

CIAŁO Z DRUKARKI



IM IMAGERY/SHUTTERSTOCK.COM

Biodruki to nie tylko przyszłość medycyny regeneracyjnej, lecz także szansa na precyzyjniejsze i etyczne badania naukowe.

Agata Kurzyk

Zakład Biologii Nowotworów
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
– Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

W ciągu ostatnich dekad obserwujemy wydłużenie średniej długości życia ludzi. Dane GUS z 2022 roku wskazują, że w porównaniu z 1990 rokiem kobiety w Polsce żyją o mniej więcej sześć lat dłużej, a mężczyźni o siedem. Globalne szacunki potwierdzają tę tendencję. Dzięki rozwojowi kosmetologii i medycyny estetycznej dłużej można zachować młody wygląd. Niestety, nie przekłada się to na poprawę szeroko pojętego funkcjonowania ludzkiego ciała, które z wiekiem staje się coraz mniej sprawne. W przeciwieństwie do wielu innych organizmów ludzie mają ograniczoną zdolność regeneracji i maleje ona wraz z wiekiem. Starzenie się społeczeństwa powoduje wzrost kosztów opieki zdrowotnej. Z pomocą w tej kwestii mogą przyjść nowe osiągnięcia naukowe w dziedzinie biomateriałów. Ich wykorzystanie w medycynie może nie tylko poprawić jakość życia ludzi, lecz także przyczynić się do jego wydłużenia.

Wykorzystywane materiały

Historia stosowania biomateriałów w medycynie sięga starożytności. Początkowo do rekonstrukcji lub zastępowania uszkodzonych części ciała stosowano różnorodne naturalne materiały, takie jak drewno, złoto, srebro czy nawet zwierzęce kości. Jednym z najstarszych przykładów są implanty dentystyczne odkryte w czaszce z Faïd Souar w Algierii sprzed ponad 7 tys. lat. Implanty te były kawałkami kości wszczepionymi w miejsce drugiego górnego przedtrzonowca.

Współczesne podejście do medycyny regeneracyjnej opiera się na wykorzystaniu zarówno naturalnych materiałów, np. kolagenu, chityny czy żelatyny, jak i tworzyw syntetycznych, takich jak polimery. Na szczególną uwagę zasługują biodegradowalne polimery, takie jak polilaktyd (PLA), poliglikolid (PGA), kopolimer polilaktyd-glikolid (PLGA), polikaprolakton (PCL), a także bioaktywna ceramika, np. trójfosforan wapnia (TCP) czy hydroksyapatyt

(HAP). Dodatkowo istotną rolę odgrywają kompozyty, będące kombinacją co najmniej dwóch różnych materiałów. Łącząc różne właściwości, stają się atrakcyjnym wyborem w medycynie regeneracyjnej i inżynierii tkankowej.

Stosowane biomateriały muszą spełniać wiele wymagań. Podstawową jest biokompatybilność, czyli zgodność z tkankami. Biomateriał nie powinien negatywnie wpływać na tkanki, by organizm go nie odrzucił. Istotna jest również jego struktura – porowatość biomateriału ułatwia wzrost naczyń krwionośnych i transport składników odżywczych do wnętrza implantu. Ważne jest także, by łatwo łączył się z tkankami pacjenta i był biodegradowalny, umożliwiając zastąpienie go przez własne komórki gospodarza.

Obecnie istnieje wiele technik, które umożliwiają tworzenie implantów wykorzystywanych w regeneracji uszkodzonych tkanek, takich jak kości czy skóra. W przypadku implantów kości projektuje się strukturę, która pełni funkcję rusztowania. Jej zadaniem jest wspieranie komórek niezbędnych do odbudowy uszkodzonej tkanki. Takie rusztowanie może być wykonane np. z biodegradowalnego polikaprolaktonu (PCL), materiału stosowanego również w rozpuszczalnych niciach chirurgicznych. Na tym biomateriale można osadzić komórki, które będą tworzyć przyszłą tkankę kostną. Komórki te mogą być pozyskane np. z tkanki tłuszczowej, pochodzącej np. z rutynowych zabiegów liposukcji w klinikach medycyny estetycznej. Tkanekę tłuszczową poddaje się trawieniu z wykorzystaniem enzymów oraz wielokrotnemu wirowaniu. Ostatecznie uzyskuje się wyizolowaną mieszaninę komórek, które namnaża się w laboratorium i różnicuje do komórek tworzących kość (osteoblasty). Tak przygotowanymi komórkami zasiedla się przygotowane uzyskane biomateriały. W ten sposób tworzy się biologicznie aktywny implant kostny, który może zastąpić utraconą część ciała, choć na razie jedynie niewielką. Co istotne, taki implant może być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Innym podejściem jest opracowanie materiałów zawierających nieorganiczne składniki obecne w ludzkiej kości, m.in. takie jak związki wapnia, magnezu czy fosforu. Te składniki nadają kości wytrzymałość i warunkują jej odporność na urazy. W produkcji implantów zamiast naturalnych składników kości używa się nanohydroksyapatytu, który jest syntetycznie otrzymywany z wapnia i fosforu. Mieszając odpowiednio te składniki, nanohydroksyapatyt wytrąca



dr n. med.
Agata Kurzyk

Biotechnolożka, specjalizuje się w biologii komórek macierzystych i nowotworowych oraz opracowywaniu biomateriałów do zastosowania w medycynie regeneracyjnej i inżynierii biomedycznej. Wykorzystuje technologię biodruku 3D do tworzenia zaawansowanych modeli komórkowych, które umożliwiają zrozumienie roli mikrośrodowiska nowotworów, ocenę skuteczności leków oraz identyfikację mechanizmów oporności na leczenie.
agata.kurzyk@nio.gov.pl

się z roztworu. Następnie uzyskany materiał można zmodyfikować przez tzw. substytucję jonową, polegającą na zamianie niektórych jonów wapnia na jony magnezu, strontu albo cynku. Otrzymany biomateriał jest poddawany obróbce termicznej w temperaturze 1200 st. C, co poprawia jego właściwości fizykochemiczne i biologiczne. Dodanie nanocząsteczek hydroksyapatytu do materiałów implantacyjnych wspomaga biokompatybilność, wzmacnia strukturę implantu, jego właściwości mechaniczne oraz łączenie z otaczającą go tkanką. Tak zmodyfikowany materiał wspiera procesy regeneracji, pobudzając komórki do namnażania i różnicowania w kierunku osteoblastów. Dodatkowo uwalniane jony poprawiają aktywność biologiczną biomateriałów, stymulując tworzenie kości (osteogenezę). Materiały takie mają ponadto działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, co przyczynia się do przyspieszenia procesów gojenia i zapobiega infekcjom.

by zachować jego zwartą strukturę. Biodruk 3D dzięki swojej precyzji i możliwości kontrolowania struktury znalazł zastosowanie w wielu dziedzinach biomedycyny. Jednym z nich jest tworzenie *in vitro* skóry, która ma odzwierciedlać zarówno wygląd, jak i funkcje tkanki.

W naturalnej tkance skóry zewnętrzną warstwą jest naskórek, zwany warstwą rogową, złożoną głównie z martwych komórek naskórka, keratynocytów i melanocytów, produkujących melaninę. Naskórek stanowi barierę ochronną skóry przed czynnikami zewnętrznymi, takimi jak promieniowanie UV. Poniżej naskórka znajduje się skóra właściwa, składająca się z wielu typów komórek, w tym fibroblastów, które produkują kolagen, elastynę i inne białka strukturalne, tworząc macierz zewnątrzkomórkową. Skóra właściwa zapewnia elastyczność i odporność skóry. Najgłębszą warstwą skóry jest warstwa podskórna. Składa się głównie z tkanki tłuszczowej, która pełni funkcję izolacyjną i magazynującą energię, zawiera również większe naczynia krwionośne i nerwy.

Wydrukowana skóra również składa się z różnych typów komórek, tworzących poszczególne warstwy. Podczas druku komórki są osadzone warstwą na warstwie i zawieszane w hydrożelu, który naśladuje wspomnianą wcześniej macierz zewnątrzkomórkową. Początkowo struktura ta nie przypomina naturalnej tkanki. Staje się jednak do niej podobna w trakcie kilku tygodni hodowli na skutek namnaża-

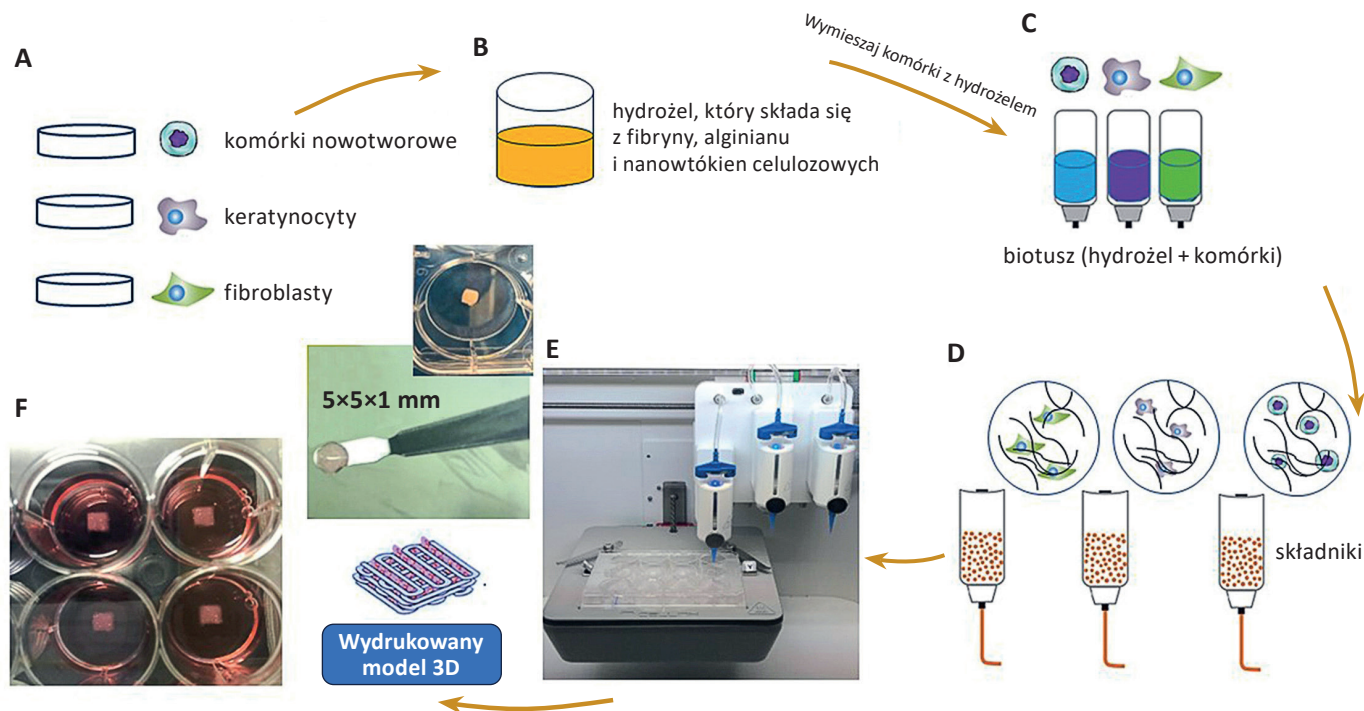
Proces biodruku:

- A – hodowla komórek,
- B – przygotowanie hydrożelu,
- C – przygotowanie biotuszu,
- D, E – biodruk i produkcja modeli 3D,
- F – hodowla wydrukowanych modeli 3D

Pojedyncze elementy

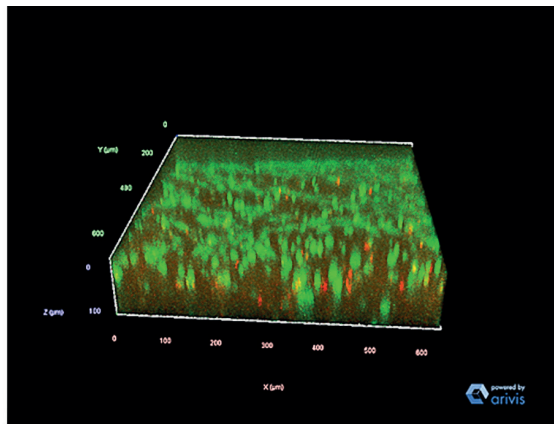
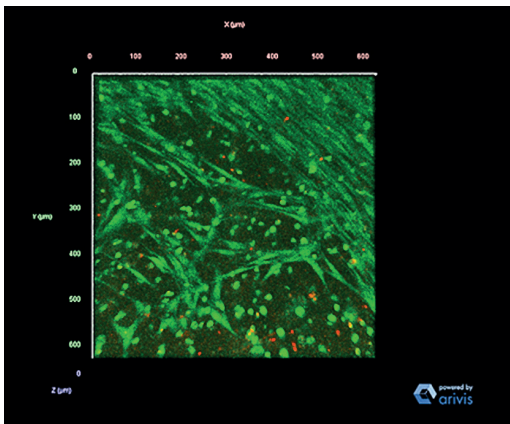
Najnowszą metodą tworzenia implantów jest technologia biodruku 3D, zainspirowana działaniem zwykłej drukarki. Zamiast tuszu używa się „biotuszu”, czyli hydrożelu o konsystencji galaretki, który zawiera komórki. Biotusz (żel z komórkami) jest drukowany trójwymiarowo, warstwa po warstwie, po czym uzyskany konstrukt jest sieciowany (utwardzany),

Etapy biodrukowania

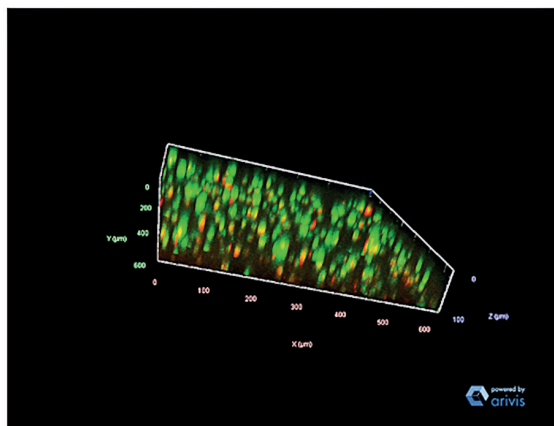
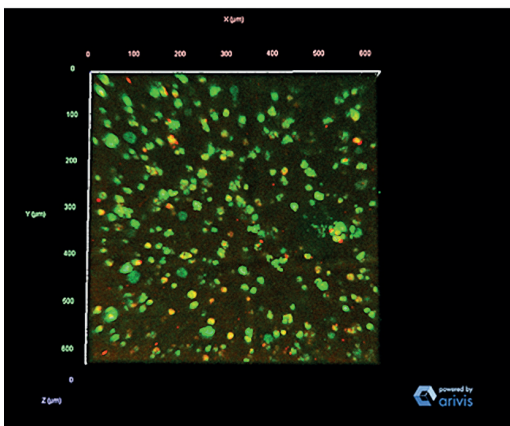


AGATA KURZYK

3 dni



2 tygodnie



AGATA KURZYK

nia się i migracji komórek w obrębie wydrukowanego modelu. Wykorzystanie drukowanych tkanek staje się obiecującym podejściem nie tylko w rekonstrukcjach skóry po oparzeniach, lecz także w testowaniu bezpieczeństwa i skuteczności kosmetyków, leków oraz substancji chemicznych.

Zamienniki i modele 3D

Dzięki nowym i zaawansowanym technikom tworzenia trójwymiarowych struktur komórkowych otwierają się nieograniczone możliwości w odtwarzaniu różnych typów tkanek. Oprócz tkanki nabłonkowej badania obejmują także tkankę mięśniową, nerwową i naczyniową. Prowadzone prace nie tylko wspierają rekonstrukcję uszkodzonych części ciała, lecz także zmierzają do opracowania zamienników narządów, co ma zasadnicze znaczenie dla poprawy dostępności przeszczepów oraz lepszego dopasowania przeszczepów do indywidualnych potrzeb pacjentów. Dodatkowo te innowacyjne podejścia umożliwiają badanie procesów starzenia się komórek, co może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod opóźniających starzenie się organizmu.

Zastosowanie nowych technologii, które naśladują modele tkanek, są alternatywą dla coraz częściej krytykowanego z powodów etycznych wykorzystania zwierząt do testów w badaniach przedklinicz-

nych. Takie trójwymiarowe modele przyczyniają się do opracowywania bardziej precyzyjnych i efektywnych metod badawczych (np. w badaniach nad lekami przeciwnowotworowymi). Dowody naukowe wskazują, że około 90 proc. obiecujących terapii kończy się niepowodzeniem w badaniach klinicznych. Wynika to głównie z trudności w dokładnym odwzorowaniu mikrośrodowiska nowotworu, które oprócz komórek nowotworowych zawiera inne komórki, takie jak fibroblasty, komórki odpornościowe czy komórki naczyń krwionośnych. Opracowanie wielokomórkowych trójwymiarowych modeli nowotworu pozwala lepiej odzwierciedlić guz nowotworowy. Najnowsze badania sugerują, że komórki w modelach 3D reagują inaczej na testowane leki niż w tradycyjnych hodowlach komórkowych, co pozwala na bardziej precyzyjną ocenę reakcji na proponowane terapie i przewidywanie rozwoju oporności na zastosowany lek. Bez wątpienia postęp w nowych biomateriałach i technologii biodruku 3D otwiera nowe perspektywy w medycynie, co może znacząco wpłynąć na skuteczność leczenia oraz poprawę jakości naszego życia.

Badania nad opracowaniem nowatorskiego modelu mikrośrodowiska raka płaskonabłonkowego skóry w oparciu o technologię biodruku trójwymiarowego (3D) i ocena odpowiedzi na cetuksymab są finansowane przez Fundację im. Jakuba hr. Potockiego (nr 300/2021).

Lokalizacja komórek w wydrukowej skórze po trzech dniach i dwóch tygodniach hodowli. Początkowo komórki tylko nieznacznie różnią się kształtem. Po kilku tygodniach prezentują się już w formie charakterystycznej dla fibroblastów (mają wrzecionowaty kształt) oraz keratynocytów (są koliste). Różnice w kolorach prezentują żywe komórki (zielony) i martwe (czerwony)

Chcesz wiedzieć więcej?

Kurzyk A., Szumera-Gieckiewicz A., Miłozewska J., Chechlińska M., 3D modeling of normal skin and cutaneous squamous cell carcinoma. A comparative study in 2D cultures, spheroids, and 3D bioprinted systems, „Biofabrication” 2024, vol. 16(2), doi: 10.1088/1758-5090/ad2b06, PMID: 38377605.

Kurzyk A., Szwed-Georgiou A., Pagacz J., Antosik A., Tymowicz-Grzyb P., Gerle A., Szterner P., Włodarczyk M., Płociński P., Urbaniak M.M., Rudnicka K., Biernat M., Calcination and ion substitution improve physicochemical and biological properties of nanohydroxyapatite for bone tissue engineering applications, „Scientific Reports” 2023, vol. 13(1), doi: 10.1038/s41598-023-42271-2, PMID: 37717040, PMID: PMC10505220.

Kurzyk A., Ostrowska B., Święszkowski W., Pojda Z., Characterization and Optimization of the Seeding Process of Adipose Stem Cells on the Polycaprolactone Scaffolds, „Stem Cells International” 2019, doi: 10.1155/2019/1201927, PMID: 30915123, PMID: PMC6402208.