

Historie odd. 11 – Biomateriály a tkáňové inženýrství

V podání Lucie Bačákové k 70. výročí založení FGÚ

Za nejstaršího, avšak významného „předchůdce“ našeho oddělení, z jehož odkazu těžíme dodnes, lze považovat **oddělení č. 332 s názvem „Růst buněčných populací“**, vedené **RNDr. Jiřím Michlem, CSc.**, na něž jsem nastoupila v září roku 1984, a to na tzv. studijní pobyt před aspiranturou. Toto oddělení studovalo fyzilogii a patofyzilogii různých tkání a orgánů na buněčné úrovni, tj. v buněčných kulturách, což bylo tehdy vysoce aktuální. V tomto směru navazovalo na práci prof. Emy Holečkové, průkopnice technologie buněčných kultur na FGÚ, kterou podle vyprávění starých pamětníků na FGÚ přivedl prof. Otakar Poupa. Další významnou členkou oddělení a spolupracovnicí dr. Michla byla i MUDr. Marie Baudyšová, CSc., právě tak jako laborantka paní Dagmar Kolínová. V té době byl členem oddělení i prof. Ladislav Vyklický Jr., tehdy aspirant, tj. v novější terminologii PhD student.

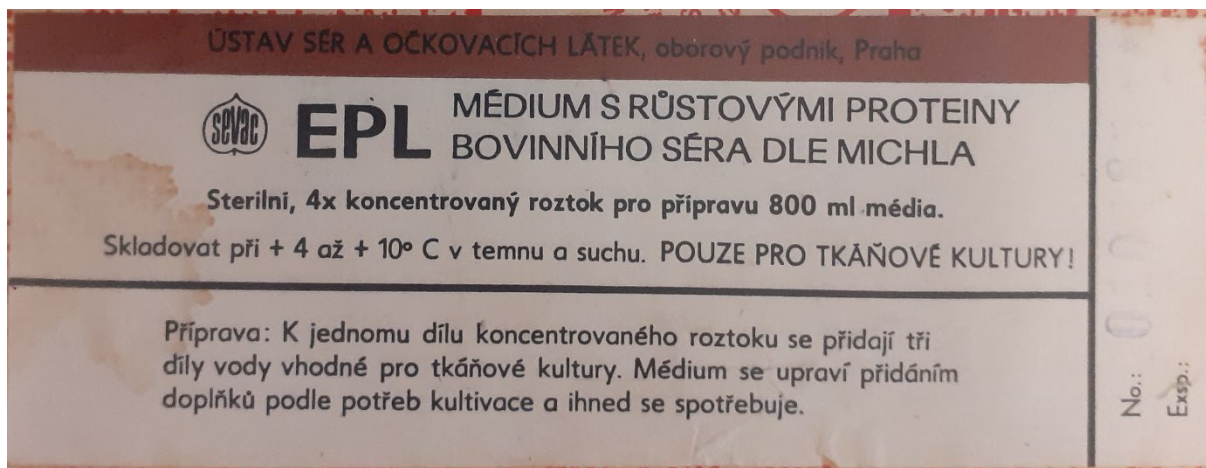
Oddělení 332 se rovněž zabývalo vývojem nových kultivačních médií a jejich doplňků, jako bylo „Médium s růstovými proteiny bovinního séra dle Michla“, označované jako EPL, patentované a komerčně vyráběné v Ústavu sér a očkovacích látek, oborový podnik, Praha, zvaný též SEVAC. K tomuto období se vážou následující dvě publikace, z nichž první pojednává právě o onom tehdy novém proteinovém doplňku kultivačního média, a druhá se zabývá ustanovením nové buněčné linie E7 na oddělení 332, a to rovněž za použití nového kultivačního média obohaceného růstovými proteiny:

Michl J, Baudyšová M. Pinocytosis of fluorescein-labelled growth-promoting alpha-globulin in human diploid cells. *Cell Biol Int Rep*. 1981;5(4):381-6. doi: 10.1016/0309-1651(81)90008-4.

Baudyšová M, Spurná V, Nebola M, Vyklický L Jr, Michl J. Establishment of mouse neuroblastoma clone E 7 in serum-free medium. *Physiol Bohemoslov*. 1984;33(2):155-62.



Dr. Jiří Michl a dr. Marie Baudyšová v laboratoři na FGÚ dne 9. 4. 1980



Po předčasné smrti dr. Jiřího Michla v červnu roku 1985 (bylo mu necelých 55 let) převzal oddělení **doc. MUDr. Vladislav Mareš, DrSc.**, který udělal velký kus užitečné a záslužné práce v poznání biologie nádorové buňky, zejména patofyziologie mozkových nádorů (založil pro tuto tematiku i **Společnou laboratoř s 1. LF UK**, kde partnerem byl **prof. Aleksi Šedo**), a významnou měrou se podílel i na vývoji tehdy nové neutronové zachytové terapie mozkových nádorů. K tomuto období se vážou následující dvě významné publikace:

Stremenova J, Krepela E, Mares V, Trim J, Dbaly V, Marek J, Vanickova Z, Lisa V, Yea C, Sedo A. Expression and enzymatic activity of dipeptidyl peptidase-IV in human astrocytic tumours are associated with tumour grade. **Int J Oncol.** 2007;31(4):785-92.

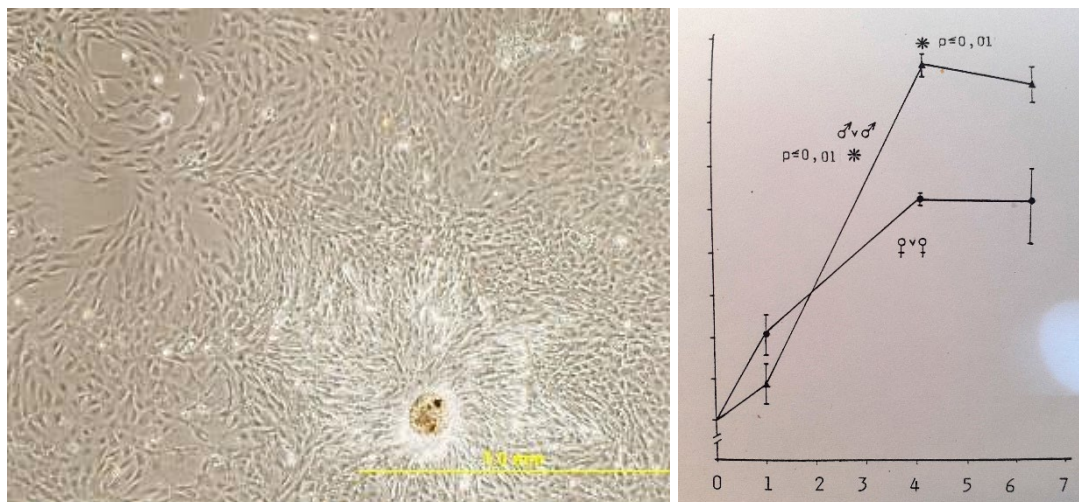
Mares V, Baudysová M, Kvítek J, Hnatovicz V, Cervená J, Vacík J, Folbergrová J. Accumulation of boron-10 (^{10}B) in cell cultures exposed to mercaptododecaborate ($\text{Na}_2\text{H}_{11}\text{B}_{12}\text{SH}$) used for the neutron capture therapy of brain tumors. **J Pharmacol Exp Ther.** 1992 Aug;262(2):818-22.



Doc. MUDr. Vladislav Mareš, DrSc. a Lucie Bačáková v laboratoři na FGÚ v roce 2006

Oddělení doc. V. Mareše s **novým číslem 11** a s novým názvem „**Růst a diferenciace buněčných populací**“ pak s uvedenou tematikou trvalo až do roku 2005, kdy jsem ho převzala já a změnila tematiku poměrně radikálně na tehdy moderní „**Biomateriály a tkáňové inženýrství**“, kteře představovaly na FGÚ zcela nový a dosud nevyzkoušený směr - i když doc. Mareš na našem oddělení ve své tematice mozkových nádorů pokračoval až do roku 2016, kdy ve věku 76 let na své vlastní přání definitivně odešel do důchodu.

Výzkum biomateriálů a tkáňového inženýrství ovšem začal na našem oddělení již v 90. letech, a to v oblasti kardiiovaskulárního systému – přesněji řečeno v oblasti **cévních náhrad**. Bylo to dáno tou skutečností, že jsem se již od konce roku 1984 zabývala fyziologií a patofyziologií hladkých svalových buněk (HSB) cévní stěny a jejich úlohou ve vzniku a rozvoji kardiiovaskulárních onemocnění. Mým konkrétním tématem byly pohlavní rozdíly v migraci a růstu cévních HSB. Toto téma na Fyziologickém ústavu zavedl a mně zadal ještě dr. Jiří Michl, a jeho studiem se mělo alespoň do jisté míry vysvětlit, proč jsou kardiiovaskulární onemocnění častější u mužů než u žen. Tato problematika byla i tématem mé disertační práce, jak ilustrují i připojené „historické“ obrázky:



Cévní hladké svalové buňky (HSB) samců potkana migrovaly z explantátů tkáně *in vitro* rychleji, měly vyšší proliferační aktivitu a dosahovaly vyšší populační hustoty než HSB samic. Podobné rozdíly byly pozorovány i u lidí.

V oblasti pohlavních rozdílů v chování HSB jsme publikovali např. následující články:

Bacáková L, Kunes J. Sex-dependent differences in growth of vascular smooth muscles cells from spontaneously hypertensive rats. **Physiol Res.** 1995;44(2):127-130.

Bacáková L, Mares V, Lisá V, Kocourek F. Sex-dependent differences in growth and morphology of cultured vascular smooth muscle cells from newborn rats. **Physiol Res.** 1997;46(5):403-6.

Bacáková L, Lisá V, Pellicciari C, Mares V, Bottone MG, Kocourek F. Sex related differences in the adhesion, migration, and growth of rat aortic smooth muscle cells in culture. **In Vitro Cell Dev Biol Anim.** 1997 Jun;33(6):410-3. doi: 10.1007/s11626-997-0055-9

Bacáková L, Mares V, Lisá V. Gender-related differences in adhesion, growth and differentiation of vascular smooth muscle cells are enhanced in serum-deprived cultures. **Cell Biol Int.** 1999;23(9):643-8. doi: 10.1006/cbir.1999.0417.

Bacáková L, Pellicciari C, Bottone MG, Lisá V, Mares V. A sex-related difference in the hypertrophic versus hyperplastic response of vascular smooth muscle cells to repeated passaging in culture. **Histol Histopathol.** 2001 Jul;16(3):675-84. doi: 10.14670/HH-16.675.

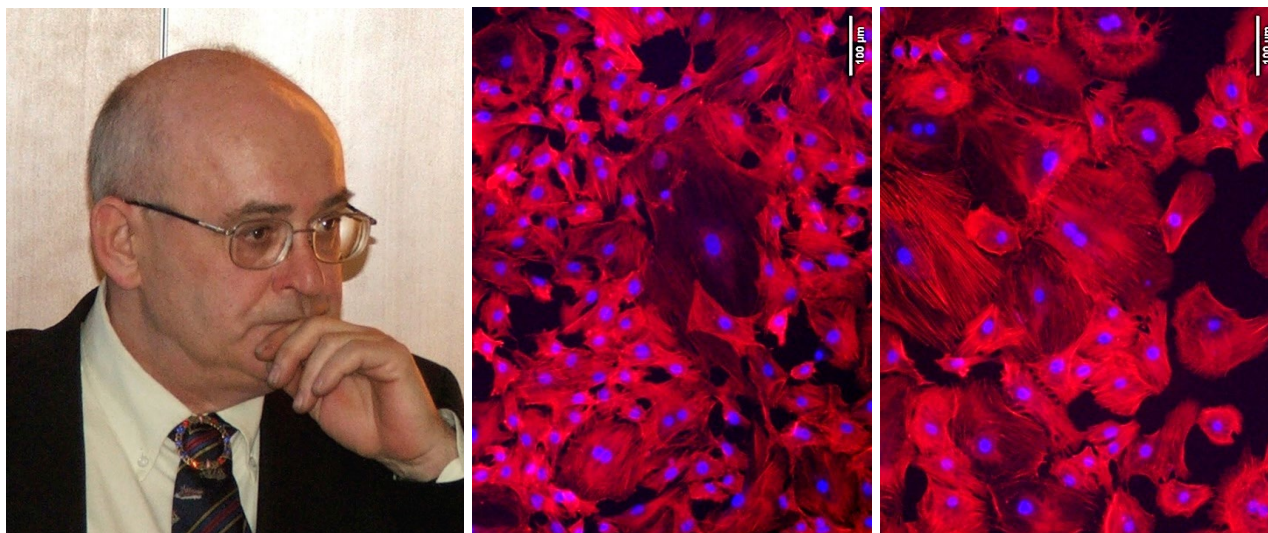
Na vaskulární fyziologii a patofyziologii jsme spolupracovali i s 2. Lékařskou fakultou Univerzity Karlovy (2. LF UK), a sice s **prof. Janem Hergetem**. Zaměřovali jsme se především na poškození extracelulární matrix cévní stěny kyslíkovými radikály, proteázami i dalšími produkty buněk zánětu (makrofágy, mastocyty), které aktivuje HSB k migraci a proliferaci. Zabývali jsme se i vlivem hypoxie na migraci, proliferaci a expresi diferenciálních markerů u HSB. K této tematice se vážou např. následující publikace:

Bacáková L, Wilhelm J, Herget J, Novotná J, Eckhart A. Oxidized collagen stimulates proliferation of vascular smooth muscle cells. **Exp Mol Pathol.** 1997;64(3):185-94. doi: 10.1006/exmp.1997.2219.

Bacáková L, Lisá V, Kubínová L, Wilhelm J, Novotná J, Eckhart A, Herget J. Ultraviolet light-irradiated collagen III modulates expression of cytoskeletal and surface adhesion molecules in rat aortic smooth muscle cells *in vitro*. **Virchows Arch.** 2002 Jan;440(1):50-62. doi: 10.1007/s004280100463.

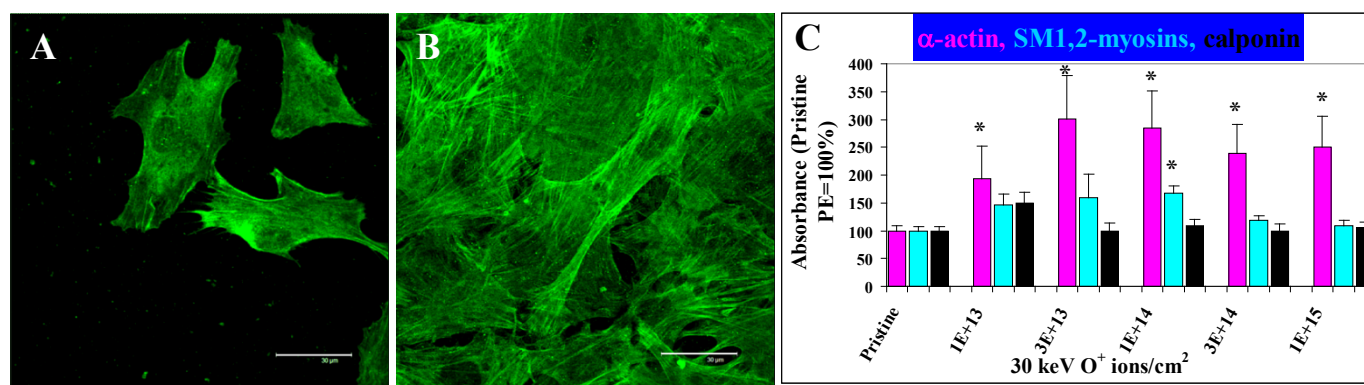
Maxová H, Bacáková L, Eckhardt A, Miksík I, Lisá V, Novotná J, Herget J. Growth of vascular smooth muscle cells on collagen I exposed to RBL-2H3 mastocytoma cells. **Cell Physiol Biochem.** 2010;25(6):615-22. doi: 10.1159/000315080.

Maxová H, Bačáková L, Lisá V, Novotná J, Tomášová H, Vízek M, Herget J. Production of proteolytic enzymes in mast cells, fibroblasts, vascular smooth muscle and endothelial cells cultivated under normoxic or hypoxic conditions. **Physiol Res.** 2010;59(5):711-719. doi: 10.33549/physiolres.931909.



Náš nezapomenutelný spolupracovník prof. MUDr. Jan Herget, DrSc. z 2. LF UK, a rozdíly v morfologii kultivovaných hladkých svalových buněk, získaných z pulmonální arterie normoxického a hypoxického potkana.

Poté jsme na základě znalostí vaskulární fyziologie a pod vlivem spolupráce s materiálovými inženýry, a sice s **doc. Vladimírem Hnatowiczem** z Ústavu jaderné fyziky a s **prof. Václavem Švorčíkem** z VŠCHT přistoupili k prvním pokusům o konstrukci nových polymerních náhrad cév ireversibilně poškozených vaskulárními onemocněními. Tyto inovované náhrady měly být konstruovány na podkladě syntetických polymerů modifikovaných tzv. iontovou implantací či plasmatem. Tyto modifikace zvyšovaly adhezi a růst cévních hladkých svalových i endotelových buněk:



Cévní hladké svalové buňky na jednoduchém experimentálním materiálu (polyetylénu) buď nemodifikovaném (A) nebo modifikovaném argonovým plasmatem (B). Imunofluorescence alfa-aktinu. C: Obsah markerů diferenciace HSB (α-aktin, kalponin a SM1 a SM2 myosin v HSB rostoucích na nemodifikovaném polyetylénu (pristine) a polyetylénu modifikovaném iontovou implantací při různých dávkách. Měřeno metodou ELISA v homogenátech buněk.

První publikace o potenciální inovaci cévních náhrad byly následující:

Bacáková L, Svorčík V, Rybka V, Micek I, Hnatowicz V, Lisá V, Kocourek F. Adhesion and proliferation of cultured human aortic smooth muscle cells on polystyrene implanted with N⁺, F⁺ and Ar⁺ ions: correlation with polymer surface polarity and carbonization. **Biomaterials**. 1996 Jun;17(11):1121-6. doi: 10.1016/0142-9612(96)85914-x.

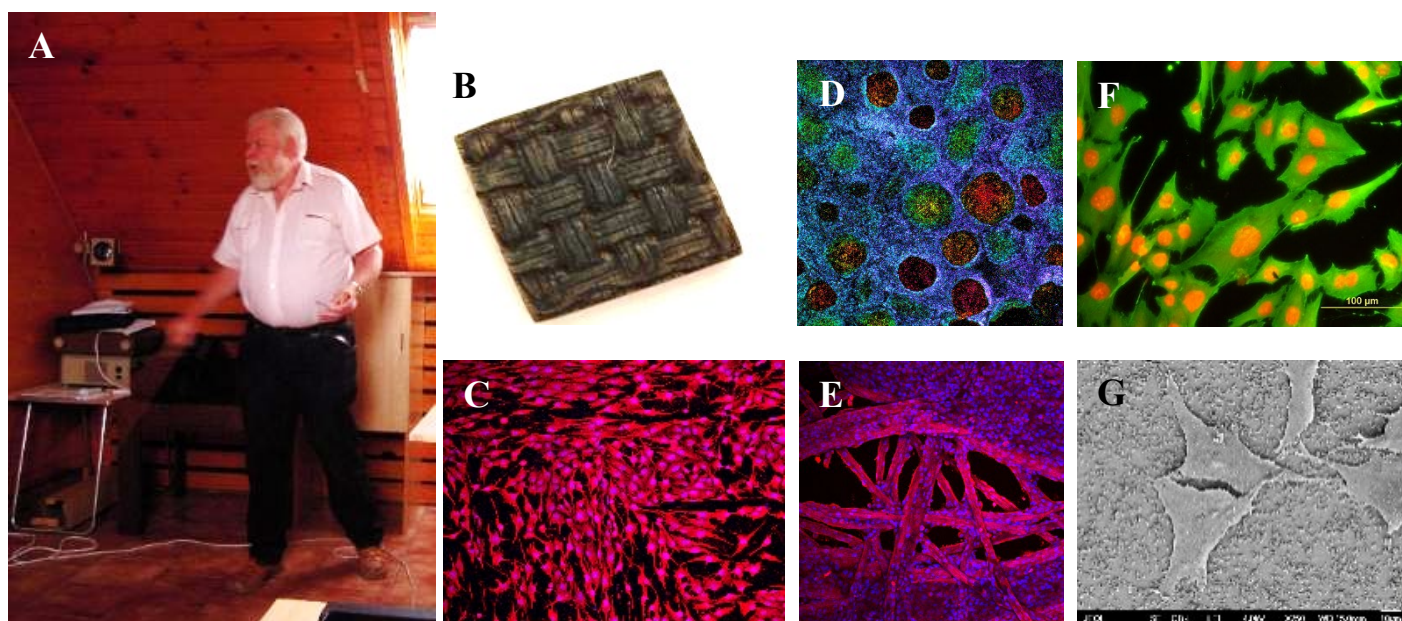
Bacáková L, Mares V, Bottone MG, Pellicciari C, Lisá V, Svorčík V. Fluorine ion-implanted polystyrene improves growth and viability of vascular smooth muscle cells in culture. **J Biomed Mater Res**. 2000 Mar 5;49(3):369-79. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(20000305)49:3<369::aid-jbm10>3.0.co;2-w.

Bacáková L, Mares V, Lisá V, Svorčík V. Molecular mechanisms of improved adhesion and growth of an endothelial cell line cultured on polystyrene implanted with fluorine ions. **Biomaterials**. 2000 Jun;21(11):1173-9. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00009-0.

Z vaskulárního tkáňového inženýrství jsme se brzo dostali i k **inženýrství kostní tkáně** a konstrukci uhlíkových, kovových i polymerních kostních implantátů, a to zejména ve spolupráci s **doc. Vladimírem Starým z Fakulty strojní ČVUT**.

Ten jednoho dne vstoupil na naše oddělení, tehdy ještě v prostorách ve 2. patře „historické“ budovy FGÚ, a pronesl takřka prorockým hlasem památnou větu: „Když můžete dělat cévy, můžete dělat také kosti. Obojí jsou mezenchymálního původu“. Tato znalost mě u vědce z oboru strojařiny natolik fascinovala, že jsem snad ještě téhož dne osadila jím přinesené uhlíkové kompozity osteoblasty, z čehož v krátké době povstala následující publikace:

Bacáková L, Starý V, Kofronová O, Lisá V. Polishing and coating carbon fiber-reinforced carbon composites with a carbon-titanium layer enhances adhesion and growth of osteoblast-like MG63 cells and vascular smooth muscle cells in vitro. **J Biomed Mater Res**. 2001 Mar 15;54(4):567-78.



Doc. RNDr. Vladimír Starý, CSc. při přednášce na semináři v Herbertově (A), vzorek kompozitního materiálu s uhlíkovou maticí vyztuženou uhlíkovými vlákny, takzvaný CFRC (B) a lidské kostní buňky linie MG-63 na něm rostoucí (C); tytéž buňky na porézním houbovitém (D) a vláknitém (E) polymerním 3D nosiči, a na vrstvách nanokrystalického diamantu (F) a zeolitické keramiky (G), vyvíjených pro potenciální pokryv kovových kostních implantátů.

Ačkoli uhlíkové kompozity měly oproti tradičním kovovým materiálům, používaným v ortopedii, takřka ideální mechanické a další fyzikální vlastnosti (podobný Youngův modulus elasticity i podobnou měrnou hmotnost neboli hustotu, jako má tkáň kostní), přesto se pro konstrukci kostních implantátů nakonec neosvědčily, a to pro svůj sklon k uvolňování částic z uhlíkových vláken i z uhlíkové matrice, což by bylo pro implantaci do lidského organismu nepřijatelné. Proto jsme se dále zabývali vývojem nejrůznějších bioaktivních pokryvů pro inovace stávajících kovových kostních implantátů, a rovněž konstrukci trojrozměrné

kožní tkáň vlastní, např. na podkladě porézních polymerních nosičů buněk, tzv. „scaffoldů“, získaných nezřídka i v zahraniční spolupráci:

Grinevich A, Bacakova L, Choukourov A, Boldyryeva H, Pihosh Y, Slavinska D, Noskova L, Skuciova M, Lisa V, Biederman H. Nanocomposite Ti/hydrocarbon plasma polymer films from reactive magnetron sputtering as growth support for osteoblast-like and endothelial cells. **J Biomed Mater Res A**. 2009 Mar 15;88(4):952-66. doi: 10.1002/jbm.a.31918.

Vandrovcova M, Jirka I, Novotna K, Lisa V, Frank O, Kolska Z, Stary V, Bacakova L. Interaction of human osteoblast-like Saos-2 and MG-63 cells with thermally oxidized surfaces of a titanium-niobium alloy. **PLoS One**. 2014 Jun 30;9(6):e100475. doi: 10.1371/journal.pone.0100475.

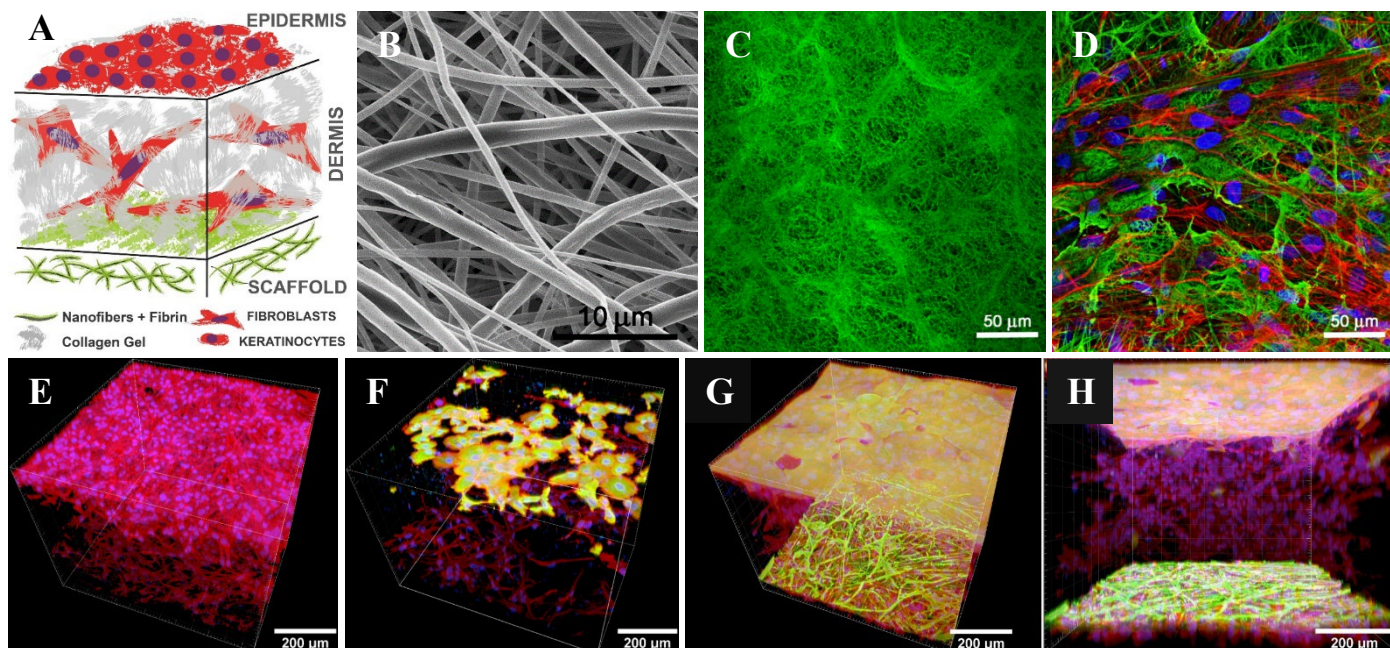
Pamula E, Filová E, Bacáková L, Lisá V, Adamczyk D. Resorbable polymeric scaffolds for bone tissue engineering: the influence of their microstructure on the growth of human osteoblast-like MG 63 cells. **J Biomed Mater Res A**. 2009 May;89(2):432-43. doi: 10.1002/jbm.a.31977.

Novotna K, Zajdlova M, Suchy T, Hadraba D, Lopot F, Zaloudkova M, Douglas TE, Munzarova M, Juklickova M, Stranska D, Kubies D, Schaubroeck D, Wille S, Balcaen L, Jarosova M, Kozak H, Kromka A, Svindrych Z, Lisa V, Balik K, Bacakova L. Polylactide nanofibers with hydroxyapatite as growth substrates for osteoblast-like cells. **J Biomed Mater Res A**. 2014 Nov;102(11):3918-30. doi: 10.1002/jbm.a.35061.

S rozvojem našeho oddělení, a to co do velikosti i modernizace laboratoře (roku 2008 nám ředitel Jaroslav Kuneš přidělil novou laboratoř v přízemí nově postavené budovy D A II), jsme přistoupili i ke třetí tématice našeho oddělení, a sice kožnímu tkáňovému inženýrství a hojení ran. K danému účelu jsme využili nanovláknenných sítí získaných ve spolupráci s Technickou univerzitou Liberec, které jsme si dále modifikovali fibrinovými nanovrstvami – technologii jejich přípravy jsme se naučili ve spolupráci s Ústavem makromolekulární chemie AV ČR (dr. Eduard Brynda, dr. Tomáš Riedel). Nejprve jsme vytvořili konstrukty materiálu buď s epidermálními keratinocyty nebo s dermálními fibroblasty, a poté dermo-epidermální konstrukt kožní tkáň, obsahující lidské kožní fibroblasty a keratinocyty. Později byl tento konstrukt vaskularizován pomocí lidských endotelových buněk a kmenových buněk z tukové tkáň, které vytvořily struktury podobné kapilárám. Tyto struktury měly schopnost vyústit na povrchu konstruktu a pokrýt ho endotelovými buňkami. Konstrukt tak, alespoň do jisté míry, fungoval jako univerzální nejen pro tvorbu kůže, ale i pro tvorbu modelu cévní stěny a konstrukci cévních záplat pro praktické využití v chirurgii.



Nová laboratoř našeho oddělení v přízemí budovy D A II, kam jsme se přestěhovali v létě roku 2008. **A:** celkový pohled na budovu, **B:** práce u laboratorního „benche“, **C:** práce s buněčnými kulturami v laminárním boxu, **D:** mikroskopické hodnocení buněk, **E:** průtoková cytometrie buněk, **F:** zpracování získaných výsledků.



Tvorba dvojvrstevného dermo-epidermálního konstruktů kožní tkáň. **A:** schematické znázornění konstruktů, **B:** podpurná nanovláknenná membrána ze syntetického degradovatelného polymeru (PLA, PCL), **C:** pokrytí membrány fibrinovou sítí za účelem podpory adheze a růstu buněk, **D:** fibrinová síť je osazena lidskými dermálními fibroblasty, **E:** po překrytí subkonfluentní kultury buněk vrstvou kolagenního hydrogelu pronikají buňky do hydrogelu a rovnoměrně ho kolonizují, **F:** vrchní strana hydrogelu je osazena lidskými epidermálními keratinocyty, které postupně vytvářejí souvislou vrstvu (**G**). **G:** pohled na konstrukt z boku, **H:** pohled na konstrukt zepředu.

K počátkům i k dalšímu rozvoji kožního tkáňového inženýrství a tvorby inteligentních kožních krytů pro aktivní hojení ran v naší laboratoři se vážou následující publikace:

Bacakova M, Lopot F, Hadraba D, Varga M, Zaloudkova M, Stranska D, Suchy T, Bacakova L. Effects of fiber density and plasma modification of nanofibrous membranes on the adhesion and growth of HaCaT keratinocytes. **J Biomater Appl.** 2015 Jan;29(6):837-53. doi: 10.1177/0885328214546647.

Bacakova M, Musilkova J, Riedel T, Stranska D, Brynda E, Zaloudkova M, Bacakova L. The potential applications of fibrin-coated electrospun polylactide nanofibers in skin tissue engineering. **Int J Nanomedicine.** 2016 Feb 25;11:771-89. doi: 10.2147/IJN.S99317.

Bacakova M, Pajorova J, Stranska D, Hadraba D, Lopot F, Riedel T, Brynda E, Zaloudkova M, Bacakova L. Protein nanocoatings on synthetic polymeric nanofibrous membranes designed as carriers for skin cells. **Int J Nanomedicine.** 2017 Feb 9;12:1143-1160. doi: 10.2147/IJN.S121299.

Pajorova J, Bacakova M, Musilkova J, Broz A, Hadraba D, Lopot F, Bacakova L. Morphology of a fibrin nanocoating influences dermal fibroblast behavior. **Int J Nanomedicine.** 2018 Jun 8;13:3367-3380. doi: 10.2147/IJN.S162644.

Bacakova M, Pajorova J, Broz A, Hadraba D, Lopot F, Zavadakova A, Vistejnova L, Beno M, Kostic I, Jencova V, Bacakova L. A two-layer skin construct consisting of a collagen hydrogel reinforced by a fibrin-coated polylactide nanofibrous membrane. **Int J Nanomedicine.** 2019;14:5033-5050. doi: 10.2147/IJN.S200782.

Pajorova J, Skogberg A, Hadraba D, Broz A, Travnickova M, Zikmundova M, Honkanen M, Hannula M, Lahtinen P, Tomkova M, Bacakova L, Kallio P. Cellulose Mesh with Charged Nanocellulose Coatings as a Promising Carrier of Skin and Stem Cells for Regenerative Applications. **Biomacromolecules.** 2020 Dec 14;21(12):4857-4870. doi: 10.1021/acs.biomac.0c01097.

A tím se již dostáváme téměř do současné doby. Zde ještě uvedu několik novějších publikací z oblasti kardiovaskulárního tkáňového inženýrství, zaměřených nejen na vytváření cévních náhrad a cévních záplat, ale i potenciálních náhrad srdečních chlopní:

Srdeční chlopně:

Straka F, Schornik D, Masin J, Filova E, Tomas Mirejovsky T, Burdikova Z, Zdenek Svindrych Z, Chlup H, Horny L, Vesely J, Pirk J, Bacakova L: A New Approach to Heart Valve Tissue Engineering Based on Modifying Autologous Human Pericardium by 3D Cellular Mechanotransduction. **Journal of Biomaterials and Tissue Engineering** 7, 527–543, 2017, doi: 10.1166/jbt.2017.1598

Straka F, Schornik D, Masin J, Filova E, Mirejovsky T, Burdikova Z, Svindrych Z, Chlup H, Horny L, Daniel M, Machac J, Skibová J, Pirk J, Bacakova L. A human pericardium biopolymeric scaffold for autologous heart valve tissue engineering: cellular and extracellular matrix structure and biomechanical properties in comparison with a normal aortic heart valve. **J Biomater Sci Polym Ed.** 2018 Apr;29(6):599-634. doi: 10.1080/09205063.2018.1429732.

Cévní záplaty:

Filova E, Steinerova M, Travnickova M, Knitlova J, Musilkova J, Eckhardt A, Hadraba D, Matejka R, Prazak S, Stepanovska J, Kucerova J, Riedel T, Brynda E, Lodererova A, Honsova E, Pirk J, Konarik M, Bacakova L. Accelerated in vitro recellularization of decellularized porcine pericardium for cardiovascular grafts. **Biomed Mater.** 2021 Feb 25;16(2):025024. doi: 10.1088/1748-605X/abdbbd.

Chlupac J, Matejka R, Konarik M, Novotny R, Simunkova Z, Mrazova I, Fabian O, Zapletal M, Pulda Z, Lipensky JF, Stepanovska J, Hanzalek K, Broz A, Novak T, Lodererova A, Voska L, Adla T, Fronek J, Rozkot M, Forostyak S, Kneppo P, Bacakova L, Pirk J. Vascular Remodeling of Clinically Used Patches and Decellularized Pericardial Matrices Recellularized with Autologous or Allogeneic Cells in a Porcine Carotid Artery Model. **Int J Mol Sci.** 2022 Mar 18;23(6):3310. doi: 10.3390/ijms23063310.

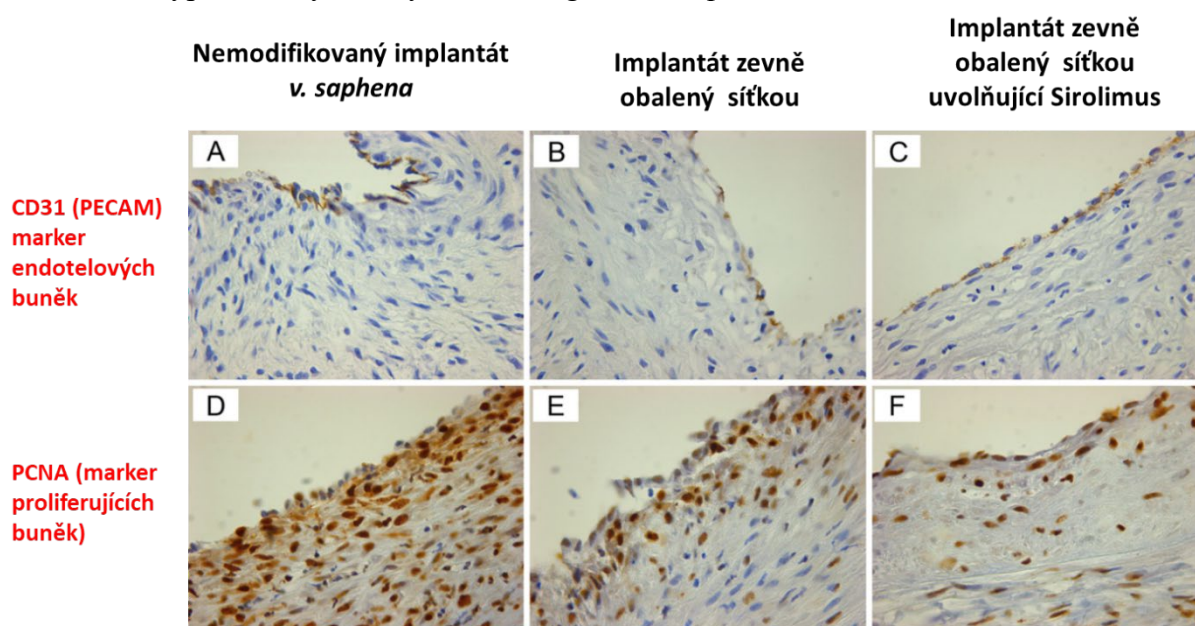
Cévní náhrady:

Nemcakova I, Blahova L, Rysanek P, Blanquer A, Bacakova L, Zajíčková L. Behaviour of Vascular Smooth Muscle Cells on Amine Plasma-Coated Materials with Various Chemical Structures and Morphologies. **Int J Mol Sci.** 2020 Dec 12;21(24):9467. doi: 10.3390/ijms21249467.

Travnickova M, Kasalkova NS, Sedlar A, Molitor M, Musilkova J, Slepicka P, Svorcik V, Bacakova L. Differentiation of adipose tissue-derived stem cells towards vascular smooth muscle cells on modified poly(L-lactide) foils. **Biomed Mater.** 2021 Feb 18;16(2):025016. doi: 10.1088/1748-605X/abaf97.

Flis A, Trávníčková M, Koper F, Knap K, Kasprzyk W, Bačáková L, Pamuła E. Poly(octamethylene citrate) Modified with Glutathione as a Promising Material for Vascular Tissue Engineering. **Polymers** (Basel). 2023 Mar 6;15(5):1322. doi: 10.3390/polym15051322.

Ve spolupráci s IKEM (dr. Ivo Skalský, prof. Jan Pirk) a Ústavem makromolekulární chemie AV ČR (dr. Eduard Brynda, dr. Tomáš Riedel) jsme vyvinuli i tzv. **perivaskulární systém pro cílenou dodávku léčiv**, který významně snižoval nadměrnou proliferaci hladkých svalových buněk (HSB), nežádoucí v aortokoronárních bypasech vytvořených z autologní *vena saphena*:



Systém je založen na polyesterové síťce s Purasorbem, tj. kopolymerem L-laktidu and ϵ -kaprolaktonu, uvolňujícím Sirolimus. Již prosté zevní obalení cévy materiálem bez Sirolimu poskytne cévnímu implantátu

mechanickou oporu, omezuje jeho roztažení a statisticky významně omezuje aktivaci proliferace HSB, přičemž neomezuje proliferaci a regeneraci endotelu.

K tématice se vztahují např. následující publikace:

Filova E, Parizek M, Olsovska J, Kamenik Z, Brynda E, Riedel T, Vandrovcova M, Lisa V, Machova L, Skalsky I, Szarszoi O, Suchy T, Bacakova L. Perivascular sirolimus-delivery system. *Int J Pharm.* 2011 Feb 14;404(1-2):94-101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.005.

Skalský I, Szárszoi O, Filová E, Pařízek M, Lytvynets A, Malušková J, Lodererová A, Brynda E, Lisá V, Burdíková Z, Capek M, Pirk J, Bačáková L. A perivascular system releasing sirolimus prevented intimal hyperplasia in a rabbit model in a medium-term study. *Int J Pharm.* 2012 May 10;427(2):311-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.02.023.

Zajímavého vývoje naší tematiky bylo dosaženo při konstrukci cévních náhrad, kdy jsme se snažili vychytat endotelové buňky či jejich prekursory z krve (endothelial progenitor cells) na materiál osazený oligosacharidickými ligandy pro galektinové receptory buněk (získané ve spolupráci s prof. Vladimírem Křenem z MBÚ AVČR).

To se nám sice nepodařilo (galektinové receptory, které nejsou transmembránové, se po navázání ligandu od buněk odpojovaly, a buňky nám „odplouvaly“ pryč, přičemž materiál zůstával neosazený), **ale tímto způsobem nás naše cesta zavedla, alespoň částečně, od tkáňového inženýrství zpět ke „klasické“ fyziologii, a to v podobě zkoumání úlohy samotných galektinů v adhezi a růstu cévních endotelových a kmenových buněk**, a poté i ke zkoumání úlohy galektinů v **pulmonální hypertenzi**. 😊

Zpět k vaskulární (pato)fyziologii

Cíl: uchytit endoteliální progenitorové buňky pomocí galektinu-3 na povrchu buněk a jeho ligandu LacdiNAc na vnitřním povrchu cévních štěpů.

Imunofluorescence Gal-3

Gal3	Gal3, LacdiNAc
Endotelové buňky po inkubaci v médiu s Gal-3	Endotelové buňky po inkubaci s Gal-3 a poté s LacdiNAc

To se však nepodařilo, protože LacdiNAc byl schopen uvolnit Gal-3 z buněčné membrány (alespoň nově asociovaný Gal-3).

To nás však vedlo ke zkoumání samotného galektinu-3, zejména jeho role v kardiiovaskulárních onemocněních, jako je **plicní hypertenze**.

Sedlář A, Trávníčková M, Bojarová P, Vlachová M, Slámová K, Křen V, Bačáková L. Interaction between Galectin-3 and Integrins Mediates Cell-Matrix Adhesion in Endothelial Cells and Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 May 13;22(10):5144. doi: 10.3390/ijms22105144.