



# ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Современное состояние вопроса о  
биоинженерных органах

# Что такое тканевая инженерия?

- Тканевая инженерия - создание новых тканей и органов для терапевтической реконструкции поврежденного органа посредством доставки в нужную область опорных структур, клеток, молекулярных и механических сигналов для регенерации.



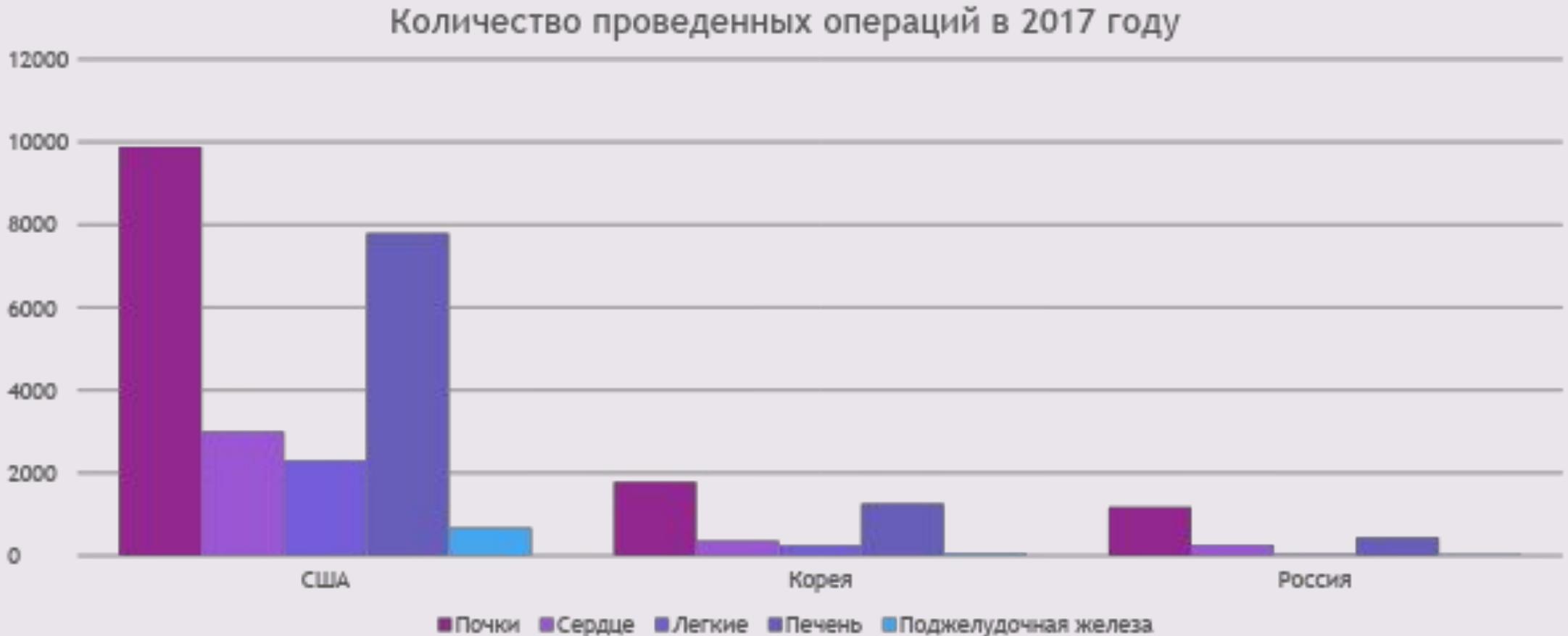
# Цель тканевой инженерии

- Целью тканевой инженерии является восстановление биологических (метаболических) функций, т. е. регенерация ткани, а не простое замещение ее синтетическим материалом.



# Актуальность

В мире ежегодно осуществляется 100 800 пересадок цельных органов: 69 400 пересадок почек, 20 200 пересадок печени, 5 400 пересадок сердца, 3 400 пересадок легких и 2 400 пересадок поджелудочной железы.



# Основные методы тканевой инженерии

- 3D-биопринтинг
- Имитация естественного органогенеза

# 3D-биопринтинг

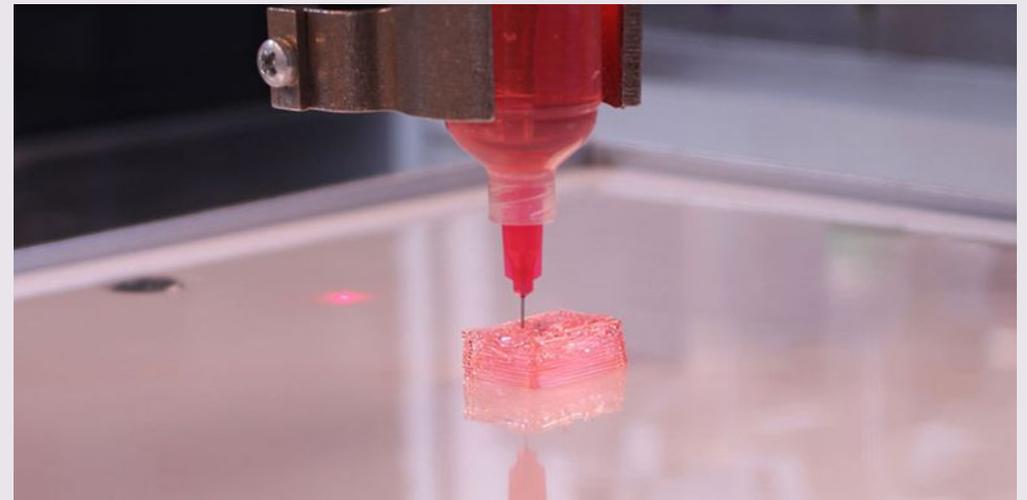
3D-биопринтинг — технология создания объёмных моделей на клеточной основе с использованием 3D-печати, при которой сохраняются функции и жизнеспособность клеток.

## Плюсы

- Замена поврежденных или отсутствующих органов на здоровые;
- Напечатанные органы лучше протезов и трансплантированных частей тела;
- Не отторгаются иммунной системой;
- Сокращает время ожидания при срочной пересадке;

## Минусы

- Дороговизна оборудования;
- Ограничения в размерах, создаваемого объекта;
- Ограничение в сырье



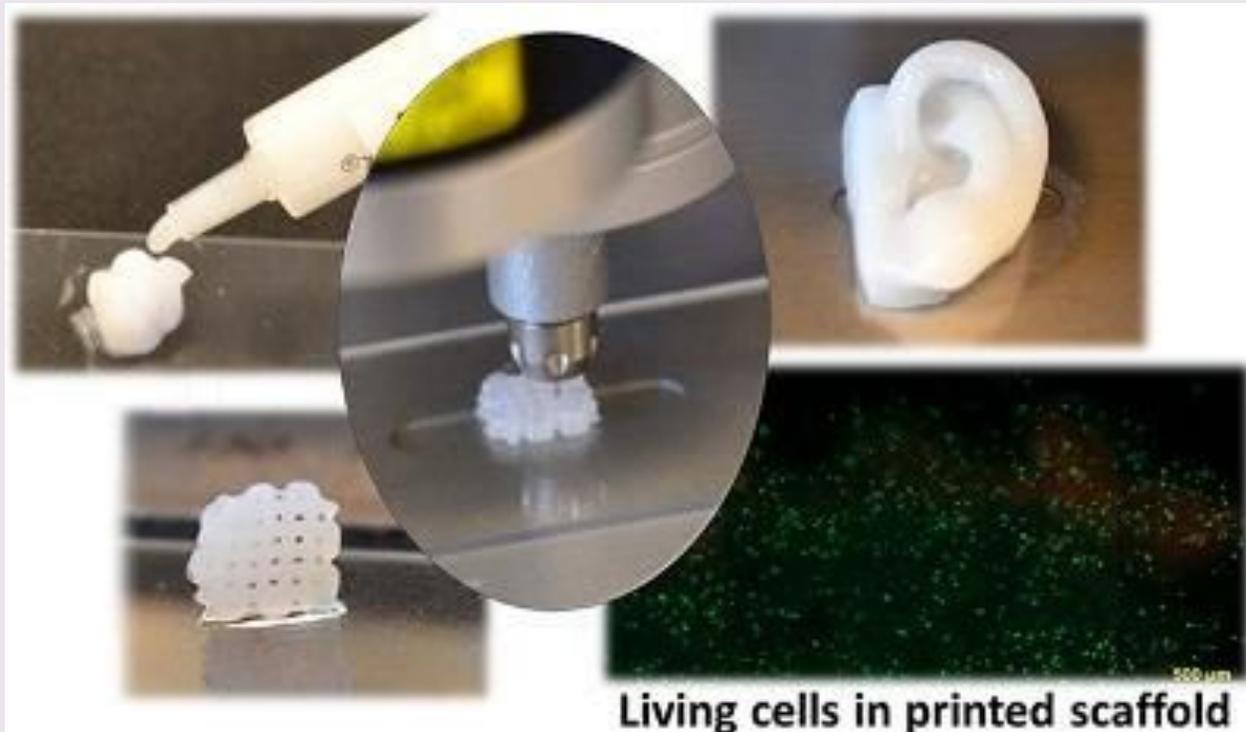
# Концепции биопечати

- Каркасная - наращивание живых клеток на неорганическую основу, исчезающую с развитием естественных связей между клетками.
- Подходят гидрогель, титан, желатин, синтетические и биополимеры.



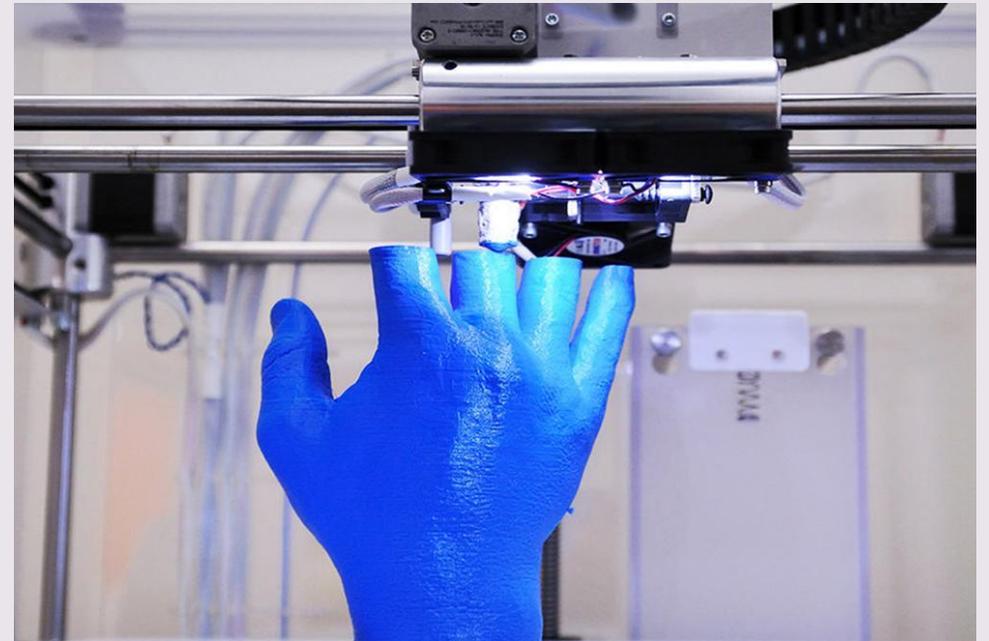
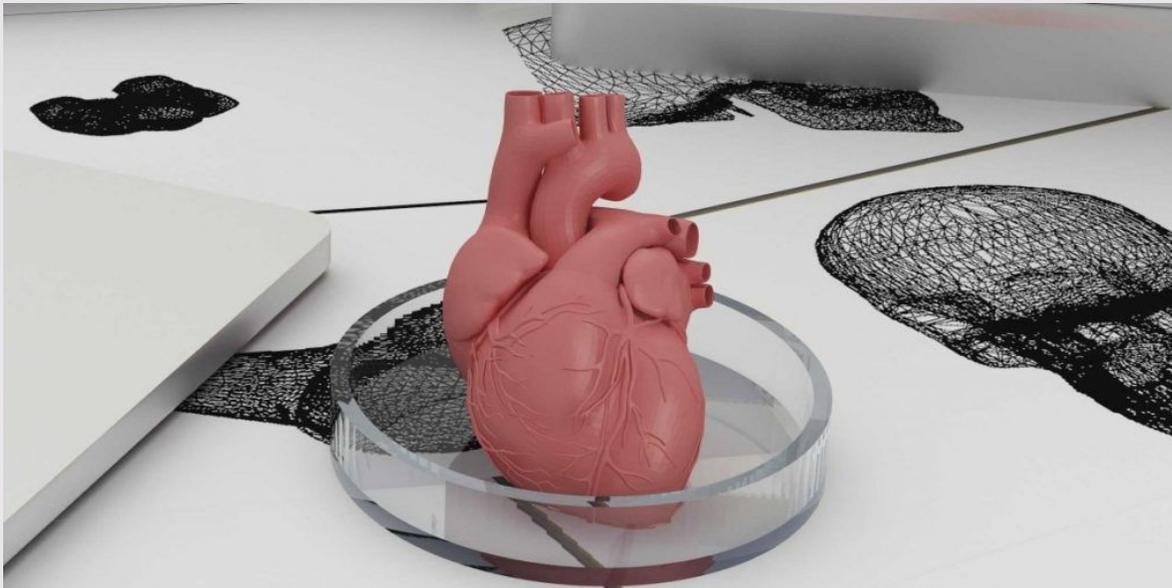
# Концепции биопечати

- Бескаркасная - нанесение готовыми клетками на гидрогелевую основу. Эта печать менее распространена, чем каркасная, тк появилась позже и сложнее воспроизводима.



# Концепции биопечати

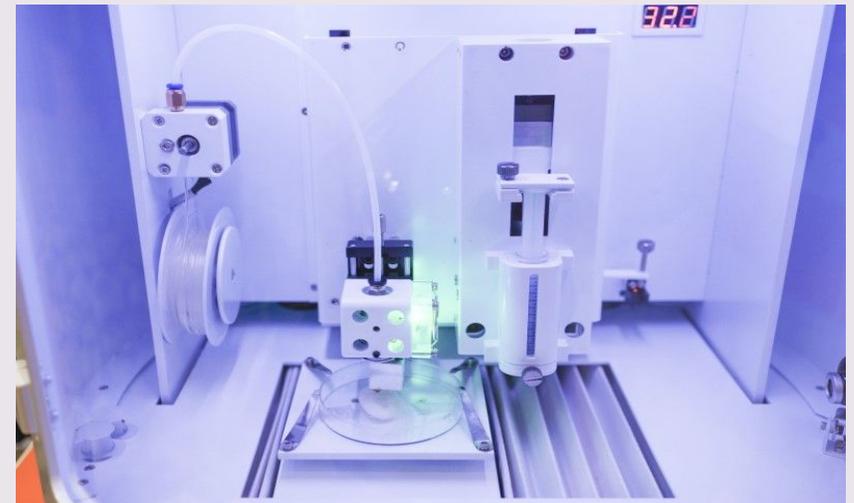
- Мимикрия - технология будущего, предполагает создание полных копий органов сразу. Для неё разрабатывается биопечать на молекулярном уровне и проводятся глубокие исследования природы клеток.



# Способы 3D печати органов

## Струйные:

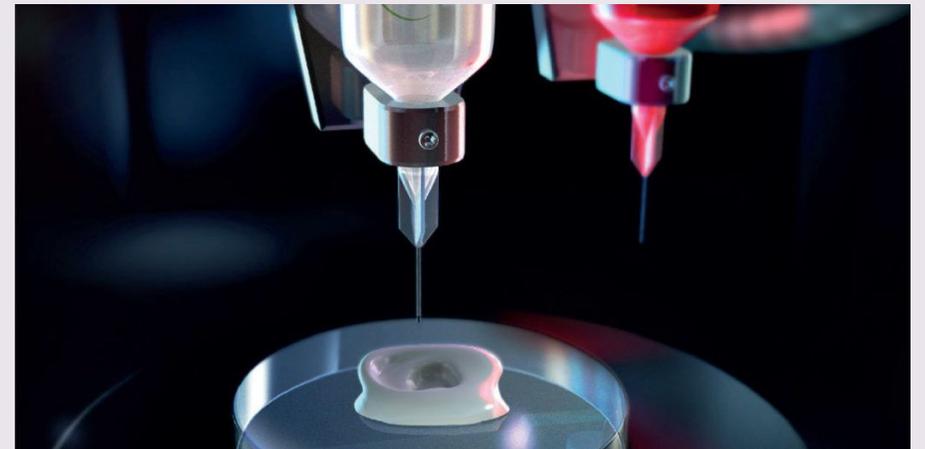
- Хранят биологический материал в картриджах, который распыляется на гидрогелевую подложку;
- Возможен неточный выброс капель и закупорка распыляющего сопла с возможной гибелью клеточного материала;
- Не подходит для вязких материалов;
- Область применения ограничивается восстановлением костной, хрящевой ткани, мышц и кожи;
- Дешевизна и массовая воспроизводимость.



# Способы 3D печати органов

## Микроэкструзионные:

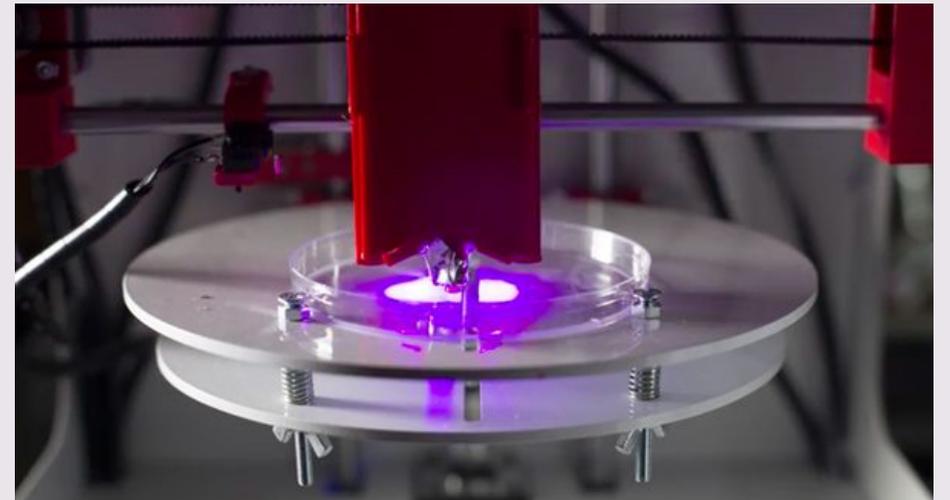
- Применяется в неорганической 3D-печати;
- Для печати используется пневматическая подача материала в подвижную головку-экструдер, которая плотно укладывает клетки;
- Погибает больше клеток, чем при струйной печати;
- Подходит для 3D печати органов высокой плотности;
- Тонкая настройка подачи материала за счет регулирования давления.



# Способы 3D печати органов

## Лазерные:

- Используют лазер для нагревания стекла с жидким клеточным субстратом;
- Повышается содержание металла в клетках от испарения отражающего элемента;
- Высокая цена;
- Укладка биоматериала контролируется вплоть до отдельных клеток.



# Имитация естественного органогенеза

## Этапы создания биоинженерных органов

1. Отбор и культивирование собственного или донорского клеточного материала.
2. Разработка специального носителя для клеток (матрикса) на основе биосовместимых материалов.
3. Нанесение культуры клеток на матрицу и размножение клеток в биореакторе со специальными условиями культивирования.
4. Внедрение графта в область пораженного органа или предварительное размещение в области, хорошо снабжаемой кровью, для созревания и формирования микроциркуляции внутри графта.

# Биоматериалы для тканевой инженерии

- Биоматериал - это любые ткани живого существа.
- Матрица— вещество, обеспечивающее регенерацию ткани.

## Критерии матрицы:

- ✓ удобность в использовании;
- ✓ Рассасывание;
- ✓ Низкая антигенность;
- ✓ Не вызывает воспаления;
- ✓ При разрушении не выделяет токсических продуктов.

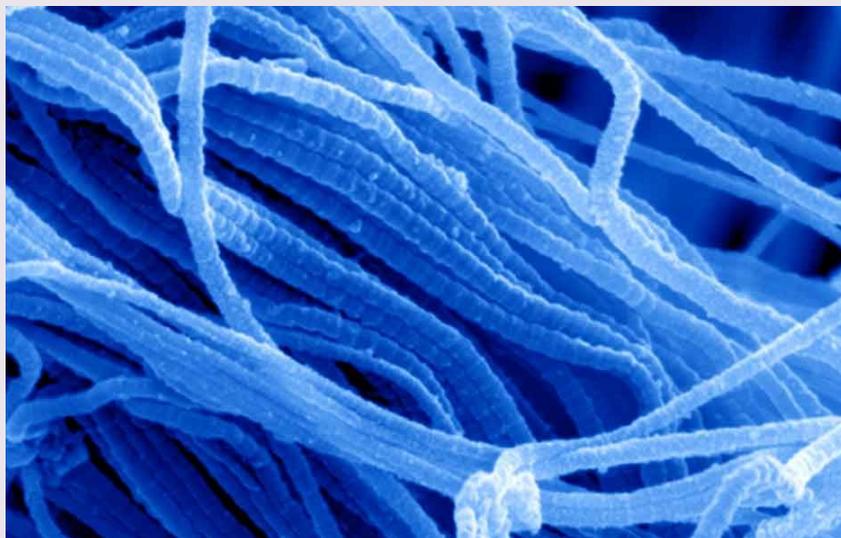
# Классификация биоматериалов

- Натуральные материалы (коллаген, альгинат);
- Ацеллюлярный клеточный матрикс (подслизистая мочевого пузыря и тонкой кишки);
- Синтетические полимеры (полигликолевая кислота — PGA, полилактокислота — PLA, полилактокогликолевая кислота — PLGA и др.).

# Натуральные материалы

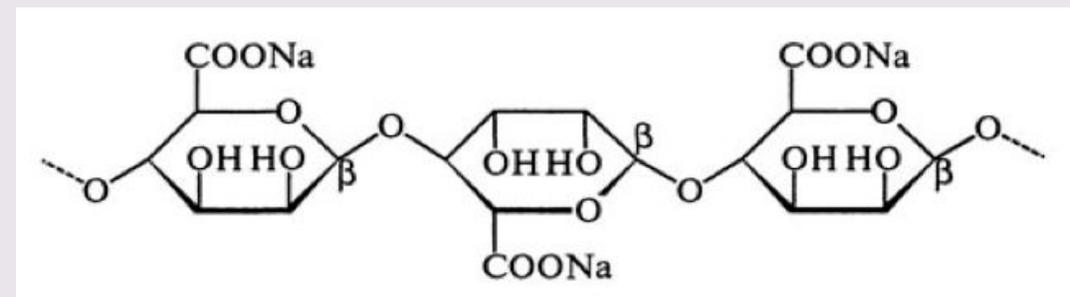
## Коллаген

- К основным достоинствам коллагена как пластического биоматериала следует отнести его низкую токсичность и антигенность, высокую механическую прочность.



## Альгинат

- Полисахарид, выделенный из морских водорослей, использовался как вещество, определяющее структуру тканей, и как средство для фиксации клеток, благодаря своим гелеобразным свойствам и присутствию ионов кальция.



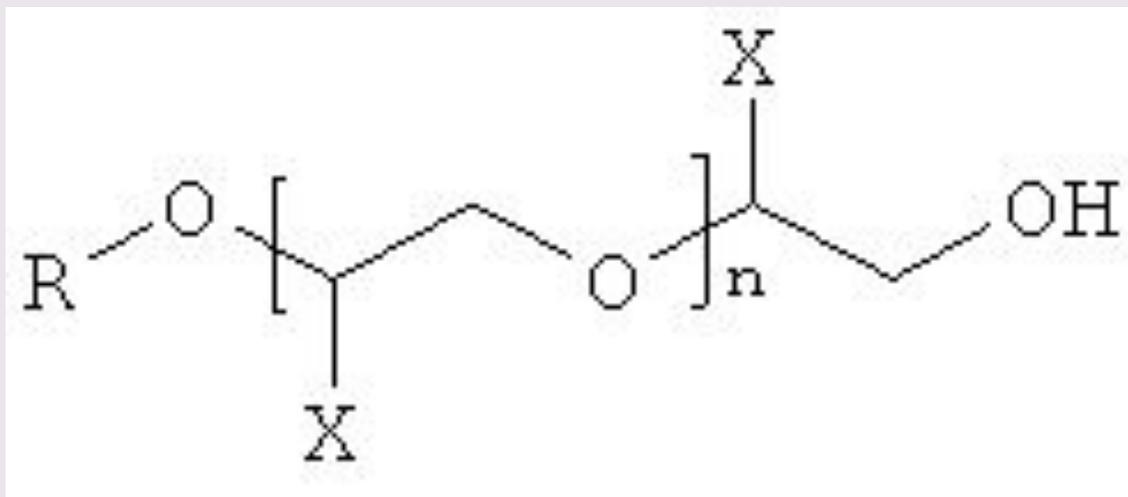
# Ацеллюлярный клеточный матрикс

- Готовится путем удаления клеток из тканей, обычно из участка стенки мочевого пузыря. По своим биомеханическим свойствам мало отличается от стенки мочевого пузыря и поэтому подходит для использования при закрытии дефектов уретры и мочевого пузыря.



# Синтетические полимеры

- Многие вещества одобрены Food and Drug Administration (FDA) как источник для выработки синтетических рассасывающихся швов. В связи с термопластичностью материала ему может быть придана любая форма.

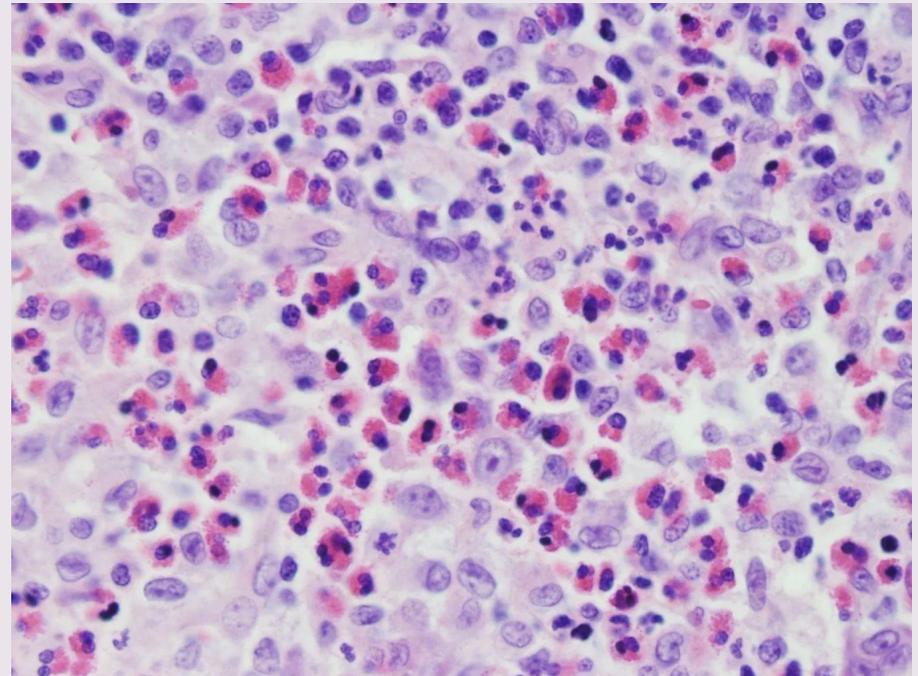


# Клетки, используемые в тканевой инженерии

- Дифференцированные клетки
- Стволовые клетки

# Дифференцированные клетки

- Дифференцированные клетки - это зрелые клетки определенной ткани, которые могут быть взяты непосредственно от организма-донора хирургическим путем (клетки опухолевых тканей, клетки различных органов, лимфоциты и тд.)
- При культивировании таких клеток для некоторых типов клеток возможна дедифференцировка.

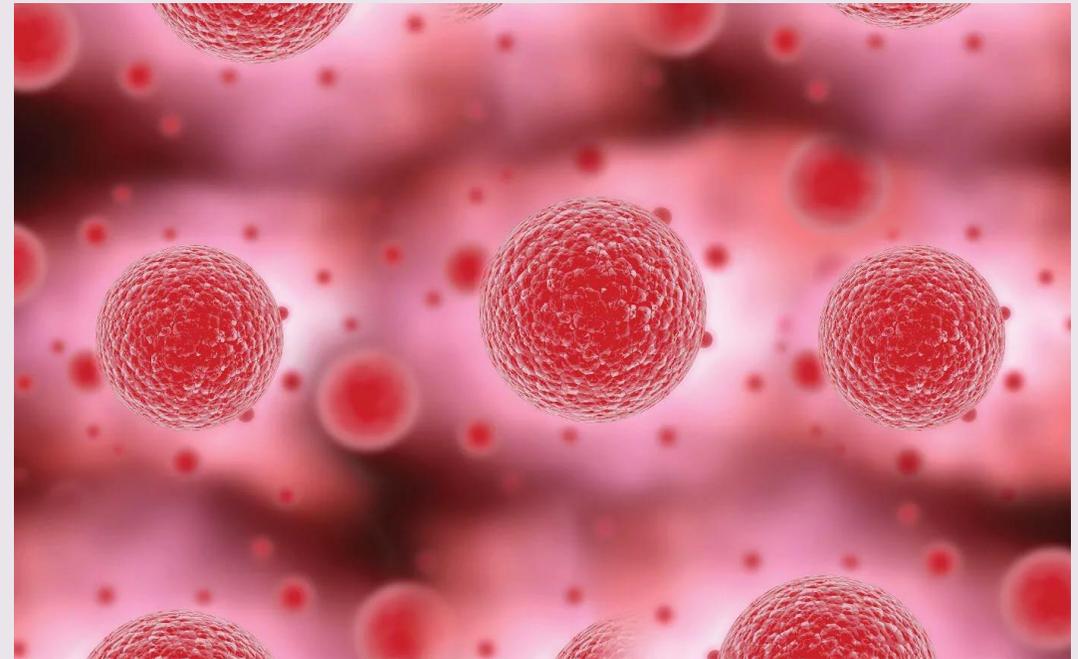


# СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- Стволовые клетки - недифференцированные клетки, которые имеют способность к делению, самообновлению и дифференцировке в различные типы специализированных клеток под воздействием конкретных биологических стимулов.

Стволовые клетки подразделяются на:

- ✓ «взрослые»;
- ✓ «эмбриональные».

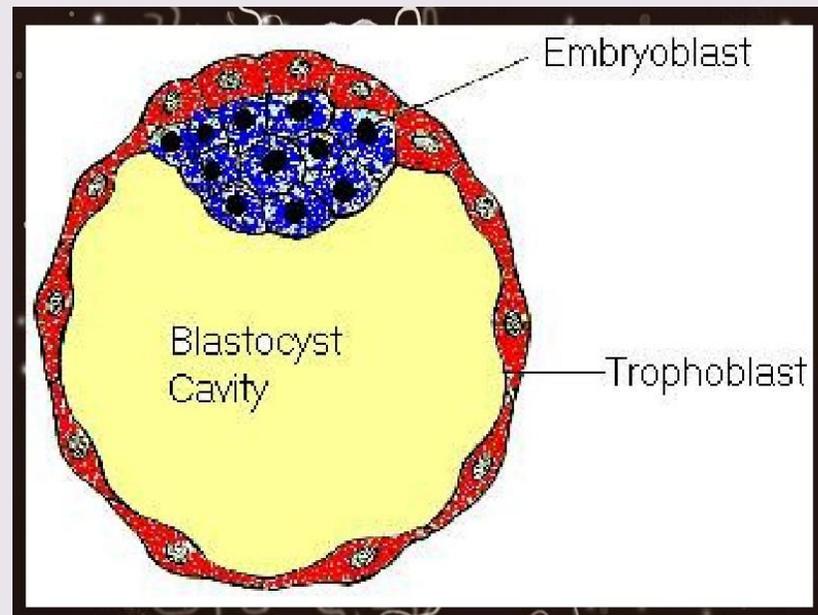


# СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

## «Взрослые»

Источники:

- Пуповинная кровь;
- Соединительная жировая ткань;
- Плацента;
- Костный мозг;
- Кровь.



## «Эмбриональные»

- Источником является абортный материал 9--12 недели беременности. Однако эти клетки могут вызвать отторжение трансплантата, а также использование непроверенного абортного материала чревато заражением пациента вирусным гепатитом, СПИДом, тератомами (злокачественные опухоли).

# Как осуществляется забор стволовых клеток в медучреждениях?

- Из костного мозга - путем оперативного вмешательства, под общим наркозом. Забор происходит иглами в районе таза из подвздошной кости;
- Из крови - процедура афереза: забираются только необходимые клетки, а другие составляющие крови отдаются обратно;
- Из соединительной жировой ткани - под действием местного наркоза. Выполняется маленький разрез в области живота, и проводится забор необходимой для взятия стволовых клеток ткани;
- Забор пуповинной крови проводится акушером после перерезания пуповины.

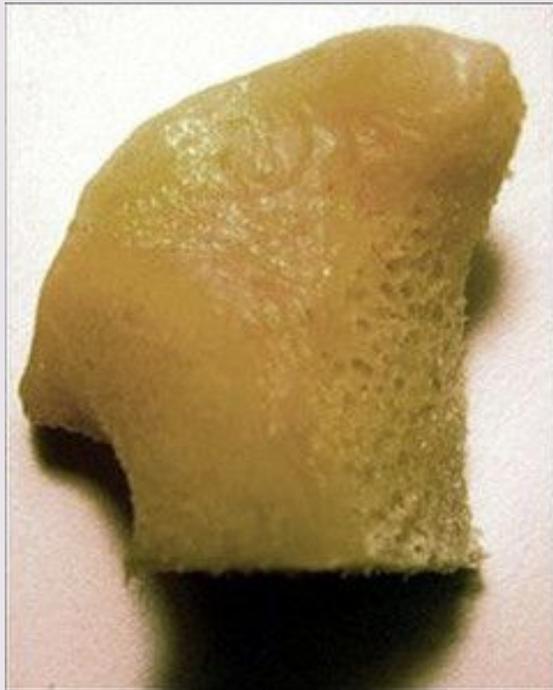
# Кожа

Ученые из Цюрихского университета (Швейцария) впервые сумели вырастить в лаборатории человеческую кожу, которая способна выполнять функцию здоровой кожи при ожогах, хирургических дефектах или кожных болезнях.



# Кости

- Группа сотрудников Колумбийского университета под руководством Горданы Вуньяк-Новакович получила из стволовых клеток, засеянных на каркас, фрагмент кости, аналогичный части височно-нижнечелюстного сустава.

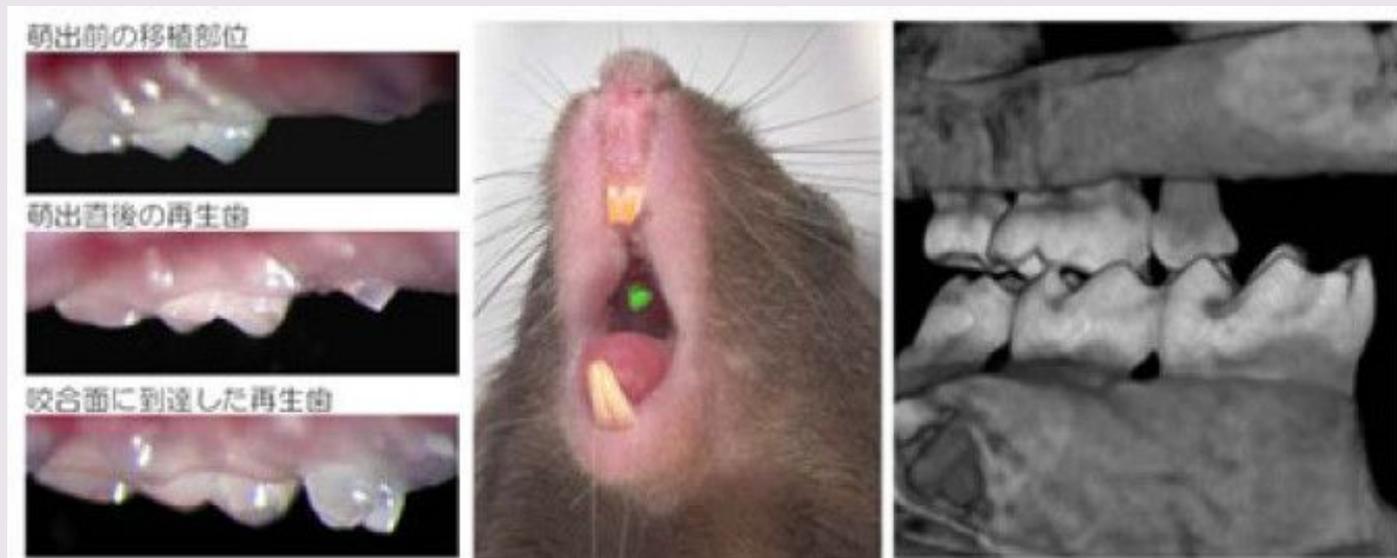


- Учёные израильской компании разработали методы выращивания человеческой кости из жировой ткани пациента, полученной посредством липосакции. Выращенную таким образом кость уже удалось успешно пересадить в лапу крысы.



# Зубы

Японским ученым удалось вырастить зуб из одной клетки. Его вырастили в лабораторных условиях и пересадили мыши.



# Хрящи

- Специалистам из Медицинского центра Колумбийского университета под руководством Джереми Мао удалось добиться восстановления суставных хрящей кроликов.

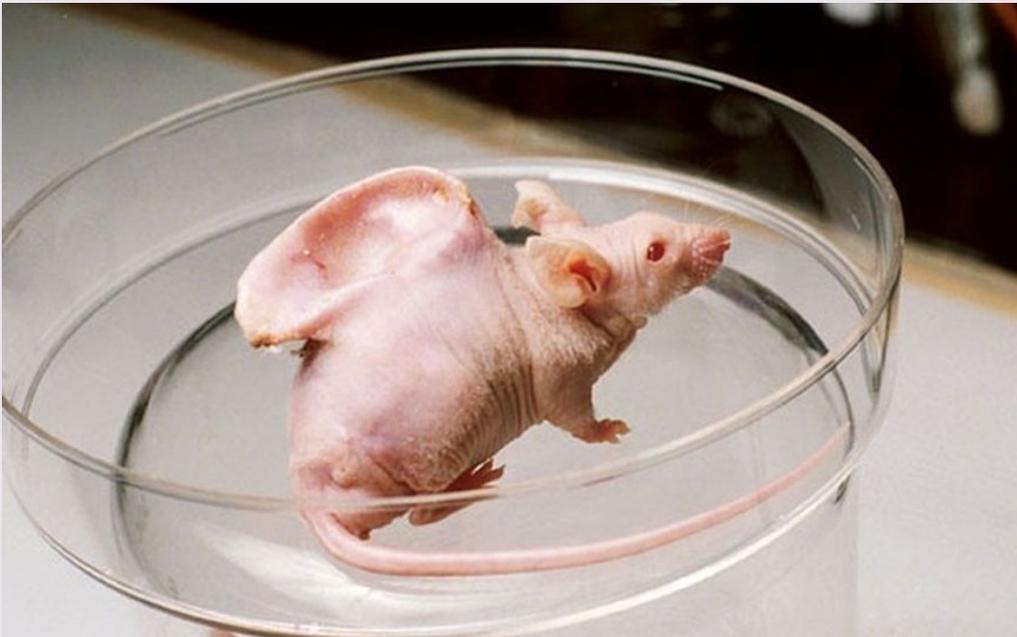


- Группе американских ученых из The University of Texas at Austin удалось продвинуться в создании хрящевой ткани с меняющимися в разных участках механическими свойствами и составом внеклеточного матрикса.



# Хрящи

- В 1997 году, Хирургу Джею Ваканти (Jay Viscanti) из Главной больницы Массачусетса в Бостоне удалось вырастить на спине у мыши человеческое ухо, используя клетки хряща.

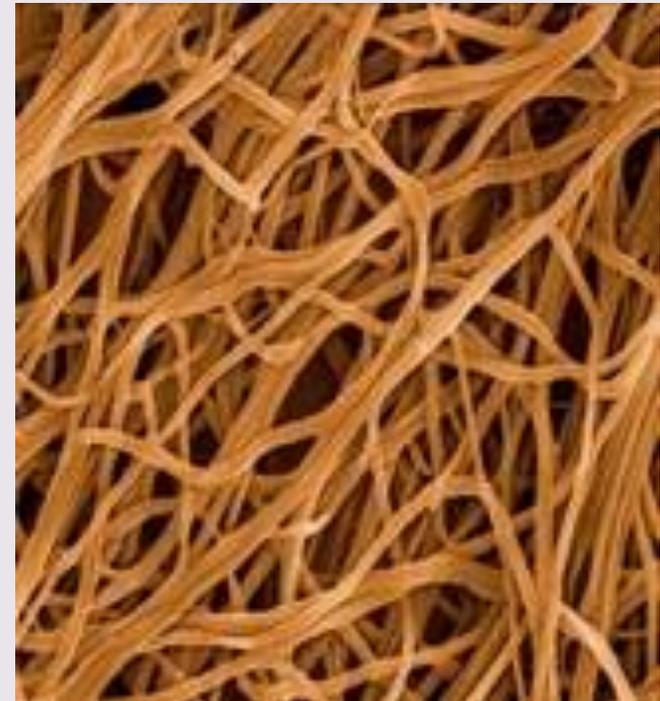
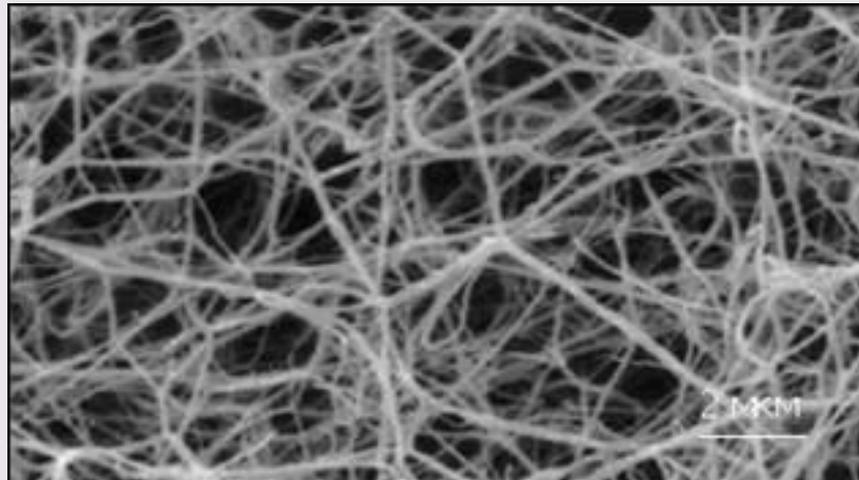


- Медики Университета Джона Хопкинса удалили пораженную опухолью ухо и часть черепной кости у 42-летней женщины, страдающей раком. Используя хрящевую ткань из грудной клетки, кожу и сосуды из других частей тела пациентки, они вырастили ей искусственное ухо на руке и затем пересадили в нужное место.



# МЫШЦЫ

Сотрудники Вустерского политехнического института (США) успешно ликвидировали большую рану в мышечной ткани у мышей путём выращивания и вживления состоящих из белкового полимера фибрина микронитей, покрытых слоем человеческих мышечных клеток.



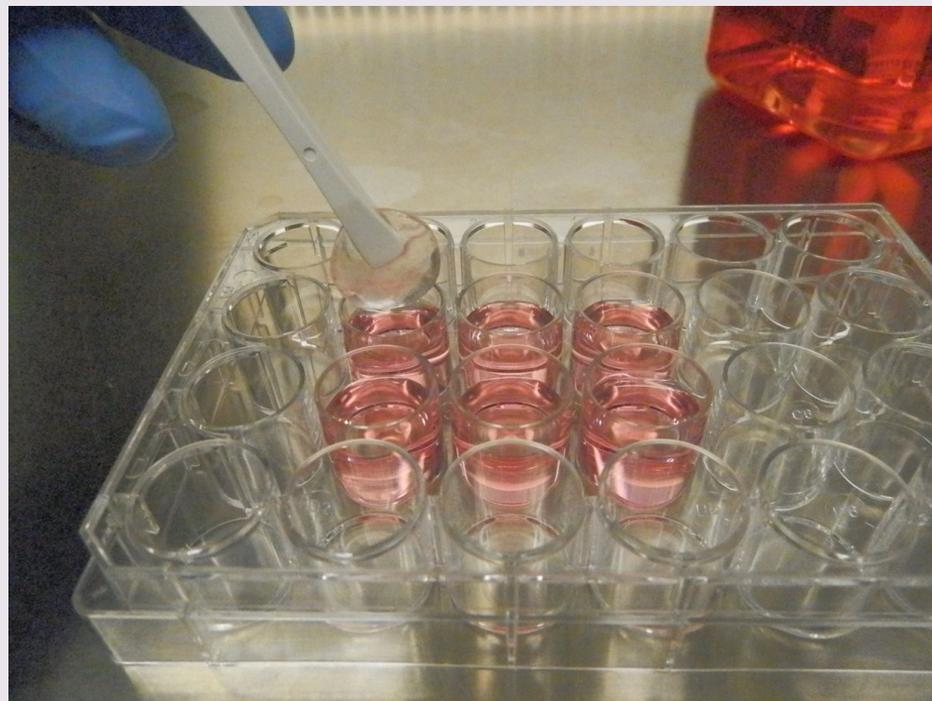
# КРОВЬ

Исследователи из Университета Пьера и Марии Кюри в Париже под руководством Люка Дуая впервые в мировой практике успешно испытали на людях-добровольцах искусственную кровь, выращенную из стволовых клеток.



# КОСТНЫЙ МОЗГ

Искусственный костный мозг впервые создан исследователями в лаборатории химической инженерии Мичиганского Университета под руководством Николая Котова. С его помощью можно получать гемопоэтические стволовые клетки и В-лимфоциты.



# Мочевой пузырь

Доктор Энтони Атала и его коллеги из американского университета Вэйк Форест занимаются выращиванием мочевых пузырей из собственных клеток пациентов с последующей трансплантацией.



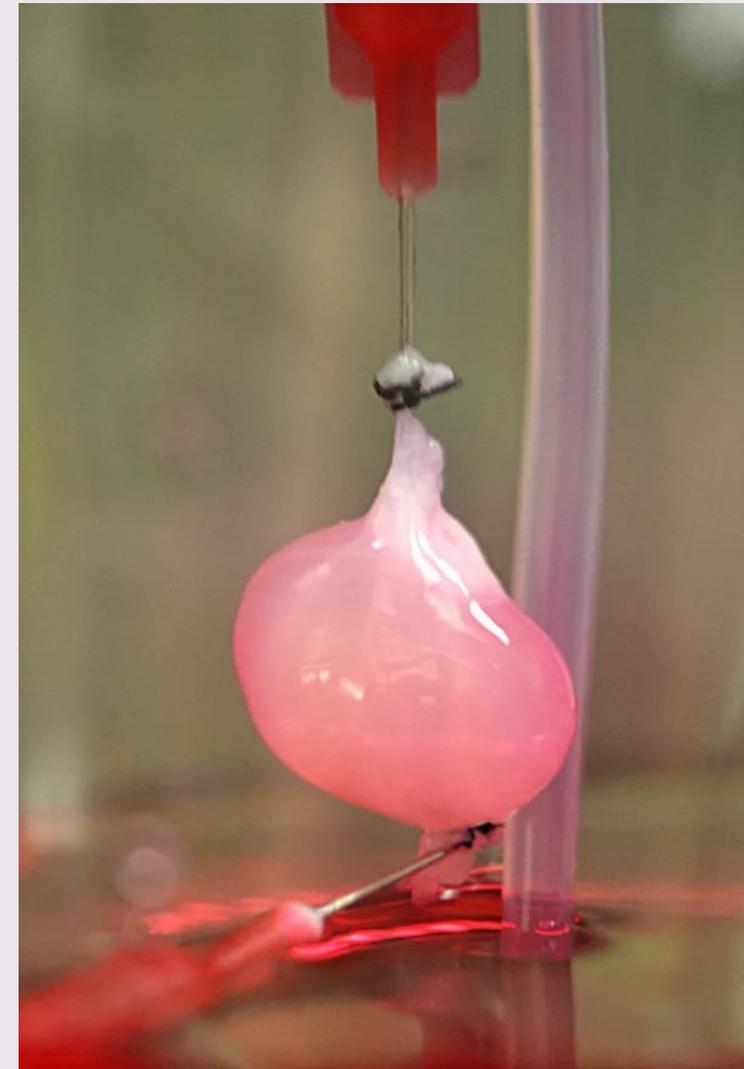
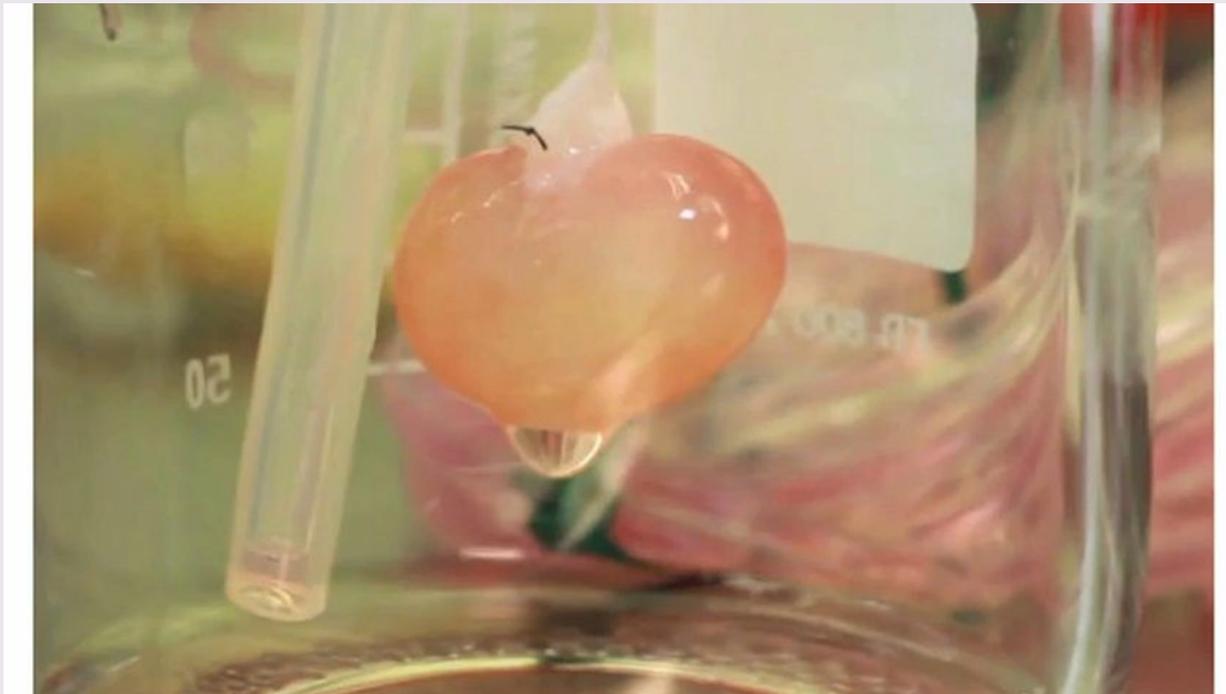
# Трахея

Испанские хирурги провели первую в мире трансплантацию трахеи, выращенной из стволовых клеток пациентки - 30-летней Клаудии Кастильо. Орган был выращен в университете Бристоля на основе донорского каркаса из коллагеновых волокон.



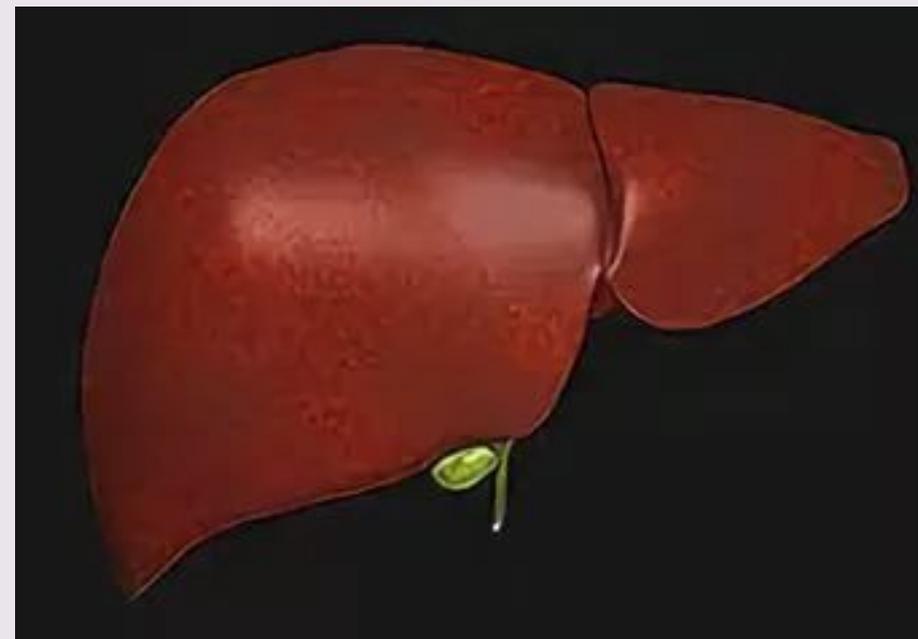
# Почки

Компания Advanced Cell Technology вырастила полноценную почку из одной клетки, взятой из уха коровы с использованием технологии клонирования для получения стволовых клеток. Применяя специальное вещество, стволовые клетки превратили в почечные.



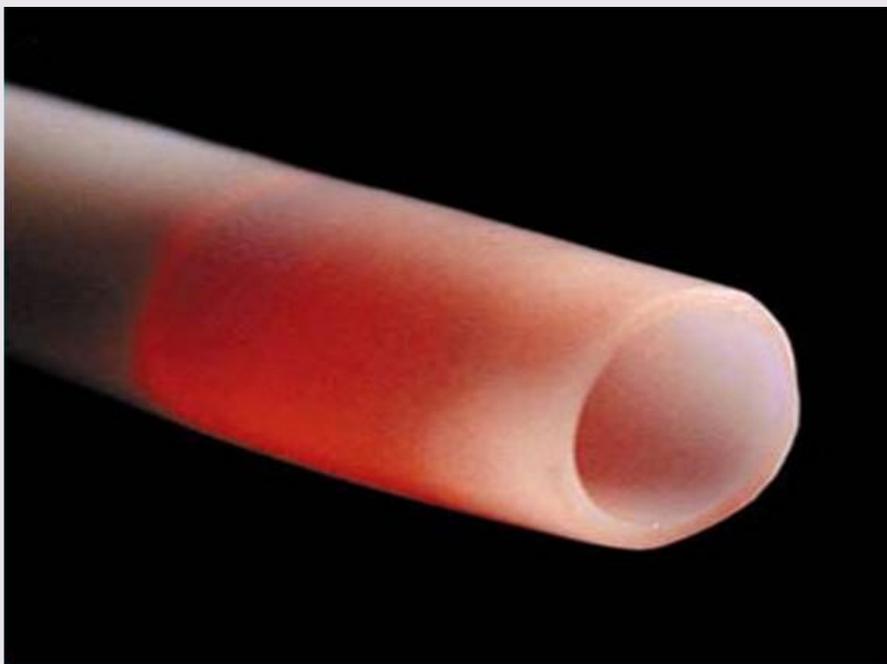
# Печень

Американские специалисты из Массачусетской больницы общего профиля под руководством Коркута Югуна успешно пересадили нескольким крысам печень, выращенную в лаборатории из их собственных клеток.

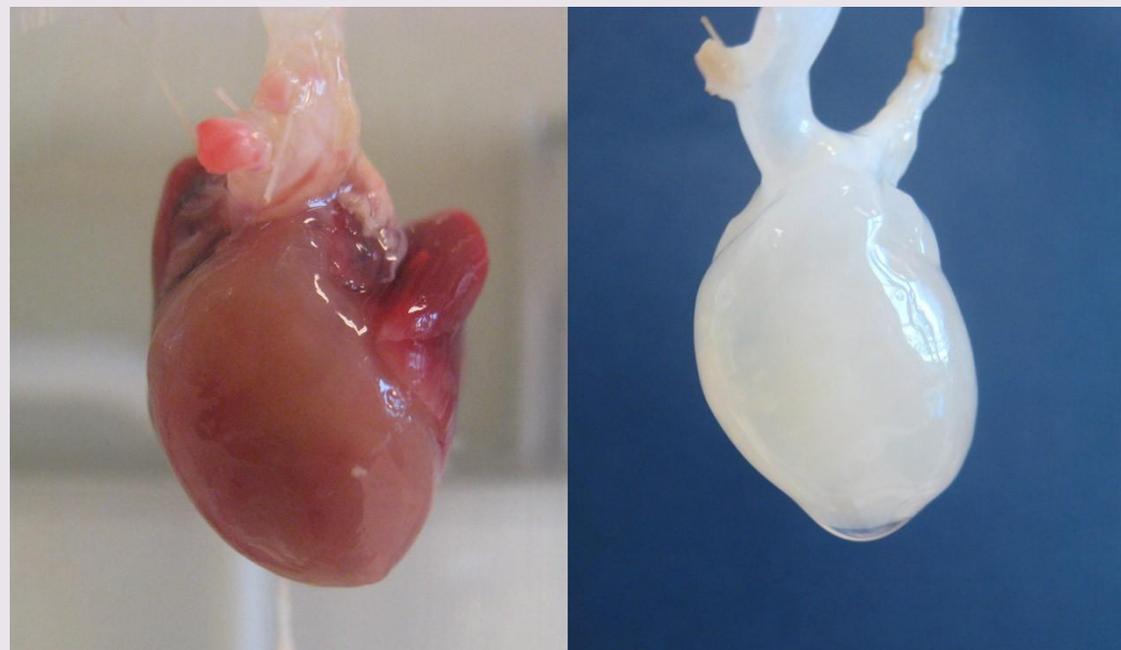


# Сердце

- Ученые из британского госпиталя Хэафилд под руководством Мегди Якуба впервые в истории вырастили часть сердца, используя стволовые клетки. Врачи вырастили ткань, которая работала в точности как сердечные клапаны.

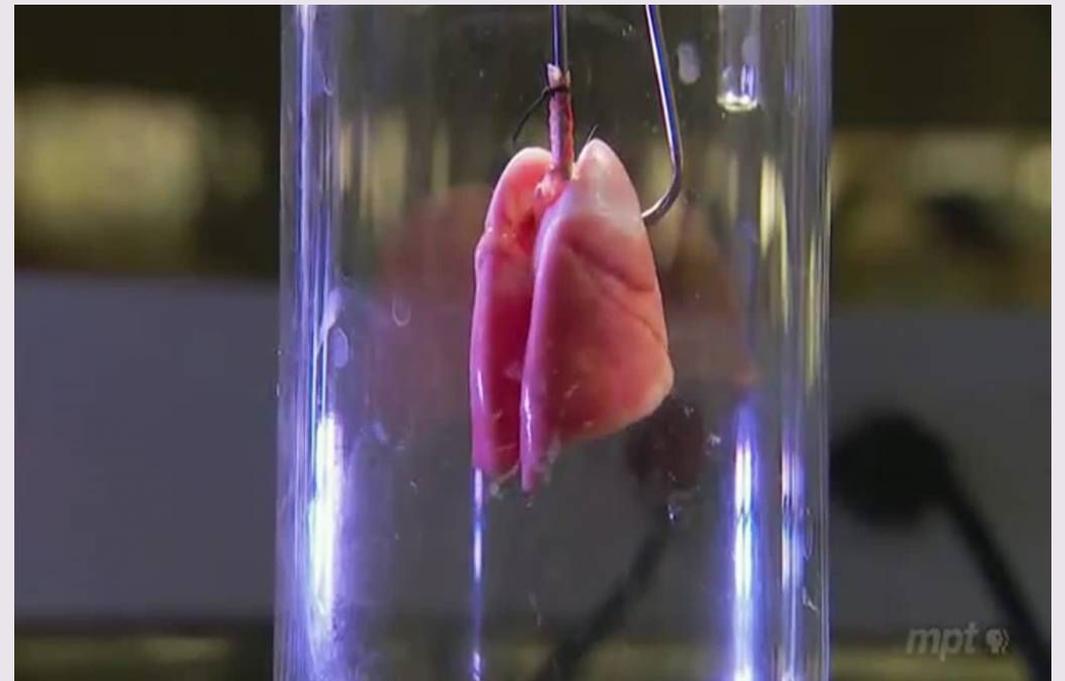
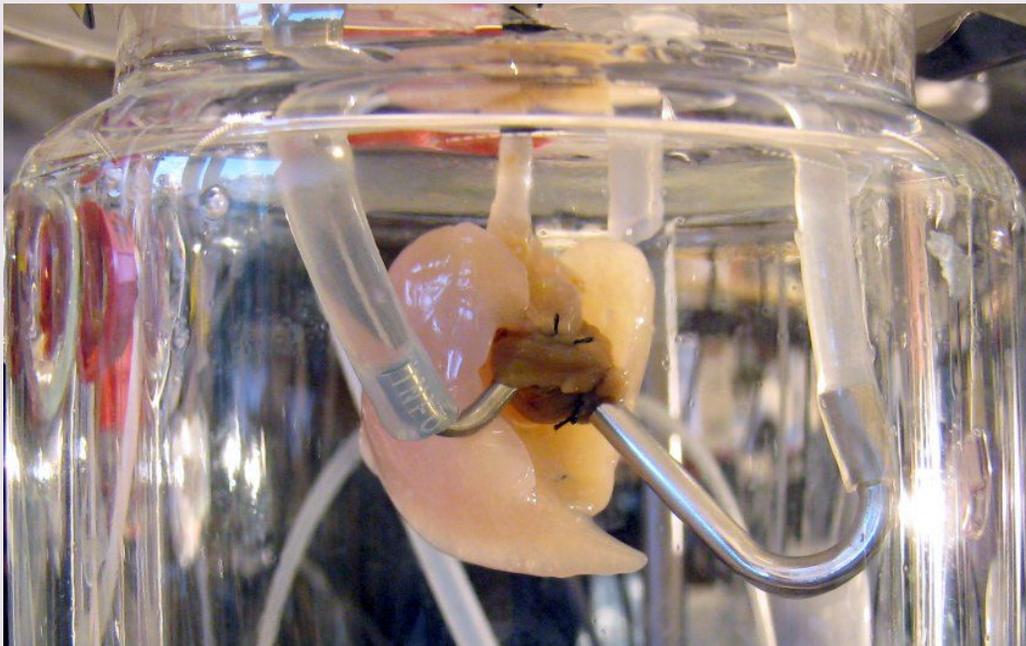


- Ученые из University of Rostock (Германия) использовали технологию лазерного переноса-печатания клеток для изготовления “заплатки”, предназначенной для регенерации сердца.



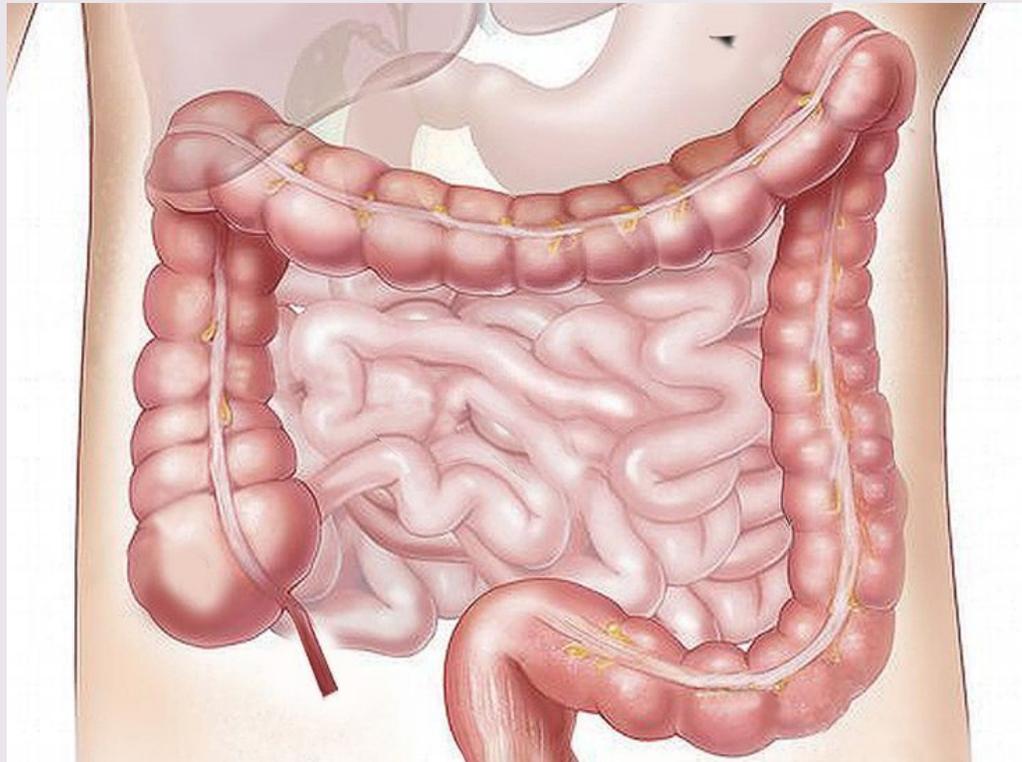
# Легкие

Американские ученые из Йельского университета под руководством Лауры Никласон вырастили в лаборатории легкие на донорском внеклеточном матриксе. Матрикс был заполнен клетками эпителия легких и внутренней оболочки кровеносных сосудов, взятых у других особей.



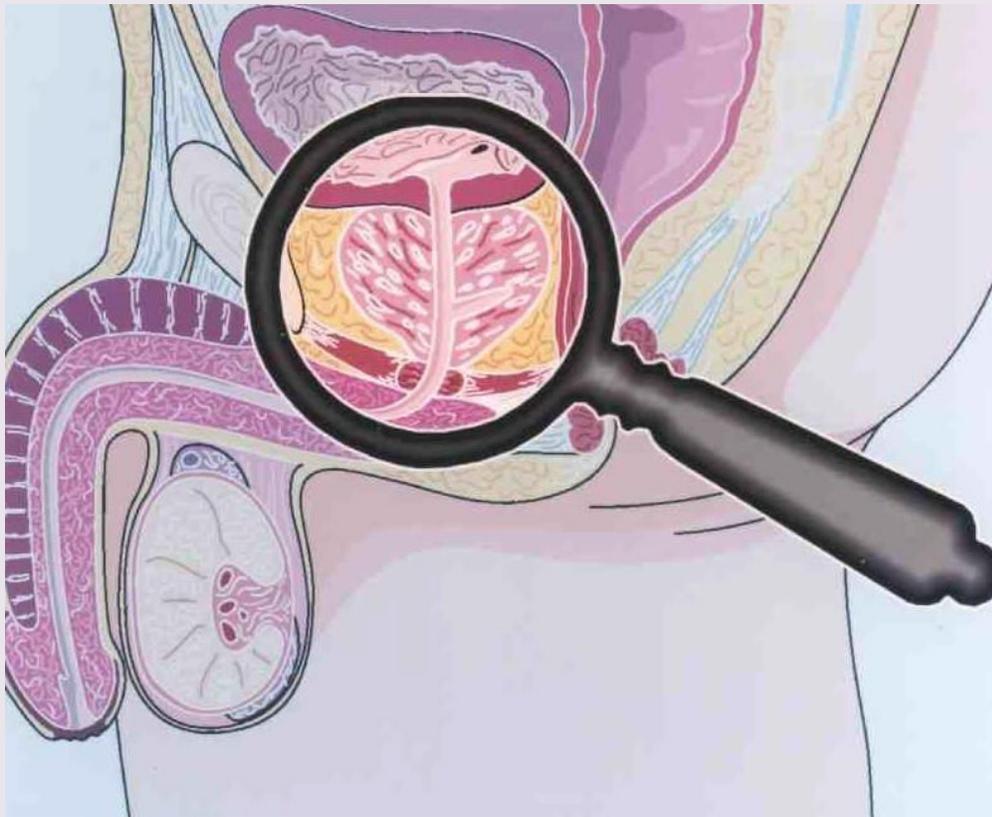
# Кишечник

Группе японских исследователей из Медицинского университета Нара удалось создать фрагмент кишечника мыши из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Его функциональные особенности, структура мышц, нервных клеток соответствуют обычному кишечнику.



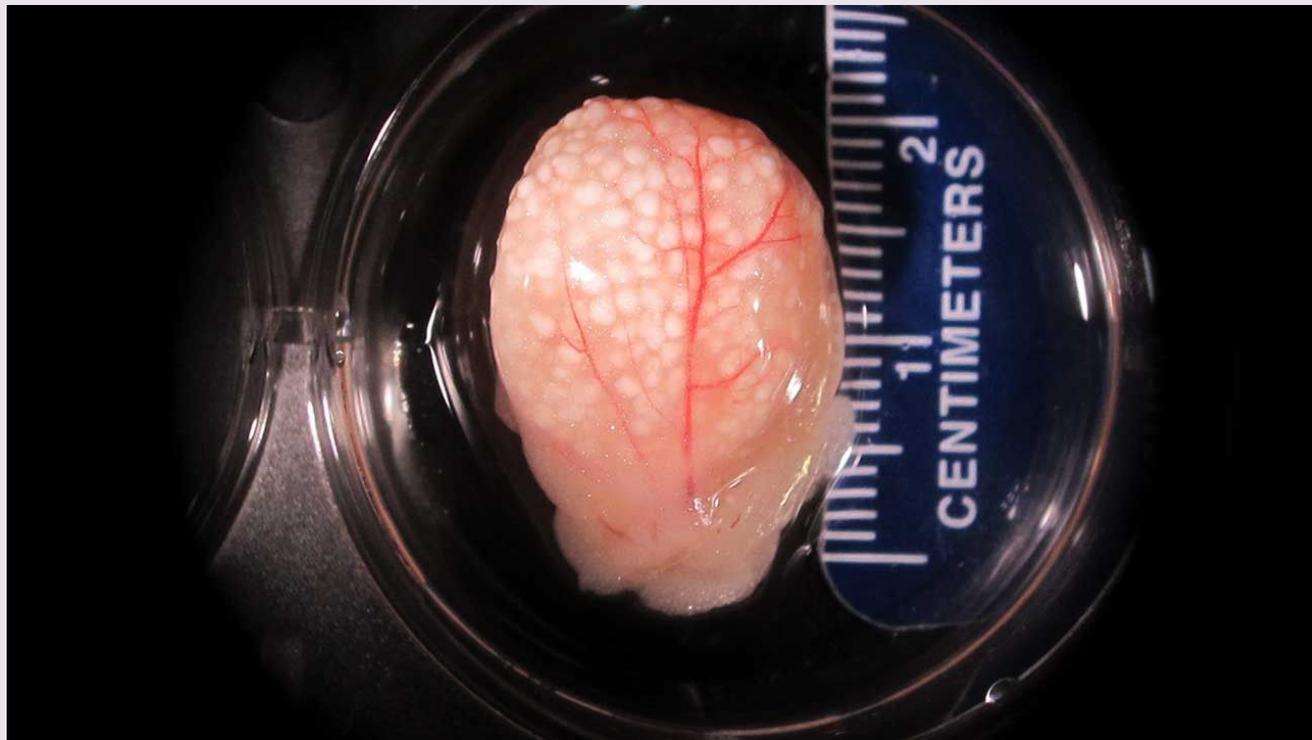
# Предстательная железа

Ученые из Мельбурнского института медицинских исследований Monash стали первыми, кому с помощью стволовых эмбриональных клеток удалось вырастить человеческую простату в теле мыши.



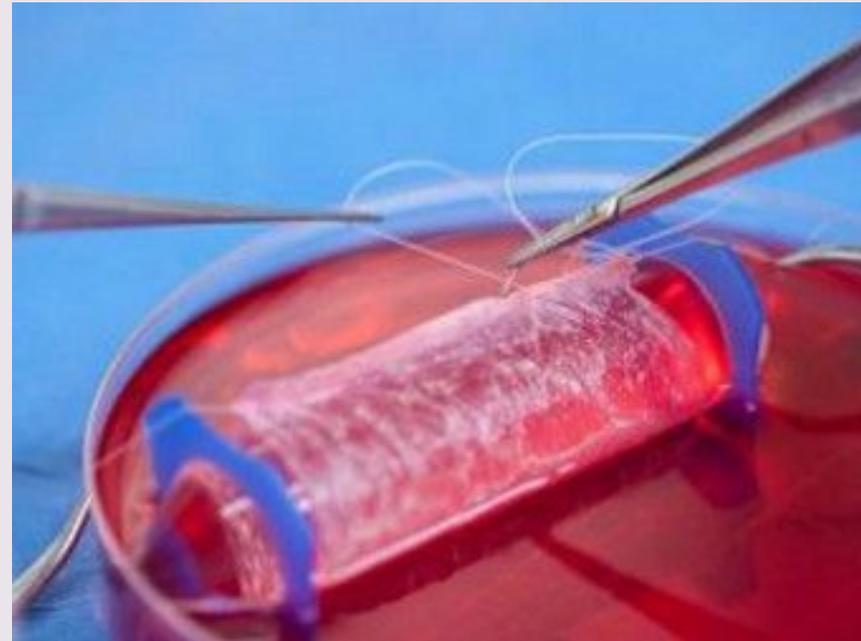
# Яичник

Группе специалистов из университета Брауна удалось вырастить первые яйцеклетки в органе, созданном в лаборатории: пройден путь от стадии «молодого Граафова пузырька» до полного взросления.



# Влагалище

- Американские специалисты по регенеративной медицине сообщили о первом успешном опыте имплантации четырем девушкам-подросткам, родившимся с редкой генетической аномалией, влагалищ, выращенных в лаборатории из их собственных клеток. Спустя восемь лет после операции все трансплантированные биоинженерные органы функционируют нормально.



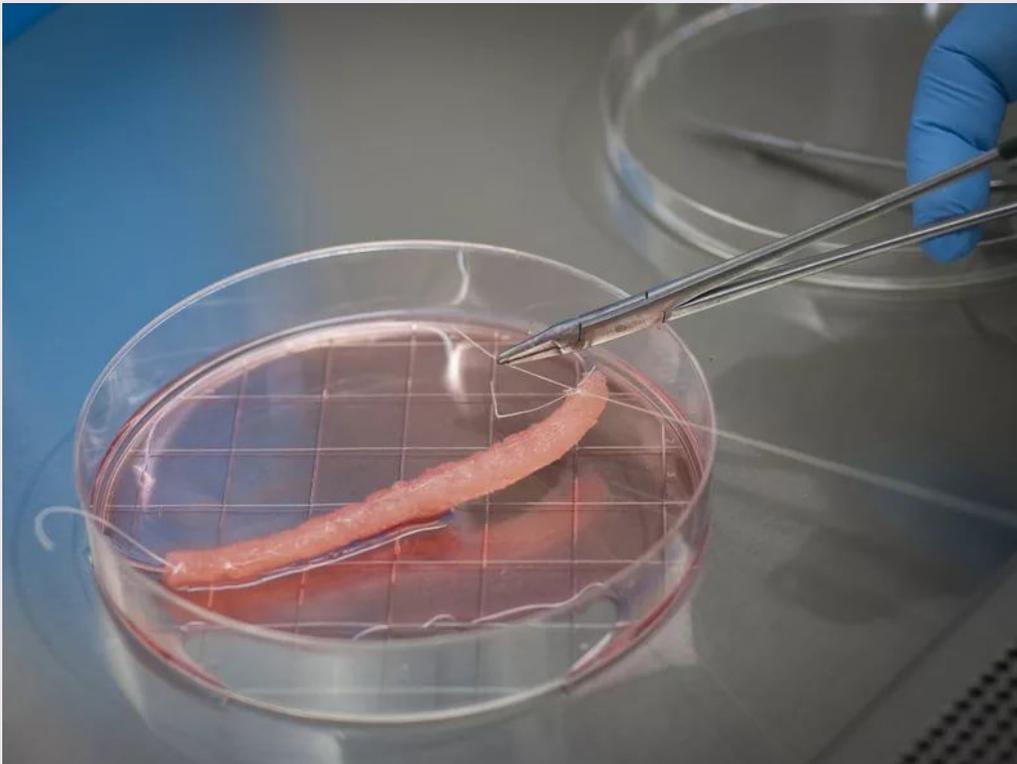
# Пенис

Исследователям из Института регенеративной медицины Уэйк-Фореста (Северная Каролина, США) удалось вырастить и успешно пересадить пенисы кроликам. После операции функции органов восстановились, кролики оплодотворили самок, у них родилось потомство.



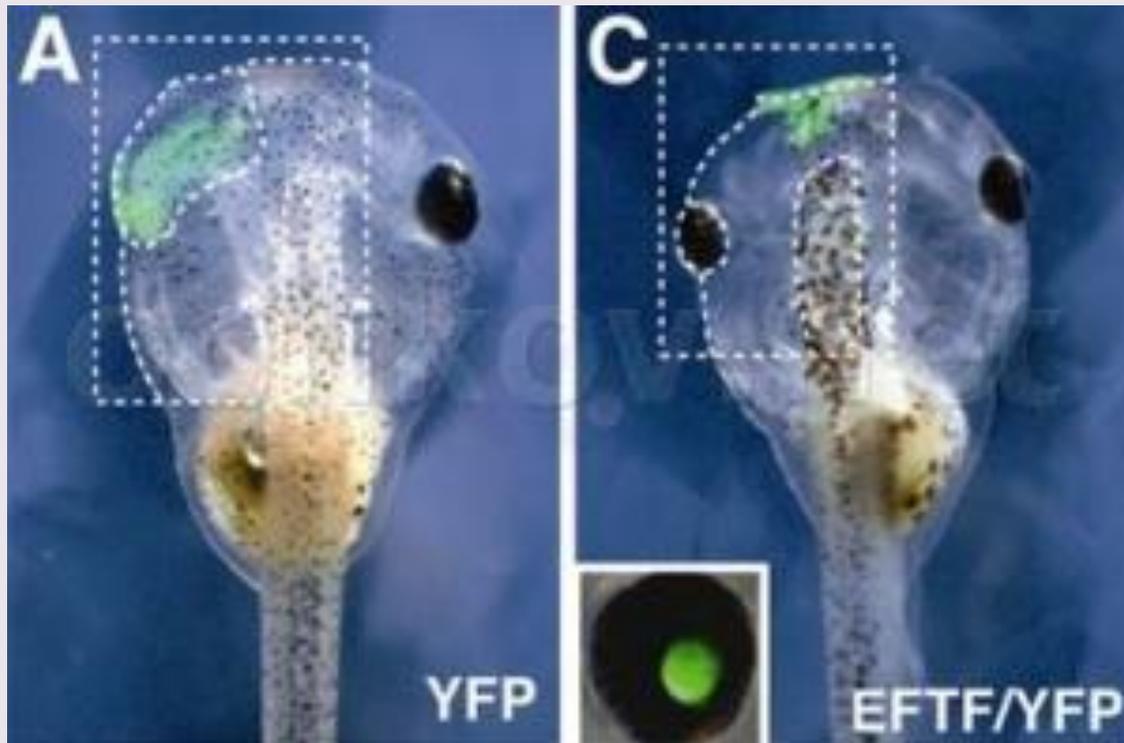
# Уретра

Ученые из Университета Уэйк-Форест в Уинстон-Сейлеме, штат Северная Каролина, вырастили мочеиспускательные каналы из собственных тканей больных. В эксперименте они помогли пятерым подросткам восстановить целостность поврежденных каналов.



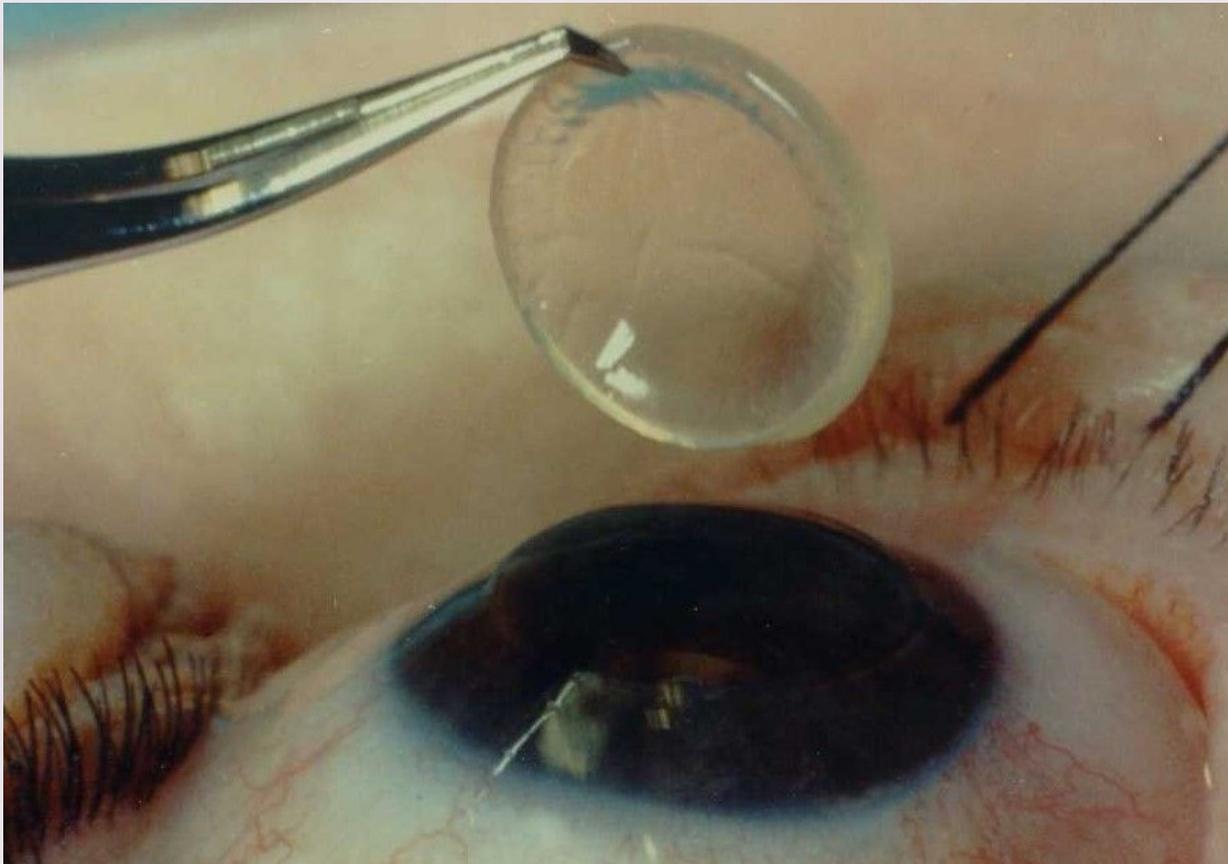
# Глаза

Биологи из Токийского университета вырастили новое глазное яблоко в глазнице лягушки. Восстановился не только глаз, но и зрение.



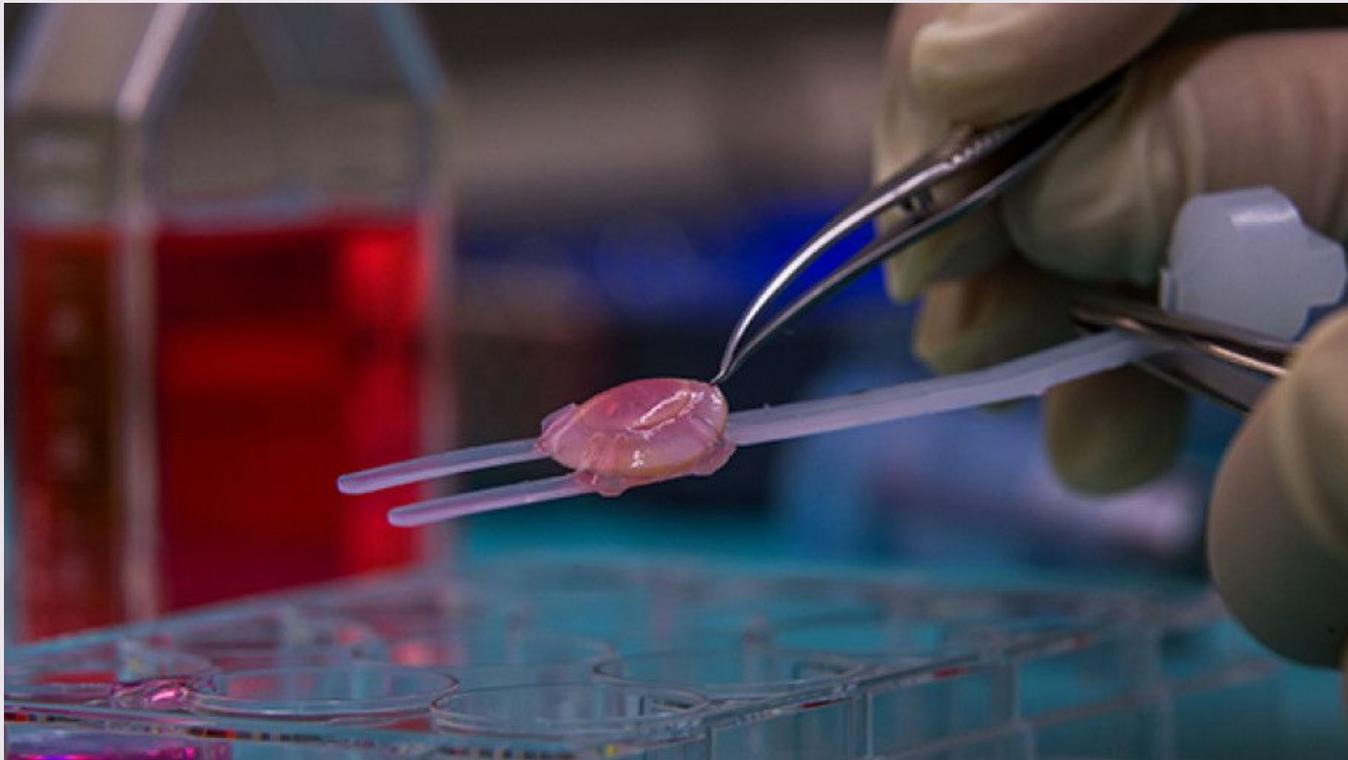
# Роговица

- Исследователи Токийского университета использовали стволовую клетку для выращивания роговицы с тонким защитным слоем (конъюнктивой).



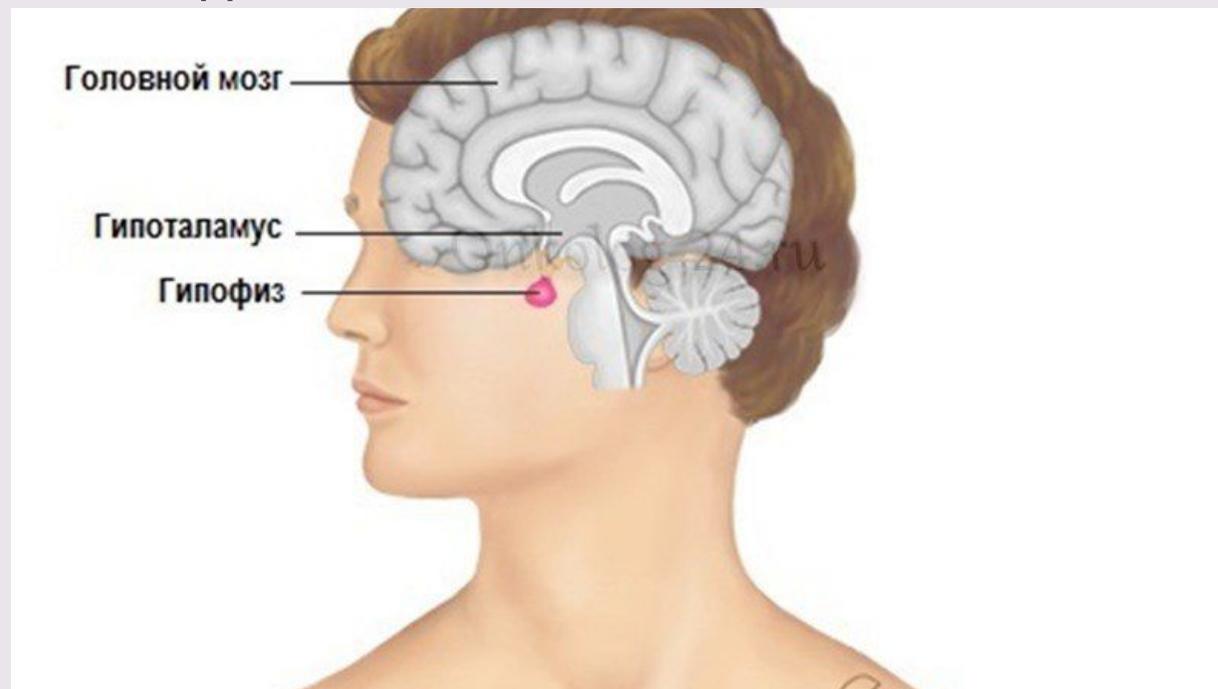
# Сетчатка

- Исследователи университета Калифорнии в Ирвине вырастили из стволовых клеток в лабораторных условиях восьмислойную сетчатку. Сейчас они проверяют возможность трансплантации такой сетчатки на животных моделях.



# Нервные ткани

- Исследователи Центра биологии развития RIKEN, Кобе, Япония разработали методику выращивания гипофиза из стволовых клеток, который успешно имплантировали мышам. Клетки сформировали трехмерную структуру, внешне сходную с гипофизом, содержащую комплекс эндокринных клеток, секретирующих гипофизарные гормоны.
- Ученые лаборатории клеточных технологий Нижегородской государственной медицинской академии сумели вырастить нейронную сеть, фактически фрагмент мозга.



# Сердечные клапаны

Швейцарские ученые из университета Цюриха смогли вырастить человеческие сердечные клапаны, воспользовавшись стволовыми клетками, взятыми из околоплодной жидкости.



# Нос

Врачи, использовав стволовые клетки, смогли вырастить нос на лбу у пациента.



# ВЫВОДЫ:

## Перспективы:

- Создание полноценных органов и тканей с их функциями;
- Лечение тяжелых болезней;

## Проблемы:

- Малое финансирование;
- Дороговизна оборудования;
- Этические проблемы;
- Запреты на проведение многих опытов.

Спасибо за внимание.