

Biomateriály a jejich medicínské využití

Jiřina Medalová
jipro@sci.muni.cz



Co všechno lze nahradit??

Organické náhrady

- Kůže a kožní deriváty
 - Kůže, Vlasy, zuby, boltce, nos
- Orgány
 - ledviny, srdce, játra, plíce, pankreas, penis
- Tkáně
 - Rohovka, mozková plena, céva, kost, šlacha, srdeční chlopeň, končetina, prst
- Buňky
 - Kostní dřeň, naprogramované T buňky, spermie, vajíčka



Neorganické náhrady

- Falešné oko
- Kloub, kost
- Končetina, prst
- Zub
- Cévní stent
- Meziobratlová ploténka
- Srdeční chlopně



Kombinace buněk a neorganických nosičů - biomateriálů

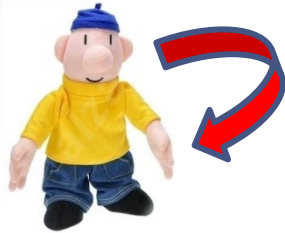
- Kůže
- Cévy
- 3D modely tkání osídlené buňkami (srdce, ledviny...)



Histological cross-section of
DERMAGRAFT

Typy transplantací

- **Autotransplantace** – přemístění tkáně v rámci jedné osoby



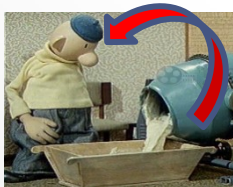
- **Alotransplantace** – dárce a příjemce jsou stejného druhu



- **Xenotransplantace** – dárce a příjemce jsou různého druhu



- **Aloplastika** – využití cizorodých materiálů

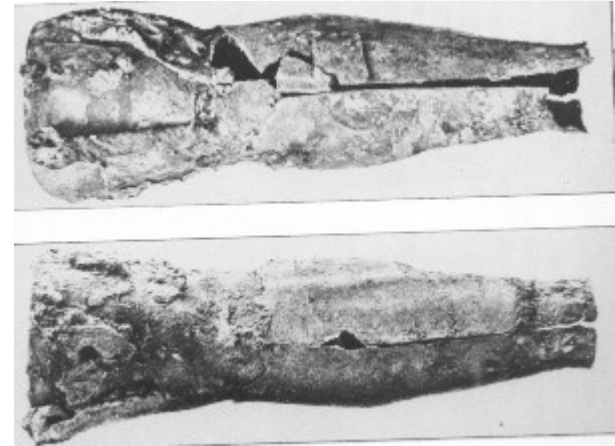


Historie - Náhrady končetin, zubů

800 př.n.l Egypt



300 n.l Itálie



<https://epochaplus.cz/egyptske-protezy-palcu-u-nohy-obstoji-i-v-dnesni-konkurenci/>

2500 př.n.l. Mexiko



1500 n.l. Japonsko



<http://www.lpdental.cz/p91/prvni-zubni-nahrady>



Transplantace tkání

Indie 500 př.n.l - Šušruta – plastika nosu, uší,
- chirurgické nástroje



Čína 200 let př. n.l. - Hua T'ó a Pien Ch'iso - narkóza, transplantace srdce

Turecko 300 n.l. - Kosma a Damián – transplantace končetin



Úspěšné transplantace

- Transplantace kostí – 19. století, xenotransp. (pes)
- Transplantace rohovky – 1905 OLOMOUC
- Transplantace vnitřních orgánů
 - nutnost imunosuprese - Cyklosporin A

1954: První úspěšná transplantace [ledviny](#) ([USA](#))

1966: První úspěšná transplantace [slinivky břišní](#) ([USA](#))

1967: První úspěšná transplantace [jater](#) ([USA](#))

1967: První úspěšná transplantace [srdce](#) ([Jihoafrická republika](#))

1981: První úspěšná transplantace srdce a plic zároveň

1983: První úspěšná transplantace plicních laloků

1986: První úspěšná transplantace obou plic

1998: První úspěšná transplantace části [slinivky břišní](#) od živého dárce

1998: První úspěšná transplantace [ruky](#) ([Francie](#))

2010: První úspěšná transplantace celého [obličeje](#) ([Španělsko](#))

2010: První úspěšná transplantace **umělého** [srdce](#) ([Itálie](#))

2015: První úspěšná transplantace penisu ([Jihoafrická republika](#))



Umělé náhrady

- 1938 - První totální náhrada kyčelního kloubu
- 1940 – Zavádění polymerů do medicíny
 - PMMA pro nápravu zlomených kostí
 - celulóza pro dialýzu
 - stehy z nylonu
- 1952 – první mechanická srdeční chlopeň
- 1953 – první náhrada cévy z polymerního dacronu
- 1976 – první arteficiální srdce

- 1975 - Založení společnosti pro biomateriály

Vývoj materiálů a cíl dané generace materiálů:

1. generace – od 1950 – inertnost materiálů
2. generace – od 1980 – bioaktivita materiálů
3. generace – od 2000 – obnovení funkčních tkání



GEORG HERMANN VON MEYER (1815-1892)

JULIUS WOLFF (1836-1902)

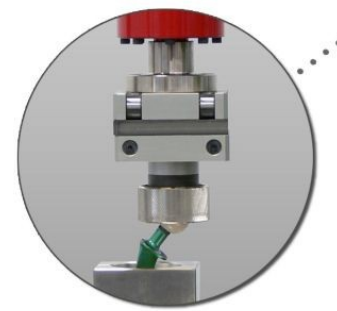
KARL CULMANN (1821-1881)

PÁNOVĚ, TEN KARLOV TERÁB PŘENÁŠÍ ZATÍŽENÍ STEJNĚ JAKO KOST!

WILHELM ROUX (1850-1924)

NIKOLIV, ZAČNĚME OD BŮNKY!

CHEMICKÉ SLOŽENÍ



1822 ····· 1886 ····· 1891 ····· 1950+ ····· 1970+ ·····

WHITE - PRŮJEM ODSTRANĚNÍ KLOUBU

HANSMANN - STABILIZACE ZLOMENIN

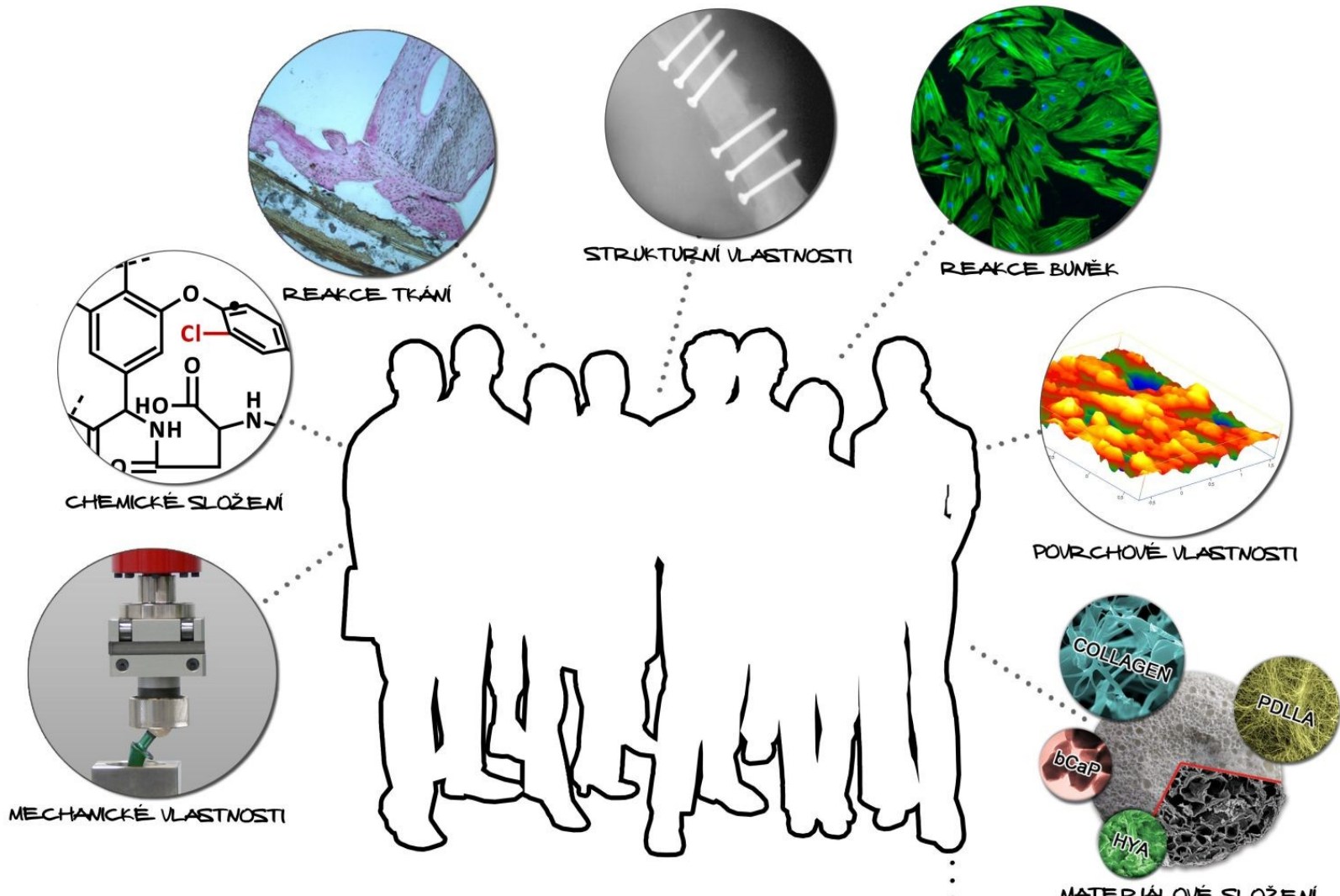
GLÜCK - PRŮJEM UMĚLÁ NÁHRADA KLOUBU

→

KOVY A JEJICH SLITINY NERESORBOVATELNĚ A NEBIOAKTIVNĚ

KERAMIKA BIOAKTIVNĚ A BIORESORBOVATELNĚ

ROUX



1950+ **1970+** **1990+** **2019**



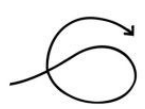
**A JEJICH SLITINY
RESORBOVATELNĚ
A NEBIOAKTIVNÍ**



**KERAMIKA A POLYMERY
BIOAKTIVNÍ NEBO
BIORESORBOVATELNĚ**



**KOMPOZITY A NANOKOMPOZITY
BIOAKTIVNÍ A
BIORESORBOVATELNĚ**



**BIOMIMETICKÉ MATERIÁLY
TKÁNOVÉ INŽENÝRSTVÍ
MATERIÁLY, KTERÉ NAPODOBUJÍ TKÁŇ
A KOMBINUJÍ SE S ŽIVÝMI BUNĚKAMI**



Biomateriály

Žádoucí vlastnosti - biokompatibilita:

dobrá smáčivost, volná povrchová energie,
povrchový náboj, konstantní drsnost, neimunogennost
nekarcinogennost, nepyrogennost
někdy je nutná samodegradovatelnost x vysoká stabilita

- musí být sterilizovatelný

- výroba musí být ekonomicky, časově i ekologicky nenáročná

Postup testování - *in vitro* – cytotoxicita (cytokinetické parametry), mutagenita,
imunogenita

- buněčné kultury – analogická tkáň, buněčný model

- *in vivo* – pyrogenita, systémová a akutní toxicita, imunogenita
karcinogenita, mutagenita

- myši → prasátka → lidé



Nejpoužívanější materiály

Biomateriály – Keramika

Materiál	Aplikace
Alumina	Náhrady kloubů
Zirkonia	Náhrady kloubů
Fosforečnany vápenaté	Kostní grafty, Povrchové nátěry (vrstvy) u fixací
Bioaktivní skla	Kostní grafty, Povrchové nátěry (vrstvy) u fixací
Porcelán	Zubní implantáty



Nejpoužívanější materiály

Biomateriály – Kovy

Materiál	Aplikace
316, 316L Nerezová ocel	Fixace zlomenin Náhrady kloubů Spinální instrumentace Chirurgická instrumentace
Čistý titan Ti-6Al-4V Ti-13Nb-13Zr	Náhrady kostí, kloubů Zubní implantáty
CoCr slitiny	Náhrady kostí, kloubů Zubní implantáty Srdeční chlopně
Slitiny zlata	Srdeční chlopně



Nejpoužívanější materiály

Biomateriály – Polymery

Materiál	Aplikace (např.)
Polyethylén (UHMWPE)	Jamky pro výměny kloubů
Polypropylén	Stehy, MCP klouby
Polytetrafluoroethylén (Teflon)	Vaskulární protetika
Polyestery	Vaskulární protetika, doprava léčiv, stehy, vazové grafty
Polyurethany	Vaskulární protetika, srdeční chlopně, katetry
Polyvinylchlorid (PVC)	Katetry
Polymethylmethakrylát (PMMA)	Fixace implantátů
Silikonové elastomery	Oftalmologie
Hydrogely (např. HEMA)	Oftalmologie
Kyselina polymléčná (PLA) a polyglykolová (PGA)	Resorbovatelné materiály, doprava léčiv



Biomateriály a plazma

Osteoartritida – kostní implantáty pokryté hydroxyapatitem pomocí plazmy

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28254288>

- CaO-SiO₂ plazmou nasprejovaný na keramiku

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771893>

Kardiovaskulární systém - chlopně s nepřilnavými vrstvami

- hydrogely s imobilizovanými kmenovými buňkami

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25778713>

Intervertebral disc – plazmou naspreovaný titan nebo titan + fosforečnan vápenatý

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541680>

Arteficiální cévy - nejrůznější polymery funkcionalizované plazmou

<https://www.mdpi.com/1996-1944/12/2/240>



Spolupráce

- Skupina plazmových technologií na CEITEC (Doc. Zajíčková)

<https://www.ceitec.cz/plazmove-technologie-lenka-zajickova/rg9>

- Biomateriály a tkáňové inženýrství, (FGÚ AVČR, doc. Bačáková)

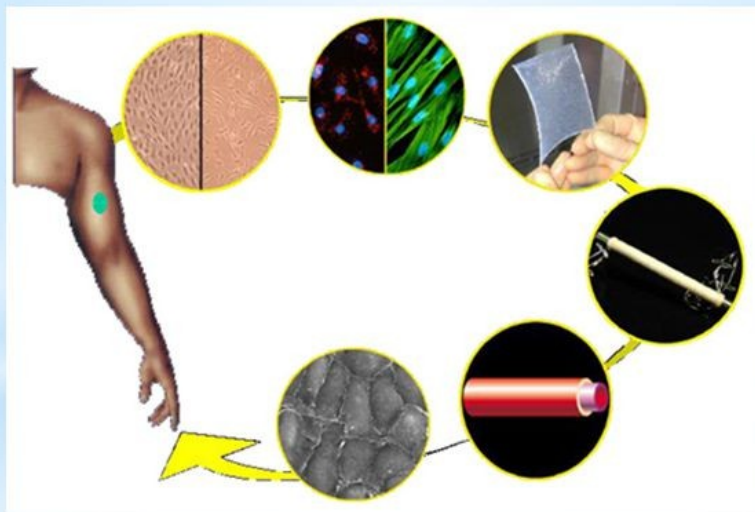
<http://www.fgu.cas.cz/departments/biomaterialy-a-tkanove-inzenyrstvi?publicationsCount=20>



GAČR projekt: Plazmové polymery připravené na nanovláknenných membránách pro inženýrství cévní tkáně

Povrchy tvořené polykaprolaktonem spřádeným do nanovláken a funkcionalizované aminy jsou vhodnými nosiči pro náhrady cév

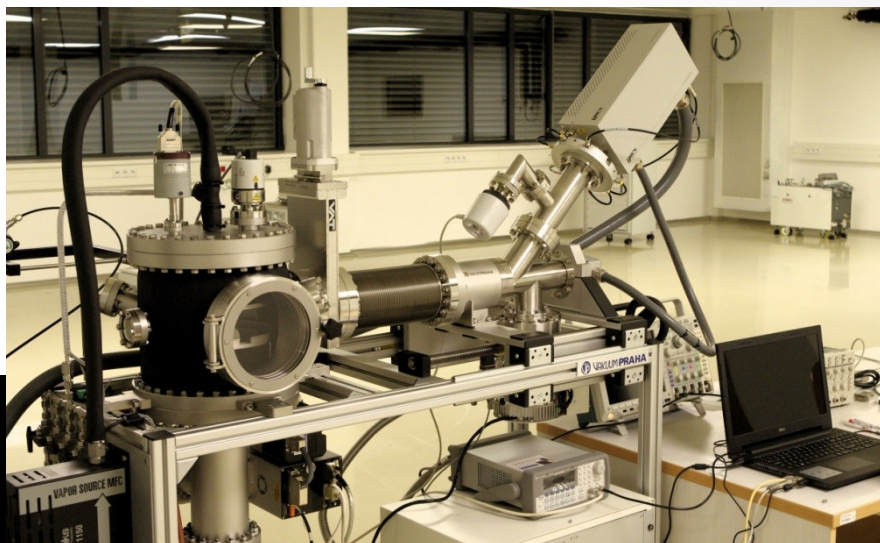
Cévy vyrobené v laboratoři



Postup výroby cévní náhrady. Céva je vypěstována z pacientových kožních buněk, z kterých nejprve naroste „plachta“ a ta se pak sroluje do trubičky. Do nitra základu nové cévy se usadí buňky endotelu

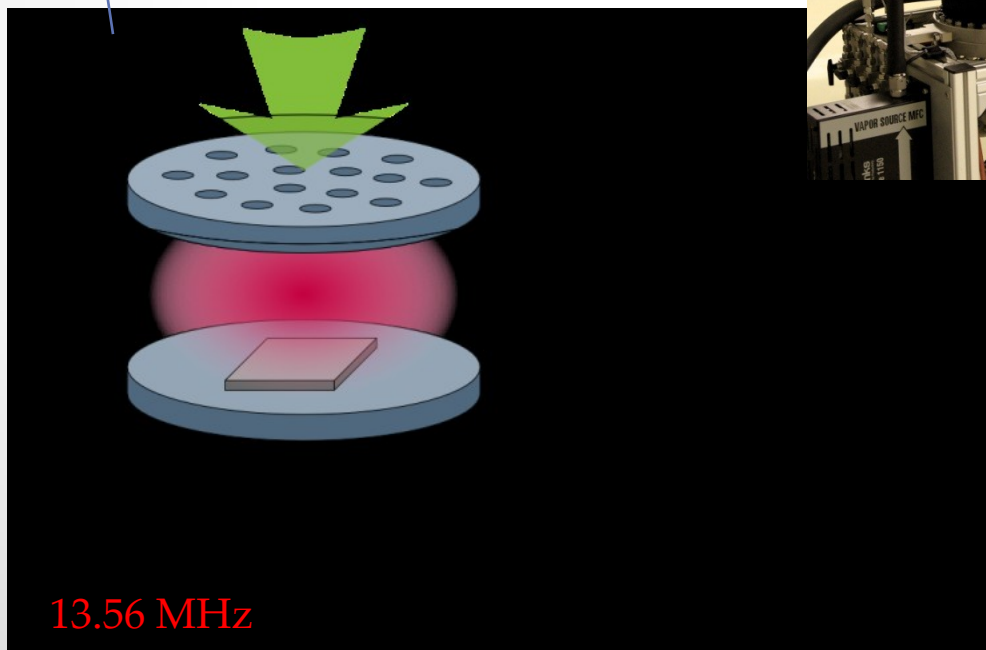


Plazmová funkcionlizace povrchů



Plazmový reaktor s diagnostickými metodami
pro měření

Cyclopropylamine + Ar



13.56 MHz

Schéma kapacitně vázaného plazmového výboje



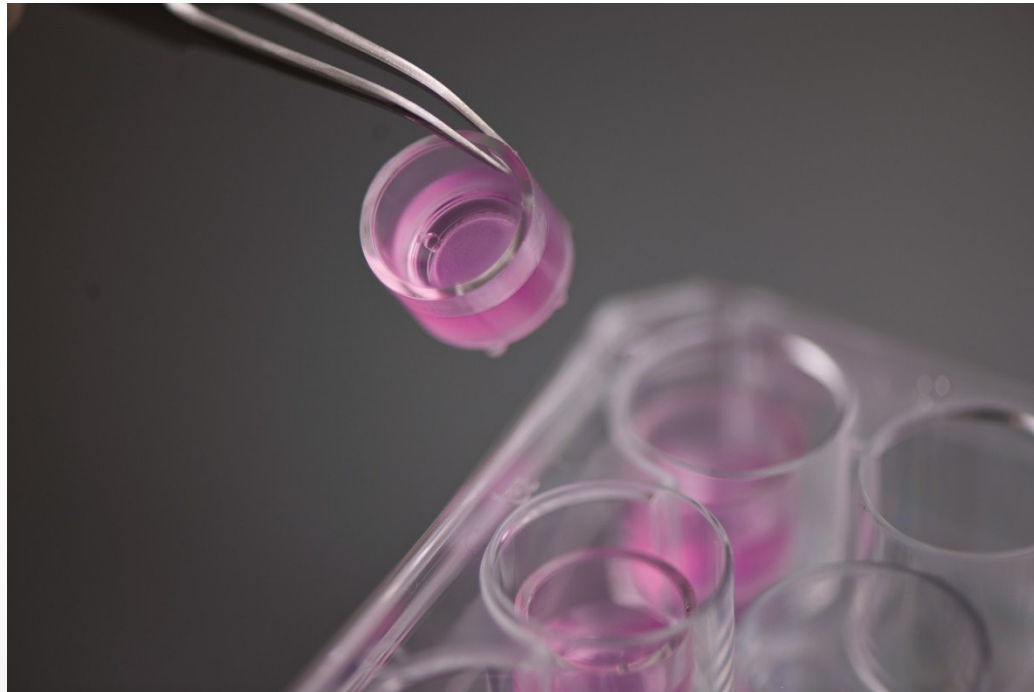
Projekt

- **Plazmatem aktivovaný cyklopropylamin vytváří aktivní aminové (+) funkční skupiny na povrchu polystyrenových misek a nanovláknenných membrán z polykaprolaktonu**
 - Hlavní změna fenotypu buněk - **zvýšení odolnosti vůči trypsinu**
 - Studované buněčné linie
 - Myoblasty kosterní svaloviny (C2C12)
 - Keratinocyty (HaCaT)
 - Fibroblasty (LF)
 - Buňky hladké svaloviny z cévy (VSMC)
 - Endotelové buňky (HUVEC, HSVEC, CPAE)
 - 3 studované povrchy - 10 W, 30 W a 150 W
 - Petriho misky
 - nanovláknna z polykaprolaktonu
 - Imunologická odpověď – RAW makrofágy + ELISA
 - Kokultivace endotelových buněk a VSMC

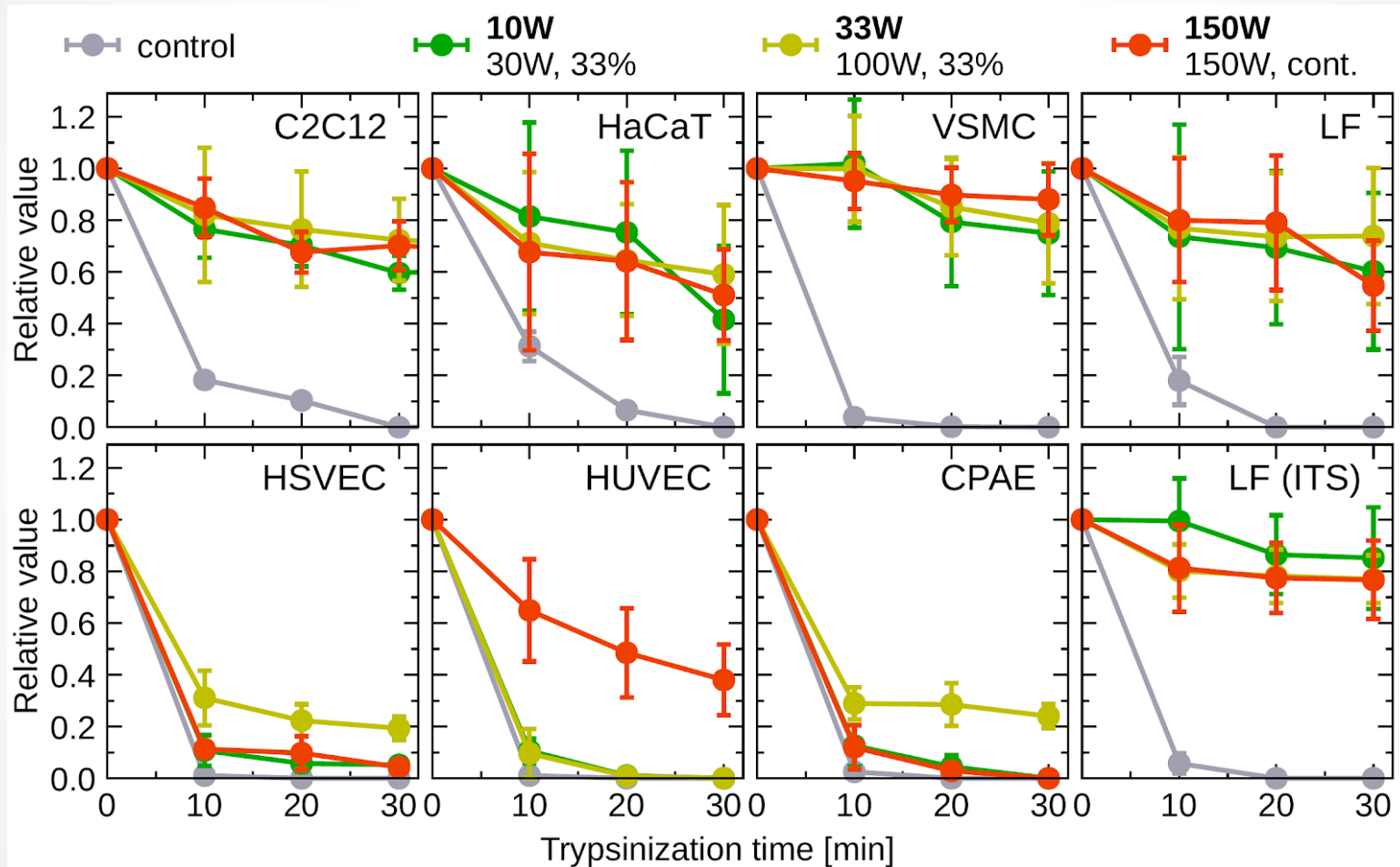


Membrány

- Cell crowns (Scaffdex) – s membránami v 24 W desce
- nejsou průsvitné, nutné fluorescenční barvení
- Stanovení cytokinetických parametrů



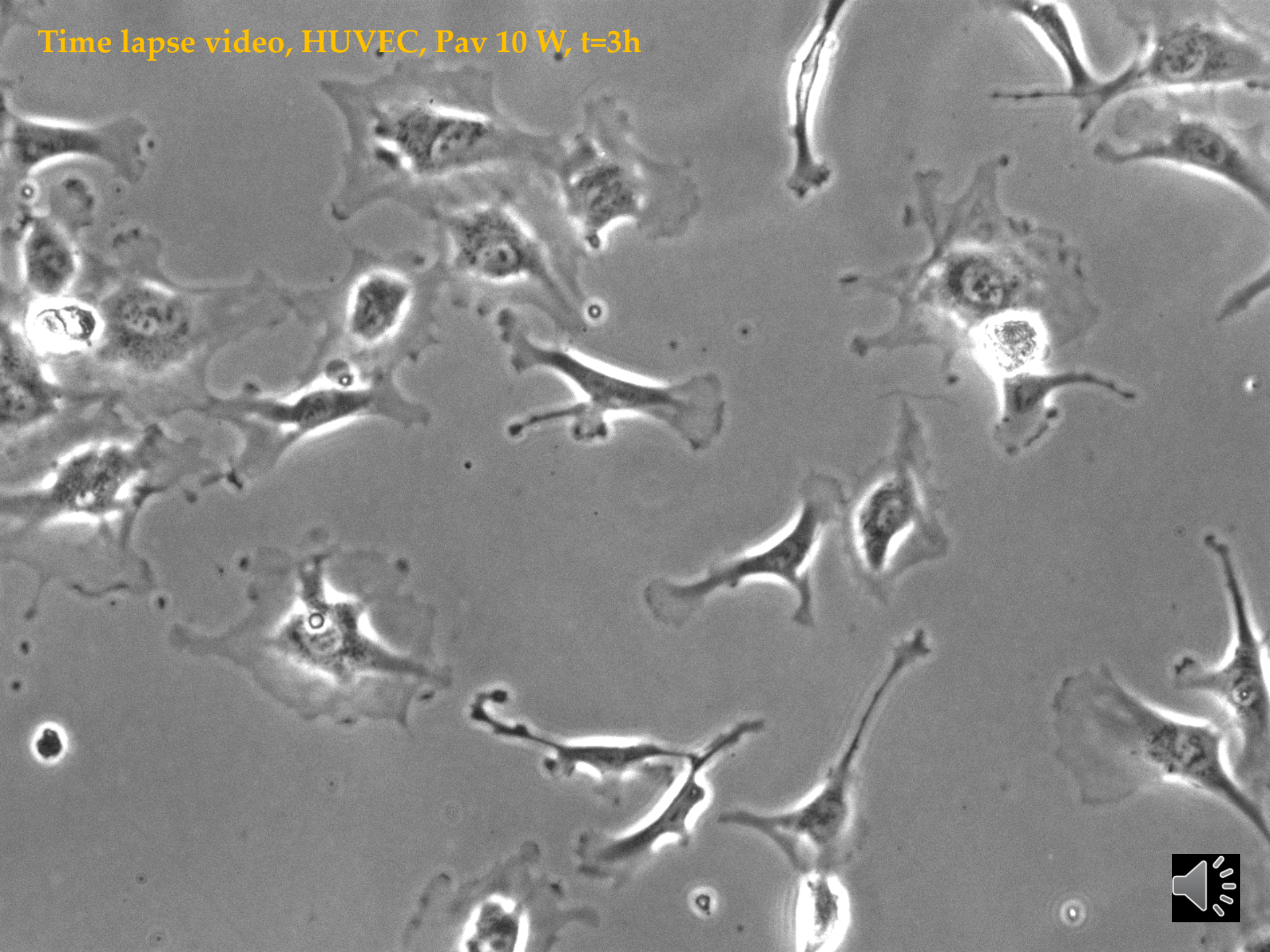
Odolnost buněk vůči trypsinu



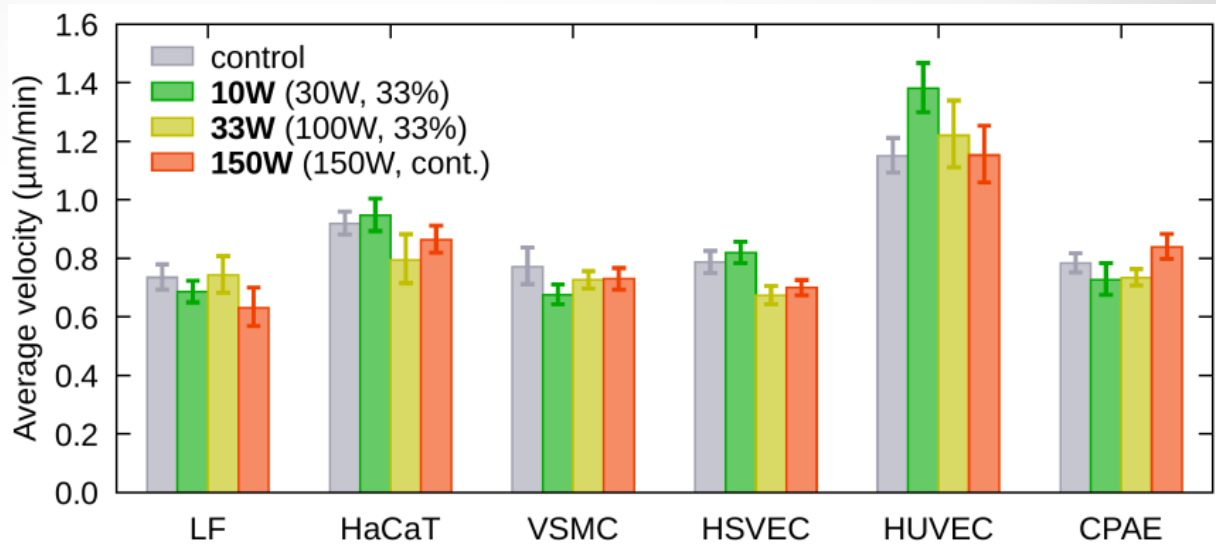
P. Černochová, et al. 2020, Cell type specific adhesion to surfaces functionalized by amine plasma polymers, Scientific Reports (in revision)



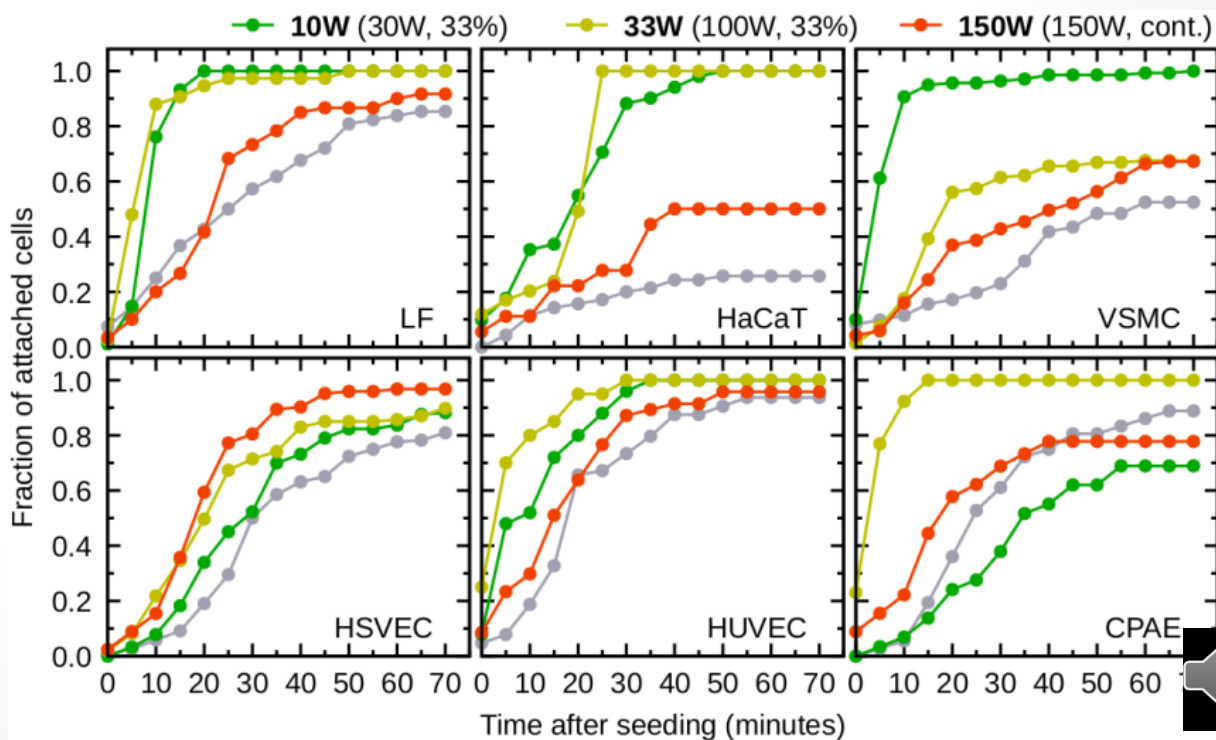
Time lapse video, HUVEC, Pav 10 W, t=3h



Rychlost pohybu

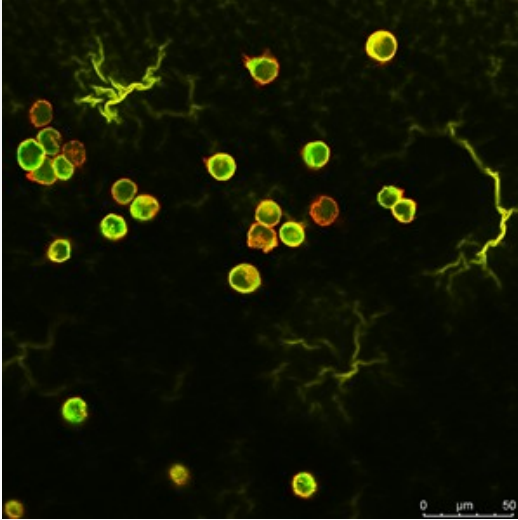


Rychlost přisedání

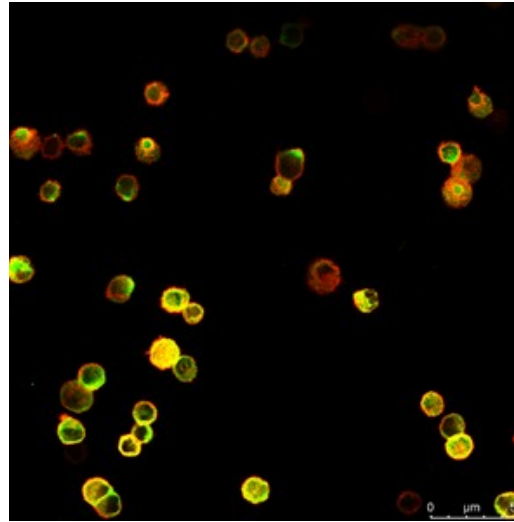


Konfokální mikroskopie

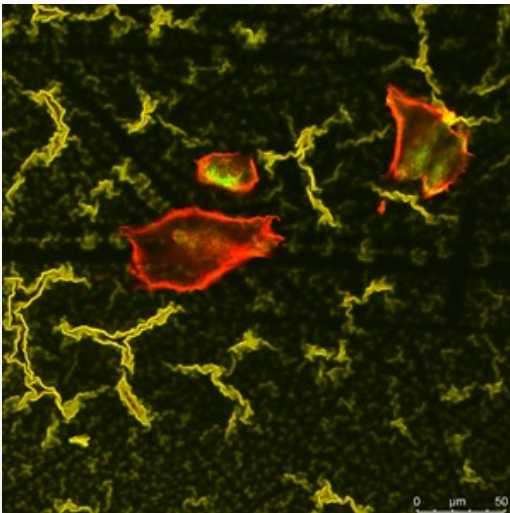
VSMC 2h 220



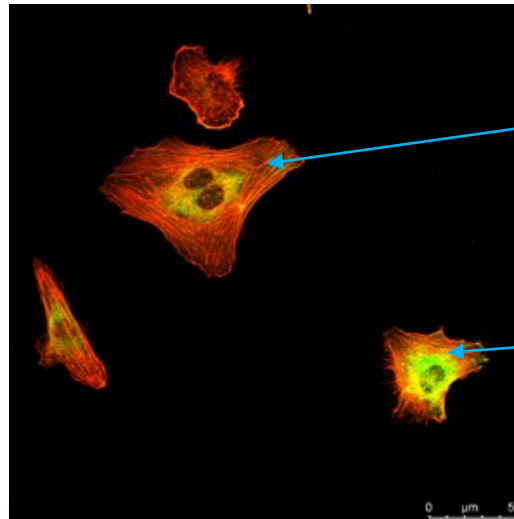
VSMC 2h K



HUVEC 2h 220



HUVEC 2h K



F-actin

paxillin

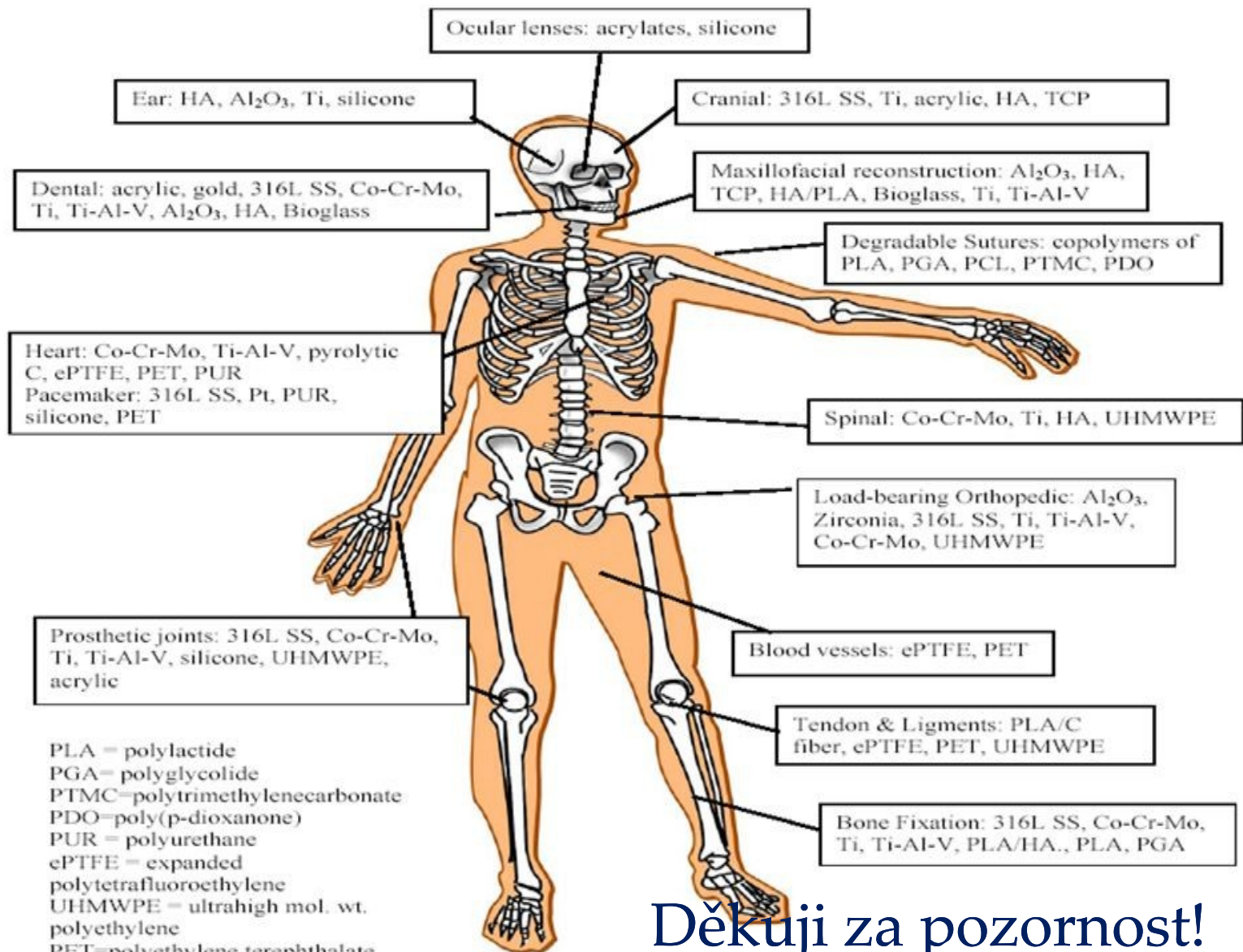


Shrnutí

- Dlouhá a pestrá historie náhrad tkání a orgánů
- Využití plazmy pro modifikace povrchů
 - **Zvýšení adheze, které ovlivňuje i rychlost dělení buněk**
 - **Aktuální problematika, do které se můžete zapojit**
 - Studium cytokinetiky, life imaging
 - Kokultivace buněk na opačných stranách membrány
 - Stanovení imunitní odpovědi (IL6, TNFa)



Biomaterial Science



PLA = polylactide
PGA = polyglycolide
PTMC = polytrimethylenecarbonate
PDO = poly(p-dioxanone)
PUR = polyurethane
ePTFE = expanded polytetrafluoroethylene
UHMWPE = ultrahigh mol. wt. polyethylene
PET = polyethylene terephthalate
HA = hydroxyapatite
SS = stainless steel

Děkuji za pozornost!
jipro@sci.muni.cz

