

Rozwój prawidłowego unaczynienia w obrębie rusztowania tkankowego jest czynnikiem krytycznym, warunkującym powodzenie procesu regeneracji tkanki. Jednak obecnie stanowi on główne ograniczenie stosowania technik inżynierii tkankowej w leczeniu dużych ubytków kostnych. W związku z tym projektowanie wielofunkcyjnych biomateriałów, które mogą jednocześnie indukować odbudowę tkanki kostnej (osteogenezę), a także stymulować tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogenezę) stanowi jedno z priorytetowych wyzwań współczesnej medycyny regeneracyjnej i inżynierii tkanki kostnej.

Jedną z bardziej skutecznych strategii indukowania angiogenezy w miejscu ubytku kostnego jest aktywacja ekspresji i stabilizacja czynnika HIF-1 α , indukowana obniżonym poziomem tlenu (hipoksją), prowadząca do aktywacji szeregu genów oraz produkcji czynników wzrostu odpowiedzialnych za proces angiogenezy oraz regeneracji tkanki. Hipoksja może być naśladowana w warunkach normoksji (prawidłowego stężenia tlenu) poprzez stabilizację czynnika HIF-1 α przy zastosowaniu nieorganicznych jonów metali przejściowych (TM) takich jak Cu²⁺ i Co²⁺. Jony te mogą zostać dostarczone do miejsca regeneracji tkanki poprzez ich kontrolowane uwalnianie ze struktury biomateriału.

Biomateriałami, które wykazują duży potencjał aplikacyjny w inżynierii tkanki kostnej są bioaktywne szkła (BG) krzemianowe. Możliwość kontrolowania rozpuszczalności w środowisku biologicznym oraz modyfikacji składu chemicznego w szerokim zakresie pozwala na zastosowanie ich jako nośników jonów terapeutycznych. BG dzięki wysokiej reaktywności chemicznej powierzchni wykazują zdolność do tworzenia trwałego wiązania z tkanką kostną, a produkty ich degradacji (m.in. Ca, Si, P), przy odpowiednim stężeniu, aktywują szereg genów odpowiedzialnych za osteogenezę, stymulując regenerację tkanki kostnej. Wobec tego włączenie jonów zdolnych do naśladowania hipoksji do struktury BG może prowadzić do otrzymania wielofunkcyjnych materiałów indukujących osteo- i angiogenezę na poziomie molekularnym. Jednak co istotne, zbyt wysokie stężenia w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* jonów Cu²⁺ i Co²⁺ może powodować działanie toksyczne. Zatem kluczowym zagadnieniem dla osiągnięcia pożądanej odpowiedzi biologicznej jest możliwość sterowania kinetyką uwalniania biologicznie aktywnych jonów (Si, Ca, P, Cu, Co) ze struktury BG. Rozpoznanie czynników teksturalnych oraz strukturalnych tego procesu oraz parametrów, które je warunkują, umożliwi projektowanie wysoce biogodnych, wielofunkcyjnych materiałów bioaktywnych.

W proponowanym projekcie biomateriały o wysokim potencjale osteogennym w postaci bioaktywnych szkieł z podstawowego układu SiO₂-CaO-P₂O₅ zostaną zastosowane jako nośnik jonów metali przejściowych zdolnych do naśladowania hipoksji – nieorganicznego czynnika indukującego angiogenezę. Szkła zostaną poddane modyfikacji jonami Cu²⁺ oraz Co²⁺ o zmiennej koncentracji. Zasadniczym celem projektu jest ustalenie zależności pomiędzy parametrami takimi jak koncentracja TM, stosunek molowy CaO/SiO₂, metoda otrzymywania szkieł (topienie/zol-żel/zol-żel-EISA), a ich właściwościami strukturalnymi (w tym stopniem polimeryzacji więzby szklistej) i teksturalnymi oraz stanem walencyjnym i koordynacyjnym TM. Ponadto zamierzamy z jednej strony ocenić wpływ obecności TM na strukturę bioaktywnych szkieł, a z drugiej wyjaśnić rolę TM w matrycy szklistej (składnik więzbotwórczy/modyfikator). Proponowane badania pozwolą odpowiedzieć na zasadnicze pytanie – w jaki sposób wyżej wymienione właściwości materiałów warunkują kinetykę uwalniania jonów terapeutycznych (w szczególności Ca, Si, Cu, Co) oraz reaktywność chemiczną powierzchni, a przez to bioaktywność oraz działanie osteo- i angiogenne bioaktywnych szkieł. Drugim, równie ważnym celem projektu jest wytworzenie bioresorbowalnych i bioaktywnych, włóknistych rusztowań kompozytowych naśladujących naturalną macierz zewnątrzkomórkową do potencjalnych zastosowań w inżynierii tkanki kostnej. Rusztowania zawierające cząstki bioaktywnych szkieł modyfikowanych TM o najkorzystniejszych właściwościach zostaną wytworzone metodą elektroprzędzenia. Przepuszczamy, że kontrolowane uwalnianie biologicznie aktywnych jonów ze struktury materiałów kompozytowych w połączeniu z ich przestrzenną, włóknistą formą wywoła synergiczny efekt stymulacji komórek w kierunku osteo- i angiogenezy.

Proponowany projekt zakłada poznanie i usystematyzowanie czynników determinujących kinetykę rozpuszczania jonów terapeutycznych ze struktury bioaktywnych szkieł modyfikowanych jonami metali przejściowych oraz ich reaktywność chemiczną, a tym samym właściwości biologiczne. Ponadto, spodziewamy się otrzymania zupełnie nowego typu wielofunkcyjnych biomateriałów o wysokim potencjale angio- i osteogennym, kompleksowo wspomagających regenerację tkanki kostnej. Zastosowanie zaawansowanych metod badań strukturalnych oraz biologicznych *in vitro* zapewni zdobycie nowej, podstawowej wiedzy z zakresu bioaktywnych szkieł modyfikowanych TM i kompozytów wytwarzanych z ich udziałem. W przyszłości wiedza ta może przyczynić się do rozwoju nowoczesnych terapii, a przez to polepszenia jakości życia pacjentów z trudno gojącymi się, krytycznymi ubytkami kostnymi. Co więcej, lepsze zrozumienie angiogennej aktywności BG może skutkować zwiększeniem atrakcyjności tych materiałów i rozszerzeniem zakresu ich stosowania np. w inżynierii tkanek miękkich, tam gdzie angiogeneza odgrywa kluczową rolę (np. w leczeniu trudno gojących się ran).