



NÁHRADNÍ DÍLY PRO V ČLOUVĚKA

Cévy, kůže, kosti a klouby dostávají během lidského života stále více zabrat. Tkáňová inženýrka Lucie Bačáková vymýšlí, čím poničené originály těchto částí těla co nejelegantněji nahradit.

Běžný den v ordinaci kardiologa. „Chtělo by to nové srdce,“ oznámí lékař pacientce a v počítači si otevře databázi dostupných umělých orgánů. „Předepíšu vám emko. To vám bude sedět. Rovnou ho objednáme, a jakmile ho doručí k nám do nemocnice, přijdete na výměnu,“ dodá a žena vše vcelku nevzrušeně odkývá. Vždyť nějakou náhražku má v těle už každý třetí v jejím okolí.

Utopie? Hudba nepřilíš vzdálené budoucnosti? Podle Lucie Bačákové z Fyziologického ústavu AV ČR by podobná databáze uměle vyvinutých orgánů mohla zhruba za padesát let klidně existovat.

„Ale spíše doufám, že je pacienti nebudou – až na vzácné výjimky – potřebovat, protože poškozené tkáně budou lékaři díky pokroku medicíny schopni účinně zregenerovat,“ věří vědkyně.

DVA MOZKY DO SKLA

To ovšem není důvod, proč na vývoji umělého srdce, plic, ledvin a dalších důležitých částí těla nepracovat. Ba naopak. K onomu zázračnému pokroku v léčbě nejrůznějších chorob by totiž mohly zásadně přispět. Stačilo by přitom, aby místo v lidském těle „plavaly“ jen ve skle.

„Zatímco dříve jsme vytvoření náhradních orgánů pro pacienty považovali za metu tkáňového inženýrství, dnes je hlavním trendem snaha připravit dokonalé modely orgánů a tkání *in vitro*, tedy na výzkumné účely pro vývoj a zdokonalování nových léčiv. K jejich testování by

tak vědci konečně mohli přestat využívat zvířata,“ vysvětluje Lucie Bačáková. Ostatně sama by tuto změnu jako velká milovnice králíků velice uvítala.

V laboratoři by tak výzkumníci měli k dispozici vše od inženýrsky vyvinuté kůže ke zkoušení kosmetiky, přes cévy a srdce až po umělý mozek k testování medikamentů na neurologické nemoci.

„Tyto modely by ale musely být sakramentsky dokonalé. Dokonce lepší než orgány určené k implantaci člověku. Lidské tělo totiž funguje jako bioreaktor –

Syntetické polymery, které se osvědčily u náhrad velkých cév, u těch malých zklamaly – pasivní pryžové trubičky, jak badatelka náhradám z legrace říká, se totiž po čase v těle pacienta zužují a hrozí trombóza.

Co si tedy vypůjčit drobné cévy od prasete nebo třeba ovce, napadlo výzkumníky a pustili se do práce. Zvířecí tkáň museli nejprve takzvaně decelularizovat, tedy zbavit buněk, aby ji lidské tělo bylo schopno přijmout. Zbyla jim tak pouze mezibuněčná hmota uspořádaná do tva-

„Když jsem v oboru začínala, existovaly jen pasivní náhrady. Céva byla prostě trubka, kost zase kus kovu. Nikoho ani nenapadlo, že by na umělém materiálu měly růst buňky – ba bylo to spíše na škodu.“

Lucie Bačáková

i nedokonalý konstrukt se v něm do jisté míry ‚dopeče‘, dostaví. Ve zkumavce se ale nic takového nestane,“ upozorňuje badatelka.

HLEDÁNÍ SVATÉHO GRÁLU

Píše se rok 1953. Skupina vědců a chirurgů slaví úspěch v podobě prvního zdárného zavedení umělé cévní náhrady pacientovi. Do těla mu tehdy vpravili polymerní trubičku. Tedy spíš trubku. A u trubek výzkumníci v podstatě také zůstali. Ačkoli už od zmíněné operace uplynulo sedmdesát let, na trhu stále chybějí funkční náhrady cév malého průměru. Ty jsou přitom vzhledem k četnosti kardiovaskulárních onemocnění nejvíc potřeba.

„Vyvinutí cév o průměru menším než šest milimetrů platí za svatý grál tkáňového inženýrství,“ říká Lucie Bačáková. Sama se jeho hledání věnuje už dvacet let. A za tu dobu s kolegy vyzkoušela leccos.

ru trubičky, do níž se pak z kmenových buněk pacienta pokoušeli vestavět jednotlivé vrstvy cévní stěny.

Tato cesta už se jeví nadějněji, nicméně ani na ní na onen svatý grál zatím nenarazili. Výsledek totiž stále nemá úplně ideální vlastnosti. Přetrvává například riziko imunitní reakce pacienta i možného přenosu patogenů.

„Kromě polymerních náhrad a cév zvířecího původu jsme samozřejmě testovali i možnost využití vlastních cév pacienta. Pro něj to však znamenalo podstoupit operaci navíc a ani technicky toto řešení nesplnilo naše očekávání,“ konstatuje vědkyně.

Jedna z mála cév, jejíž část může člověk postrádat, a sice povrchová žíla dolní končetiny *vena saphena*, je totiž v pozici věnčitých tepen, jež vyživují srdce a nejčastěji potřebují nahradit, vystavena nadměrné mechanické námaze.

„Pod obrovským tlakem, který panuje v blízkosti srdce, se nafoukne jako balon.

Zkoušeli jsme tomu zamezit za pomoci zevního stentu – sice do jisté míry úspěšně, ale tato technologie byla komplikovaná,“





Vzorky titanové slitiny Ti6Al4V, která se používá pro konstrukci kloubních náhrad, s různými povrchovými úpravami. V kolečku je vidět, jak pod mikroskopem vypadají buňky kostní tkáně rostoucí na těchto materiálech.

ličí Lucie Bačáková. Hledání grálu v podobě maloprůměrové cévní náhrady však ani po těchto zkušenostech rozhodně nevzdává. Napadlo ji totiž, že možná trasa k němu vede skrze podkožní tuk nebo pupečník. Lépe řečeno přes takzvané mezenchymální kmenové buňky z těchto tkání.

FALDÍKY I ROSOL Z PUPEČNÍKU

„Na liposukci chodí z estetických důvodů dobrovolně kdekdo. Ve srovnání s odběrem podkožní žíly nebo punkcí kostní dřeně jde o vcelku nenáročný zákrok. Jen zapichnete jehlu, odsajete trochu špeku a je to,“ říká s nadsázkou výzkumnice. Podkožní tuk je přitom pro vědce skvělým zdrojem kmenových buněk. „Z nich pak můžeme vestavět fyziologické vrstvy cévní stěny do trubičky ze syntetických polymerů již schválených pro klinické použití. A úzká céva bude, doufejme, na světě,“ popisuje své plány.

Prověřený polymer by posloužil jako lešení, které by však vědci ještě navíc zpevnili buňkami. Mechanické vlastnosti takového stentu by totiž měly být výrazně lepší, než tomu bylo u buňkami neosídlených polymerních rourek. Mimochodem, obdobným způsobem by Lucie Bačáková ráda vytvořila také náhradu sr-

deční chlopně. Použit přesně definovaný syntetický materiál a vestavět do něj buněčné složky se jí totiž i v tomto případě jeví nejnadějněji.

„Vycházím z toho, co už je k dispozici. Pračlověk se taky rozhlédl, uviděl pazourek, kámen a dubový klacek a sestrojil oštěp. Já teď postupuji stejně – zkusím propojit již ověřené materiály a metody, abych vytvořila něco nového,“ říká vášnivá čtenářka románů Eduarda Štorcha.

A kmenové buňky k jejímu bádání neodmyslitelně patří. Vedle snadno dostupného podkožního tuku je jejich další bohatou zásobárnou i takzvaný Whartonův rosol pupečníku. Tato užitečná tkáň ale většinou končí v biologickém odpadu, což je podle Lucie Bačákové velká škoda. Z pupečnicků čerstvě narozených dětí anonymních dárců by proto také ráda izolovala kmenové buňky, kterými by se následně pokusila „oživit“ syntetiku.

„V tomto případě bychom ale nepracovali s vlastní tkání pacienta. Nicméně podle dosavadních výzkumů nejsou kmenové buňky pupečníku příliš imunogenní. Jinými slovy, hostitelský organismus by je měl přijmout,“ poukazuje vědkyně. I tuto hypotézu však musí výzkumníci ještě pořádně prověřit. A pokud by se nepotvrdila, pořád je tu tekutý dusík.

„V něm je možné uchovat buňky po mnoho desetiletí. Kdyby do něj tedy lékaři vkládali pupečníky všech narozených dětí, nebo pouze krev z této tkáně, každý by pak měl ke stáru možnost využít své vlastní kmenové buňky jako pomocníky k odstranění nejrůznějších chorob,“ spekuluje badatelka s tím, že tuto technologii už věda nějaký čas využívá. Ještě však zdaleka ne rutinně.

SNY O UMĚLÉ CHRUPAVCE

Úzké cévy samozřejmě nejsou jediným horkým tématem tkáňových inženýrů. Podobný punc nedosažitelnosti má v jejich očích také rekonstrukce chrupavky. Klouby tak lékaři zatím nahrazují bez ní a na jejím místě zůstává v těle pacienta jen umělá bezbuněčná kloubní plocha.

„Mým snem je vytvořit na podkladě umělého materiálu a kmenových buněk celé osteochondrální rozhraní, tedy onu část, kde kostní tkáň přechází v chrupavčitou,“ popisuje Lucie Bačáková. Pacient by tak nevyfasoval pouze titanové koleno, ale funkční náhradu, která by simulovala kostní i chrupavčitou tkáň. Vestavění buněčné složky do kompozitu syntetického či přírodního polymeru, keramiky a kovu je podle výzkumnice cestou k uskutečnění onoho snu.

S vylepšováním kloubů a jejich úchytů má ostatně bohaté zkušenosti. Dlouhá léta se se svým týmem zabývala povrchovými úpravami kovů, aby je kostní konce přiléhající k vyměněnému kloubu lépe přijaly. Snažili se, aby měl metalický povrch optimální drsnost, přiměřenou smáčivost, elektrický náboj, ale také na něm byl dostatek pórů a zákoutí, kam by si kostní buňky mohly zalézt. Šli jim ▶

Ačkoli už uplynulo 70 let od zavedení první umělé cévy do těla pacienta, na trhu stále chybějí funkční náhrady cév malého průměru. A ty jsou nejpotřebnější.

zkrátka ve všem na ruku, aby se jim na materiálu zalíbilo a rozhodly se do něj částečně prorůst.

A buňky také přesvědčili. Lucie Bačáková tak má s kolegy na kontě různé inovace, které zvýšily životnost umělých kloubů palce nebo kyčle, a hned několik patentů.

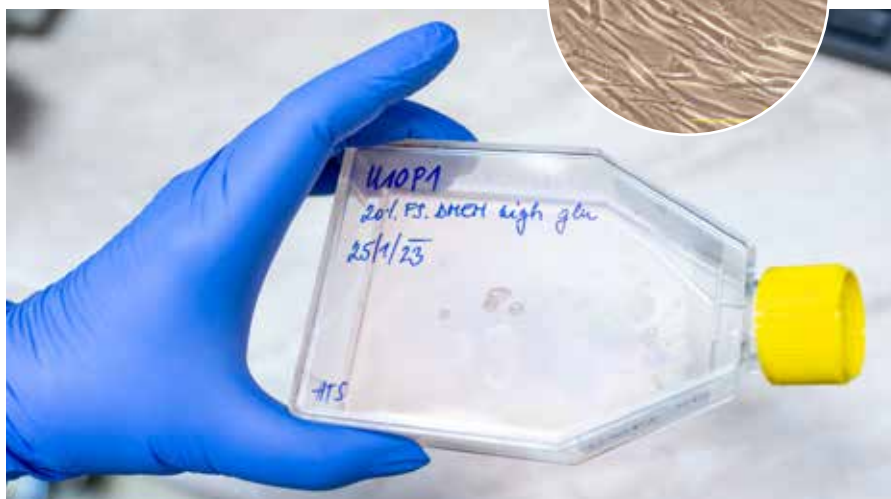
Dílčí úspěchy ale akční badatelku rozhodně nenechaly usnout na vavřínech. Kromě práce na vývoji umělých cév, srdečních chlopní a chrupavek totiž také hledá nové materiály pro náhrady kloubů a výplně kostních defektů, které by lépe vyhovovaly kostní tkáni. Jelikož je však vystudovaná lékařka a její tým je složený výhradně z biologů, neobejde se bez spolupráce se špičkovými materiálovými inženýry, jako jsou fyzikové, chemici i strojaři.

„Tkáňové inženýrství je ukázková mezioborová disciplína. Odborníci ze všech potřebných odvětví se ale bohužel nevedou pod jednu střechu. Často tak třeba se zkoumaným polymerem cestujeme za kolegy přes celou Prahu, jindy do Ostravy, či dokonce do Bruselu. Anebo oni dorazí s nápadem k nám,“ vypráví vědkyně.

SAZE V TĚLE NEZAMETĚŠ

Před lety za ní například do Fyziologického ústavu AV ČR v Krči přijeli experti z ČVUT s nápadem otestovat možnosti využití uhlíkových kompozitů k náhradám kostní tkáně. Když se díky své mechanické i chemické odolnosti osvědčily při konstrukci trupů letadel či kosmických raket, proč je nevyzkoušet také do lidských kloubů?

„Přišli jsme na to, že uhlíkové kompozity jsou ve srovnání s hojně používaným titanem lehčí a více se svými vlastnostmi podobají kosti. Vypadalo to velmi naděj-



Kultivační lahev s buněčnou kulturou pro využití v tkáňovém inženýrství a detail této kultury (v kolečku)

ně! Jenže i přes nejrůznější potahování a zpevňování z nich padaly částice. Ve stroji to nevádí, tam saze čas od času zametete a funguje dál. Ale v těle je to nemyslitelné,“ vzpomíná Lucie Bačáková.

Od uhlíkových kompozitů proto vědci raději ustoupili. „Sazím“ v těle tak sice pacienti unikli, špetce jedů ovšem nikoli. Ani titan, který dodnes hraje v kloubních náhradách prim, totiž není úplně nevinný. Do protéz nejzatěžovanějších kloubů navíc museli chemici přimíchat i malé procento hliníku a vanadu, aby vytunili jejich mechanické vlastnosti. A tato dvojice je, jak známo, dosti toxická.

„Lidé dnes od výměny kolena neočekávají, že budou moci alespoň obstojně chodit. Chtějí rovnou lyžovat v Alpách. Na nový kloub tedy mají obrovské nároky,“ vysvětluje badatelka, proč si titan žádal vylepšení.

Jenže jak může člověk žít s jedovatými kovy v těle? Dlouhá léta na něj nijak nepůsobí, ale... Neexistuje korozivnější a agresivnější prostředí než biologické.

INŽENÝRKA LIDSKÝCH TKÁNÍ

Jako dítě toužila být lingvistkou, etnografkou i učitelkou. Nakonec Lucii Bačákovou kamarádka „ukecala“, aby nastoupila na medicínu. Před dráhou kardioložky však dala přednost vědě - kardiiovaskulární fyziologii. A tak začala „šešit“, jak svému bádání říká. Směřování jejího výzkumu v devadesátých letech změnil obyčejný igeliták. „Japonští vědci přišli na to, že se dá běžný syntetický polymer, tedy i svačinový pytlík z polyetylénu, iontově upravit tak, aby na něm rostly buňky,“ vzpomíná vědkyně. Když to jde na pytlíku, proč buňky nenalákat na polymerní trubičky a nevykouzlit bioaktivní cévu? řekla si. „Tehdy existovaly jen náhrady pasivní. Céva byla trubka, kost kus kovu. Nikoho ani nenapadlo, že by na umělém materiálu měly růst buňky – ba bylo to spíše na škodu,“ vysvětluje. Dokazování toho, že opak je pravdou, zasvětila většinu kariéry. A vlastně i života. Vědu totiž vnímá jako své poslání. „Lidé pečou buřty, koupou se. Já takhle relaxovat neumím. Nejraději „šeším“ v laborce,“ směje se badatelka.

PRAEMIUM ACADEMIAE

Lucie Bačáková loni získala Akademickou prémii neboli Praemium Academiae. Toto prestižní ocenění uděluje Akademie věd ČR každoročně vynikajícím vědeckým osobnostem, jejichž bádání má velmi perspektivní charakter. Velkorysou finanční podporu ve výši až 30 milionů korun mohou čerpat v průběhu šesti let, což umožňuje dlouhodobější rozvoj jejich projektů. „Můj dvacetičlenný tým se věnuje vaskulárnímu, kostnímu i kožnímu tkáňovému inženýrství. Peníze použijeme na výzkum ve všech těchto oblastech,“ říká laureátka.

Díky dokonalým modelům orgánů a tkání *in vitro* by vědci konečně mohli zcela odbourat testování nových léčiv na zvířatech.

Buňky na implantát vytrvale útočí, chtějí ho „rozežrat“, přestavět, působí na něj nej-různějšími enzymy. V okolí nového kloubu je neustále vše v jednom ohni. Když se přidá fyzická námaha, třeba ono alpské lyžování, krystalická mřížka slitiny se po letech chtě nechtě rozpadne a hliník a vanad se začnou uvolňovat do organismu.

A jelikož jsou oba tyto kovy toxické pro mnoho důležitých orgánů, zejména nervový systém, může mít pacient zaděláno na některé z neurodegenerativních onemocnění, jako je třeba Alzheimerova choroba. Hledání bezpečnějších „vylepšováků“ titanu tak bylo mezi výzkumníky dlouhou dobu na pořadu dne. A výsledek? Nejslibněji se zatím tváří slitina titanu, niobu a tantalu, kterou chemici pracovně nazvali nepříliš originální zkratkou TNT.

Tato varianta by měla být (navzdory názvu) výrazně stabilnější. Nicméně, jak už bylo řečeno, ani samotný titan není úplně bez poskvrny. Náhrady extrémně zatěžovaných kloubů, jako jsou kolena nebo kyčle, se ale bohužel bez něj neobejdou. „Samotná syntetika v nich neobstojí. Tam prostě musí nastoupit kovář s pořádnou tyčí,“ zdůrazňuje vědkyně. Však už taky sama během let spolupracovala s Třineckými železárnami i s nástupníky kladenské „poldovky“.

ORGÁNY Z TISKÁRNY

Kromě kostí, cév a chlopní zajímá Lucii Bačákovou také hojení ran. Těch, které se ne a ne zacelit, i takových, jež se regenerují až příliš. I to může být totiž na škodu, neboť pak vznikají nevzhledné vystouplé jizvy.

„Snažíme se s týmem přijít na to, co v těchto částech kůže biochemicky chybí či přebývá, tedy jaká je přesná příčina problému,“ nastiňuje vědkyně.

K bádání se používají zbytky tkání z operací. Ty však většinou nemají dostatečnou velikost, navíc jsou často kontami-



doc. MUDr. LUCIE BAČÁKOVÁ, CSc. FYZIOLOGICKÝ ÚSTAV AV ČR

Vystudovala Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze. Od roku 1984 působí ve Fyziologickém ústavu AV ČR, kde se nejprve zabývala kardiiovaskulární fyziologií. Vede oddělení biomateriálů a tkáňového inženýrství a je přední českou expertkou v těchto oborech. Publikovala více než 200 článků v renomovaných vědeckých časopisech.

novány mikroby, které na kůži bývají i za běžných okolností.

Pokud se však vědcům podaří původní buňky z jizev a ran úspěšně izolovat a namnožit, budou mít v podstatě vyhráno. Do akce pak totiž může nastoupit třeba 3D tiskárna a problematické místo na kůži „opravit“.

„Chceme rozvíjet metodu 3D biotisku kolagenu či syntetických maticí s buňkami, jejíž výhodou je hlavně vyšší produktivita,“ konstatuje Lucie Bačáková. Někteří její kolegové dokonce v takzvaném bio-

printingu vidí budoucnost tkáňového inženýrství a plánují tisknout celé tkáně s cévním řečištěm, kosti, nebo dokonce orgány.

„Ať už se to osvědčí nebo ne, stejně každému radím, aby si raději své tělo šetřil. Evoluce měla na vytvoření všech jeho částí tři a půl miliardy let, zatímco my máme na vymyšlení jejich náhražek pouhých pár grantových let. Ani sebelepší tkáňový inženýr tak nemůže přírodě konkurovat,“ usmívá se laureátka Akademické prémie a dodává: „Přirozená tkáň bude prostě vždycky vymakanější!“ ●