

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Otrzymywanie i badania biokompozytów na bazie nanoapatytów przeznaczonych do teranostyki

W dzisiejszych czasach jednym z wyzwań nanotechnologii jest poszukiwanie nowych wielofunkcyjnych biomateriałów przeznaczonych do jednoczesnego zastosowania w terapii i diagnostyce – w tzw. teranostyce (ang. *theranostics – therapy and diagnostics*).

W pracy doktorskiej przedstawiono możliwości zastosowania zaprojektowanych, a następnie otrzymanych wielofunkcyjnych nanokrystalicznych biomateriałów opartych o związki takie jak: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (HAp), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ (FAp) oraz $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (β -TCP) domieszkowanych wybranymi jonami lantanowców oraz kationami litu. Materiały te otrzymano z wykorzystaniem technik z zakresu tzw. mokrej chemii: współstrącania, syntezy w warunkach hydrotermalnych oraz zol-żel – tzw. zmodyfikowanej metody Pechini'ego (ang. *modified Pechini's method*). Związki te zostały zmodyfikowane strukturalnie, tak aby domieszka jonu aktywnego biologicznie wpływała terapeutycznie – regeneracyjnie w miejscu implantacji. Co więcej, metodą granulacji na sucho uzyskano mezoporowate ceramiki hydroksyapatytowe o dobrze rozwiniętej powierzchni właściwej.

Strukturę i morfologię otrzymanych materiałów określono za pomocą proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (XRPD, ang. *X – Ray powder diffraction*), skaningowej (SEM, ang. *scanning electron microscopy*) i wysokorozdzielczej transmisyjnej (TEM, ang. *high resolution transmission electron microscopy*) mikroskopii elektronowej oraz selektywnej dyfrakcji elektronowej (SAED, ang. *selected area electron diffraction*). Analizę elementarną przeprowadzono z wykorzystaniem technik skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) wraz z mikroanalizą rentgenowską (EDS, ang. *energy dispersive X-ray spectroscopy*) oraz optycznej spektrometrii emisyjnej ze wzbudzeniem w plazmie indukowanej (ICP-OES, ang. *inductively coupled plasma optical emission spectrometry*). Otrzymane układy poddano badaniom spektroskopowym, w tym FT-IR (ang. *fourier transform infrared spectroscopy*), spektroskopii Ramana oraz spektroskopii emisyjnej (widma emisji, wzbudzenia emisji, krzywe zaników luminescencji). Przeprowadzono również analizy potencjału elektrokinetycznego (potencjał ζ – Zeta), powierzchni właściwej (BET, metoda Brunauera-Emmeta-Tellera) oraz porowatości (BJH, metoda Barreta-Joynera-Halendy), jak również sporządzono profile

uwalniania jonów w roztworach wodnych o zbliżonym pH do fizjologicznego. W pracy zaprezentowano także serię wstępnych badań biologicznych *in vitro* oraz *in vivo* (cytotoksyczności i bioaktywności).

Wyniki badań zostały ujęte w sześciu opublikowanych pracach, w czasopismach o zasięgu międzynarodowym z listy filadelfijskiej. Pracę doktorską podzielono na trzy sekcje zgodnie z kryterium badań: (i) badania fizykochemiczne nanokrystalicznych apatytów domieszkowanych jonami o różnym ładunku i promieniu jonowym (ii) badania zjawisk konwersji energii w górę w układach jedno- i dwu-fazowych fosforanów wapnia (FAp oraz FAp/ β -TCP) aktywowanych parami jonów lantanowców; (iii) badania biokompatybilności i bioaktywności otrzymanych układów apatytów do zastosowań w terapii i diagnostyce (teranostyce).

W ramach pierwszego etapu, zbadano wpływ stężenia jonów Li^+ na kompensację ładunku, właściwości strukturalne i luminescencyjne nanokrystalicznego FAp oraz HAp: Sr^{2+} , aktywowanych jonami Eu^{3+} . Wykazano, że stężenie jonów Li^+ wpływa preferencyjnie na obsadzanie dostępnych pozycji krystalograficznych przez jony Eu^{3+} w matrycy apatytowej. Jon Eu^{3+} został użyty do określenia zmian symetrii lokalnego otoczenia koordynacyjnego w badanych układach. Zaproponowano również możliwe mechanizmy kompensacji ładunku defektów powstałych na skutek domieszkowania apatytu nierównocennymi ładunkowo i rozmiarowo jonami. Zbadano także rolę jonów Li^+ w kompensacji trójwartościowego jonu lantanowca, jak również jego wpływ na emisję lantanowców z matrycy apatytowej.

W drugim etapie, zbadano zjawiska konwersji energii w górę w matrycach jedno- i dwu-fazowych fosforanów wapnia (FAp oraz FAp/ β -TCP) domieszkowanych parami jonów, tzn. sensybilizatora (jony Yb^{3+}) i aktywatora (jony Er^{3+} lub Tb^{3+}). W pracach, wykazano istotny wpływ rozmiaru cząstek i stopnia krystaliczności na emisję anty-Stokesowską w badanych materiałach. Co więcej, udowodniono, że otrzymane materiały domieszkowane jonami lantanowców są bardzo atrakcyjne jako luminescencyjne bioznaczniki, zwłaszcza w zakresie I i II biologicznego okna optycznego (650 – 1350 nm).

W trzecim etapie pracy doktorskiej przeprowadzono serię badań biologicznych, w tym cytotoksyczności i bioaktywności, otrzymanych układów z wykorzystaniem dojrzałych linii komórek macierzystych oraz na szczepach bakteryjnych w modelach *in vitro* i *in vivo* (larwy motyli Barciaka Większego - *Galleria mellonella*). W analizie właściwości biologicznych uwzględniono m. in. wpływ biomateriału, rozmiaru ziarna, stopnia krystaliczności, rodzaju domieszki, powierzchni właściwej, jak również potencjału elektrokinetycznego (potencjał ζ – Zeta) na otrzymane układy/związki.