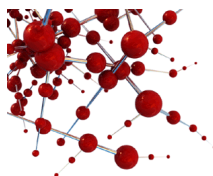


Masarykova univerzita v Brně

Lékařská fakulta– Biofyzikální ústav

Nanotechnologie v medicíně

Jaromír Šrámek



2009

Obsah

1	Co je nanotechnologie?	2
1.1	Historie nanotechnologie	2
1.2	Rozdělení nanotechnologie	3
1.2.1	Nanoelektronika	3
1.2.2	Nanomateriály	3
1.2.3	Molekulární nanotechnologie	4
1.2.4	Mikroskopy s nanometrovou rozlišovací schopností	4
2	Nanomedicína	5
2.1	Nanodiagnostika	6
2.1.1	Nanosezory	6
2.1.2	Nanotechnologie v molekulární medicíně	7
2.2	Nanofarmacie a nanofarmakologie	7
2.2.1	Lipozómy	7
2.2.2	Dendrimery	8
2.2.3	Další nanočástice použitelné pro transport léků	8
2.2.4	Nanomedicína v obrazovacích metodách	9
2.3	Nanomedicína v onkologii	9
2.3.1	Nanotechnologie v onkologické diagnostice	10
2.3.2	Nanotechnologie v onkologické terapii	10
2.4	Nanomedicína v chirurgii	11
2.5	Nanoboti v medicíně	11
3	Tkáňové inženýrství	12
3.1	Nanovlákná v tkáňovém inženýrství	12
3.1.1	Aplikace v pojivové tkáni	14
3.1.2	Aplikace v nervové tkáni	14
3.2	Nanotechnologie v náhradě buněk	14
	Použitá literatura	15

Kapitola 1

Co je nanotechnologie?

Pojem nanotechnologie je odvozen z řeckých slov *nanos* (trpaslík) a *techné* (dovednost, zkušenost). V definici toho, čím se vlastně nanotechnologie zabývá, hraje důležitou roli velikost objektů zájmu. Nanotechnologie se zabývá objekty o velikosti řádově v nanometrech (tedy $10^{-9}m$). Takovými objekty se však běžně zabývají i některé obory biologie, chemie i fyziky, takže je třeba definici zpřesnit.

Nanotechnologii lze podle [2] a [7] definovat jako technický obor, který se zabývá výzkumem a vývojem takových materiálů nebo systémů, jejichž alespoň některé¹ charakteristické rozměry mají velikost řádově v jednotkách až desítkách nanometrů. Důležité je, že fyzikální i chemické vlastnosti jednotlivých částí na nanometrové úrovni jsou poměrně dobře definovány. Pro nanotechnologii je poměrně typický postup od nanočástice směrem nahoru, tedy definování vlastností jedné částice a z nich se odvozují vlastnosti případného systému částic².

1.1 Historie nanotechnologie

Jako zakladatel nanotechnologie je obvykle uváděn fyzik *Richard P. Feynman* (1918 – 1988), který na zasedání v příspěvku *There's Plenty of Room at the Bottom* (Tam dole je spousta místa) na kongresu American Physical Society v roce 1959 nastínil principy nanotechnologie, tedy manipulaci přímo s jednotlivými molekulami.

Vlastním tvůrcem pojmu nanotechnologie a jejím nadšeným propagátorem je *Eric Drexler* (1955). Je autorem konceptu malých strojů, **nanorobotů**, které jsou schopny jednak vlastní replikace a jednak opravovat buněčné struktury a tím i opravit poškozený hostitelský organizmus.

¹Pokud bychom trvali na tom, že nanometrové musí být všechny rozměry, nejednalo by se v případě nanovláken o nanotechnologii. Pokud bychom se naopak spokojili jen s jedním nanometrovým rozměrem, bylo by za určitých okolností nanotechnologií i prosté pokovení

²v ne-nanotechnologických procesech se obvykle postupuje opačně

1.2 Rozdělení nanotechnologie

V současné době jsou v rámci nanotechnologie rozlišitelné čtyři hlavní proudy výzkumu a vývoje:

- nanoelektronika
- nanomateriály (nanostrukturní materiály)
- molekulární nanotechnologie
- mikroskopy s nanometrovou rozlišovací schopností

1.2.1 Nanoelektronika

Nanoelektronika je obor techniky zabývající se aplikací nanotechnologií při konstrukci elektronických obvodů. Vymezení vůči mikroelektronice je dáno nejen rozměry prvků konstruovaných elektrických obvodů, ale především tím, že nanoelektronické prvky tvoří jednotlivé molekuly nebo skupiny několika málo molekul. Právě tímto přístupem se vymezuje oproti mikroelektronice, která používá běžné makroskopické elektronické součástky, které zmenšuje do minimálních možných rozměrů.

Dalším významným rysem nanoelektronických součástek je to, že protékající elektrické proudy jsou tak nízké, že představují tok jen několika málo elektronů. Zde již přestávají platit zákony klasické fyziky³ a plnou měrou se uplatňují kvantově mechanické jevy. Nanoelektronika tak neřeší jen konstrukci součástek pomocí nanotechnologických postupů, ale zabývá se i tvorbou vlastní metodikou konstrukce a návrhu kvantových elektrických obvodů.

1.2.2 Nanomateriály

Jako **nanomateriály**, nebo též **nanostrukturní materiály**, se označují takové materiály, jejichž stavebními prvky jsou nanočástice s přesně definovanými vlastnostmi. Prostorové uspořádání nanočástic může vytvářet další struktury, jako například vlákna, trubice nebo třeba tenké vrstvy.

Zde je zřejmé, proč se v nanotechnologii nepožadujeme, aby podmínkou pro zařazení problému do nanověd byly všechny rozměry nanometrové. Nanovlákna jsou totiž nadějná pro celou řadu lékařských aplikací – a přitom jeden jejich rozměr je o několik řádů větší než nanometrový.

³Poněkud nepřesné vyjádření toho, že makroskopické fyzikální zákony jsou vlastně jakýmsi průměrem kvantově mechanických vlastností obrovského počtu částic

1.2.3 Molekulární nanotechnologie

Molekulární nanotechnologie představuje spíše hypotetickou oblast využití nanotechnologií, u které nelze očekávat použitelné aplikace v horizontu několika málo let⁴. Snahou molekulární nanotechnologie je konstrukce strojů v nanometrových rozměrech, miniaturních strojů, jejichž konstrukčními prvky budou jednotlivé atomy a molekuly. V současnosti však již, jako malé popření předchozího skepticizmu, problesknou tu a tam zprávy, že ten který tým sestrojil např. elektrostatický motor složený jen z několika málo atomů. Od sestrojení motoru ke konstrukci vysněného miniaturního robota – **nanobota** – však vede ještě dlouhá cesta.

1.2.4 Mikroskopy s nanometrovou rozlišovací schopností

Někdy jsou do nanotechnologie zařazovány i některé moderní mikroskopické metody, např. mikroskopie atomárních sil (AFM) nebo řádkovací tunelová mikroskopie (STM). Důvodem není jen to, že poskytují možnost nahlédnout do světa o rozměrech odpovídajícím oblasti zájmu nanotechnologie⁵, ale především to, že konstrukce jejich snímacích částí má k nanotechnologii poměrně blízko⁶.

⁴I když život umí překvapit, zde asi nepřekvapí

⁵A tím umožňují třeba kontrolu kvality výroby nebo studium vzájemných interakce

⁶Například vysoké požadavky na snímací hrot AFM

Kapitola 2

Nanomedicína

Striktně pojatá nanomedicína je spíše hudbou budoucnosti, představuje přímou aplikaci technik molekulární nanotechnologie v medicíně. Transhumanisticky orientovaný ¹ Foresight Nanotech Institute definuje nanomedicínu následovně [10]:

Nanomedicína může být definována jako monitorování, oprava konstrukce a kontrola lidského biologického systému na molekulární úrovni pomocí nanozařízení a nanostruktur.

Protože je nanomedicína jako obor ve stádiu zrodu, může být definována různými neekvivalentními způsoby. Podstatně obecnějším způsobem definuje nanomedicínu Jain[3]. Nanomedicínu chápe jako další vývojový stupeň navazující na především namolekulární medicínu a na biotechnologii. Nanomedicínu definuje následujícím způsobem:

Nanomedicína je aplikací nanotechnologií v medicíně. Je založena na třech vzájemně se překrývajících a progresivně se rozvíjejících molekulárních technologiích:

1. *Nanostrukturní materiály a zařízení, které se jeví velmi slibné ve zlepšování funkce diagnostických biosenzorů, cílené distribuce léčiv a ve vývoji inteligentních léků*²
2. *Molekulární medicína, zejména genomika, proteomika a využití umělých organizmů*³
3. *Molekulární stroje jako např. nanoboti, kteří umožní*⁴ *prakticky okamžitou diagnostiku následovanou kauzálním zásahem, tedy např. likvidací patogenu, opravou poškozeného chromozomu nebo nanochirurgickým zákrokem na buňce. Molekulární stroje by měly být schopny zesilovat a zlepšovat přirozené fyziologické funkce.*[3]

¹Transhumanizmus je kulturní a filozofický proud podporující snahy ve využití poznatků vědy a nejnovějších technologií ke zlepšení fyzických a psychických vlastností člověka.

²smart drugs – tedy léků zasahujících pouze v nemocných buňkách, míjejících bez efektu zdravé buňky. Ne náhodou připomíná koncept kouzelné střely Paula Ehrlicha již z roku 1906

³artificially engineered microorganisms – tedy cíleně modifikovaných organizmů, např. bakterií či virů. Modifikovaný vir může např. donutit napadenou buňku aktivovat nebo vypnout některé geny nebo do ní může vnášet nové geny.

⁴budoucí čas je na místě, takové stroje v současnosti neexistují

Nanomedicínu lze aplikovat v celé řadě oborů. Neúplný výčet⁵ potenciálních aplikací nanomedicíny může vypadat např. takto:

Nanodiagnostika

přímá molekulární diagnostika nanosenzorem
nanotechnologie v zobrazovacích metodách

Nanofarmakologie

léky se zlepšeným směřováním do nemocných tkání

Regenerativní medicína

využití nanotechnologií ve tkáňovém inženýrství

Implantáty

elektroneurální intefrace⁶
implantáty, včetně umělých orgánů, jejichž povrch je rezistentní k odhojení

Terapeutiční nanoboti

cévní chirurgie nanoboty nacházejícími se v cévách
nanoboti rozpoznávající a likvidující nádory

V následujících odstavcích budou probrány některé aplikace, tkáňovému inženýrství se věnuje samostatná kapitola.

2.1 Nanodiagnostika

Nanodiagnostikou rozumíme využití nanotechnologií v klinické diagnostice. Pro označení není rozhodující, zda jde o diagnostiku *in vivo* nebo *in vitro*, tedy zda jde o využití nanotechnologií při studiu přímo živého organismu, nebo při studiu odebraných vzorků.

2.1.1 Nanosezory

Nanosenzor je zařízení využívající vlastností nanomateriálů k detekci fyzikálních, chemických či biologických veličin. V případě, že lze o senzor upravený pro práci s biologickým materiálem, včetně práce *in vivo*, lze hovořit o **nanobiosenzoru**.

Pojem **detekce** není až tak triviální, jak by se mohlo na první pohled zdát, proto mu bude věnována alespoň krátká zmínka, aby nehrozilo, že dojde k nedorozumění.

Detekci lze definovat jako přeměnu jedné formy energie na jinou, znáze zpracovatelnou a následně i snáze vnímatelnou člověkem nebo zařízením. Detekovaná energie pak může nést informaci např. o fyzikálních vlastnostech sledovaného objektu, chemických vlastnostech nebo třeba o prostorové konfiguraci ve sledované oblasti. Detekce může probíhat i jako řada takových přeměn forem energie, jako příklad nám může posloužit senzor

⁵jíž z principu neúplný, vymyslet možnou aplikaci nanomedicíny je celkem snadné, chce to jen trochu fantazie. S realizací to ovšem tak snadné není. . .

tlaku zvaný vlnovec. Změna tlaku vně senzoru vede k deformaci vlastního senzoru, což je první přeměna formy energie. Vlnovec je uspořádán tak, že tato deformace vede k posunu jisté tyčky o malou vzdálenost. Tento posuv pak může být sám sledován jiným senzorem, který převede posuv tyčky na změnu kapacity. Změny kapacity pak vedou ke změnám v elektrické odezvě v obvodu (velikost el. proudu).

2.1.2 Nanotechnologie v molekulární medicíně

Molekulární diagnostikou se rozumí sledování přítomnosti a popř. i biologické aktivity biomolekul v organismu nebo ve vzorcích tkání nebo tělesných tekutin.

Vzhledem k rozměrům by mohly být do *in vitro* diagnostiky zařazeny např. DNA-čipy⁷, ovšem vlastně nejde o nanotechnologie, protože pracují jako miniatury makroskopických systémů. Existují však i komerčně dostupné systémy např. pro sekvenování DNA, které jsou cele postaveny na nanotechnologiích. Pak už lze hovořit o nanočipech nebo nanoarrayích.

Dalším přímočarým využitím nanočástic v *in vitro* molekulární diagnostice je použití nanočástic jako značek, např. při označení protilátek. Ve srovnání s klasickým značením radioaktivními částicemi, fluorescenčními barvami nebo enzymy jsou nanočástice méně toxické a při vhodném použití je takové měření obvykle rychlejší a senzitivnější.

2.2 Nanofarmacie a nanofarmakologie

Nanotechnologii lze s poměrně velkým úspěchem využít i ve výzkumu konvenčních léků, pomocí nanočástic lze poměrně dobře sledovat například distribuci léku v organismu. Pro klinické aplikace nanotechnologií je však mnohem zajímavější přímé použití nanotechnologií při návrhu léků. Nanostruktury mohou představovat přímo vlastní léčivou látku nebo se mohou podílet na distribuci klasického farmaka v organismu nemocného.

2.2.1 Lipozómy

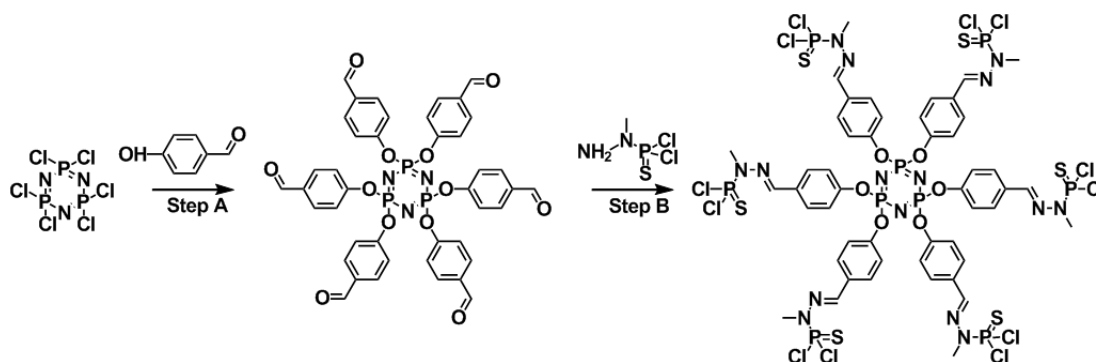
Lipozómy jsou fosfolipidové částice, které svojí velikostí přesahují měřítko nanotechnologií, průměr lipozómu se pohybuje od 20nm do 5μm. Jejich základem je fosfolipidová membrána obalující prostor s vodní fází. V lipozómech mohou být transportovány hydrofilní i hydrofobní látky. Lipozómy lze použít např. k systémové aplikaci léků cestou kůže nebo sliznice. Při parenterální aplikaci cytostatik zapouzdřených v lipozómech je patrná menší toxicita při srovnatelné terapeutické účinnosti. Lipozómy lze použít i při cílené aplikaci léčiva, obvykle cytostatika.

⁷též DNA microarray, DNA array nebo prostě jen čipy či „ereje“

Lipozómy je možno efektivně kombinovat s nanotechnologiemi. Protože lipozómy hůž transportují lipofilní látky⁸, lze do lipozómu uzavřít např. C60 fullerén (viz. níže), který je poměrně lipofilní. Vzniklá částice se někdy označuje jako buckyzóm.

2.2.2 Dendrimery

Dendrimery jsou specifické makromolekuly, které lze jednoznačně zařadit mezi nanočástice. Dendrimery totiž, na rozdíl od běžně používaných syntetických makromolekul, nevznikají náhodnou polymerací. Základní jednotkou dendrimera je molekula označovaná jako větvičí se jednotka. Na základ, jádro dendrimera, se navazují přesně definovaným způsobem větvičí se jednotky, v dalším kroku se navazují další větvičí se jednotky, . . . , až vznikne pravidelná struktura. Princip vzniku dendrimerů je zřejmý z reakce na obr. 2.2.2.



obr.1 – Reakční cyklus vzniku dendrimerů

Dendrimery se vyznačují mimo jiné velkým prostorem uvnitř a poměrně velkým počtem funkčních skupin na povrchu. To umožňuje uskladnit aktivní látku⁹ uvnitř dendrimera a na povrch dendrimera navázat látky zvyšující biokompatibilitu nebo selektivně vázající dendrimer na určitý typ buněk.

2.2.3 Další nanočástice použitelné pro transport léků

K transportu léků lze použít několika dalších nanočástic:

- **fullerény** (buckminsterfullerény), jsou kulovité uhlíkové sloučeniny–nanočástice objevené počátkem 90. let. Dlouhý název v sobě neskryvá ani jméno objevitele ani jeho laboratoře, jméno nesou po architektovi Richardu Buckminsteru Fullerovi, jehož díla jsou podobná struktuře fullerénů.

⁸Lipofilní látka se v lipozómu transportuje jen rozpuštěná v membráně, velká transportní kapacita lipozómu tak není využita.

⁹Nemusí se jednat jen o léčivou látku, do dendrimera lze vložit např. i sloučeninu boru při neutronové zachytové terapii.

- **nanotrubičky** (nanotubes) jsou molekuly uhlíku válcového tvaru, někdy se hovoří o válcové obdobě kulovitých fullerénů. Samy o sobě jsou jako transportní médium nevhodné, výhodně se kombinují např. s lipozómy.
- **nanosféry** jsou duté nanokrystaly vytvořené z keramických materiálů
- **nanocochleate**¹⁰ je nanočástice vzniklá svinutím fosfolipidové biomembrány a stabilizovaná vápenatými ionty

2.2.4 Nanomedicína v obrazovacích metodách

Nanotechnologie nachází uplatnění především v kombinaci s magnetickou rezonancí. Jako kontrastní látku lze použít např. nanočástic oxidů železa obalených krátkými řetězci dextranu¹¹.

Možnosti nanotechnologie jsou však podstatně vyšší. Nanočástici s kontrastní látkou lze spojit například s modifikovaným virem¹². Takovýto modifikovaný vir se pak selektivně váže na receptory na vybraných typech buněk. Na MR obraze pak lze dobře dokumentovat distribuci virů v organismu a tak lze usuzovat i na rozložení buněk s vhodnými receptory.

Nanočástice však nemusí nutně obsahovat pouze značku pro jednu zobrazovací modalitu. Například kombinací paramagnetické a fluorescenční značky lze při jedné zátěži pacienta kontrastní látkou získat jak celkový obraz o rozsahu patologické léze z preoperačního vyšetření na magnetické rezonanci, tak lokální peroperační kontrolu.

Nanotechnologii lze použít i v klasické radiodiagnostice. Například zlaté nanočástice mají vyšší absorpci rentgenového záření a vyšší biologický poločas než jodové kontrastní látky.

2.3 Nanomedicína v onkologii

Nanotechnologie lze v onkologii aplikovat jak v diagnostice, tak v terapii. Diagnostické aplikace jsou opodstatněné tím, že čím dříve je nádorové onemocnění rozpoznáno, nejlépe ve stádiu bez klinických projevů, tím snáze je léčitelné i vyléčitelné. V terapii jde pak o pokud možno selektivní zásah proti nádorovým buňkám.

¹⁰Česky se nejspíše ujme pojem **nanokochleát**, protože pojmy jako nanohlemýžď či nanosvítek jsou sice výstižné, ale působí poněkud archaicky.

¹¹dextran je polysacharid složený z glukózy a s převažujícími α -1,6 glykosidovými vazbami. Pro imunitní systém je prakticky inertní, specifické enzymy štěpící dextran mají jen malou kapacitu a jsou přítomny převážně intracelulárně.

¹²Aby to bylo terminologicky méně přehledné, tak modifikace virů k takovýmto účelům je jednou z oblastí zájmu **biotechnologie**. Kombinace nanotechnologie a biotechnologie se někdy nazývá **nanobiotechnologie**

2.3.1 Nanotechnologie v onkologické diagnostice

V diagnostice nádorových onemocnění se výzarně profilují především dva proudy nanomedicíny.

Diagnostický proud nanoonkologie se uplatňuje především při screeningu a diagnostice konkrétního typu nádoru. Při záchytu nádoru a určení jeho typu¹³ se mohou uplatnit metody nanotechnologie použitelné v molekulární medicíně. Zjednodušeně řečeno, molekulární medicína dodá parametry identifikující nádor a nanomedicína dodá postupy, které umožní tyto parametry vyhodnotit. Pro úplnost je vhodné doplnit, že zpracování obrovského množství takto získaných údajů je předmětem zájmu bioinformatiky.

Samotné určení typu nádoru nepostačuje, pro úplnou diagnózu je třeba znát i rozsah nádorového onemocnění, tedy lokalizaci a velikost primárního ložiska i případných metastáz¹⁴. Nanomedicína zde nabízí rozšíření možností zobrazovacích metod především konstrukcí dokonalejších kontrastních látek pro prakticky všechny diagnostické modalit.

2.3.2 Nanotechnologie v onkologické terapii

Vzhledem k počtu nádorových onemocnění a nepříliš povzbudivé prognóze některých nádorů¹⁵ je vývoj nových terapeutických modalit více než žádoucí.

Nanomedicína nabízí postupy, které umožňují cílený transport cytotoxické látky do ložiska nádoru s maximálním šetřením okolních tkání. Cytotoxickou látkou přitom nemusí být jen cytostatikum, rozvíjejí se koncepty spojené s radioterapií nebo senzitivací nádoru pro jiné vnější fyzikální faktory.

Příkladem využití nanočástic v radioterapii je zvýšení účinnosti neutronové záchytné terapie. Do nanočástice je vpraven izotop boru ^{10}B a následně takovými nanočásticemi infiltrován nádor. Při ozařování cílového pole neutrony reagují jádra boru s pomalými neutrony (tepelnými a téměř tepelnými) za vzniku α částice a izotopu ^7Li , které lokálně destruuji nádor. Podobně lze do nanočástic uzavřít i feromagnetickou částici a po infiltraci nádoru vystavit cílové pole působení proměnného magnetického pole.

Zajímavou vlastností tzv. **nanopěny**¹⁶ je to, že po svém vzniku je feromagnetická, nicméně feromagnetické vlastnosti poměrně rychle ztrácí¹⁷. Nabízí se cílená aplikace nano-

¹³Z hlediska onkologické diagnostiky se jedná o typing, tedy určení histologického typu, a grading, tedy určení stupně změn a jejich závažnosti, nádoru

¹⁴tedy staging nádoru

¹⁵Například takový karcinom pankreatu nebo glioblastoma multiforme jsou nádory terapeuticky prakticky neovlivnitelné co se přežití týče. Zdravotnický pracovník by o nich měl vědět, ale zároveň by měl vědět, že existují i maligní nádory dobře léčitelné a ve většině případů i vyléčitelné, jako např. choriokarcinom.

¹⁶**Nanopěna** (carbon nanofoam) je nanomateriál vzniklý za poměrně extrémních podmínek. Fyzicky jde o velmi řídkou prostorovou síť uhlíkových nanotrubiček, hustota je pouhé $2\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$.

¹⁷Za pokojové teploty je nanopěna feromagnetická několik hodin, při podchlazení vydrží feromagnetická podstatně déle

pěny do ložiska nádoru a následné vystavení nemocného střídavému magnetickému poli. I mírný ohřev pak vede k destrukci nádorových buněk.

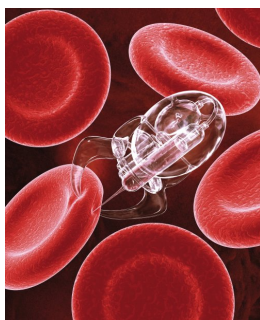
2.4 Nanomedicína v chirurgii

V chirurgických oborech nacházejí, nebo spíše budou nacházet, uplatnění především poznatky z oblasti nanostrukturních materiálů. Ukazuje se totiž, že nanostruktura některých povrchů představuje příhodné podmínky pro vhojení a dokonce i pro integraci cizorodé tkáně nebo dokonce umělé do vlastních struktur organismu (podrobněji viz. kapitola Tkáňové inženýrství).

Kromě toho lze nanomateriálů použít ke zlepšení vlastností stávajících nástrojů a materiálů. Typickým příkladem vylepšení „běžného“ materiálu aplikací nanotechnologií je použití šicího materiálu napuštěného stříbrnými nanočásticemi. U stříbrných nanočástic se předpokládá, že na jejich antimikrobiální účinek prakticky nebude vznikat rezistence, snadná kontrola kvality při výrobě a především dosažení antimikrobiálního působení při takovém množství stříbra, které ještě není cytotoxické. Projekt testování vlastností takového materiálu probíhá na I. chirurgické klinice LF UP a FN v Olomouci pod vedením doc. Neorala[11].

2.5 Nanoboti v medicíně

Nanobot, nebo též nanorobot, je hypotetický stroj nanometrových rozměrů. Nadšení futurologové, jako např. E.Dexter, popisují, že lékařští nanoboti budou schopni provádět zásahy přímo v organismu, nejlépe průběžně. Vize je taková, že se ani nebude čekat na klinický vznik onemocnění, ale nanoboti přítomné v organismu budou provádět zásahy likvidující počátek jakékoliv jimi detekovatelné choroby. Likvidací se nemyslí jen cílená likvidace patologických struktur, ale jejich oprava do fyziologického tvaru. Někteří zacházejí ve svých úvahách ještě dál a domnívají se, že nanoboti by měli zasahovat i do zdravého organismu za účelem zlepšení psychických a fyzických schopností jedince.



obr.2 – Představa o lékařském nanobotu (Coneyl Jay, Foresight Institute)
<http://foresight.org/Nanomedicine/Gallery/Captions/Image193.html>

Kapitola 3

Tkáňové inženýrství

Tkáňové inženýrství (tissue engineering) je obor kombinující poznatky molekulární a buněčné biologie s materiálovým inženýrstvím, jeho cílem je výroba nebo kultivace takových molekul, buněk nebo biomateriálů, které umožní upravit nebo obnovit biologickou funkci tkání a orgánů. Aplikací tkáňového inženýrství z medicínského pohledu je jedním ze zájmů **regenerativní medicíny**.

S nanotechnologií se tkáňové inženýrství prolíná minimálně ve dvou oblastech. První oblastí je konstrukce biokompatibilních materiálů, sloužících jako náhrada extracelulární matrix při vývoji implantátů a orgánových náhrad osazených buňkami pacienta. Druhou oblastí je vývoj náhrad některých buněčných typů.

3.1 Nanovlákná v tkáňovém inženýrství

Nanovláknó (nanofiber) je vláknó z libovolného materiálu, jehož průměr je řádově v nanometrech. Podle technologie výroby se jeho délka může pohybovat od řádu desítek až stovek mikrometrů až po metry¹.

Nejrozšířenější technologií výroby nanovláken je **electropinning**². Základní myšlenkou technologie je vytahování kapilárního vlákna z trysky pomocí silného elektrostatického pole. V základní uspořádání jde o techniku málo efektivní. Kromě electrospinningu existuje celá řada dalších technologií syntézy nanovláken, jejich efektivita je však obdobně nízná. Některé technologie jsou však výhodné pro syntézu nanovláken z biologických materiálu.

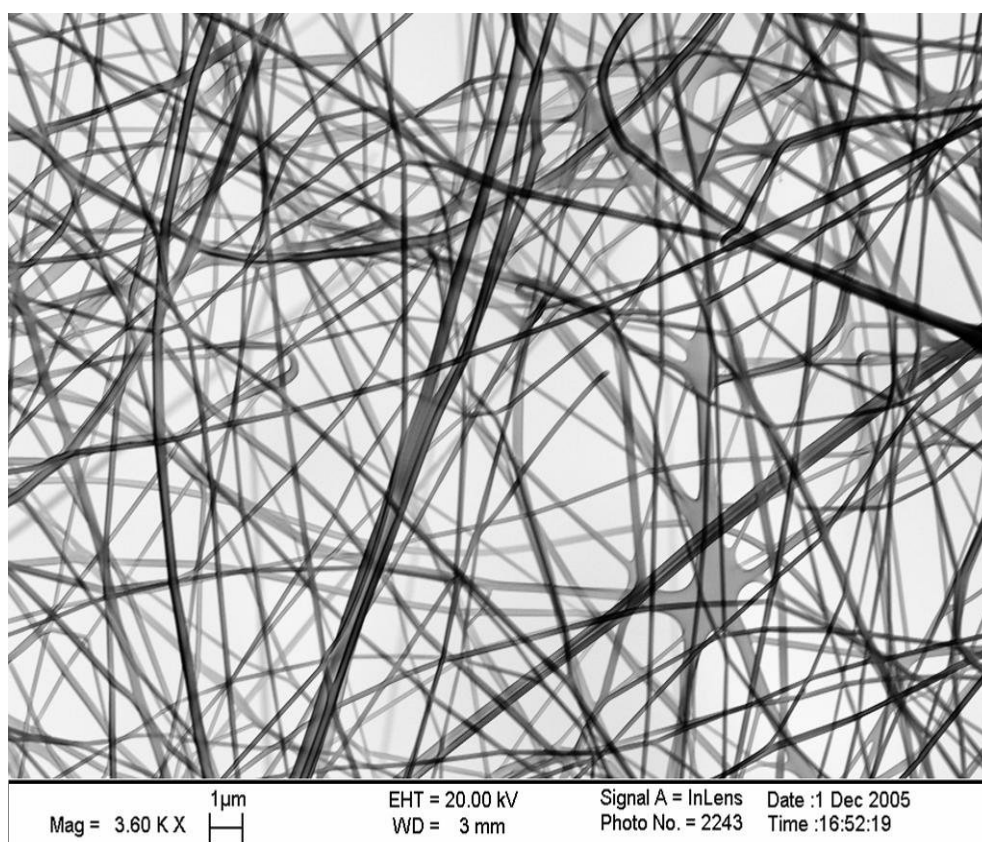
Technologie **Nanospider** představuje proces schopný průmyslového nasazení, podrobnosti o funkci jsou předmětem obchodního tajemství.

Velká plocha nanovláken a jejich porozita z nich činí ideální matrix (lešení), na kterém

¹Takto dlouhá nanovlákná umožnuje syntetizovat jen zařízení Nanospider vynalezené týmem prof. Jirsáka na Textilní fakultě Technické univerzity v Liberci

²česky lze použít pojem elektrostatické zvlákňování, ale není to obvyklé

se zachytí rostoucích buněk budoucí náhrady tkáně. Kromě fyzikálních vlastností je však nutné, aby nanovláknna měla i příhodné vlastnosti chemické a biologické, tedy aby jejich interakce s hostitelským organismem probíhala žádoucím způsobem. Nelze tedy použít libovolný materiál, podmínkou je buď to, aby byl takový materiál biologicky degradovatelný tempem, které umožní organismu plně dosyntetizovat jeho přirozenou náhradu, nebo aby byl biokompatibilní takovým způsobem, že lze prakticky vyloučit např. imunitně podmíněnou reakci organismu proti implantátu. Zkouší se jednak nanovláknna z přírodních materiálů, jako jsou například kolagen, chitosan³, kyselina hyaluronová, fibroin⁴, i z materiálů syntetických, i uhlíku nebo z oxidu hlinitého.



obr.3 – Elektronmikroskopický obraz nanovláken (invertované barvy)

<http://www.nanostatics.com/>

³Chitosan je polysacharid vzniklý deacetylizací chitinu

⁴Fibroin je fibrilární protein tvořící strukturní základ hedvábí

3.1.1 Aplikace v pojivové tkáni

Náhrada orgánů pojivové tkáně je motivována především tím, že pojivo se obvykle reparuje jizvou z husté kolagenní tkáně, která je funkčně méněcenná. Jsou prováděny experimenty vedoucí k náhradě ztrátových defektů kostní tkáně, vazů i kosterních svalů. Zvláštní pozornost je věnována kloubním chrupavkám, kloubní chrupavka sama o sobě prakticky neregeneruje.

3.1.2 Aplikace v nervové tkáni

Protože široká aplikace tkáňové inženýrství a regenerativní medicíny ve svém důsledku nejspíše povede k podstatnému prodloužení lidského života, nabydou na palčivosti otázky týkající se poruch funkce nervového systému. Tkáňové inženýrství nabízí možnosti opravy alepoň některých lézí nervového systému⁵. Z nanovláken lze vytvořit například náhradu části nervové tkáně zničené chorobným procesem. Ve stádiu experimentů na zvířatech jsou např. pokusy s terapií transverzální míšní lézí.

3.2 Nannotechnologie v náhradě buněk

Představa nanobotů opravujících jiné buňky nebo dokonce nahrazující jejich funkci je v současné době spíše námětem pro vědeckofantastický román. Do podobné oblasti patří i úvahy o možné konstrukci umělé lidské buňky vylepšující nějakým způsobem organismus hostitele.

Co však je již dnes možné, je dočasná náhrada funkce erytrocytů. Funkci přenašeče kyslíku může plnit buď hemoglobin, nebo syntetická látka PFC⁶, přenašeč je ovšem někdy nutno oddělit od krve hostitele, protože může mít např. tendenci agregovat (hemoglobiny) nebo je lipofilní (PFC). Využití nanočástic přináší ještě jednu výhodu, nanočástice snáze pronikají i do oblastí, ve kterých omezený průtok krve.

⁵Zde je vhodné zmínit, že tvrzení o tom, že neurony v mozku vznikají jen prenatálně, je nepravdivé. Neurony vznikají v mozku po celý život.

⁶PFC je zkratka za perfluorkarbon. Perfluorokarbony jsou uhlovodíkové sloučeniny, jejichž všechny vodíkové atomy jsou nahrazeny flourem

Literatura

- [1] *Meyer U, Meyer T, Handschel J, Wiesmann HP(Eds.): Fundamental of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* Springer-Verlag, Berlin 2009
- [2] *Booker R, Boyen E: Nanotechnology for Dummies.* Wiley Publishing, Inc., Indianapolis 2005
- [3] *Jain KK: The Handbook of Nanomedicine.* Humana Press, 2008
- [4] *Venugopal J, Ramakrishna S: Applications of Polymer Nanofibers in Biomedicine and Biotechnology.* *Appl Biochem Biotechnol*, 2005: 125(3); pp. 147-158
- [5] *Venugopal J, Low S, Choon AT, Ramakrishna S: Interaction of Cells and Nanofiber Scaffolds in Tissue Engineering.* *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2008: 84(1); pp. 34-48
- [6] *Vasita R, Katti DS: Nanofibers and their applications in tissue engineering.* *Int J Nanomedicine*, 2006: 1(1); pp. 5-30
- [7] **Český nanotechnologický klastr**, online <http://www.nanoklastr.cz/nanotech.php> (čteno 28.2.2009)
- [8] **Nanotechnologie.cz – Nanotechnologie v České republice(2005-2008)**, online <http://www.nanotechnologie.cz> (čteno 28.2.2009)
- [9] **Wikimedia Commons, kategorie nanotechnologie**, online <http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:nanotechnology> (čteno 28.2.2009)
- [10] **Nanomedicine by Robert A. Freitas Jr.**, online <http://www.foresight.org/Nanomedicine/> (čteno 28.2.2009)
- [11] **Tisková zpráva BBraun Medical ze dne 6.11.2008**, online <http://www.bbraunweb.cz> (čteno 2.3.2009)