

# Low-temperature 3D Printing of Bio-Functionalized Ceramic Bone Implants

První projekt zaměřený na vývoj materiálu pro náhradu a obnovu kostní tkáně jsme měli možnost řešit v roce 2017. Než se pustím do vyprávění, jak se to celé událo, musím popsat trend, kterým se obor vývoje kostních náhrad vydal. Kost je kompozitní materiál, který příroda vymyslela pro náš efektivní pohyb a funkční přizpůsobování se aktuální fyzické zátěži. Jako správný kompozitní materiál má dvě složky - kolagen a kostní minerál (jak mě správně naučil říkat kolega z oboru kostního materiálového inženýrství). Bez kostního minerálu by kosti byly ohebné jako gumové hadice a těžko bychom stáli na nohou. Bez kolagenu by se naše kosti při ůtknutí o první překážku roztržily na střepy. Ale když jsou tyto dvě složky pohromadě, vzniká materiál s unikátními vlastnostmi - houževnatý a pevný v tlaku i tahu podle typu kosti a způsobu namáhání. Tato vlastnost ale není zadarmo a fyziologicky je celý život udržována. Zodpovídají za to kostní buňky - osteoblasty, osteoklasty a osteocyty, které pružně reagují na aktuální mechanické zatížení kostní hmoty a jednoduše řečeno budují kost ve směru, kde je zrovna potřeba. Tohoto procesu zvaného remodelace kostní tkáně se využívá právě i ve vývoji a návrhu složení materiálů, které by měly sloužit jako kostní náhrady. Vzniklý kostní defekt (např. komplikovaná tříštivá zlomenina nebo defekty vzniklé v důsledku zánětu kosti) je materiálem vyplněn a jeho složení je pro kostní buňky natolik přijatelné, že jej berou téměř jako svůj vlastní, jsou schopny jej metabolizovat a přestavět, tedy remodelovat, na původní kostní tkáň. Tento proces začlenění vloženého materiálu do kosti a jeho přestavba na kostní tkáň ze znám pod pojmem osseointegrace. To ale není všechno. Zmínila jsem zánět kosti - osteomyelitidu. Osteomyelitida je i přes pokročilou antibiotickou ochranu stále velký problém ortopedů. Důvodů jejího vzniku je celá řada a zahrnují infekce spojené s vložením kostního implantátu či systémové onemocnění limitující funkce imunitního systému, např. diabetes typu II. Patogeny nejčastěji způsobující osteomyelitidu jsou *S. aureus* a *S. epidermidis*. Asi tušíte, že dalším požadavkem na materiál pro náhradu kostí je schopnost prevence vzniku zánětu kosti. Pokročilé kostní náhrady jsou navrhovány tedy tak, aby nejenom splňovaly požadavek osseointegrace, ale také měly antibiotickou protektivní schopnost.

Nyní zpátky do roku 2017. Tehdy nás oslovil kolega z Ústavu struktury a mechaniky hornin AV ČR v.v.i. a domluvili jsme se na realizaci smluvní zakázky v rámci jeho TAČR projektu. Tehdy jsme zcela jistě netušili, jak velké dveře se před námi otevírají. Na modelu potkana jsme testovali osseointegrační a antimikrobiální vlastnosti materiálu určeného pro pokrývání titanových kostních implantátů. Materiál byl na bázi kolagenu a hydroxyapatitu obohaceného o vankomycin. Na tomto prvním projektu jsme mimo jiné zjistili, kolik chyb jsme udělali (např. při indukci defektu a zánětu kosti), a naštěstí jsme dostali šanci toto poučení využít v další práci, která přišla v podstatě ještě v tomtéž roce 2017.

Kolegové z týmů AV ČR v.v.i. si s námi dali schůzku na zahrádce pražské pivnice s příznačným názvem Pivo a párek a chtěli se domluvit na realizaci testů kostního tmelu (či cementu) pro jeho osseointegrační a antimikrobiální vlastnosti. Kostní tmel je originálním materiálem vyvinutým v technologickém centru CEITEC na Vysokém učení technickém v Brně a jeho unikátními vlastnostmi jsou tzv. tixotropie (jednoduše řečeno, čím více na materiál tlačíte, tím je tekutější) a tzv. samo-vytvrzování při fyziologických podmínkách těla. Představte si to tak, že lepíte drobné střípky rozbitého hrnečku lepidlem, lepidlo je tvárné a daří se vám slepit i ty nejjemnější kousky, i když celá práce trvá skoro hodinu. Po dalších několika hodinách lepidlo ztvrdne natolik, že nepoznáte spoje lepení, a hrneček má původní tvar i mechanické vlastnosti. Tixotropní a samo-vytvrzovací materiál, který by byl použitelný pro reparace malých nebo komplikovaných kostních defektů nebo ke kvalitnějšímu uchycení implantátu v kosti, je přesně to, co tehdy ortopedům chybělo. Tehdejší komerčně dostupné materiály do několika minut vytvrdly jako kost a nedalo se s nimi kost modelovat

či plnit drobné a hůře dostupné prostory. Nám to přišlo jako smysluplná myšlenka s reálným klinickým uplatněním a jako možnost, kde zúročit nabyté zkušenosti, a s radostí jsme na spolupráci kývli. Ta běží dodnes a projekt ProfiBone je jedním z jejích výstupů.

V čem se projekt ProfiBone liší od těch předcházejících? Jeho novou kvalitou a rozměrem v pravém slova smyslu jsou 3D tisknuté kostní náhrady s rozměry přesně na míru konkrétního defektu dle počítačového modelu. Náhrady se tisknou speciálně „za studena“ (tj. v nativních podmínkách) z kostního tmelu v centru CEITEC na Vysokém učení technickém v Brně ve skupině Lucy Vojtové a je možné je obohatit o antibiotika či bioaktivní látky podporující osseointegraci. Projekt ProfiBone je finančně podpořen programem KAPPA Technologické agentury ČR a Norských fondů. Je řešen ve spolupráci s islandskými partnery - výzkumným centrem Innovation Center Iceland a firmou Genis hf., zajišťující mechanické a mikro-CT analýzy materiálů a dodávku bioaktivních aditiv pro kostní náhrady.

Píšu o tom sice na konci tohoto textu, ale je to to nejdůležitější. Tuto práci bych nemohla dělat bez nejbližších kolegů z naší fakulty - Ivety Zimové a Pavla Kleina z Biomedicínského centra, bez histologických analýz týmu Zbyňka Tonara z Ústavu histologie a embryologie, bez mikro-CT analýz kolegy z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a bez mezioborové spolupráce s kolegy z CEITEC - Vysokého učení technického v Brně, Ústavu struktury a mechaniky hornin AV ČR v.v.i. a Českého vysokého učení technického v Praze, kteří o mnoho více rozumí chemickým, strukturním, mechanickým a fyzikálním vlastnostem kostních náhrad.



Programme **Kappa**

T A  
C R

Working together for a green, competitive and inclusive Europe