

Ανάπτυξη & Χαρακτηρισμός Νανοδομημένου Συστήματος Μεταφοράς της Κερσετίνης για Καρδιαγγειακές Εφαρμογές

Περίληψη

Η στεφανιαία νόσος αποτελείται από μια ετερόκλητη ομάδα διαταραχών και συνεχίζει να είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στον κόσμο, σύμφωνα με την τελευταία πληροφοριακή έκδοση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2016). Η αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων με κυρίαρχη την αθηροσκλήρωση, επιτυγχάνεται μέσω φαρμακολογικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της εξέλιξης και των συμπτωμάτων της νόσου ή/και με χρήση επεμβατικών προσεγγίσεων. Η διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI) με χρήση μπαλονιού και παράλληλη εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent) είναι σήμερα η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της αρτηριακής στένωσης. Ωστόσο, οι μετέπειτα επιπλοκές της PCI με βασικές την επαναστένωση και την εκ νέου αθηροσκλήρωση και θρόμβωση των αγγείων, αποτελούν τις κύριες προκλήσεις που καλείται να αντιμετωπίσει σήμερα η επεμβατική καρδιολογία. Τελευταία είναι ευρέως αποδεκτό ότι υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες αφορούν όλες τις περιπτώσεις της διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής με χρήση stent ενώ παράλληλα τα υψηλά επίπεδα ελευθέρων ριζών σχετίζονται άμεσα με τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που συντελούν στην παθοφυσιολογία και κλινική έκφραση της καρδιαγγειακής νόσου. Μεταξύ των διάφορων προσεγγίσεων για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των επιπλοκών της αγγειοπλαστικής, οι εφαρμογές της Νανοτεχνολογίας και της Νανοϊατρικής μέσω των καινοτόμων 3^{ης} γενιάς επικαλυμμένων ενδοπροθέσεων με πολυμερικά νανοδομημένα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, αποτελούν πολλά υποσχόμενα συστήματα που αντιμετωπίζουν τα βασικά μειονεκτήματα των προγενέστερων stents. Τα πολυμερικά νανοδομημένα αποτελούν βέλτιστα συστήματα μεταφοράς φαρμακευτικών ουσιών και παρουσιάζουν πλεονεκτήματα ως προς το ελεγχόμενο προφίλ αποδέσμευσης των φαρμάκων, ενώ λόγω του μεγέθους τους φαίνεται να είναι λιγότερο ερεθιστικά προς το αγγείο συγκριτικά με τις πολυμερικές επικαλύψεις των 2^{ης} γενιάς επικαλυμμένων με φαρμακευτικές ουσίες stent (DES). Στην παρούσα μελέτη παρασκευάστηκαν βιοσυμβατά πολυμερικά νανοδομημένα PLGA μέσω της τεχνικής του Ηλεκτροψεκασμού (Electrospray) ως βάση για την ανάπτυξη συστήματος μεταφοράς του αντιοξειδωτικού φλαβονοειδούς κερσετίνη και απώτερο στόχο την ανάπτυξη νανοδομημένης επικάλυψης στην επιφάνεια μεταλλικού stent,

στοχεύοντας στην τοπική αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων οξειδωτικού στρες που παρατηρούνται μετά από τη διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική με χρήση stent. Πιο συγκεκριμένα, στα αρχικά στάδια της μελέτης έγινε ανάπτυξη κενών και φορτωμένων με κερσετίνη PLGA νανοσωματιδίων με την τεχνική Electrospray. Τα συστήματα αυτά, αφού βελτιστοποιήθηκαν με βάση την επιθυμητή νανοσωματιδιακή μορφολογία, μελετήθηκαν ως προς τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους. Ακολούθως διερευνήθηκε ο *in vitro* χρόνος αποικοδόμησης τους και μελετήθηκε *in vitro* η κινητική συμπεριφορά αποδέσμευσης της κερσετίνης από τους πολυμερικούς νανοφορείς. Στη συνέχεια, το νανοσωματιδιακό σύστημα μελετήθηκε ως προς τη σταθερότητα και την κρυσταλλική κατάσταση των συστατικών του. Στο επόμενο μέρος της παρούσας μελέτης, έλαβε χώρα η εναπόθεση του συστήματος στην επιφάνεια stent κοβαλτίου-χρωμίου μέσω της τεχνικής του ηλεκτροψεκασμού και επιβεβαιώθηκε η πλήρης επικάλυψή του. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν μελέτες κυτταροτοξικότητας και εξετάστηκε η επίδραση του συστήματος στην ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του κυτταρικού πληθυσμού. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας κατέδειξαν την τεχνική του ηλεκτροψεκασμού ως ιδανική τεχνική ενός σταδίου για την ανάπτυξη βέλτιστου βιοσυμβατού συστήματος μεταφοράς της κερσετίνης για χρήση ως επικάλυψη καρδιαγγειακής ενδοπρόθεσης, με ελπιδοφόρα αποτελέσματα ως προς την αντιμετώπιση των επιλοκών της διαδερμικής αγγειοπλαστικής.