

## 8 ΜΕΛΕΤΗ ΑΙΜΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕΣΟΠΟΡΩΔΩΝ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΩΣ ΦΟΡΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ

Ι. Τσαμεισίδης<sup>1</sup>, Χ. Γεωργατζάκου<sup>2</sup>, Σ. Φόρτης<sup>2</sup>, Γ. Αλβανίδης<sup>2</sup>, Ε. Παπαγεωργίου<sup>2</sup>, Κ. Σταμούλης<sup>3</sup>, Δ. Γκιλιόπουλος<sup>4</sup>, Γ. Πουρουτζίδου<sup>5</sup>, Ά. Θεοχαρίδου<sup>1</sup>, Ε. Κοντονασάκη<sup>1</sup>, Α. Κριεμπάρδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, <sup>2</sup>Ερευνητικό Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία-HemQcR, Τμήμα Βιοιατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, <sup>3</sup>Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας – ΕΚΕΑ, Αθήνα, <sup>4</sup>Τμήμα Χημείας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, <sup>5</sup>Τμήμα Φυσικής, Σχολή Θετικών Επιστημών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

**ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** Τα μεσοπορώδη νανοσωματίδια (MSN) έχουν πολλαπλές εφαρμογές στη βιοϊατρική, μεταξύ των οποίων η ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων, η ενίσχυση βιοαδρανών υλικών για επίτευξη βιοενεργότητας και η χρήση τους ως εμφυτευματικά υλικά σε κοιλότητες των οστών για οστική αναγέννηση. Μια ιδιαίτερα υποσχόμενη εφαρμογή των MSN είναι η χρήση τους ως μεταφορείς αντικαρκινικών φαρμάκων. Για να ξεπεραστεί η χαμηλή αποτελεσματικότητα των MSN λόγω της συσσωμάτωσής τους και του περιορισμένου χρόνου παραμονής τους στην αιματική κυκλοφορία, τα τελευταία χρόνια πραγματοποιείται έρευνα στην κατεύθυνση της ερυθροκυτταρικής επικάλυψης των MSN, με στόχο την αύξηση της ικανότητας φόρτωσης φαρμάκων και την παρατεταμένη παραμονή τους στην κυκλοφορία. Λαμβάνοντας υπόψη τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη διαφόρων μεσοπορώδων νανοσωματιδίων για διαφορετικές θεραπευτικές εφαρμογές, όπου οι αλληλεπιδράσεις τους με τα συστατικά του αίματος είναι αναπόφευκτες αλλά και δυνητικά επικίνδυνες, η αιμοσυμβατότητα θα πρέπει να είναι ένα από τα κύρια πακέτα στο σχεδιασμό και την ανάπτυξή τους για όλες τις ιατρικές εφαρμογές. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο έλεγχος αιμοσυμβατότητας μεσοπορωδών νανοσωματιδίων με σκοπό να διερευνηθεί μελλοντικά η δυνατότητα ερυθροκυτταρικής επικάλυψής τους για εφαρμογές αντικαρκινικών θεραπειών.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Συντέθηκαν μεσοπορώδη νανοσωματίδια πυριτίας (Si-NP), πυριτίας-ασβεστίου (SiCa-NP) και πυριτίας-ασβεστίου-δημητρίου (SiCaCe-NP), με εξαγωνική διάταξη κυλινδρικών πόρων και συγκεντρώσεις δημητρίου (Ce) 1 και 2.5 %. Τα δομικά και πορώδη χαρακτηριστικά των MSNs προσδιορίστηκαν με ανάλυση περίθλασης ακτίνων Χ και Ποροσιμετρία Brunauer- Emmett-Teller (BET), αντίστοιχα. Συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα αποθηκευμένα σε ασκό μετάγγισης σε διαφορετικές χρονικές στιγμές αποθήκευσης (Μέρα 0, 1 και 9) επώαστηκαν με τα νανοϋλικά σε διαφορετικές συγκεντρώσεις (0,010 mg/ml, 0,025mg/ml, 0,050mg/ml, 0,075mg/ml) για 60 λεπτά στους 37°C σε αιματοκρίτη 4%. Μετρήθηκαν τα επίπεδα ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στα 540 nm και το ποσοστό της αιμόλυσης υπολογίστηκε με την εξίσωση Αιμόλυση % = [(απορρόφηση δείγματος -αρνητικός έλεγχος)/(θετικός έλεγχος - αρνητικός έλεγχος)]\* 100 %.) Επίσης υπολογίστηκε η ερυθροκυτταρική ευθραυστότητα (MCF) και οι ενδοκυττάρια δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από 0,025 mg/dL τα νανοϋλικά με απλή πυριτία (Si-NP) και εμπλουτισμένα με ασβέστιο (SiCa-NP) και δημήτριο (SiCaCe1 και 2.5-NP) μπορούν να χαρακτηριστούν ως αιμοσυμβατά. Παρουσία ελεύθερης αιμοσφαιρίνης εμφανίζεται στις υψηλές συγκεντρώσεις και δόσοεξάρτηση μόνο στην περίπτωση των Si-NP, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές όσον αφορά στην ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων μετά την επαφή με τα MSN. Όσον αφορά στα ποσοστά των ROS των ερυθροκυττάρων η μεγαλύτερη αύξηση σε σύγκριση με τον αρνητικό μάρτυρα χωρίς επώαση με τα MSN (100%) παρατηρήθηκε στα ερυθροκύτταρα μετά από συντήρηση μιας ημέρας σε όλα τα υλικά και σε όλες τις συγκεντρώσεις. Μειωμένη συγκέντρωση ROS παρουσιάστηκε στα πιο φρέσκα ερυθροκύτταρα και κυρίως στις χαμηλές συγκεντρώσεις (<0,025 mg/mL).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Σε χαμηλές συγκεντρώσεις, η παρουσία των MSN δεν προκαλεί ερυθροκυτταρική λύση, δεν επηρεάζει την ευθραυστότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και οδηγεί σε χαμηλή παραγωγή ενδοκυττάρια δραστικών ριζών οξυγόνου, καθιστώντας τα υλικά υποσχόμενα για εφαρμογές ερυθροκυτταρικής επικάλυψης.