



# Náhradní cévy z pupečníku

Díky tkáňovému inženýrství dnes můžeme nahrazovat cévy, chrupavky, klouby, srdeční chlopně a celou řadu dalších částí těla, které v lidském organismu selhávají. Stále však hledíme k odborníkům s otázkou v očích, kdy budeme umět vypěstovat celé umělé orgány a zda třeba jednou budou na předpis, podobně jako běžné léky **ptala se Eliška H. Černá**

**L**ucie Bačáková z Fyziologického ústavu Akademie věd ČR je přední česká odbornice tkáňového inženýrství. Věnuje se medicínskému výzkumu už od studií, prakticky po celou svou kariéru. Dohromady pracuje v oboru přes 30 let. Za tu dobu se tato skromná, drobná dáma stala oceňovanou a široce uznávanou osobností doma i v zahraničí. Jako observantka byla například u světově ojedinělých operací, kdy se pacientům implantovaly cévní

náhrady potažené biologickou vrstvou. Sama se se svými týmy snaží vymyslet způsoby, jak různé umělé materiály potáhnout vrstvou vhodných buněk, aby je organismus lépe přijal a náhrada se stala doživotní součástí člověka bez nutnosti ji vyměňovat.

Vedle toho se také věnuje problematice náhrady dosluhujících malých cév. Vědci už dokázali vymyslet náhrady a vyměnit velké cévy, ale zatím se jim to nedaří u těch malých s rozměrem pod

šest milimetrů. Lucie Bačáková je snad na stopě tomu, jak pomoci diabetikům s nehojícími se ranami nebo lidem po mrtvici. Sama je ale spíše skeptická k rychlému pokroku v oblasti tkáňového inženýrství a vynalezení náhradních orgánů aplikovatelných člověku. Ví ale o jiném důvodu, kde by se náhradní orgány mohly hodit, a proč má tedy smysl pokračovat ve výzkumech, které by se mohly stát realitou v daleké budoucnosti.

## **?** Když jsme plánovaly tento rozhovor, zmínila jste, že pracujete na celé řadě výzkumů. Na čem například?

Po studiu medicíny jsem se specializovala jako kardioložka, internistka a cévní lékařka a s tím souviselo i zkoumání fyziologie cévní stěny a tkáňové inženýrství cév včetně srdečních chlopní. V té době jednou přišel vědec z Českého vysokého učení technického a řekl nám takřka „prorockou“ větu, že když můžeme dělat cévy, můžeme dělat

## **”** Ono to vypadá, že děláme všechno a nic, ale reálně pracujeme na třech základních skupinách – cévách, kostech a kůži

i kosti, protože obojí je mezenchymálního původu. Začali jsme tedy vyvíjet kostní implantáty a náhrady a později došlo i na chrupavky a následně na kůži a hojení ran. Tato témata byla tehdy na Fyziologickém ústavu nová a poněkud exotická a my jsme se tak odchýlili od obvyklých témat oboru fyziologie, jako jsou například receptory, transport látek přes buněčnou membránu, srdeční a kosterní svaly a tak dále. Aktuální výzkumy nás ale teď vrací zase zpět ke klasické fyziologii.

## **?** Jak si to mám představit?

Například jsme začali spolupracovat s ortopedy na inovaci kovových částí kloubních náhrad pomocí tkáňového inženýrství a oni se nás při té příležitosti zeptali, jestli se nemůžeme věnovat i výzkumu ortopedické vady zvané „koňská noha“, což je specifická deformita dolní končetiny. Z výzkumu nám vyšlo, že nejde o kostní vadu, ale o vadu měkkých tkání, vlastně o tzv. fibrózu, na kterou je potřeba se při léčení zaměřit. Pak následovalo další zadání od ortopedů, a to podívat se na Dupuytrenovu kontrakturu, což je další typ fibrózy, která způsobuje, že se svaly v dlaních stahují k sobě a dlaně se v podstatě uzavírají. Nebo jsme se zaměřili na pooperační hojení, které je v některých případech tak extrémní, že po něm vznikají hypertrofické nebo i keloidní jizvy, což jsou vlastně extrémní jizvy. V oblasti hojení také řešíme problematiku tzv. „diabetic-

ké nohy“, tedy nehojící se rány vzniklé špatným prokrvením tkání v důsledku poškození malých cév v končetinách. A tím zdaleka nekončíme.

## **?** Jak zvládáte tak široký tematický a odborný záběr?

Témata se sama větví. Některé vědecké skupiny například po dvacet let zkoumají jeden receptor a jiné – jako my – jdou po větší diverzitě. Oba přístupy jsou svým způsobem extrémní. Ti, co zkoumají dlouhodobě jednu

molekulu, dosahují propracovaných, precizních výsledků, ale mně připadá, že si po určité době mohou vytvořit „klopky na očích“. Mají sice smysl pro detail, ale může jim uniknout nadhled či kontext. Na druhou stranu, když máte velkou diverzitu výzkumů, svádí to k rutině a povrchnosti výzkumu, takže pravda je někde uprostřed. Můj dávný školitel Miloš Grim mě ještě při studiu na lékařské fakultě učil, že je o něco lepší diverzita, protože když s nějakým výzkumem nemůžu takzvaně hnout, nemám na něj materiál, metodiku či z jiného důvodu nefunguje, tak si sednu nad jiný výzkum a k tomu původnímu se vrátím později z jiného myšlenkového úhlu a třeba s ním už pak dokážu pohnout! Ideální by tedy bylo mít tak kolem 3 až 5 výzkumů, ale přiznávám, že my jich máme 10 až 15.

## **Velké trubky, malé cévy**

V roce 1953 zavedla skupina vědců a chirurgů poprvé v historii člověku umělou cévní náhradu, konkrétně polymerní trubičku, nebo spíše trubku. Ačkoli od zmíněné operace uplynulo přes sedmdesát let, na trhu stále chybí funkční náhrady cév malého průměru pod šest milimetrů. Syntetické polymery, které se osvědčily u náhrad velkých cév, se totiž u malých náhrad po čase v těle pacienta zužují, a hrozí trombóza. Malé cévní náhrady jsou přitom vzhledem k četnosti kardiovaskulárních onemocnění nejvíc potřeba, a proto také platí za svatý grál tkáňového inženýrství, jehož hledání se přes 20 let věnuje i Lucie Bačáková. Jednou z nadějných cest v této oblasti je využití prasečích

nebo ovčích cév, které se jednoduše řečeno zbaví buněk, aby je lidské tělo přijalo, poté se osadí lidskými kmenovými buňkami a voperují pacientovi do krizového místa. Výsledek ovšem stále není ideální, protože přetrvává například riziko imunitní reakce pacienta nebo přenosu patogenů. Další nadějnou cestou je využití vlastních cév pacienta. Avšak pro něj to znamená podstoupit operaci navíc a následně zvýšené riziko, že náhradní céva na novém místě praskne nebo se nafoukne. Proto Lucii Bačákovou při cestě za nalezením svatého grálu napadlo hledat řešení ještě jinde – ve využití kmenových buněk separovaných z podkožního tuku nebo pupečnicku. ♥



## Zmínila jste cévy, kůži, chrupavky, chlopně, specifické vady končetin. Co všechno jste jako tkáňoví inženýři schopní v těle ovlivnit? Takhle to zní, jako že uděláte, na co si vzpomenete.

Ono to vypadá, že děláme všechno a nic, ale reálně pracujeme na třech základních skupinách – cévách, kostech a kůži – a v rámci každé skupiny inovujeme implantáty, které už jsou na trhu. Například u kostních kovových implantátů se snažíme zlepšit jejich povrchové vlastnosti, aby byly atraktivnější pro přilnutí (adhezi), růst a diferenciaci buněk. Ideálně se snažíme dosáhnout toho, aby náhrada vydržela doživotně a nemusela se měnit.

## Tak to zatím není?

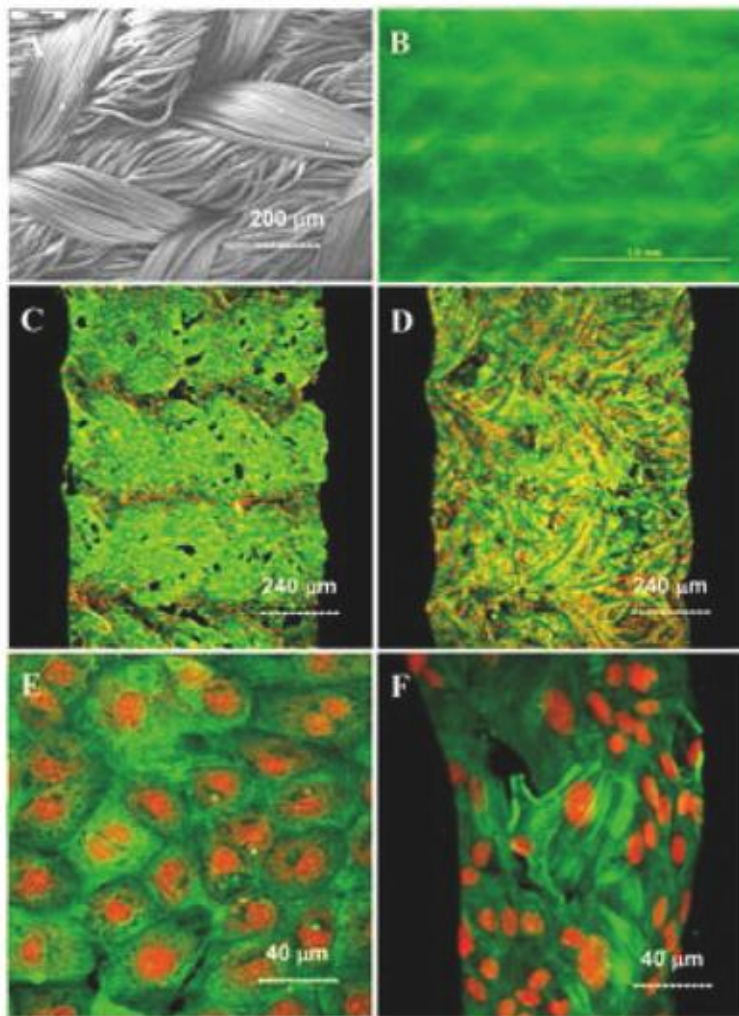
Ne tak docela. Materiály se totiž opotřebovávají, do rozhraní mezi nimi a kostí mohou „zatékat“ nanočástice, které přispívají k postupnému selhávání implantátu. A samozřejmě se z implantátu nesmějí uvolňovat žádné částice ani žádné potenciálně cytotoxické ionty. Každý implantát, ať už je to kov, keramika, polymer, nebo jiná umělá hmota, je přece jen pro tělo cizorodý materiál. Tkáňové inženýrství ale není jen o konstrukci náhrad, ale i o základním výzkumu, o poznání funkce buněk, tkání i orgánů, o jejich regeneraci, o příčinách vzniku různých obtíží a poté i o farmakologii, tj. cílené dodávce léčiv.

Je to multidisciplinární obor, který sdružuje matematiku, fyziku, chemii, biologii, lékařské vědy a těmto všem oborům přináší své výsledky.

## V oblasti rekonstrukce kůže se věnujete čemu?

Na trhu už máme konstrukty bezbuněčné kůže, do kterých se dají vestavět buněčné složky. My jsme se zaměřili na dermoepidermální konstrukt kůže, tj. konstrukt

obsahující dermální fibroblasty a epidermální keratinocyty (specifické pokožkové buňky, pozn. red.) na nosiči z degradovatelné nanovláčkové sítě s vrstvou kolagenního hydrogelu. Takový systém se dá využít nejen pro lepší hojení hlubších ran a popálenin, ale i jako model kožní tkáně v podmínkách *in vitro* (tj. v podmínkách tkáňové kultury) pro nejrůznější vědecké studie, a výrazně tak omezit používání laboratorních zvířat. Musím ale předeslat, že jde o aplikovaný výzkum, což neznamená, že se to z laboratoře nosí rovnou na sál. My to tady vymýšlíme



## Inovace cévních protéz vyráběných pletářskou technologií z polyethylentereftalátu

**A** Drsný a vysoce hydrofobní vnitřní povrch protézy, nevhodný pro adhezi buněk

**B** Pokrytí tohoto povrchu definovanými molekulárními vrstvami na bázi fibrinu

**C D** souvislá vrstva endotelových (C) a hladkých svalových buněk (D) na vnitřním povrchu vrapované protézy

**E F** detail endotelových (E) a hladkosvalových buněk (F)

na teoretické úrovni. Téměř pro každém rozhovoru nebo článku mi ale volají pacienti, že by potřebovali umělou cévu, chrupavku nebo kůži a jestli ji ode mě mohou dostat. Na takový transfer jsou ale potřeba speciálně schválené laboratoře, nejlépe přímo v prostorách nemocnice.

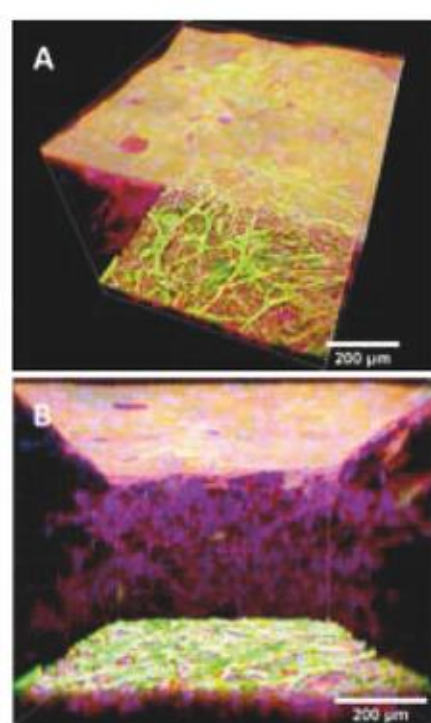
## Chápu, vy to vymýšlíte a někdo jiný to potom vyrábí.

Přesně tak. Můžeme mít klidně patent, ale jsou to firmy, které uvádějí naše výzkumy v život a dostávají je k pacientům, a to vše s velkým odstupem. My tedy pracujeme s nadějí, že se některé naše závěry dočkají schválení a budeme je moct využít my nebo naše děti. U úplně nových výzkumů budeme rádi, když je dostaneme do praxe za života našich vnuků, ale kdybychom to nedělali, nikam bychom nepokročili a možná bychom stále jezdili na koních a neměli elektřinu. Tak věda prostě funguje.

## Čemu se aktuálně věnujete v oblasti tkáňového inženýrství cév?

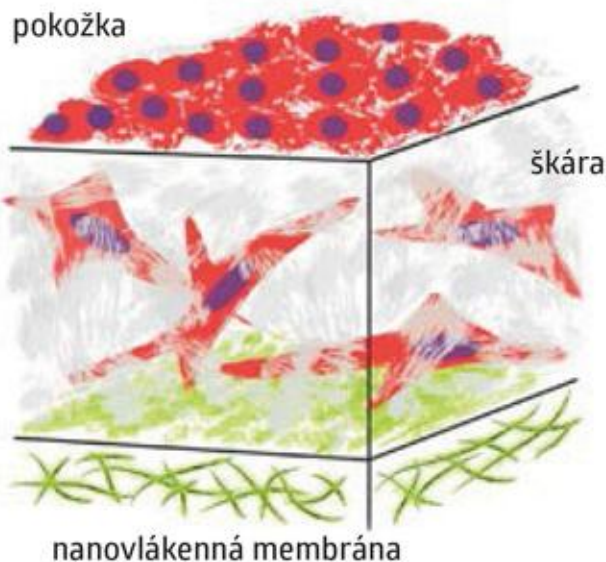
Snažili jsme se navrhnout postup, jakým by se na polymerových trubičkách zrekonstruovala endotelová vrstva (vrstva buněk vystylající vnitřní povrch cév a srdce, pozn. red.). Když si to představíte, tak trubičky, kterými se nahrazují cévy, jsou konstruovány jako bioinertní, tj. nepočítá se na nich s regenerací fyziologických složek cévní stěny. Jsou vyrobené z expandovaného polytetrafluorethylenu (ePTFE)

nebo polyethylentereftalátu (PET) metodou pletení nebo tkaní. Pletářská technologie je důležitá, protože polymer pak není jednodílná vrstva a mohou do něj zvětšit kapiláry. Už se na nich ale nerekonstruuje endotelová vrstva, vrstva hladkých svalových buněk nebo fibroblastů. My jsme se právě snažili o to, aby se na nich ta endotelová vrstva dala zrekonstruovat, a proto jsme trávil hodně času s chemiky a fyziky



**Dermoepidermální kožní konstrukt**  
Schematické znázornění nanovláčkové membrány, na ní kolagenní hydrogel s fibroblasty a na vrchní straně jsou nasazeny keratinocyty.

**A B** vlastní provedení – obrázky z konfokálního mikroskopu – pohled shora a z boku



nanovláčková membrána  
nanovláčková membrána, fibrin  
kolagenní hydrogel  
fibroblasty  
keratinocyty

## **?** Vy svým způsobem „oživujete syntetiku“, ještě navíc z pupečnickové tkáně novorozenců, to je velmi zneklidňující. Nemůže to být nebezpečné nebo neetické?

Není to vůbec nebezpečné. Pupečník se celý dostane mimo organismus matky i dítěte a pak jen zůstane na sále ke zlikvidování. Přitom buňky v něm jsou stále živé, a pokud bychom si pro něj včas přišli, tak je můžeme izolovat a využít k výzkumu. Samozřejmě musíme mít z etického hlediska souhlas rodičky, protože tím dostáváme přístup ke genetické informaci člověka, která je potenciálně zneužitelná. To ale platí o jakékoli tkáni, kterou pacientovi někdo odebere, ať už je to plastika prsou, vyříznutí pihy, nebo náročná operace. Pro příjemce pak existuje určité riziko infekce nebo přenosu skryté genetické vady. To ale opět platí stejně pro přenos pupečnickových buněk jako pro každou jinou transplantaci nebo transfuzi.

## **?** Kdy by se umělé cévy osazené vrstvou kmenových buněk z pupečníku mohly dostat k pacientům?

Minimální doba na takové věci je asi 20 let, když to jde dobře. Podívejte se například na penicilin, který Fleming představil v roce 1928 a začal se ve větším používat až po 2. světové válce. Kdesi jsem četla, že se ještě prezidentu Gottwaldovi báli dát antibiotika, pro-

tože to byl nový lék. A kde jsme dnes? Těch 20 let odpovídá i tomu, co jsem pozorovala v pokroku medicíny během své 40leté praxe. Vakcíny proti koronaviru byly něco jiného, tam se spěchalo a mělo to obrovskou prioritu. Ale je také rozdíl mezi očkováním a tím, když chcete voperovat člověku něco dovnitř organismu. I polymerní podklad

místě. Samozřejmě že se tyto problémy řeší farmakologicky, ale jednou přijde chvíle, kdy je céva nevratně poškozená a musí se vyměnit. Nepředstavujte si to ale tak, že by se poškozené místo vyjmulo a místo něj se dala polymerní trubička. Obvykle se ucpaná místa nechávají na místě a jen se „obejdou“ bypassem.

## **”** Získání buněk z tuku člověka získaného liposukcí je legitimní postup, který někteří lidé využívají i z určité marnivosti

s napěstovanými keratinocyty, určený k hojení popálenin, který dělal Karel Smetana ml., byl něco jiného. Vypadal spíše jako obvaz a de facto se jen přiložil na kůži, takže mohl být klasifikován jako zevní prostředek a jeho schvalování probíhalo rychleji než v případě vnitřního implantátu.

## **?** Pacientům s jakými problémy a diagnózami by „vaše“ polymerní trubičky mohly pomoci?

Obecně pacientům s kardiovaskulárními problémy. Je to největší skupina pacientů, jejichž problémy končí smrtí – dokonce i nádory jsou až na druhém

## **?** V čem je háček?

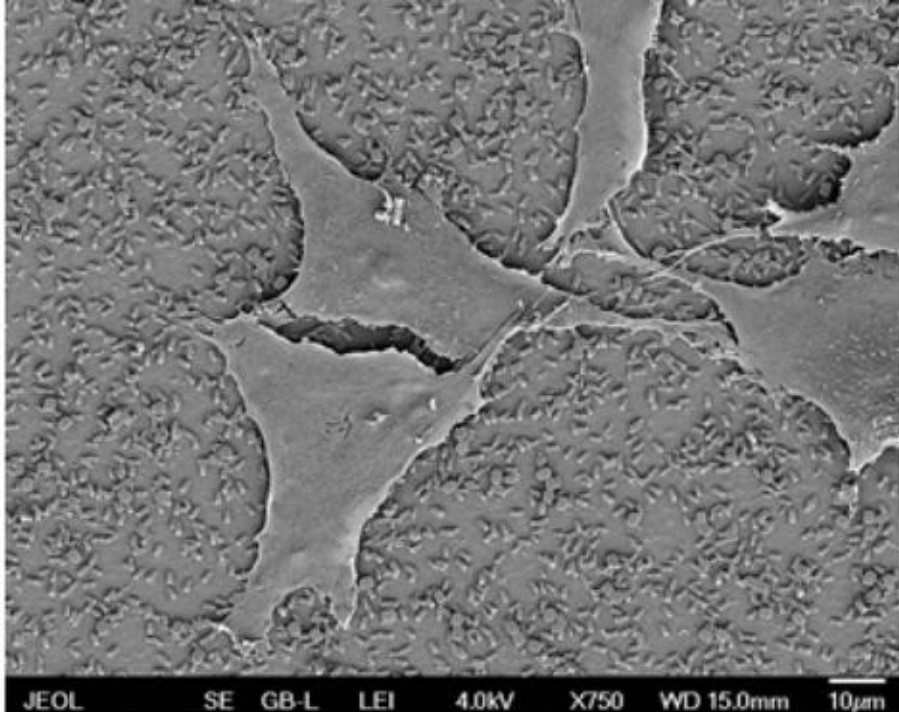
Potíž nastává, když je potřeba nahradit malé cévy do průměru 6 mm, což se týká například cév v dolních končetinách diabetiků, koronární arterie nebo se uvažuje i o výměnách cév po mozkové mrtvici. Problém je, že na tyto malé cévy se polymerní trubičky nedají využít, protože v těchto případech často selhávají. Proto se snažíme zrekonstruovat na polymeru alespoň fyziologicky funkční endotelovou vrstvu, která je nejlepší prevencí ucpaní. Z mnoha důvodů je ale těžké takovou rekonstrukci provést a je povážlivé, že ani za 70 let výzkumu stále nemáme

**2** Na snímku z rastrovacího elektronového mikroskopu je patrná vrstva zeolitické keramiky na titanovém kostním implantátu, na které jsou umístěné lidské osteoblasty

velký kovový přístroj na dialýzu mimo tělo. Druhý trend je, že je všechno v řádech milimetrů či i mikrometrů vyrobeno v plastových kultivačních jamkách. Říká se tomu orgány na čipu. S něčím podobným teď například budeme dělat pokusy na kuřecích zárodkách ve vejcích, kdy do nich budeme vkládat určité modely mozkové tkáně, konkrétně mozkových nádorů. Otázka ale je, jestli budou ty modely v malých rozměrech fungovat podobně jako skutečné orgány člověka.

**?** Dokážete říct, co z technologií využívaných ve starých sci-fi už dneska umíme? Co byla utopie, která se stala realitou?

Já bohužel už moc sci-fi nečtu ani na něj nekoukám. Když jsem byla malá, byly sci-fi stroje z verneovek – telefony, televize, letadla, ponorky – a dneska je většina těch vynálezů skutečná. Jako civilizace jsme v tkáňovém inženýrství dosáhli toho, že jsme vyvinuli tkáňové náhrady z různých umělých materiálů – polymerů, kovů, keramiky, uhlíkových materiálů. Nikde ale není příliš zavědena buněčná složka a endotelizace



## **” Jsme schopní vypěstovat jaterní tkáň, mozkové organoidy, dokonce i tzv. model infarktu v kultivační misce**

protěz se dělá ojediněle. I kdybychom to dokázali, tak nám v tom zatím brání evropská legislativa, která nám v podstatě nedovoluje vynést buňky z operačního sálu, natož je kultivovat v laboratoři,

i kdyby byla ve stejné nemocniční budově. Věřím ale, že se s vědeckým postupem bude legislativa měnit a že má smysl provádět naše výzkumy pro budoucnost. ❤️



## **Umělé klouby, i s chrupavkou**

Punc nedosažitelnosti má v tkáňovém inženýrství také rekonstrukce chrupavky. Klouby se dnes tradičně nahrazují umělým materiálem, ovšem bez potažení vrstvou, která by zastávala její funkci. Týmu Lucie docentka Bačáková se zatím povedlo dosáhnout takových povrchových úprav kovů, aby je kostní konce přiléhající k vyměněnému kloubu lépe přijaly. Výzkumníci se snažili, aby měl metalický povrch optimální drsnost, přiměřenou smáčivost, elektrický náboj, ale také dostatek pórů a zákoutí, kam by si kostní buňky mohly zalézt. To se také povedlo a Bačáková má na svém kontě několik patentů, které zvýšily životnost umělých kloubů (například palce nebo kyčle). Výzkum však pokračuje, protože snem úspěšné expertky je vytvořit na podkladě umělého materiálu a kmenových buněk celé osteochondrální rozhraní, tedy onu část, kde kostní tkáň přechází v chrupavčitou, a tím zajistit mnohem delší dožití všech materiálů a zvýšení komfortu pacienta. ❤️