

Mgr inż. Anna Krokos

Rozprawa doktorska pt. „**Polimerowo - ceramiczne biomateriały do regeneracji tkanki kostnej**”

Streszczenie w języku polskim

Liczba uszkodzeń kości wśród społeczeństwa rośnie i dotyczy złamań urazowych, złamań będących następstwem postępującej osteoporozy oraz ubytków kostnych po resekcji guzów. Dlatego rozwój nowych, syntetycznych, biokompatybilnych i bioresorbowalnych materiałów implantacyjnych cieszy się dużym zainteresowaniem w dziedzinie inżynierii tkanki kostnej. Poszukiwania naukowców dotyczą nowych biomateriałów i sposobów formowania ich w rusztowania kostne, które będą stymulować proces osteointegracji po implantacji. Wymaga się, aby takie materiały ulegały jednocześnie resorpcji na korzyść odrastającej, natywnej tkanki kostnej.

W niniejszej pracy zaprezentowano nowe sposoby modyfikacji chemicznej powierzchni cząstek hydroksyapatytu i bioaktywnego szkła, które są powszechnie stosowane w kompozytach polimerowo – ceramicznych oraz zaproponowano dwufazowe rusztowania kostne składające się z fosforanów wapnia i mikrosfer z poli(L-laktydu) (PLLA). Do funkcjonalizacji powierzchni cząstek hydroksyapatytu wykorzystano L-lizynę, która promuje adhezję i proliferację osteoblastów, oraz polidopaminę, która oprócz właściwości adhezyjnych i bioaktywnych jest także materiałem o wysokim powinowactwie do komórek kościotwórczych. Zastosowane L- lizyna i polidopamina stanowiły łącznik w kowalencyjnym przyłączeniu poli(glikolu etylenowego) o różnych masach molowych do powierzchni ceramicznych. Cząstki bioaktywnego szkła modyfikowano L-lizyną z wykorzystaniem prekursora silanowego oraz karbodiimidowego czynnika sprzęgającego. Następnie funkcjonalizowane cząstki ceramiczne wykorzystano do formowania kompozytów na bazie PLLA metodą wylewania z rozpuszczalnika. Określono wpływ funkcjonalizacji powierzchni cząstek ceramicznych na właściwości fizykochemiczne i biologiczne PLLA oraz oceniono profile degradacji *in vitro* kompozytów.

W pracy przedstawiono również formowanie dwufazowych, makroporowatych rusztowań z cementu fosforanowo-wapiennego (CPC) i mikrosfer PLLA za pomocą druku 3D metodą wytłaczania. Opisano sposób wytwarzania mikrosfer PLLA o średnicy poniżej 50  $\mu\text{m}$ , właściwości reologiczne past do druku 3D oraz właściwości fizykochemiczne i biologiczne

dwufazowych rusztowań CPC/PLLA. Określono także profile degradacji *in vitro* mikrosfer PLLA i kompozytów CPC/PLLA.

Na podstawie badań eksperymentalnych potwierdzono efektywność reakcji funkcjonalizacji cząstek hydroksyapatytu L-lizyną i poli(glikolem etylenowym) z karboksylową grupą końcową oraz polidopaminą i poli(glikolem etylenowym) z aminową/tiolową grupą końcową. Zaproponowana metoda funkcjonalizacji cząstek bioaktywnego szkła z wykorzystaniem 3-aminopropylotrietoksyilanu i L-lizyny charakteryzowała się największą efektywnością reakcji sprzęgania. W wyniku modyfikacji powierzchni cząstek ceramicznych powstały wielofunkcyjne napełniacze do matryc polimerowych, które mogą pełnić rolę czynników zarodkujących, plastyfikujących i ugrupowań bioaktywnych. Stwierdzono, iż modyfikacja cząstek ceramicznych poprawia stabilność termiczną PLLA i kompozytów z PLLA i napełniaczy ceramicznych, co ma istotne znaczenie z perspektywy przetwarzania termicznego kompozytów w celu uzyskiwania spersonalizowanych konstruktów kostnych. Ponadto, stwierdzono, iż immobilizacja L-lizyny, polidopaminy i poli(glikoli etylenowych) na cząstkach ceramicznych wspiera proces mineralizacji kompozytów polimerowo-ceramicznych. Zaprezentowane nowe kompozyty są cytozgodne wobec mysich fibroblastów L929 i ludzkich osteoblastów hFOB 1.19.

Na podstawie badań fizykochemicznych dla układów CPC/PLLA stwierdzono, iż wzrost zawartości mikrosfer PLLA w pastach kompozytowych do wytłaczania rusztowań powoduje wzrost lepkości układów i jednocześnie wytłaczanie stabilnych rusztowań, uzyskując założoną makroporowatość konstruktów. Z uwagi na słabą adhezję na granicy faz CPC i mikrosfer PLLA wytrzymałość mechaniczna kompozytów jest mniejsza niż rusztowań kontrolnych CPC. Te dwufazowe rusztowania oraz wyjściowe mikrosfery PLLA indukują proces mineralizacji w sztucznym roztworze ustrojowym w trakcie 28 tygodni prowadzenia eksperymentu. Stwierdzono, iż mikrosfery PLLA nie wpływają na szybkość degradacji rusztowań CPC/PLLA i nie powodują powstawania nowych porów w usieciowanych pasmach cementu CPC w czasie, w którym prowadzono badania degradacji. Wytworzone kompozyty CPC/PLLA nie są cytotoksyczne i wspierają adhezję, proliferację i migrację mezenchymalnych komórek macierzystych hTERT-MSK na całej powierzchni rusztowań oraz w wytworzonych makroporach.

Zaprezentowane nowe kompozyty polimerowo-ceramiczne wykazują potencjał do zastosowań w regeneracji tkanki kostnej.