

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

„Mikrosystemy przepływowe typu *Lab-on-a-Chip* do badania niedotlenienia komórek mięśnia sercowego”

Promotor: dr hab. inż. Elżbieta Jastrzębska, prof. PW

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów. Co roku z ich powodu umiera 17,9 mln osób, a 85% liczby zgonów wśród osób cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego spowodowana jest zawałem serca lub udarem. Pomimo stosowania terapii farmakologicznej, przeszczep serca w dalszym ciągu jest najskuteczniejszą metodą leczenia niewydolności mięśnia sercowego. Metoda ta ma jednak istotne ograniczenia, z których najważniejszymi są liczba dawców oraz ryzyko odrzucenia przeszczepionego organu przez organizm biorcy. Obecnie największe nadzieje w leczeniu niewydolności mięśnia sercowego pokładane są w medycynie regeneracyjnej, terapii komórkowej i inżynierii tkankowej. Prowadzone są intensywne prace nad opracowaniem implantów, które następnie mogłyby być wszczepione w miejsce uszkodzonej tkanki mięśnia sercowego. W trakcie badań nad opracowaniem skutecznej metody przeszczepu implantu oraz dobrania odpowiednich warunków niezbędne jest wykonywanie testów *in vitro* na modelach komórkowych, które naśladować mają tkankę mięśnia sercowego. Najczęściej badania te prowadzone są z wykorzystaniem standardowych płytek wielodołkowych. Ponadto, wykonywane są badania *in vivo* na modelach zwierzęcych. Konsekwencją źle dobranego modelu komórkowego oraz modelu zwierzęcego jest możliwość, że odpowiedź na bodźce zewnętrzne może różnić się od odpowiedzi komórek i tkanek ludzkich. Rozwiązaniem tego problemu mogą okazać się mikrosystemy przepływowe typu *Lab-on-a-Chip*. Ze względu na swoje specyficzne cechy, te mikrouządzenia umożliwiają uzyskanie warunków hodowli komórek, naśladujących warunki fizjologiczne. Mikrosystemy typu *Lab-on-a-Chip* mogą stać się użytecznymi narzędziami w opracowywaniu nowych metod leczenia choroby niedokrwiennej serca.

W ramach pracy doktorskiej podjęto próbę zaprojektowania i wykonania mikrouządzeń typu *Lab-on-a-Chip*, w których możliwe było opracowanie komórkowego modelu

niedotlenionych komórek mięśnia sercowego w warunkach mikrofluidycznych. W pierwszym etapie pracy przeprowadzono badania dotyczące optymalizacji warunków niedotlenienia z wykorzystaniem standardowej metody hodowli komórkowej na płytkach wielodołkowych. W tym celu, przeprowadzono symulację niedotlenienia za pomocą metody biochemicznej, wykorzystując czynnik *p*-trifluorometoksyfenylohydrazon cyjanku karbonylu (FCCP). W dalszej części pracy opisano nowo opracowany mikrosystem przepływowy I do symulacji niedotlenienia komórek mięśnia sercowego. W tym mikrosystemie prowadzono badania na dwuwymiarowym (ang. *two-dimensional*, 2D) modelu komórek rosnących w formie monowarstwy. Ze względu na fakt, że dwuwymiarowe hodowle komórkowe nie w pełni odwzorowują warunków fizjologicznych, w kolejnym etapie pracy zaprojektowano i wykonano mikrosystem przepływowy II, w którym możliwe było prowadzenie hodowli przestrzennej. W tym celu, nowo zaprojektowany mikrosystem został zintegrowany z matami nanowłóknistymi. Nanowłókna charakteryzują się wysokim stosunkiem powierzchni do objętości, a ich struktura przypomina strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej. Ponadto, nanowłókna wpływają na równoległe ułożenie komórek, które jest szczególnie istotne w badaniach, w których wykorzystuje się komórki mięśnia sercowego. W zaprojektowanym mikrosystemie przepływowym II z powodzeniem uzyskano ukierunkowaną hodowlę komórek mięśnia sercowego w warunkach niedotlenienia. W kolejnym etapie badań, zmodyfikowano geometrię mikrosystemu przepływowego II. W ten sposób uzyskano mikrosystem przepływowy III, w którym przeprowadzono badania dotyczące regeneracyjnego wpływu komórek macierzystych na niedotlenione komórki mięśnia sercowego. Przedstawione w niniejszej pracy doktorskiej mikrosystemy przepływowe z powodzeniem mogą być wykorzystywane do modelowania niedotlenionej tkanki mięśnia sercowego, a także do badania wpływu komórek macierzystych na niedotlenione komórki mięśnia sercowego.

Słowa kluczowe: *choroba niedokrwienne serca, Heart-on-a-Chip, niedotlenienie, maty nanowłókniste*