Multiscale surface functionalization of blood contacting materials

Aldona Mzyk

Streszczenie

Poszukiwanie skutecznych, długoterminowych rozwiązań w leczeniu chorób układu krążenia wiąże się z koniecznością projektowania nowoczesnych materiałów i urządzeń wspomagających pracę układu sercowo-naczyniowego. Istotną rolę w oddziaływaniu krew - materiał odgrywa powierzchnia kontaktowa Współczesne koncepcje poprawy hemozgodności są ukierunkowane na modyfikację biomateriałów poprzez zastosowanie nowoczesnych metod inżynierii powierzchni. Najbardziej obiecującym podejściem jest wytworzenie analogu tkankowego naśladującego strukturę i funkcje ściany naczynia krwionośnego. Dotychczas znanych jest niewiele prac bazujących na tej koncepcji.

Niniejsza praca doktorska podejmuje próbę nowego spojrzenia na wielkoskalową funkcjonalizację i charakterystykę materiałów przeznaczonych do kontaktu z krwią, nawiązując do współczesnych trendów w projektowaniu biomimetycznych powierzchni. Praca była realizowana na dwóch równolegle prowadzonych ścieżkach badawczych, a połączenie uzyskanych rezultatów miało na celu wytworzenie wielowarstwowego analogu ściany naczynia krwionośnego. W pierwszym podejściu, na polimerowe materiały bazowe (poliuretan/polichlorek winylu) naniesiono metodą magnetronową cienką powłokę ceramiczną. Następnie powierzchnię modyfikowano poprzez wytworzenie mikro-wzorów w postaci kanałów migracyjnych stosując technikę laserowej litografii interferencyjnej,
a kolejno pokryto wielowarstwową porowatą powłoką polielektrolitową. Taka funkcjonalizacja miała na celu kontrolę właściwości powierzchni materiału dla uzyskania ukierunkowanego wzrostu komórkowego oraz poznania warunkujących go mechanizmów. Druga ścieżka badawcza podejmowała problem otrzymania porowatych podłoży promujących proces endotelializacji. W tym celu polimerową powierzchnię bazową modyfikowano poprzez naniesienie wielowarstwowych filmów polielektrolitowych metodą „warstwa po warstwie". Porowatość powłok ma istotne znaczenie dla odtworzenia funkcjonalności struktury ściany naczynia krwionośnego, gdyż umożliwia dialog między komórkami tkanki mięśniowej gładkiej

oraz śródbłonka. Sieciowanie chemiczne oraz wprowadzenie nanocząstek do struktury filmów pozwoliło na uzyskanie optymalnych parametrów stabilności, sztywności, topografii oraz porowatości powierzchni. Modyfikacja przy pomocy nanocząstek miała również zapewnić właściwości przeciwbakteryjne oraz kontrolę uwalniania wprowadzonych do powłoki czynników wzrostu. Kanały migracyjne uzyskane metodą ablacji laserowej pozwoliły na kontrolę migracji i wzrostu komórek tkanki mięśniowej gładkiej, naśladując organizację komórkową w ścianach naczyń krwionośnych. Wykazano, że powłoki na bazie poli-L-lizyna/kwas hialuronowy (PLL/HA) sieciowane z wykorzystaniem karbodiimidu lub modyfikowane przy pomocy węglika krzemu mogą stanowić przyszłościowy, funkcjonalny materiał do tworzenia powłok na elementy systemu wspomagania układu sercowo-naczyniowego. Biomimetyczna wielkoskalowa funkcjonalizacja powierzchni materiałów na bazie poliuretan/polichlorek winylu doprowadziła do poprawy ich hemozgodności. Efekt ten uzyskano przez wytworzenie wielowarstwowej struktury imitującej architekturę ściany naczynia krwionośnego. Praca prezentuje nowatorskie podejście w projektowaniu powłok do kontaktu z krwią i diagnostyce hemozgodności, co może być wykorzystane w projektowaniu i wytwarzaniu nowej generacji biomateriałów.

Abstract

There are available many new devices applicable for cardiovascular system with a perspective of a prolonged working time, however, materials for their fabrication possess insufficient durability leading to hemocompatibility failure. The material surface plays an essential role in blood - material interactions. Therefore, the current material improvement concept is aimed at material modification via various surface engineering methods. The most promising seems to be fabrication the tissue analog which mimics natural vessel‘s wall structure and functionality. Up to date, there have been described only a few attempts to the above mentioned idea. This dissertation efforts to give a new look at multiscale functionalization and characterization of blood contacting materials according to trends in the biomimetic surface designing. The work was realized in two parallel experimental paths leading to the multilayer vessel‘s wall analog, combined together. In the first approach, polymer substrate materials were modified using the magnetron deposition of thin ceramic coatings. Then surface was patterned in form of migration channels by laser interference lithography. Described functionalization was performed in order to control material surface properties to obtain smooth muscle cells oriented growth and study mechanisms of cellular response to given conditions. The second path was aimed at obtaining porous coatings that promote endothelialization. Herein, the multilayer polyelectrolyte films deposited by Layer-by Layer method were finely applied. The porosity of such coatings would be a crucial feature to yield in the final functionalization step intercellular dialog between endothelial and smooth muscle cells. The optimal parameters for films stability, stiffness, topography and also porosity were obtained by chemical crosslinking and nanoparticles introduction. Nanoparticles were also examined regarding to provide films antimicrobial properties and as the potential growth factors release trigger.

Migration channels in form of straight lines obtained in ablation process provided the control of smooth muscle cells migration and spreading, mimicking their organization in blood vessel‘s wall. Poly-L-lysine/hyaluronic acid (PLL/HA) coatings cross-linked by carbodiimide or modified by silicon carbide nanoparticles introduction could be the most promising for surface functionalization of cardiovascular devices. Biomimetic multiscale surface functionalization of polyurethane/vinyl polychloride base materials improved their bio(hemo)compatibility. Presented results confirmed that significant improvement of blood contacting materials could be possible by fabrication of the multilayer structure mimicking the natural blood vessel‘s wall. The dissertation presented also a new approach in biomaterials hemocompatibility evaluation which seemed to be promising and would be developed in further experimental work. Obtained results would be fundamental for modern type of tissue analog preparation.

Recenzja prof. T. Ciacha

Recenzja prof. Z. Paszendy