

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Hydrożele zawierające trehalozę – badania nad syntezą, charakterystyką oraz wykorzystaniem biomedycznym

mgr inż. Małgorzata Burek

Promotor: dr hab. inż. Ilona Wandzik, prof. PŚ

Promotor pomocniczy: dr inż. Sylwia Waśkiewicz

Badania zaprezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej dotyczą syntetycznych materiałów hydrożelowych, których cechą charakterystyczną jest obecność w strukturze sieci polimerowej naturalnego disacharydu trehalozy. Wprowadzenie do struktury hydrożeli pochodnych trehalozy miało na celu nadanie im określonej funkcjonalności w zaproponowanych zastosowaniach biomedycznych. Przeprowadzone badania obejmowały cztery typy materiałów:

- Hydrożele degradowalne usieciowane benzylidenowymi diacetalami trehalozy. Charakterystyka wiązania acetalowego – podatność na hydrolizę kwasową oraz stabilność w środowisku obojętnym i zasadowym, powoduje, że takie materiały ulegają degradacji dopiero po znalezieniu się w środowisku kwaśnym. Wykazano, że otrzymane hydrożele mogą stanowić nośniki białek o kontrolowanej charakterystyce uwalniania, zależnej od szybkości degradacji nośnika w środowisku umiarkowanie kwaśnym. Ich cechą charakterystyczną są produkty degradacji: rozpuszczalny w płynach fizjologicznych polimer, z którym pozostaje związana część aldehydowa acetalu, oraz trehaloza posiadająca status GRAS (*ang. Generally Recognized As Safe*);
- Hydrożele degradowalne o wysokiej zawartości trehalozy związanej ze strukturą makrocząsteczkową za pośrednictwem wiązań hydrolitycznie labilnych. Odpowiedni dobór struktury pochodnych trehalozy oraz monomeru głównego pozwolił na opracowanie dwóch typów układów: uwalniających trehalozę w środowisku o odczynie umiarkowanie kwaśnym – opartych o acetale benzylidenowe trehalozy, lub nieznacznie zasadowym – otrzymanych z wykorzystaniem jej estrów akryloiloksylowych. Do regulacji ilości uwalnianej trehalozy wykorzystano jej monomery typu monopochodnych. Materiały uwalniające trehalozę w pH z zakresu fizjologicznie istotnego mogą stać się atrakcyjne w kontekście licznych doniesień z ostatnich lat dotyczących możliwości jej wykorzystania w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.
- Hydrożele termoczułe zawierające mono- i diacetale akrylidenowe trehalozy. W odróżnieniu do acetalu benzylidenowych, ugrupowanie acetalowe w jednostkach akrylidenowych można uznać za niehydrolizowalne w warunkach fizjologicznie istotnych ze względu na ich alifatyczny charakter. Trehaloza jest więc w tych warunkach związana z siecią polimerową w sposób trwały. Podczas stresu środowiskowego trehaloza wykazuje działanie bioprotekcyjne względem białek, a liczne publikacje wskazują, że w przypadku glikopolimerów trehalozy jest ono zintensyfikowane. Mając to na uwadze, zbadano, czy termoczułe hydrożele wzbogacone w trehalozę mogą stanowić nośniki białek o kontrolowanej charakterystyce uwalniania, ograniczające jednocześnie ich dezaktywację poprzez efekt stabilizacyjny trehalozy.
- Hydrożele termoczułe, których podstawową strukturę polimerową stanowią submikrometryczne mikrożele. Dyspersje takich mikrożeli tworzą w temperaturze 37°C hydrożel fizyczny, co pozwoliło na ich wykorzystanie jako termozelujących matryc do hodowli komórek w modelu 3D. Funkcjonalizacja mikrożeli trehalozą tak, by jedna z reszt D-glukopiranozylowych pozostawała niezwiązana i biologicznie dostępna miała na celu umożliwienie wystąpienia bezpośredniego kontaktu komórka-matryca za pośrednictwem oddziaływań z glikoproteinami błonowymi wykazującymi powinowactwo do glukozy. Ma on kluczowe znaczenie dla prawidłowego wykształcenia wielu funkcji komórkowych.