλικών στον άνθρωπο είναι υπό διερεύνηση.

Παρόλο που η νανοτεχνολογία θεωρείται μια επαναστατική επιστήμη για τις ιατρικές εφαρμογές πολλά ερωτήματα είναι ακόμα αναπάντητα σχετικά με τις παρενέργειες των εφαρμογών που αναφέρθηκαν.

Σε βάθος χρόνου νανοσώματίδια μπορούν να απελευθερώνονται στο σώμα από την αποδόμηση των νανούλικών με άγνωστες συνέπειες , ενώ ένας άλλος τρόπος ‘’επιμόλυνσης είναι η διείσδυση κόκκων από το τους πόρους της επιδερμίδας στους εργαζόμενους που κατασκευάζουν νανοδομές.Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη φλεγμονή, την έξαρση βρογχικού άσθματος, την ίνωση , χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις αλλά και την καρκινογένεση

Άγνωστα παραμένουν επίσης τα αποτελέσματα της τοπικής απελευθέρωσης νανομορίων σε έναν ιστό.

Μία άλλη παράμετρος που πρέπει να μας απασχολήσει είναι τα μονοπάτια μεταβολισμού και απέκκρισης των νανοϋλικών από το σώμα και πώς επηρεάζει αυτό τη λειτουργία των οργάνων. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές που ακόμα δεν έχουμε διαπιστώσει.
Πιστεύεται ότι τα κύρια μέρη μεταβολισμού είναι το ήπαρ, ο νεφρός και το αίμα .

Για τους παραπάνω λόγους κάθε μία εφαρμογή νανοτεχνολογίας , και ειδικά αν προορίζεται για τον άνθρωπο, μελετάται πολύ προσεκτικά ως προς την ασφάλειά της.

Μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών βρίσκεται σε εφαρμογή ενώ τεράστιοι χρηματικοί πόροι δαπανώνται κατά τη διάρκειά τους.

Η ορθοπεδική είναι η ιατρική ειδικότητα που θα εξελιχθεί ραγδαία αν παγιωθούν οι εν δυνάμει νανοτεχνολογικές τεχνικές. Θα περάσει σε μία νέα εποχή όπου ο χειρουργός θα έχει ένα πολυδύναμο όπλο που αν το εκμεταλλευτεί σωστά μόνο να κερδίσει έχει. Η επίλυση των προβλημάτων των οστικών εμφυτευμάτων, των λοιμώξεων, της πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας της οστεοαρθρίτιδας είναι μερικά πεδία που επωφελούνται ήδη από τη νανοτεχνολογία.

Τέλος, κατά τη δική μου κρίση για εμάς τους γιατρούς η νανοτεχνολογία αποτελεί μια καινούρια γλώσσα. Πρέπει να έρθουμε και πάλι πιο κοντά σε έννοιες φυσικοχημείας που ίσως είχαμε υποτιμήσει τα προηγούμενα χρόνια για να μπορέσουμε να ακολουθήσουμε αξιοπρεπώς τις νέες εξελίξεις στον κλάδο μας. Από την άλλη, είναι και το καθήκον μας απέναντι σε κάθε έναν ασθενή που θα μας συμβουλευτεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1 Whitesides GM. The drightT size in nanobiotechnology. Nat Biotechnol. 2003;21:116 1–5.
[PubMed: 14520400]

2 http://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition

3.https://el.wikipedia.org/wiki/Κβαντική_μηχανική

4. Kaplan FS, Hayes WC, Keaveny TM, et al. 1994. Bonebiology. In: Simon SR, editor. Ortho pedic basic science.

Columbus, OH: American Academy of Orthopedic Surgeons,p 127–185.

5 Christenson, E. M., et al. (2007). "Nanobiomaterial applications in orthopedics." J Orthop Res **25**(1): 11-22

6 https://el.wikipedia.org/wiki/Κβαντική_μηχανική#.CE.99.CF.83.CF.84.CE.BF.CF.81.CE.AF.CE.B1

7 **Paull J, Lyons K.** Nanotechnology: the next challenge for organics. *J Org Syst*

8 **. Balasundaram G, Webster TJ.** An overview of nanopolymers for orthopedic applications . *Macromol Biosci* 2007;7:635–642.

9. Streicher RM, Schmidt M, Fiorito S. Nanosurfaces and nanostructures for artificial ortho pedic implants. *Nanomedicine (Lond)* 2007;2:861–874.

10 Mazaheri, M., et al., Nanomedicine applications in orthopedic medicine: state of the art. Int J Nanomedicine, 2015. 10: p. 6039-54.

11 **Tasker LH, SpareYTaylor GJ, Nokes LD.** Applications of nanotechnology in orthopaedic s. *Clin Orthop Relat Res* 2007;456:243–249.

12. Mehta S, Parvizi J. Nanotechnology in Orthopaedic Surgery. *US Musculoskelet Rev*2009 ;4:8–10.

13.Nodzo, S. R., et al. (2015). "Nanotechnology: why should we care?" Am J Orthop (Belle Mead NJ) **44**(3): E87-88.

14. Mochalin VN, Shenderova O, Ho D, Gogotsi Y. The properties and applications of nanodi amonds. Nat Nanotechnol. 2012;7(1):11-23
15 . Zhu Y, Li J, Li W, et al. The biocompatibility of nanodiamonds and theirto their drug de livery component and would likely require application in drug delivery syste ms. Theranostics. 2012;2(3):302-312.

16. Wu L, Ding J. In vitro degradation of three-dimensional porous poly(D,L-lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering. Biomaterials.2004;25(2):5821-5830.have lucrative implants on the market.

17 Wu X, Rabkin-Aikawa E, Guleserian KJ, et al. Tissue-engineered microvessels on three-

dimensional biodegradable scaffolds using human endothelialprogenitor cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(2):H480-H487.

18 https://en.wikipedia.org/wiki/Nanoparticle

19 Christenson, E. M., et al. (2007). "Nanobiomaterial applications in orthopedics." J Orthop Res **25**(1): 11-22.

20 Makhdom, A. M., et al. (2015). "The potential roles of nanobiomaterials in distraction osteogenesis." Nanomedicine **11**(1): 1-18.

21 Singh, S. and A. Singh (2013). "Current status of nanomedicine and nanosurgery." Anesth Essays Res **7**(2): 237-242.

22 Wang, G., et al. (2015). "Enhancing orthopedic implant bioactivity: refining the nanotopography." Nanomedicine (Lond)**10**(8): 1327-1341.

23 Wang, G., et al. (2015). "Enhancing orthopedic implant bioactivity: refining the nanotopography." Nanomedicine (Lond)**10**(8): 1327-1341.

24 Richert L, Vetrone F, Yi J-H *et al.* Surface nanopatterning tocontrol cell growth. *Adv. Mater.* 20, 1488–1492 (2008).

25 Mendonça G, Mendonça DBS, Aragão FJL, Cooper LF.The combination of micron and nanotopography byH2SO4/H2O2 treatment and its effects on osteoblast specificgene expression of hMSCs. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 94,169–179 (2010).

26 Dumas V, Rattner A, Vico L *et al.* Multiscale groovedtitanium processed with femtosecond laser influencesmesenchymal stem cell morphology, adhesion, and matrixorganization. *J. Biomed. Mater. Res. A* 100, 3108–3116 (2012).

27 Wu S, Liu X, Yeung KWK, Liu C, Yang X. Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng R Rep*. 2014;80(0):1–36.

28Seth Greenwald et al: Bone graft substitutes: facts, fictions & applications. AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS, 68th Annual Meeting, February 28 – March 4, 2001 San Francisco, California

29 Hing KA: Bone repair in the twentyfirst century: biology, chemistry or engineering? *Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.* 362, 2821–2850 (2004).

30 Balasundaram, G. and T. J. Webster (2006)."Nanotechnologyand biomaterials for orthopedic medical applications." Nanomedicine (Lond) **1**(2): 169-176.

31 http://www.slideshare.net/abhishekgakhar11/seminar2-35775836

32 Wang, G., et al. (2015). "Enhancing orthopedic implant bioactivity: refining the nanotopography." Nanomedicine (Lond)**10**(8): 1327-1341.

33 Wei J, Igarashi T, Okumori N *et al.* Influence of surfacewettability on competitive protein a dsorption and initialattachment of osteoblasts. *Biomed. Mater.* 4, 045002(2009).

34 Fabrizius-
Homan DJ, Cooper SL. Competitive adsorptionof vitronectin with albumin, fibrinogen, and fi bronectin onpolymeric biomaterials. *J. Biomed. Mater. Res.* 25, 953–9711991).

35 Müller B, Riedel M, Michel R *et al.* Impact of nanometerscale roughness on contactangle hysteresis and globulinadsorption. *J. Vac. Sci. Technol. B Microelectron. Nanometer.Struct. Process Meas. Phenom.* 19, 1715 (2001).

36 Wang N, Li H, Lü W *et al.* Effects of TiO2 nanotubes withdifferent diameters on gene expr ession and osseointegrationof implants in minipigs. *Biomaterials* 32, 6900–6911 (2011).

37 McNamara LE, Sjöström T, Burgess KEV *et al.* Skeletalstem cell physiology on functionall y distinct titaniananotopographies. *Biomaterials* 32, 7403–7410 (2011).

38 Mendonça G, Mendonça DBS, Aragão FJL, Cooper LF.The combination of micron and na notopography by H2SO4/H2O2 treatment and its effects on osteoblast-
specificgene expression of hMSCs. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 94,169–179 (2010).

39 Wang J, Shaw LL. Morphology-enhanced low-
temperaturesintering of nanocrystalline hydroxyapatite. *Adv. Mater.* 19,2364–
2369 (2007).Wang J, Shaw LL. Nanocrystalline hydroxyapatite withsimultaneous enhanceme nts in hardness and toughness.*Biomaterials* 30, 6565–6572 (2009).

40 **Webster TJ, Ejiofor JU.** Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti,

Ti6Al4V, and CoCrMo. *Biomaterials* 2004;25:4731–4739.

41Appleford MR, Oh S, Oh N, Ong JL. In vivo study on hydroxyapatite hydroxyapatite scaffol ds withtrabecular architecture for bone repair. *J Biomed Mater Res A* 2009;89:1019–1027.

42. Price RL, Waid MC, Haberstroh KM, Webster TJ. Selective bone cell adhesion on formulations containing carbon nanofibers. *Biomaterials* 2003;24:1877–1887.

43. Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. *Biomaterials* 2000;21:1803–1810.

44. Webster TJ, Siegel RW, Bizios R. Osteoblast adhesion on nanophase ceramics.

45. Perla V, Webster TJ. Better osteoblast adhesion on nanoparticulate selenium: A promising orthopedic implant material. *J Biomed Mater Res A* 2005;75:356–364.

46. Yang L, Sheldon BW, Webster TJ. Orthopedic nano diamond coatings: control of surface properties and their impact on osteoblast adhesion and proliferation.

47 *JBiomed Mater Res A* 2009;91:548–556.

48 Chen, D. W. and S. J. Liu (2015). "Nanofibers used for delivery of antimicrobial agents." Nanomedicine (Lond) **10**(12): 1959-1971.

49 Li C, Vepari C, Jin HJ, Kim HJ, Kaplan DL. Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 27,3115–3124 (2006).

5 1 Kenawy ER, Bowlin GL, Mansfield K *et al.* Release of

tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylenecovinylacetate), poly(lactic acid), an d a blend. *J. Control. Release*81, 5764 (2002) Luu YK, Kim K, Hsiao BS, Chu B, Hadjiargyrou M.Development of a nanostructured DNA delivery scaffold viaelectrospinning of PLGA and PLA-PEG block copolymers.*J. Control. Release* 89, 341–353 (2003).

52 Barnes CP, Sell SA, Boland ED, Simpson DG, Bowlin GL.Nanofiber technology: designing the next generation of tissueengineering scaffolds. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59(14), 1413–1433

53 **Dohnert MB, Venâncio M, Possato JC, et al.** Gold nanoparticles and diclofenacdiethyla mmonium administered by iontophoresis reduce inflammatory cytokinesexpression in Achille s tendinitis. *Int J Nanomedicine* 2012;7:1651–1657

54 **Schofer MD, Roessler PP, Schaefer J, et al.** Electrospun PLLA nanofiber scaffolds and their use in combination with BMP-2 for reconstruction of bone defects. *PLoS One* 2011;6:25462.

55 **Li H, Ogle H, Jiang B, Hagar M, Li B.** Cefazolin embedded biodegradable popolypeptide nanofilms promising for infection prevention: a preliminary study on cellresponses. *J Orthop Res* 2010;28:992–999.

56 Li B, Jiang B, Dietz MJ, Smith ES, ClovisNB, Rao KM: Evaluation of localMCP1 and IL12 nanocoatings forinfection prevention in open fractures.*J Orthop Res* 2010;28(1):48-54

57 Mazaheri, M., et al. (2015). "Nanomedicine applications in orthopedic medicine: state of the art." Int J Nanomedicine **10**: 6039-6054.

58 Teupe C, Meffert R, Winckler S. Ciprofloxacin-impregnated poly-L-lactic acid drug carrier. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 112,33–35 (1992).

59 Patel KD, El-Fiqi A, Lee H-HH-Y, et al. Chitosan–nanobioactive glass electrophoretic coatings with bone regenerative and drug delivering potential. *J Mater Chem*. 2012;22(47):24945–24956

60 Radin S, Ducheyne P. Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on titanium alloy fracture plate material. *Biomaterials*. 2007;28(9):1721–1729.

61 Chennell P, Feschet-Chassot E, Devers T, Awitor KO, Descamps S, Sautou V. In vitro evaluation of TiO nanotubes as cefuroxime carri- ers on orthopaedic implants for the prevention of periprosthetic joint infections. *Int J Pharm*. 2013;455(1–2):298–305.

62 Murphy WL, McDevitt TC, Engler AJ. Materials as stem cell regulators. NatMater. 2014;13 (6):547-57.

63 Janson IA, Kong YP, Putnam AJ. Nanotopographic substrates of poly (methylmethacrylat e) do not strongly influence the osteogenic phenotype of mesenchymal stem cells in vitro. PL oS ONE. 2014; 9(3): e90719.

64 Eichaker, L. R., et al. (2014). "Future nanomedicine for the diagnosis and treatment of osteoarthritis." Nanomedicine (Lond) **9**(14): 2203-2215

65 Saito T, Fukai A, Mabuchi A *et al.* Transcriptional regulation ofendochondral ossification by HIF2a during skeletal growth anosteoarthritis development. *Nat. Med.* 16, 678–686 (2010).

66 Yang S, Kim J, Ryu JH *et al.* Hypoxia-inducible factor2alphais a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction.

67Nat Med. 16(6), 687693 (2010)Mitchell P, Magna H, Reeves L *et al.* Cloning,expression, an d type II collagenolytic activity of matrixmetalloproteinase13 fom human osteoarthritic cartila ge.*J. Clin. Invest.* 97(3), 761–768 (1996).

68 Tortorella MD, Malfait AM, Deccico C, Arner E. Therole of ADAM-TS4 (aggrecanase-1) and ADAM-TS5(aggrecanase-2) in a model of cartilage degradation.*Osteoarthritis Cartilage* 9(6), 539–552 (2001).

69 Ghanarzadeh S, Khorramib A, Arami S. Preparation ofoptimized Naproxen nano liposome s using response surfacemethodology. *J. Pharmaceut Invest.* 44, 33–39 (2014).

70 33 Edwards SH, Cake MA, Spoelstra G, Read RA.Biodistribution and clearance of intraar ticular liposomes in a large animal model using a radiographic marker.*J. Liposome Res.* 17(3 –4), 249–261 (2007).

71 Treede I, Braun A, Sparla R *et al.* Antiinflammatoryeffects of phosphatidylcholine. *J. Biol. Chem.* 282(37),27155–27164 (2007).

72 Cho H, Stuart JM, Magid R *et al.* Theranosticimmunoliposomes for osteoarthrits. *Nanome dicine* 10(3),619–627 (2013).

73 Li H, Yu SS, Miteva M *et al.* Matrix metalloproteinase responsive, proximitactivated polymeric nanoparticles for siRNA delivery. *Adv. Funct. Mater.* 23(24), 3040–3052

(2013).74 Li LY, Quarles LD, Hong HZ, Xiao SZ. RNA interference and its application in bone-related diseases. *Biochem. Biophys.Res. Commun.* 361, 817–821 (2007)

75
.Knapinska A, Fields GB. Chemical biology forunderstanding matrix metalloproteinase functi on.*Chembiochem* 13, 2002–2020 (2012).

76**AbuAmer Y, Darwech I, Clohisy JC.** Aseptic loosening of total joint replacements: mecha nisms underlying osteolysis and potential therapies. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl1:S6.

77 **Jacobs JJ, Campbell PA, T Konttinen Y; Implant Wear Symposium 2007 Biologic Wor k Group.** How has the biologic reaction to wear particles changed with

78 **Balasundaram G, Webster TJ.** An overview of nanopolymers for orthopedic applications . *Macromol Biosci* 2007;7:635–642.

79 **Webster TJ, Ejiofor JU.** Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti,Ti6Al4V, and CoCrMo. *Biomaterials* 2004;25:4731–4739.

80 **Price RL, Waid MC, Haberstroh KM, Webster TJ.** Selective bone cell adesionon formul ations containing carbon nanofibers. *Biomaterials* 2003;24:1877–1887.

81 Sullivan, M. P., et al. (2014). "Nanotechnology: current concepts in orthopaedic surgery and future directions." Bone Joint J **96-b**(5): 569-573.

82 **Kon E, Delcogliano M, Filardo G, et al.** A novel nano-composite multi-layered biomaterial for treatment of osteochondral lesions: technique note and an earltability pilot clinical trial. *Injury* 2010;41:693–701.

83 **Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Altadonna G, Marcacci M.** Novel nanocomposite mu ltilayered biomaterial for the treatment of multifocal degenerative cartilage lesions. *Knee Sur g Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:1312–1315

84 Zhang Y, Lim CT, Ramakrishna S, Huang ZM. Recentdevelopment of polymer nanofiber s for biomedical andbiotechnological applications, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 16,933–946 (2005).

85 Sullivan, M. P., et al. (2014). "Nanotechnology: current concepts in orthopaedic surgery and future directions." Bone Joint J **96-b**(5): 569-573.

86 Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(4):208–218.

87 Mohamed M, Borchard G, Jordan O. In situ forming implants for local chemotherapy and hyperthermia of bone tumors. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2012;22:393–408.

88Baker BM, Nathan AS, Gee AO, MauckRL: The influence of an alignednanofibrous topography o n humanmesenchymal stem cell fibrochondro-genesis. *Biomaterials* 2010;31(24):6190-6200.

89. Baker BM, Shah RP, Huang AH, MauckRL: Dynamic tensile loading improvesthe functional prtie

s of mesenchymaltem cell-laden nanofiber-basedfibrocartilage. *Tissue Eng Part A* 2011; 17(9-10):1445-1455

90. Nerurkar NL, Elliott DM, Mauck RL:Mechanics of oriented electrospunnanofibrous scaffolds for annulusfibro sus tissue engineering. *J Orthop Res*2007;25(8):1018-1028.

91. Nerurkar NL, Mauck RL, Elliott DM ISSLS prize winner: Integratingtheoretical and experimental method s forfunctional tissue engineering of theannulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976)*2008;33(25):2691-2701.

92. Nerurkar NL, Baker BM, Sen S, WibleEE, Elliott DM, Mauck RL: Nanofibrousbiologic laminates repli cate the form andfunction of the annulus fibrosus. *NatMater* 2009;8(12):986-992.

93 . Nerurkar NL, Elliott DM, Mauck RL:Mechanics of oriented electrospunfibrosus tissue engineering. J Orthop Res2007;25(8):1018-

1028.16. Nerurkar NL, Mauck RL, Elliott DM ISSLS prize winnor17. Nerurkar NL, Baker BM, Sen S, WibleEE, Elliott DM, Mauck RL: Nanofibrousbiologic laminates replicate the form andfunction of the annulus fibrosus. Nat Mater 2009;8(12):986-992.