

10.09.2020, Warszawa

## Streszczenie pracy doktorskiej

*Badanie aktywności biologicznej i potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych dwuwymiarowych materiałów z grupy MXene*

mgr inż. Aleksandra Szuplewska

Katedra Biotechnologii Medycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska

Jednym z ważniejszych zadań współczesnego społeczeństwa jest rozwiązanie problemu chorób nowotworowych. Pomimo powszechnego stosowania chemioterapii, pojawiają się coraz częstsze doniesienia o jej ograniczonej efektywności przy jednocześnie wysokich kosztach wprowadzania na rynek nowych leków. Dostępne dane stają się więc przyczyną poszukiwania rozwiązań alternatywnych do standardowej chemioterapii. W tym obszarze interesujące są materiały 2D, z uwagi na ich specyficzne właściwości fizyko-chemiczne, będące wynikiem unikatowej struktury. Obecnie wśród najdynamiczniej rozwijających się obszarów wiedzy należy wyróżnić chemię dwuwymiarowych węglików, azotków oraz węglikoazotków lekkich metali przejściowych, głównie tytanu, czyli tzw. faz MXenes  $M_{n+1}X_nT$ , gdzie M oznacza atom metalu przejściowego, X atom azotu lub węgla, T – atom powierzchniowy.

Głównym celem badań, będących podstawą prezentowanej rozprawy doktorskiej w formie jednolitego tematycznie cyklu dziewięciu publikacji, było określenie właściwości cytotoksycznych oraz potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych *in vitro* nowej rodziny nanokryształów 2D węglików i azotków lekkich metali przejściowych (tzw. faz MXenes, takich jak  $Ti_3C_2$ ,  $Ti_3C$ ,  $V_3C$ ,  $Nb_3C$ ,  $Nb_3C_3$ ,  $Ti_3N$ ). Ocenie poddano wpływ niniejszych nanostruktur na hodowle ludzkich komórek prawidłowych i nowotworowych skóry, płuc oraz piersi. Uwagę skupiono na opisie specyficznych interakcji natury fizykochemicznej pomiędzy nanokryształem 2D a powierzchnią komórki i/lub jej wnętrzem oraz podstawowych procesów służących do monitorowania homeostazy komórki. Do takich cech zaliczyć należy m.in. aktywność proliferacyjną i zdolność do syntezy DNA, wpływ badanego nanomateriału na przebieg cyklu komórkowego, funkcjonowanie mitochondriów oraz na programowaną śmierć komórki. Ponadto, sprawdzono możliwość wykorzystania wybranych MXenes w terapii fototermicznej (ang. Photothermal therapy, PTT).

Pierwsza z prezentowanych publikacji [P1] to praca przeglądowa podsumowująca aktualny stan wiedzy na temat wykorzystania MXenes w różnych gałęziach współczesnej

biotechnologii i nanomedycyny. W pracy tej zasygnalizowano główne problemy badawcze, takie jak wpływ składu chemicznego, stabilności i cech strukturalnych związków typu MXenes na jego aktywność biologiczną.

Następne publikacje [P2-P5] dotyczyły oceny wpływu frakcji dwuwymiarowych mikro- [P2] i nanopłatków [P3-P5]  $Ti_3C_2$  na żywotność komórek prawidłowych i nowotworowych skóry [P2-P5], płuc [P2] oraz piersi [P3-P5]. Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały aktywność biologiczną MXenes i wskazały na zjawisko stresu oksydacyjnego jako najbardziej prawdopodobnego mechanizmu oddziaływania MXenes z komórkami nowotworowymi. Aby wyjaśnić, co odpowiada za cytotoksyczność dwuwymiarowego  $Ti_3C_2$ , wysoką aktywność prooksydacyjną oraz obserwowany efekt selektywności względem komórek nowotworowych postanowiłam sprawdzić, w jaki sposób na efekty biologiczne wpływają takie czynniki sposób ich syntezy. W swoich rozważaniach wzięłam również pod uwagę warunki kontrolowanego utleniania nanomateriału. Otrzymane wyniki pozwoliły mi przypuszczać, że to skład chemiczny powierzchni w największym stopniu decyduje o charakterze oddziaływań pomiędzy nanomateriałem a komórką ludzką. Swoje przypuszczenia potwierdziłam, sprawdzając, jak modyfikacje powierzchniowe biocząsteczkami, mające na celu zmianę ładunku powierzchniowego i – w efekcie – stabilizację struktury, wpływają na biokompatybilność 2D  $Ti_3C_2$  [P4-P5]. Przeprowadzone analizy wykazały, że zmiana ładunku powierzchniowego badanego nanomateriału wpływa na ograniczenie zdolności materiału do wprowadzania komórki w stan stresu oksydacyjnego. Ponadto dowiodłam, iż dwuwymiarowy węgiel tytanu  $Ti_3C_2$  o strukturze typu MXenes wpływa na przebieg cyklu komórkowego i proces replikacji materiału genetycznego komórki, pomimo iż komórka zachowuje aktywność enzymów mitochondrialnych. Dowiedziony przeze mnie, poprzez monitorowanie cyklu komórkowego, odmienny charakter oddziaływania niemodyfikowanego nanokryształu z komórkami w przypadku komórek nowotworowych i prawidłowych, może być odpowiedzialny za obserwowany efekt selektywnej cytotoksyczności.

W kolejnej publikacji [P6] skupiłam się na ocenie wpływu stechiometrii na aktywność biologiczną nanomateriału, w tym celu wykorzystując dwuwymiarowy węgiel  $Ti_3C$ . Bazując na monitorowaniu żywotności komórek oraz poziomu reaktywnych form tlenu po ekspozycji na dwuwymiarowe węgliki z grupy MXenes, nie zaobserwowałam znaczących różnic we właściwościach bioaktywnych związków o tym samym składzie chemicznym, ale charakteryzujących się odmienną stechiometrią. W ramach tej publikacji sprawdziłam również możliwość wykorzystania MXenes w terapii fototermicznej. Indukowana w komórkach

hipertermia znacząco obniżała żywotności komórek nowotworowych, przy czym komórki prawidłowe charakteryzowały się wysoką żywotnością.

W ramach prac [P7] i [P8] sprawdziłam, w jaki sposób na właściwości biologiczne MXenes wpływa metal przejściowy obecny w strukturze 2d badanego materiału. - węgliku wanadu [P7] oraz dwóch węglików niobu [P8], charakteryzujących się odmienną stechiometrią. Ponadto, materiały te poddano powierzchniowej modyfikacji poli-L-lizyną. Węglik wanadu, z uwagi na powstałe w toku inkubacji toksyczne produkty rozkładu (tlenki wanadu), charakteryzował się największą toksycznością spośród badanych związków. Monitorowanie podstawowych cech i procesów życiowych komórki, takich jak morfologia, aktywność proliferacyjna, indukowany typ śmierci, pozwoliły mi natomiast wskazać na odmienny mechanizm działania węglików niobu w porównaniu do węglików tytanu i węgliku niobu.

Ostatnia z prac w cyklu [P9] poświęcona była określeniu cytotoksyczności i mechanizmu oddziaływania dwuwymiarowych materiałów z grupy MXenes o innym niż atom węgla pierwiastku X w strukturze. W tym celu przeprowadziłam badania aktywności biologicznej *in vitro* azotku tytanu. Przeprowadzone analizy wykazały, że właściwości bioaktywne MXenes zależą w większym stopniu od atomu metalu przejściowego, niż od pierwiastku X.

**Słowa kluczowe:** *MXenes; materiały dwuwymiarowe; aktywność biologiczna; terapia fototermiczna*