

ΗΜΥ 001 - Υγεία και Τεχνολογία

Σενάρια Ιατρικής Φαντασίας
(Συνθετικοί Ιστοί)



Παίζοντας Με Την Φωτιά



- Ο 9χρονος Σκοτ Μπερντέτ ήθελε να μάθει τι γίνεται όταν βάλεις φωτιά σε ένα σπρέι μπογιάς. Όταν το τενεκεδάκι έκανε έκρηξη η αριστερή πλευρά του μικρού καλύφθηκε από φλεγόμενη φωτιά.
- Μεταφέρθηκε με ελικόπτερο στο Εθνικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο στην Γουάσινγκτον όπου το καμένο δέρμα του αντικαταστάθηκε με καινούργιο και ο πόνο καταπραΰνηθηκε δραματικά.
- Έφυγε από το νοσοκομείο 8 μέρες αργότερα και σε τρεις βδομάδες μετά από το ατύχημα επέστρεψε στο σχολείο. Σήμερα, μετά από δύο χρόνια κάποιος που δεν ξέρει τι πέρασε αυτό το αγοράκι δεν θα μπορούσε να διακρίνει τα σημάδια από την φωτιά.
- Για την θεραπεία του μικρού Σκοτ χρησιμοποιήθηκε συνθετικό δέρμα!
 - Προσωρινή κάλυψη μέχρι ο ασθενής να αναρρώσει
 - δέρμα από πτώματα
 - ακριβό και λιγοστό
 - δεν είναι πάντοτε καλής ποιότητας
 - συνήθως απορρίπτεται μέσα σε 20 ή λιγότερες μέρες
 - συνθετικό δέρμα
 - δεν απορρίπτεται
 - βάση για την αποθεραπεία του ασθενή



Συνθετικοί Ιστοί



- **Γιατί χρειαζόμαστε συνθετικούς ιστούς;**
 - Μεγάλη έλλειψη δοτών οργάνων
 - τελευταία είκοσι χρόνια (1980-2000) οι ανάγκες έχουν αυξηθεί κατακόρυφα 10.000 → 80.000
- **Ποιοι ασχολούνται με συνθετικούς ιστούς;**
 - Μηχανική ιστών (Tissue engineering)
 - εφαρμογή αυτής της γνώσης για να κατασκευάσει ή να επιδιορθώσει ανθρώπινα όργανα
 - Μεγάλη πρόοδος στον τομέα της κατασκευής ιστών
 - Κατανόηση
 - μηχανισμών ανάπτυξης
 - χημικών και άλλων σημάτων



Συνθετικοί Ιστοί



- Τι χρειάζεται για να κατασκευαστεί ένας συνθετικός ιστός;
 - Κατάλληλα κύτταρα
 - πολλαπλασιασμός
 - Κατάλληλες συνθήκες
 - θρεπτικές ουσίες / τοξικά απόβλητα
 - δίκτυο αγγείων
 - στήριξη / ικρίωμα
 - φυσικό και χημικό περιβάλλον (pH, θερμοκρασία, πίεση, ροή, κλπ)
 - Βιωσιμότητα
 - λειτουργία εντός του οργανισμού



Συνθετικοί Ιστοί



- **Εταιρίες**

- δύο κήρυξαν πτώχευση μέσα στο 2002
 - χαμηλές πωλήσεις
 - χαμηλό περιθώριο κέρδους
 - ψηλό κόστος της διαδικασίας έγκρισης
- 66 το 2000 αυξήθηκαν σε 99 το 2002
- επενδύσεις αυξήθηκαν κατά 14% σε 675 εκατομμύρια δολάρια

- **Πωλήσεις συνθετικού δέρματος**

- αυξάνονται συνεχώς
- έφτασαν το 2002 τα 25 εκατομμύρια δολάρια

- **Πωλήσεις συνθετικών χόνδρων**

- αντικατάσταση φθαρμένων κλειδώσεων
- άλλα 25 εκατομμύρια



Συνθετικοί Ιστοί



- **Χαμηλά περιθώρια κέρδους**
 - έλλειψη αυτοματισμού
 - κατασκευή των ιστών γίνεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου στο χέρι
- **Αυτοματισμός**
 - ακριβείς αισθητήρες
 - δημιουργία και τη διατήρηση του περιβάλλοντος
 - ρομπότ και άλλοι μηχανισμοί
 - διαδικασία της δημιουργίας των συνθετικών ιστών
 - τεχνολογίες
 - προτυποποίηση ψηλής ευκρίνειας
 - φωτολιθογραφία



Συνθετικό Δέρμα



- **Συνθετικό δέρμα και συνθετικός χόνδρος**
 - απλότητας στη δομή
- **TransCyte**
 - για να καλύψει εγκαύματα
 - έσωσε τον μικρό Σκοτ
- **Άλλες πληγές**
 - π.χ. διαβητικά έλκη στα πόδια
 - θεραπεία
 - αντιβιοτικά
 - έλεγχος του ζαχάρου
 - ειδικά παπούτσια
 - συχνό καθαρίσμα
 - επίδεση με επιδέσμους
 - Αν δεν κλείσει τότε το πόδι πρέπει να ακρωτηριασθεί
 - 85% από τους 86.000 ακρωτηριασμούς κάτω άκρων στις ΗΠΑ
- **Dermagraft της ATS**
 - σχεδιάστηκε ειδικά για εππούλωση πληγών
 - πιο γρήγορη και καλύτερη αποθεραπεία



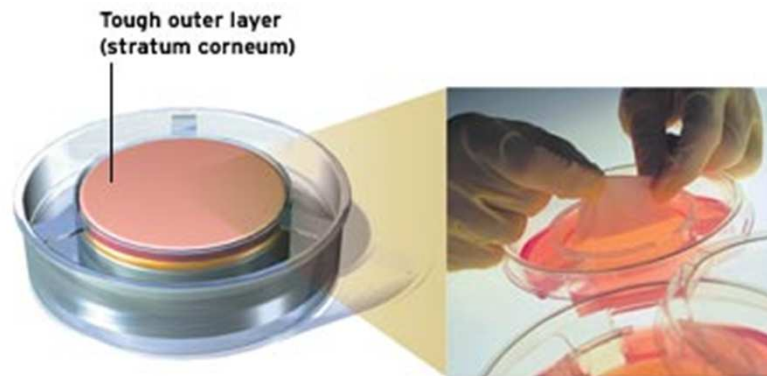
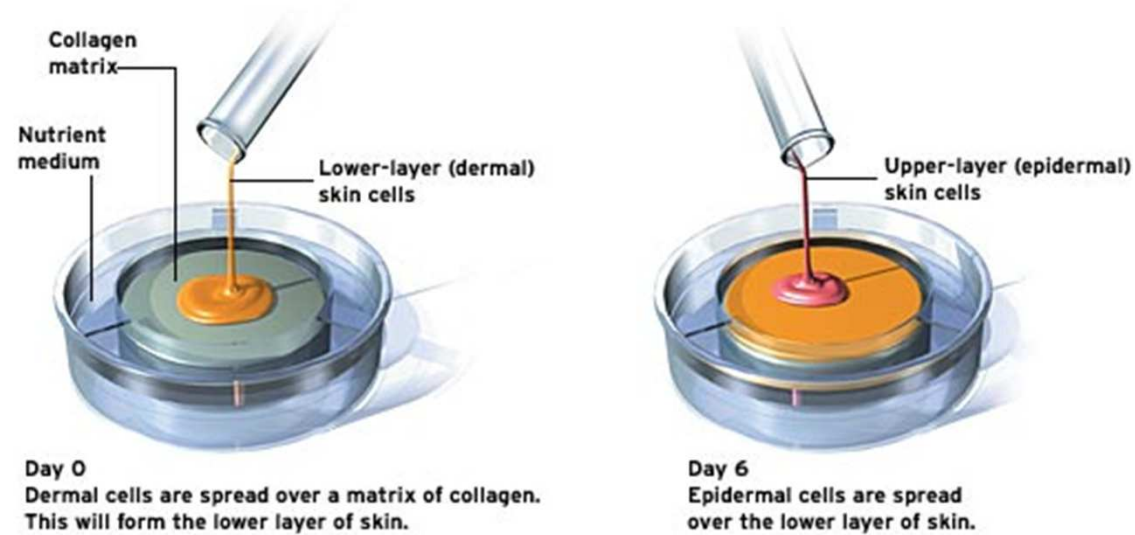
Συνθετικό Δέρμα



- **Υποδομή εταιριών**
 - χιλιάδες μοσχεύματα δέρματος τον μήνα
- **Οργανογένεσης (Organogenesis, Inc.)**
 - συνθετικό δέρμα Apligraf
 - στρογγυλά τεμάχια δέρματος, διαμέτρου 8 cm
 - κατασκευή
 - τρυβλίο
 - ικρίωμα από κολλαγόνα (αγελάδας)
 - υγρές θρεπτικές ουσίες
 - μιμούνται το φυσιολογικό περιβάλλον των κυττάρων
 - προωθούν την ανάπτυξη τους
 - πηγή των αρχικών κυττάρων
 - βρεφικό δέρμα που αποκόπτεται κατά την περιτομή
 - διαθέσιμα σε μεγάλες ποσότητες
 - πολύ δραστικά
 - ένα κομμάτι ιστού μεγέθους ενός γραμματοσήμου → συνθετικό δέρμα αρκετά γήπεδα ποδοσφαίρου



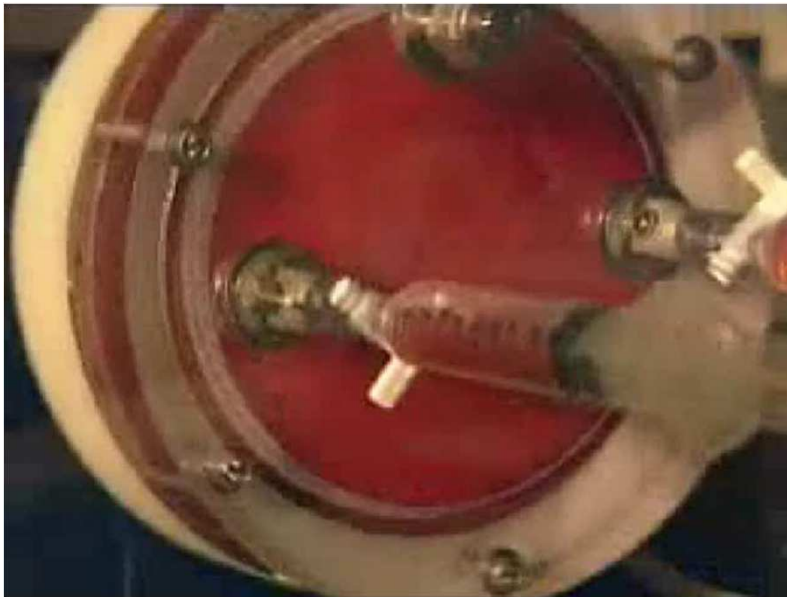
Συνθετικό Δέρμα



Day 10-20
The structure is exposed to air, triggering the development of the tough, outer skin layer known as the stratum corneum.



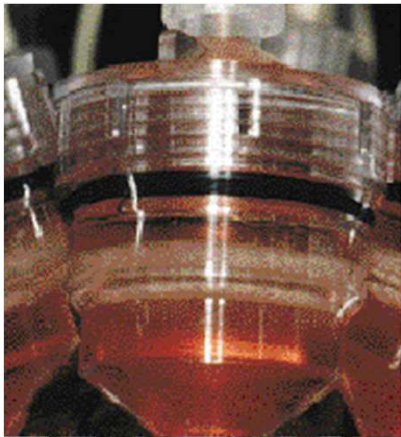
Συνθετικό Δέρμα



- **Χωρίς αυτοματισμό**
 - 50.000 τεμάχια συνθετικού δέρματος τον χρόνο
- **Βιομηχανικού επιπέδου αυτοματισμός**
 - πρόσθεση και αφαίρεση θρεπτικών ουσιών
 - αλλαγή αποβλήτων με θρεπτικές ουσίες
 - έλεγχος
 - συστηματικά
 - χωρίς κίνδυνο καταστροφής από λάθη και ξένες ουσίες



Συνθετικό Δέρμα



- **ATS → κάποια στοιχεία αυτοματισμού**
 - πολλαπλασιασμός κυττάρων σε μεγάλες ποσότητες
 - βιοαντιδραστήρες
 - ειδικά μπουκάλια
 - γεμάτα με θρεπτικές ουσίες
 - αισθητήρες
 - θερμοκρασία, υγρασία και συγκεντρώσεις διαφόρων αερίων
 - μετρήσεις → ρυθμιστής
 - όλες οι παράμετροι διατηρούνται μέσα σε στενά όρια
 - θερμοκρασία: $37 \pm 0,1$ °C
 - συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα: $5 \pm 0,1$ %
 - αν κάποια από τις παραμέτρους ξεφύγει → συναγερμός
 - ρομποτικός βραχίονας
 - σηκώνει μια-μια τις μπουκάλες
 - αδειάζει το παλιό υγρό
 - αντικαθιστά με καινούργιο



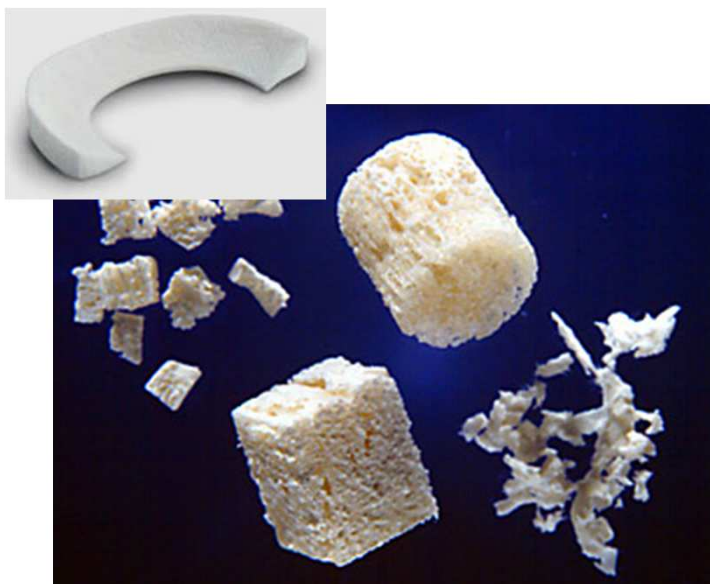
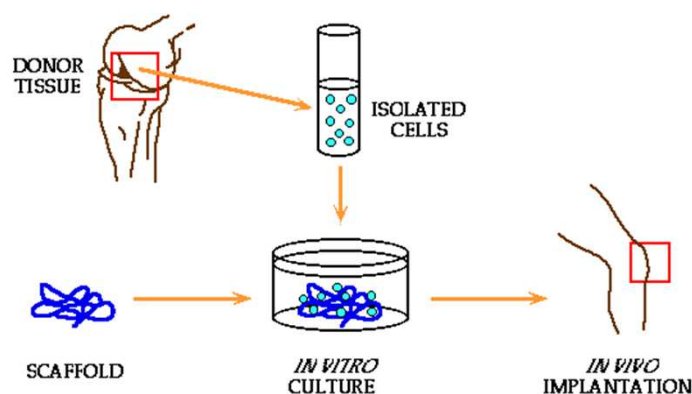
Συνθετικό Δέρμα



- Σε κλίβανο επώασης
 - πολλαπλασιάζονται και αναδιοργανώνονται → λειτουργικοί ιστοί
 - σφραγίζεται και αποστέλλεται στο νοσοκομείο για χρήση
- 200,000 τεμάχια συνθετικού δέρματος τον χρόνο



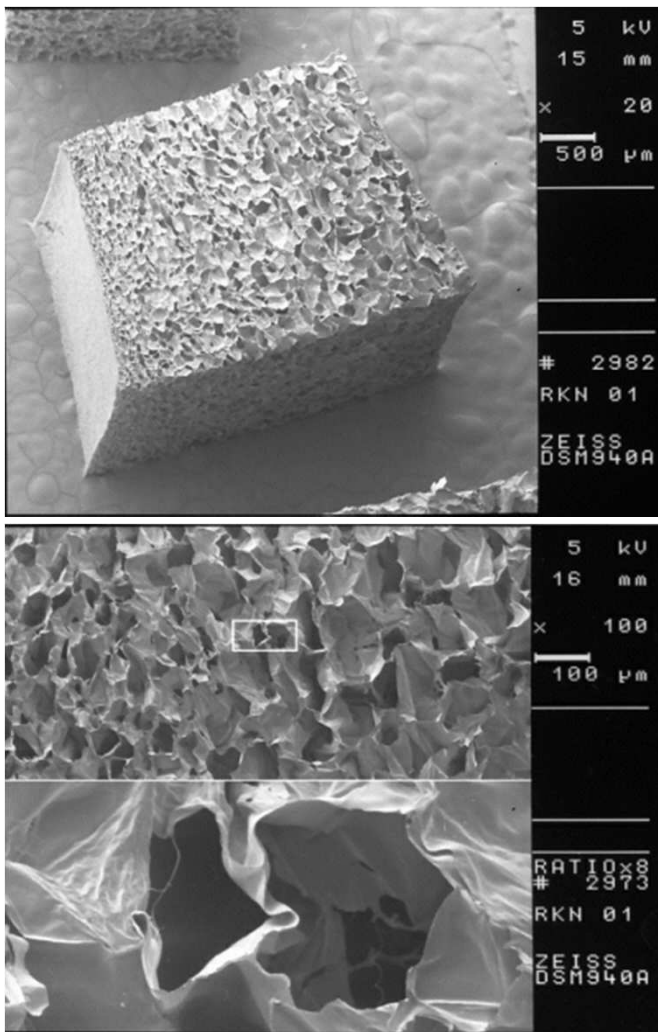
Συνθετικά Οστά



- **Συνθετικός χόνδρος**
 - στην αγορά
 - επισκευές φθαρμένων ή καταστρεμμένων κλειδώσεων
- **Σύντομα και οστά**
- **Αντικατάσταση οστών ή χόνδρων**
 - 3 εκατομμύρια εγχειρήσεις τον χρόνο
 - π.χ. πλαστικές εγχειρήσεις
 - αγορά δισεκατομμύρια δολάρια
- **ΆισοΤις (IsoTis NV) από την Ολλανδία**
 - καινούργιο εργοστάσιο
 - 500 νέοι κλίβανοι επώασης
 - μέχρι και 5.000 μοσχεύματα τον χρόνο



Συνθετικά Οστά

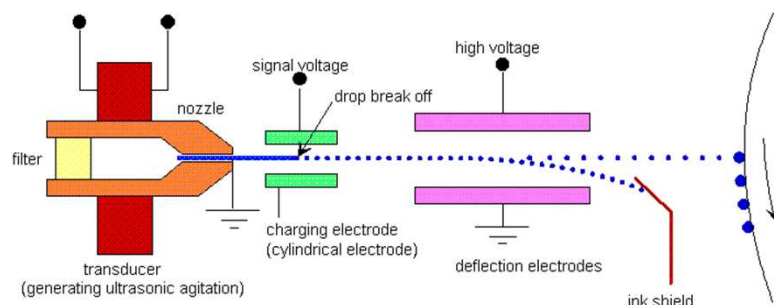
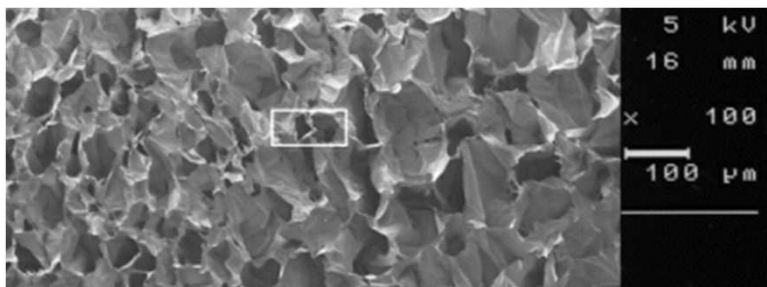


- **Ικρίωματα**

- τρισδιάστατοι ιστοί και όργανα
- κατάλληλο σχήμα
 - υποστηρίζουν την ανάπτυξη
- καταλληλότερη δομή
 - μεγαλύτερη δυνατή επιφάνεια σε σχέση με τον ολικό όγκο
- βιοδιασπώμενα
 - λιώνουν σιγά-σιγά
 - εξαφανίζονται όταν οι ιστοί δυναμώσουν
- πρώτες ύλες
 - κολλαγόνα
 - βιοδιασπώμενοι πολυεστέρες
- χημικά σήματα
 - ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ιστών
 - μπορεί να εμφυτευτούν μέσα στο ίδιο το ικρίωμα
 - απελευθερώνονται αυτόματα στις σωστές ποσότητες και στο σωστό χρόνο
 - μόνο ένα μικρό μέρος από τις ορμόνες και τους άλλους παράγοντες έχουν ανακαλυφθεί



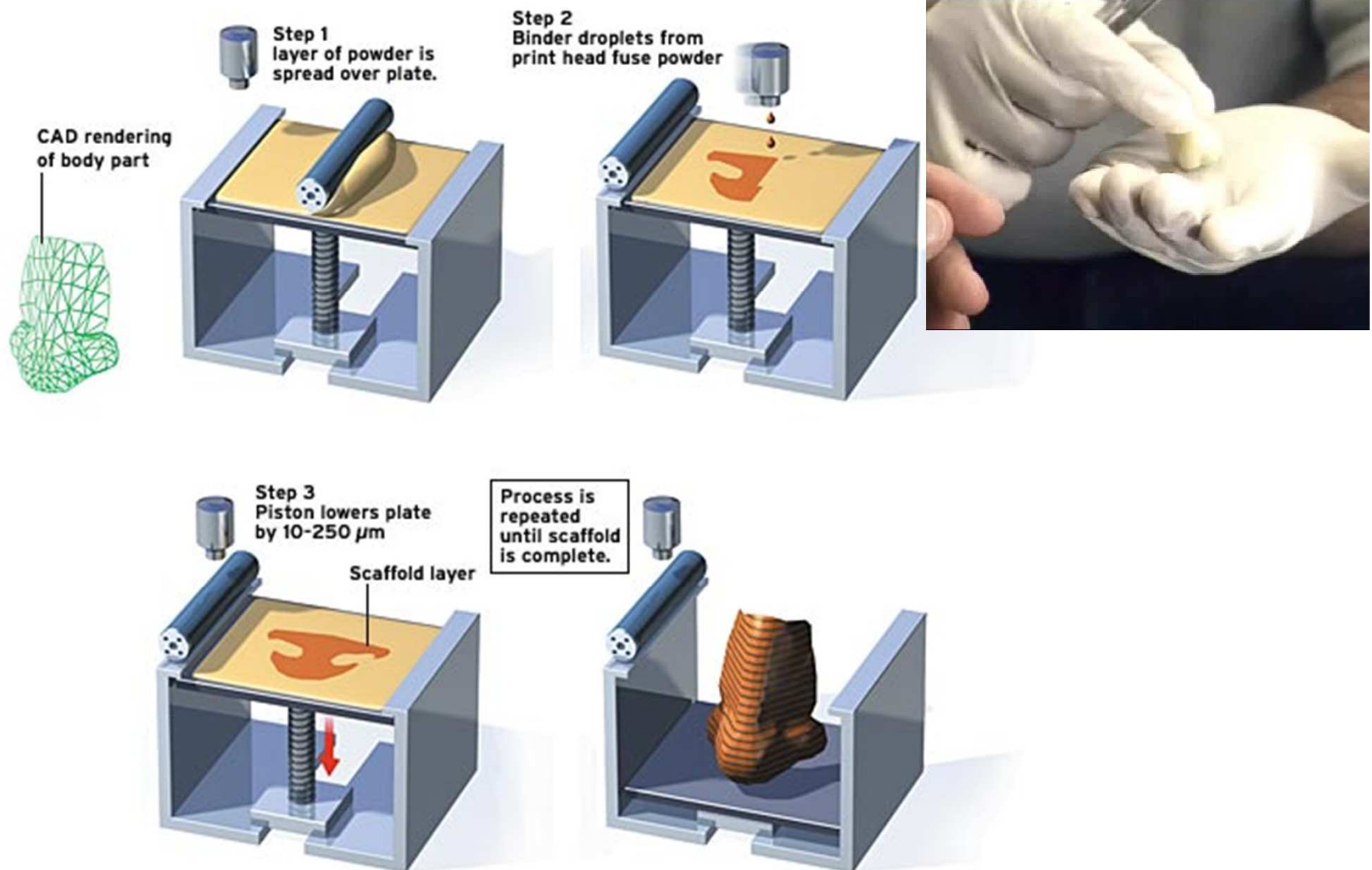
Συνθετικά Οστά



- **Δομή των ικριωμάτων**
 - απλό επίπεδο φύλλο
 - τρισδιάστατη κατασκευή
 - πολλά χημικά στοιχεία και πόροι
 - μεγάλη ακρίβεια
 - για τον συγκεκριμένο ασθενή
- **Εταιρία Θέρικς (Therics Inc) στην Νέα Υερσέη των ΗΠΑ**
 - υπερ-ακριβές μηχάνημα κατασκευής δομών
 - τεχνολογία από το MIT
- **ΘέριΦόρμ (Theriform)**
 - αρχές προτυποποίησης
 - όπως ένας εκτυπωτής έγχυσης μελάνης (ink jet printer)
 - “τυπώνει” εικόνες σε “σελίδες”
 - “σελίδες” μια πάνω από την άλλη → τρισδιάστατες κατασκευές
 - “σελίδες”: ειδική σκόνη
 - “μελάνι”: συγκολλητική ουσία
 - χωρίς θερμότητα → δεν καταστρέφονται βιολογικά υλικά



Συνθετικά Οστά



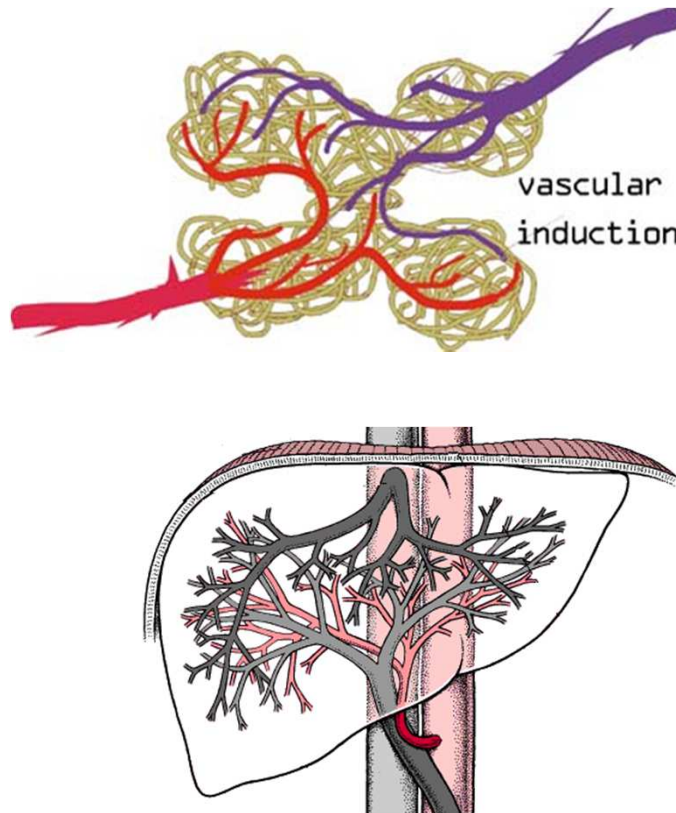
Συνθετικά Οστά



- **Σχήμα του ικριώματος**
 - ανατομικά δεδομένα του ασθενή
 - ακτινογραφία, μαγνητική ή αξονική τομογραφία
 - μετατρέπονται σε ψηφιακή μορφή
 - τρισδιάστατο μοντέλο
 - μοιράζεται σε επίπεδα
 - μεταφράζονται σε εντολές προς τον εκτυπωτή
- **Εκτυπωτής με πολλές κεφαλές**
 - διαφορετικά υλικά
 - εναποθέτει ζωντανά κύτταρα
 - εναποθέτει χημικές ουσίες
 - π.χ. συντελεστές ανάπτυξης (growth factors)
- **Πρώτα προϊόντα θα είναι μοσχεύματα οστών**



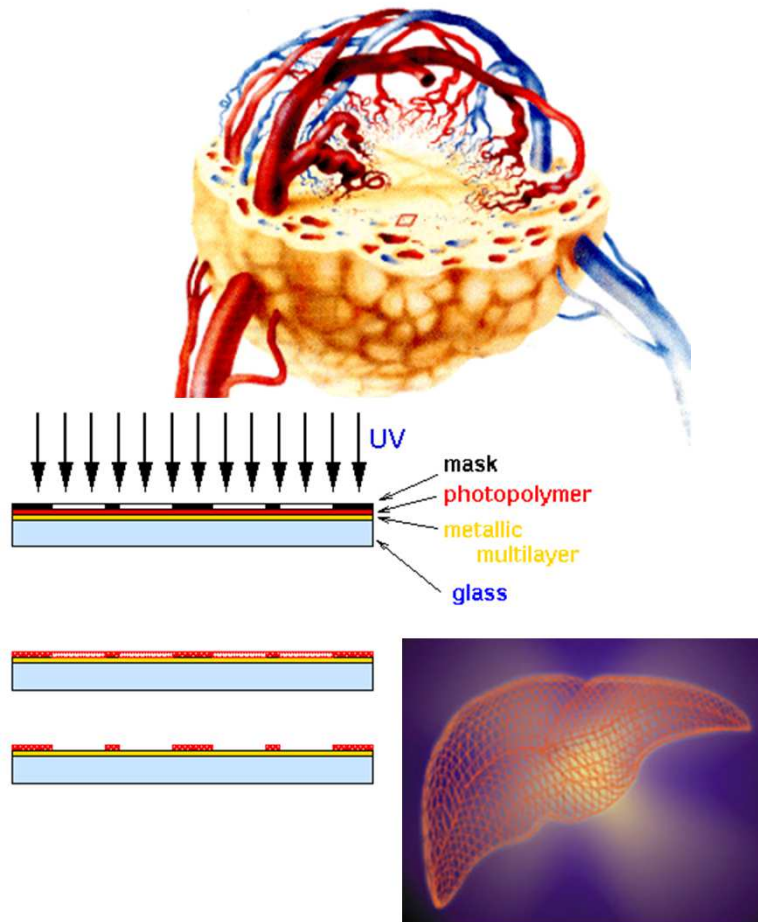
Συνθετικό Συκώτι



- **Συνθετικό δέρμα**
 - απλή δομή
 - δεν χρειάζεται το δικό του δίκτυο από αιμοφόρα αγγεία
 - μεταμόσχευση → ορμόνες → αγγεία από τα πιο κάτω στρώματα
- **Πιο μεγάλα όργανα**
 - π.χ. το συκώτι
 - χρειάζονται το δικό τους δίκτυο αγγείων
- **Ροή του αίματος**
 - κατάλληλη μορφή, ποσότητα και κατεύθυνση



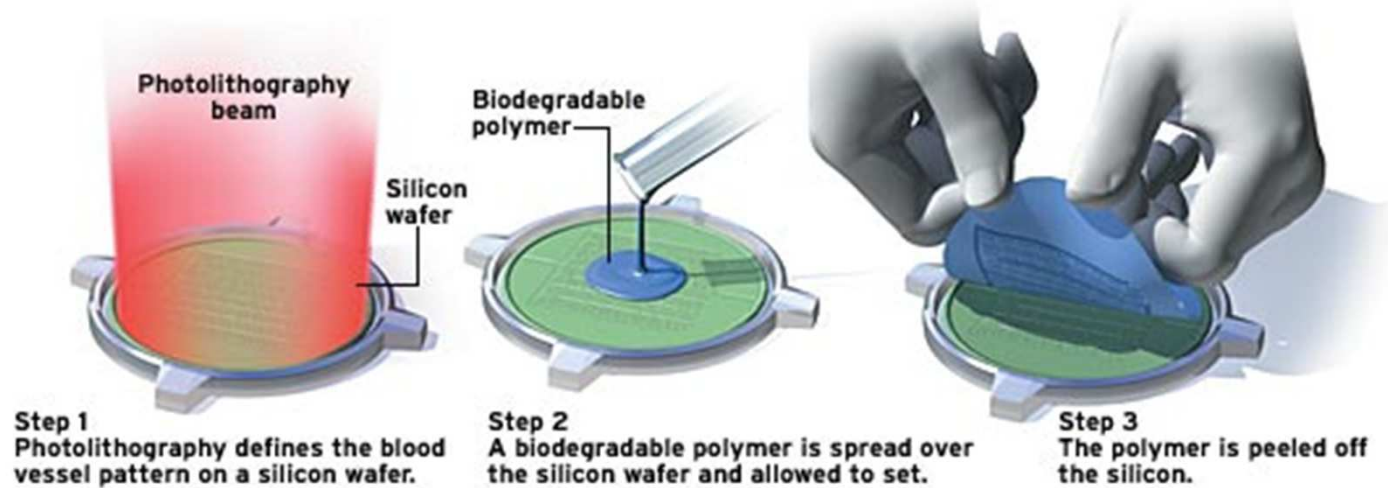
Συνθετικό Συκώτι



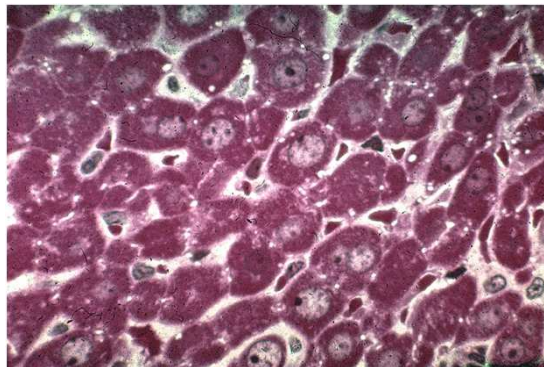
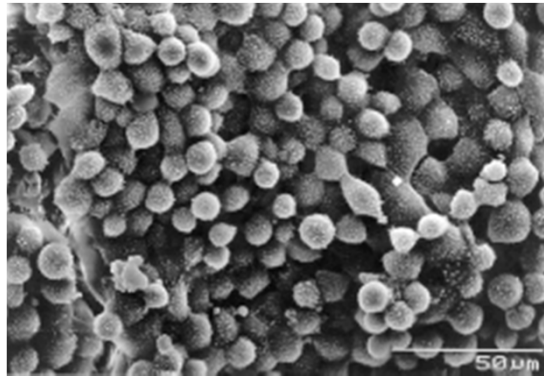
- **Χωρίς αγγεία**
 - οξυγόνο → 1/10 χιλιοστομέτρου
- **MGH**
 - ικρίώματα που να επιτρέπουν ανάπτυξη αγγειακού συστήματος
 - τριχοειδή αγγεία
- **Draper Labs**
 - μικρο-κατασκευαστικές διαδικασίες
 - συστήματα καθοδήγησης πυραύλων
 - δομές διαστάσεων 1 μm (1 εκατομμυριοστό του μέτρου ή 0,000001 m)
 - τριχοειδή δομές με διάμ. 10 μm
- **MIT**
 - μοντέλο του δικτύου των αγγείων
 - μοιράστηκε σε πολλά επίπεδα
- **Φωτολιθογραφία**
 - μήτρες του κάθε επιπέδου σε πλακίδια πυριτίου (silicon wafers)
 - χιλιάδες διαφορετικά στρώματα, (50-100 μm το καθένα)



ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ ΣΥΚΩΤΙ



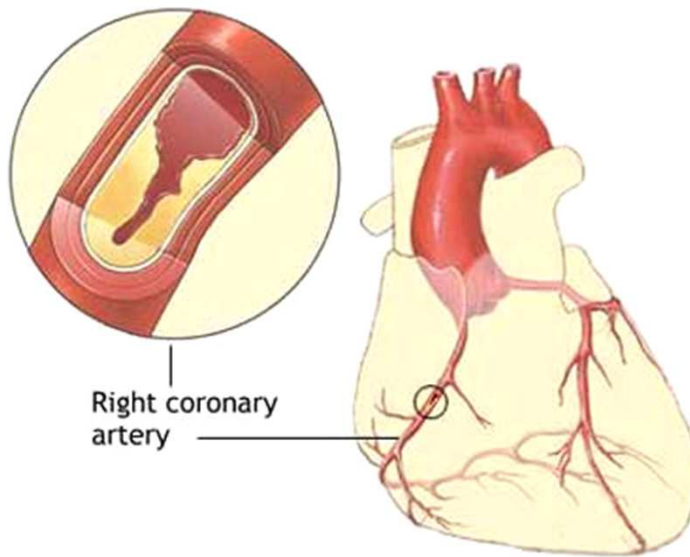
Συνθετικό Συκώτι



- **Κύτταρα**
 - ηπατικά κύτταρα
 - ενδοθηλιακά κύτταρα από αιμοφόρα αγγεία
 - εισάγονται στο ικρίωμα μέσω του τριχοειδούς δικτύου
 - στρώματα
 - κανένα ηπατικό κύτταρο να μην είναι πολύ μακριά από το αίμα
- **Στον κλίβανο επώασης**
 - τα κύτταρα θα πολλαπλασιαστούν και θα αναπτυχθούν
 - το ικρίωμα θα διαλυθεί και θα εξαφανιστεί
- **Συνθετικό όργανο με το δικό του δίκτυο αιμοφόρων αγγείων**
- **Όργανα στρώμα με στρώμα**
 - μερική επιτυχία στο εργαστήριο
 - μεταμοσχεύτηκε σε ένα ποντίκι
 - κυκλοφορεί αίμα χωρίς διαρροές ή απόφραξη



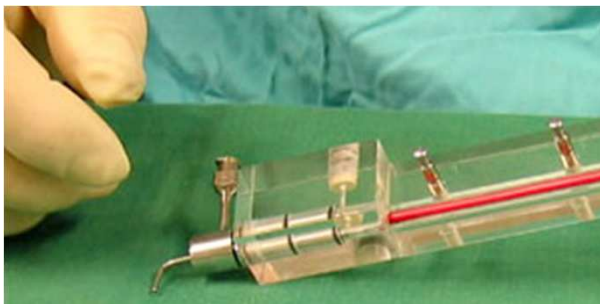
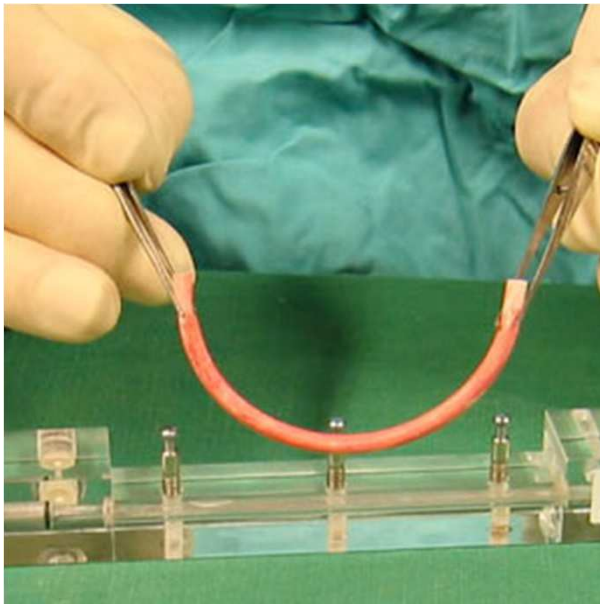
Συνθετικά Αγγεία



- **Ασθένειες των αιμοφόρων αγγείων**
 - μικρής και μέσης διαμέτρου
 - κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες
- **Αορτοστεφανιαία παράκαμψη**
 - φλέβα από το πόδι -> αρτηρία στην καρδιά
 - επώδυνη και πολύ χρονοβόρα διαδικασία



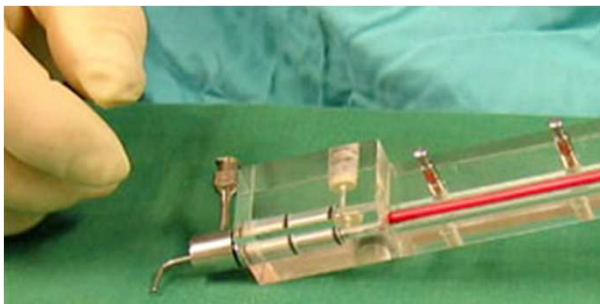
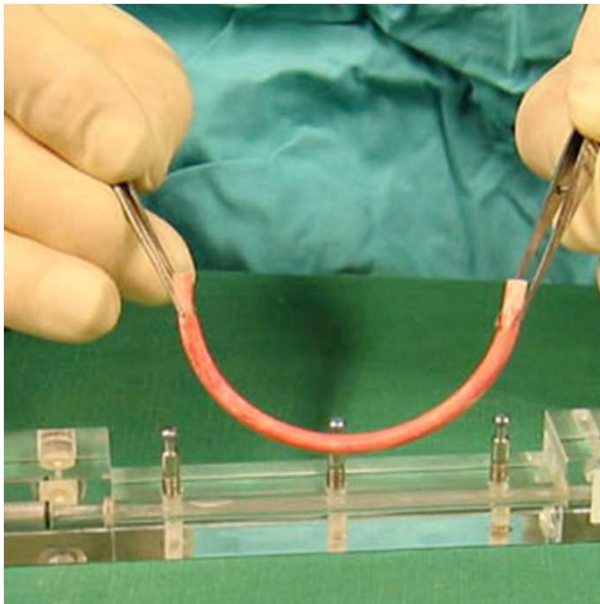
Συνθετικά Αγγεία



- **Πανεπιστήμιο Ντιούκ, στις ΗΠΑ**
 - αιμοφόρα αγγεία από κύτταρα γουρουνιού και αγελάδας
 - σωλήνας
 - βιοδιασπώμενο ικρίωμα
 - κύτταρα ενδοθηλίου στο εσωτερικό
 - κύτταρα λείου μυός στο εξωτερικό
 - μικρή αντλία
 - παλμική ροή
 - βοηθά ενδυνάμωση και ανάπτυξη
- **Θεωρεία**
 - επαφή με παρόμοιο περιβάλλον → κανονική ανάπτυξη
- **Ενθαρρυντικά αποτελέσματα**
 - αγγεία από κύτταρα αγελάδας
 - καλές μηχανικές ιδιότητες
- **Ηλεκτρική δραστηριότητα και ανάπτυξη;**
 - αγγεία της καρδιάς δέχονται συνεχώς ηλεκτρικό ρεύμα



Συνθετικά Αγγεία



- **Πιθανόν σε 10-20 χρόνια**
 - αν το συνθετικό μόσχευμα σχιστεί → ο ασθενής θα πεθάνει
 - αυστηρότεροι επιστημονικοί και νομικοί έλεγχοι



Συνθετικά Αγγεία



- **Μηχανική των ιστών στο μέλλον;**
 - όχι πάρα πολλά σύντομα
 - μαζική κατασκευή και αυτοματισμός
 - πολύ πιο σοβαρά προβλήματα
 1. Καλές πηγές κυττάρων για τα συνθετικά όργανα
 2. Αντιμετώπιση της αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος προς τα συνθετικά όργανα
 3. Καλύτερα ικρίώματα
 4. Καλύτερες μεθόδους συντήρησης των συνθετικών οργάνων αφότου έχουν κατασκευαστεί και πριν μεταμοσχευτούν στον ασθενή
- **Η φύση τελειοποίησε μια διαδικασία για εκατομμύρια χρόνια**
 - συνθετικοί ιστοί το ίδιο καλοί ή καλύτεροί από αυτούς που βιολογικά διαθέτουμε;
 - τουλάχιστον 40 χρόνια



Προσεχώς ...

Σενάρια Ιατρικής Φαντασίας

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

