

Choroby zakaźne nie są niczym niezwykłym i towarzyszą ludzkości od wieków. Natomiast, zdumiewające jest to, że w dobie pandemii (COVID-19) zaniedbuje się inne choroby, które dotyczą ludzkość. Co więcej, osoby, które przebyły chorobę zakaźną borykają się z dolegliwościami wynikającymi z rozległych uszkodzeń tkanek i narządów. Dlatego tak ważnym jest aspekt diagnostyczno-regeneracyjny w medycynie w czasach pandemicznych i post-pandemicznych. Inżynieria tkankowa stara się wyjść naprzeciw tym zaniedbaniom poszukując wciąż nowych rozwiązań związanych z regeneracją narządów i tkanek. Podstawowymi elementami, wykorzystywanymi w inżynierii tkankowej są biomateriały, komórki macierzyste (progenitorowe) oraz cząsteczki bioaktywne. Elementy te tworzą tzw. **triadę inżynierii tkankowej**, warunkując (razem bądź oddzielnie) proces regeneracji i przebudowy tkanek. Stworzenie biomateriałów, pełniących równocześnie rolę nośników komórek macierzystych i substancji bioaktywnych jest istotne dla odbudowania funkcjonalnej tkanki i warunkuje efektywność terapeutyczną. Jest to szczególnie ważne w kontekście leczenia rozległych uszkodzeń tkanek, jak np. tkanki kostnej, czy nerwowej, wynikających z urazu, bądź resekcji kości zajętej przez nowotwór czy urazy czaszkowo-mózgowe oraz uszkodzenia rdzenia kręgowego.

W projekcie planuje się wytworzyć i scharakteryzować kilkuelementowy system oparty o wykorzystanie nanostrukturalnych związków fosforanowo-krzemianowych o strukturze apatyty (**nSi-HAp**) domieszkowanego jonami litu (Li^+) i współdomieszkowanego jonami ziem rzadkich (RE^{3+}) do stymulacji komórek macierzystych. Opracowany system będzie wpływał na proliferację i plastyczność fenotypową (zdolność do różnicowania się) komórek macierzystych, sprzyjając procesom regeneracji. Głównym celem projektu jest zbadanie wpływu materiału nSi-HAp modyfikowanego strukturalnie jonami Li^+ i RE^{3+} (np. Eu^{3+} , Sm^{3+} , Tb^{3+} , Yb^{3+}) oraz chemicznie chemioterapeutykami (np. metronidazol, tynidazol) zamkniętego w otrzymanych biodegradowalnych polimerach (e.g. polilaktyd (PLA), poli(L-laktyd) (PLLA), poli(D,L-laktyd) (PDLA), czy poli(D,L-laktyd-ko-glikolid) (PDLLGA)), na potencjał proliferacyjny i metaboliczny oraz ukierunkowane tkankowo różnicowanie się komórek progenitorowych. Nasze pilotażowe badania wykazały, że nSi-HAp modyfikowany jonami Li^+ i RE^{3+} może mieć pozytywny wpływ na aktywność ustalonych linii komórek zwierzęcych, w tym makrofagów, a także multipotentnych komórek progenitorowych izolowanych z tkanki tłuszczowej i glejowej. Utworzony multidyscyplinarny zespół określi, w jaki sposób ludzkie komórki progenitorowe izolowane ze szpiku kostnego zachowują się w obecności opracowanych nanocząsteczek. Badania będą związane z poznaniem mechanizmu działania otrzymanych kompozytów, a analizie poddane będą główne szlaki molekularne związane z procesami regeneracji tkanki kostnej, chrzęstnej, tłuszczowej i nerwowej.

Wynikiem projektu będzie otrzymanie, charakterystyka oraz zbadanie odpowiedzi komórkowej na wielofunkcyjne biomateriały, na bazie nanostrukturalnych związków fosforanowo-krzemianowych o strukturze apatyty, strukturalnie modyfikowanych jonami oraz chemioterapeutykami, zamknięte w zsyntezowanych biodegradowalnych polimerach jako biokompozyt o potencjalnym znaczeniu w inżynierii tkankowej. Badania przewidziane w projekcie badawczym obejmą otrzymanie nanokrystalicznych związków fosforanowo-krzemianowych o strukturze apatyty modyfikowanych jonami Li^+ i RE^{3+} oraz chemicznie lekiem, jak również określenie ich właściwości strukturalnych i morfologicznych, i zbadanie mechanizmów połączeń międzyfazowych z biodegradowalnym polimerem, oraz określenie zdolności do stymulowania tkanek i organów po wszczepieniu do organizmu (tzw. bioaktywność). Ponadto, badania mają określić, czy jony Li^+ i RE^{3+} mogą się uwalniać z zaprojektowanych biomateriałów. Strategia związana z modyfikacją powierzchni nanomateriałów biodegradowalnymi polimerami pozwala na zwiększenie kompatybilności takich układów oraz umożliwia bardziej stabilne przyłączanie do ich powierzchni substancji aktywnych. Lek powinien być wówczas uwalniany w sposób bardziej kontrolowany i wydłużony w czasie, co jest istotne w ramach efektywnej terapii, w tym eliminacji skutków niepożądanych działań i wreszcie przezwyciężenia oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance*/MDR). Co więcej, badania mają doprowadzić do szczegółowego scharakteryzowania osteogennych, chondrogennych, adipogennych i neurogennych właściwości biomateriałów zarówno w modelu *in vitro* (komórki progenitorowe) jak również z wykorzystaniem modelu *in vivo* (badanie ektotopowego formowania się tkanek).

Badania prowadzone w ramach projektu wpisują się w nurt aktualnych prac badawczych związanych z opracowywaniem innowacyjnych biomateriałów w medycynie spersonalizowanej, wspierających regenerację trudno-gojących się ubytków tkanek i organów w miejscu uszkodzenia (*in situ*). Prace planowane w ramach projektu przyczynią się do rozwoju nowoczesnych i zaawansowanych metod badawczych kluczowych dla postępów w medycynie spersonalizowanej i teranostyce.