



INTELIĞENTNE POLIMERY

Polski zespół naukowców opracował inteligentne biomateriały, które mogą być stosowane w leczeniu ran oparzeniowych.

**Agnieszka Kowalczyk
Alicja Utrata-Wesołek,
Barbara Trzebicka**

Pracownia Materiałów Nano- i Mikrostrukturalnych
Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych
PAN w Zabrze

Oparzenia są jednymi z najczęstszych i najbardziej bolesnych urazów, jakich możemy doświadczyć w codziennym życiu. W przypadku lekkich oparzeń skóra staje się zaczerwieniona i bolesna, ale po kilku dniach objawy ustępują. Poważny problem rozpoczyna się wtedy, gdy mamy do czynienia z oparzeniem II czy III stopnia. Wówczas interwencja medyczna, a często i wielotygodniowa hospitalizacja są niezbędne.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że na całym świecie każdego roku dochodzi do około 11 mln oparzeń wymagających leczenia, z czego 180 tys. kończy się śmiercią. Szczególnie narażone na oparzenia są dzieci, zwłaszcza te poniżej piątego roku życia, a w krajach rozwijających się, gdzie standardy bezpieczeństwa są niskie, oparzenia są piątą najczęstszą przyczyną urazów u dzieci.

Nieleczone lub nieprawidłowo leczone oparzenia mogą prowadzić do powikłań takich jak zakażenie rany, bliznowacenie, przykurcze skóry czy zaburzenia elektrolitowe w organizmie. W skrajnych przypadkach, szczególnie przy rozległych oparzeniach, może dojść do wstrząsu oparzeniowego, który stanowi zagrożenie życia. Konsekwencje oparzeń często obejmują nie tylko długotrwałą hospitalizację, chirurgię i rehabilitację, lecz także wpływają na jakość życia pacjentów oraz ich zdolność do pracy. Jeżeli weźmie-

my pod uwagę również fakt, że do powstawania ran skórnych przyczynia się też wiele chorób, to leczenie i gojenie się ran, a przede wszystkim zmniejszenie cierpienia pacjentów stają się dużym wyzwaniem medycznym i społecznym. Dlatego leczenie polegające na minimalizacji infekcji, bólu i przyspieszeniu gojenia ran powinno być kompleksowe i wielodyscyplinarne.

Metody leczenia oparzeń

Leczenie oparzeń zależy od stopnia uszkodzenia skóry, wielkości i lokalizacji rany, etapu jej gojenia, a jego skuteczność w dużej mierze wynika z szybkiej i właściwej reakcji na uraz oraz dostępu do odpowiednich opatrunków czy opieki medycznej. Żeby leczenie było skuteczne, niezbędne jest szybkie oczyszczenie rany i nałożenie na nią odpowiednio dostosowanego specjalistycznego opatrunku. Ma on chronić uszkodzony nablonek, minimalizować kolonizację patogenów, kontrolować wilgotność, skutecznie usuwać wysięk, ułatwiać wymianę gazową. Ponadto powinien charakteryzować się stabilnością i niską przyczepnością do skóry. Wyróżnia się różnego rodzaju opatrunki, takie jak gaziki jałowe, hydrożele, opatrunki hydrokoloidowe, hydrowłókniste, z alginianów czy z dodatkiem substancji antybakteryjnych takich jak srebro, jodyna czy miód manuka. Opatrunki jałowe zapobiegają zakażeniom, hydrożelowe i hydrokoloidowe tworzą wilgotne środowisko sprzyjające gojeniu, a te z alginianów absorbują nadmiar wysięku z rany. Opatrunki są wykonane najczęściej z polimerów naturalnych (np. chitozanu, celulozy, kwasu hialuronowego czy żelatyny) i/lub syntetycznych (np. PVP, PEG, PLGA).

W leczeniu rozległych oparzeń najskuteczniejszą metodą są przeszczepy zdrowej tkanki skórnej pacjenta (tzw. przeszczep autologiczny). Jednak w przypadku

**dr hab. inż.
Agnieszka Kowalczyk,
prof. CMPW PAN**

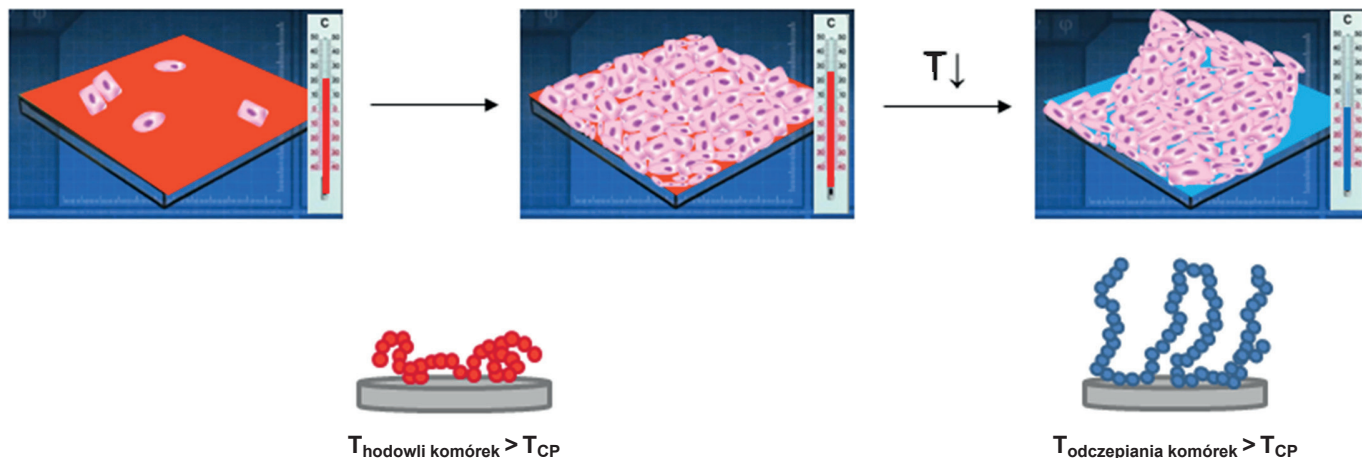
Kieruje Pracownią Materiałów Nano- i Mikrostrukturalnych Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN. Specjalizuje się w syntezie makrocząsteczek o strukturze rozgałęzionej: gwieżdzistej, dendrytycznej i hiperrozgałęzionej, w tym wrażliwych na bodźce środowiska i wyposażonych w ugrupowania zdolne do reagowania z cząsteczkami bioaktywnymi, poszukując dla takich polimerów zastosowań w biomedycynie.
akowalczyk@cmpw-pan.pl



**dr hab. Alicja
Utrata-Wesołek,
prof. CMPW PAN**

Pracuje w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, gdzie prowadzi badania nad zaawansowanymi materiałami polimerowymi, takimi jak warstwy polimerowe oraz nano- i makrozele, które wykazują właściwości termoczule. Jej celem jest opracowanie materiałów, które mogą znaleźć zastosowanie w biomedycynie, szczególnie w kontekście kontrolowanej interakcji z komórkami i białkami, co może wspierać rozwój nowoczesnych terapii i technologii medycznych.
autrata@cmpw-pan.pl

Hodowla i odczepianie arkusza komórek z wykorzystaniem warstwy termowrażliwego polimeru



dużych ran takie interwencje są niemożliwe. Niezbędne jest wówczas zastosowanie substytutów skóry pochodzenia biologicznego bądź otrzymanych na drodze inżynierii tkankowej. Jako opatrunki biologiczne stosuje się przeszczep skóry allogennej czy ksenogennej. Wiąże się to jednak z ryzykiem odrzucenia, tworzenia blizn oraz przeniesienia patogenów. Również owodnia, stymulująca gojenie, oraz rybia skóra, bogata w kolagen i antybakteryjna, wspomagająca redukcję blizn, to innowacyjne substytuty skóry, które coraz częściej są stosowane w leczeniu ran. Z kolei substytuty skóry otrzymane na drodze inżynierii tkankowej to materiały, które są stosowane samodzielnie, w tym np. kolagen, glikoaminoglikan, kwas poliglikolowy czy hialuronowy lub polimerowe matryce, również biodegradowalne. Bardzo często takie materiały uzupełnia się dodatkowo komórkami skóry, tj. nabłonkowymi, fibroblastami, keratynocytami, melanocytami, a także składnikami odżywczymi czy czynnikami wzrostu. Dzięki takiemu rozwiązaniu można uzyskać materiał bardziej zbliżony do naturalnej skóry niż tradycyjne przeszczepy czy syntetyczne opatrunki.

Mimo ogromnego postępu w rozwoju wielu produktów do opatrywania ran idealny biomateriał, który w pełni naśladuje strukturę skóry i jest w stanie przywrócić jej funkcje, pigmentację oraz komponenty, takie jak naczynia krwionośne i nerwy, wciąż nie został opracowany. Ciągłe są podejmowane intensywne badania nad ulepszaniem istniejących materiałów. Wykorzystanie do tego celu nowoczesnych układów, takich jak inteligentne materiały polimerowe (ang. *smart polymer materials*), przynosi nadzieję na nowatorskie rozwiązania w procesie gojenia ran.

Biomateriały

Inteligentne materiały polimerowe zawierają makrocząsteczki, które odwracalnie reagują na zmiany

w otoczeniu, tj. temperaturę, pH, światło, substancje biologicznie aktywne czy pole magnetyczne. Materiały te w odpowiedzi na bodziec potrafią zmieniać swoją strukturę, kształt, właściwości fizykochemiczne lub sposób działania. W leczeniu ran oparzeniowych ich wykorzystanie może prowadzić do stworzenia wielu korzystnych rozwiązań, np. aktywnych opatrunków wspomagających proces gojenia przez precyzyjne uwalnianie i dostarczanie substancji w odpowiednim czasie i dawce, regeneracyjnych rusztowań wspierających odbudowę tkanek czy technologii umożliwiających monitorowanie rany w czasie rzeczywistym.

Najlepszym rozwiązaniem w leczeniu rozległych oparzeń i trudno gojących się ran jest przeszczep własnej skóry. Często jest to jednak niemożliwe z powodu braku miejsc dawczych i stanu zdrowia pacjenta. Alternatywą może być hodowla *in vitro* komórek skóry i nałożenie ich na ranę, co umożliwi połączenie inteligentnych polimerów z inżynierią tkankową i wytworzenie rusztowań o termoprzełączalnych właściwościach.

Istotą procedury jest pokrycie rusztowania polimerem termoczułym (wykazującym zmianę właściwości w reakcji na temperaturę), atrakcyjnym dla komórek skóry. W określonych warunkach hodowli komórki namnażają się na takim rusztowaniu, tworząc arkusz z niezbędną macierzą pozakomórkową. Po obniżeniu temperatury komórki w łatwy sposób oddzielają się od podłoża w postaci integralnego arkusza. Temperatura, w której inteligentny polimer zmienia dość drastycznie swoje właściwości, jest nazywana temperaturą zmętnienia (T_{CP}).

Proponowany sposób hodowli i uzyskiwania komórek z termoczułych powierzchni zdecydowanie redukuje liczbę uszkodzonych komórek, do czego dochodzi w wyniku standardowo stosowanych dotychczas sposobów mechanicznego bądź enzymatycznego ich oddzielania od podłoża.

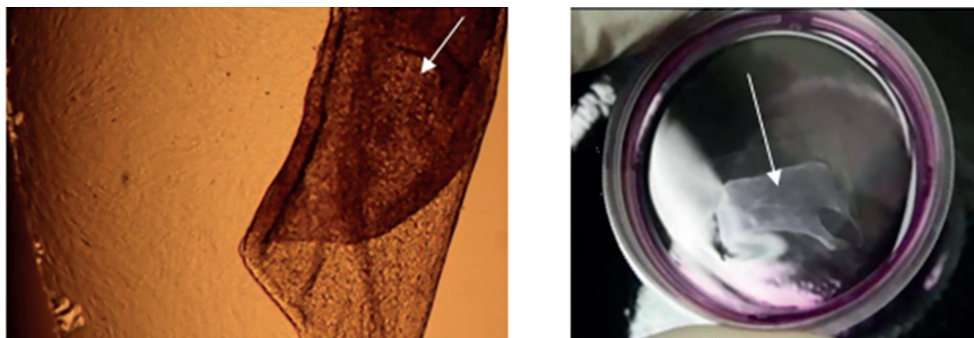


prof. dr hab. Barbara Trzebicka

Pracuje w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN. Pełni funkcję dyrektorki centrum. Jej naukowe zainteresowania skupiają się na badaniach fizykochemicznych polimerów i materiałów polimerowych. Bada zachowania amfifilowych łańcuchów makrocząsteczek liniowych i rozgałęzionych w roztworach, koniugaty polimer – peptyd, nanocząstki polimerowe do enkapsulacji substancji biologicznie aktywnych, właściwości zagregowanych struktur, a także ich wpływ na topologię hybryd z udziałem różnych lipidów.

btrzebicka@cmpw-pan.pl

Odklejający się arkusz fibroblastów

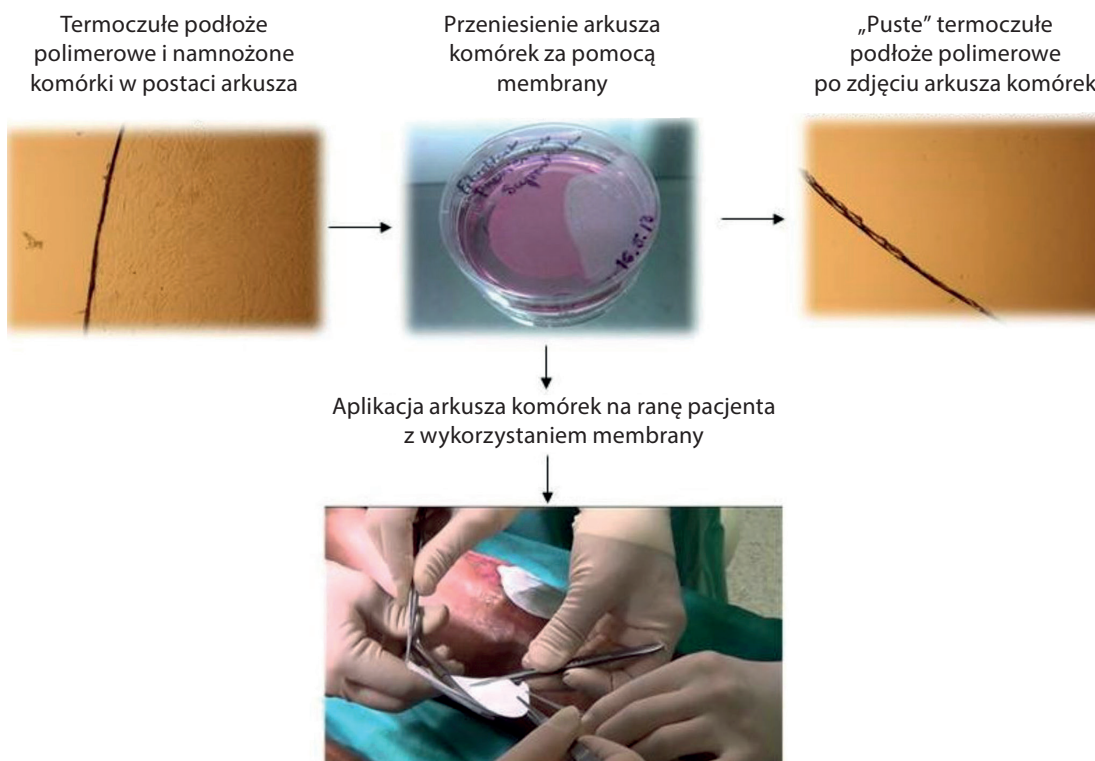


Połączony potencjał badawczy

Narastające wyzwania związane z leczeniem oparzeń skłoniły środowisko naukowe do opracowania rusztowań z zastosowaniem polimerów termoczulych i ich wykorzystania do hodowli komórek skóry pacjenta w postaci arkuszy. Interdyscyplinarny zespół badawczy z Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach i Międzyresortowego Instytutu Techniki Radiacyjnej Politechniki Łódzkiej wspierany przez lekarzy z Centrum Leczenia Oparzeń im. Stanisława Sakiela w Siemianowicach Śląskich (CLO) prowadzi wieloletnią współpracę, której celem jest uzyskanie nowych inteligentnych materiałów polimerowych do hodowli tkanek oraz optymalizacja metod inżynierii tkankowej ze szczególnym uwzględnieniem

rekonstrukcji skóry. Udało się uzyskać syntetyczne podłoża z inteligentnych polimerów, wzbogacone biologicznymi komponentami, i zastosować je do hodowli arkuszy komórek skóry.

Do konstrukcji podłoży termoczulych zostały użyte specjalnie zaprojektowane polimery oksazolin i metakrylanów glikoli oligoetylenowych. W temperaturze hodowli (37 st. C) warstwa polimeru na podłożu sprzyjała namnażaniu komórek fibroblastów, keratynocytów i ich kokultury. Obniżenie temperatury hodowli prowadziło do zmiany właściwości warstwy polimerowej. W takich warunkach oddziaływanie komórek z podłożem zmieniało się, co powodowało oddzielenie się komórek bez naruszania integralności utworzonego przez nie arkusza. Inteligentny polimer umożliwiał dzięki swoim właściwościom manipulację warstwą komórek pacjenta. To, co ważne,





CMPW PAN I CLO – ZDIEJCIE WŁASNE

przeprowadzone badania biologiczne komórek uzyskanych w wyniku takiej hodowli komórkowej nie potwierdziły zmian ich genotoksyczności i fenotypu. Świadczy to, że zastosowane warunki hodowli były optymalne i nie wpłynęły negatywnie na funkcjonalność komórek.

Wyniki przeprowadzonych prac okazały się na tyle obiecujące, że w warunkach szpitalnych w CLO przeprowadzono eksperyment medyczny. Autologiczne fibroblasty wyizolowano ze skóry właściwej pobranej w trakcie przeszczepu od pacjenta i rozpoczęto hodowlę pierwotną do uzyskania pełnej konfluencji. Wyhodowaną zawieszinę komórek naniesiono na odpowiednie podłoże termosterowalne, a po uzyskaniu wymaganej adhezji i proliferacji arkusz fibroblastów przetransportowano na blok operacyjny. Arkusz odklejono od podłoża przez ochłodzenie, a następnie przeniesiono na ranę, wykorzystując membranę Suprathel. Za pomocą pęset lekarze zaaplikowali przeszczep na oczyszczone rany przewlekłe prawego i lewego podudzia. W wyniku przeprowadzonego eksperymentu potwierdzono pełną przydatność uzyskiwanych podłoży z termosterowalnych polimerów. Zastosowanie wyhodowanych w taki sposób komórek skóry w leczeniu szpitalnym przyspieszyło proces gojenia rany u zakwalifikowanego pacjenta.

Innym ciekawym rozwiązaniem w leczeniu ran, nad którym pracują badacze ze współpracujących jednostek, jest wytworzenie opatrunku laminarnego wykorzystującego właściwości hydrożeli polimerowych i owodni, używanej jako substytut skóry w leczeniu oparzeń. W tym celu fizycznie usieciowany kriozel poli(alkoholu winylowego) został pokryty błoną owodniową. Po napromieniowaniu takiego opatrunku promieniami gamma uzyskano wysterylizowany materiał polimerowy trwale związany z owod-

nią. Wstępne wyniki badań biologicznych wskazują, że uzyskany laminarny opatrunek na bazie owodni jest obiecującą alternatywą dla samej owodni. Łączy on jej właściwości z cechami opatrunku hydrożelowego, zapewniając wilgotne środowisko, możliwość enkapsulacji biologicznie aktywnych substancji oraz łatwość przygotowania.

Odpowiedni dobór materiałów, które umożliwiają szybkie i bezpieczne namnażanie dużej liczby komórek skóry oraz stosowanie wydajnych opatrunków, ma kluczowe znaczenie dla skutecznego leczenia ran, przyspieszając proces gojenia i zmniejszając ryzyko powikłań. Mimo że inteligentne polimery i materiały na ich bazie mają ogromny potencjał w leczeniu ran oparzeniowych, są potrzebne dalsze badania nad biokompatybilnością i biodegradacją tych materiałów. Wyższe koszty produkcji inteligentnych polimerów w porównaniu do tradycyjnych opatrunków mogą niestety stanowić barierę w ich zastosowaniu klinicznym. W przypadku opatrunków do leczenia przewlekłych ran zaprojektowanie materiału odpowiedniego dla wszystkich etapów gojenia jest trudne. Konieczne są więc dalsze prace nad systemami wielokierunkowymi, które dodatkowo uwalniałyby substancje lecznicze i działały przeciwdrobnoustrojowo. Skuteczność inteligentnych materiałów polimerowych musi być potwierdzona w precyzyjnych badaniach klinicznych, a ich przewaga nad tradycyjnymi metodami stwierdzona eksperymentalnie. Niezbędne jest również określenie standardów wydajności i kontroli jakości, by zagwarantować bezpieczeństwo i ujednoczenie produktów.

Badania były finansowane przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (DERMOSTIM UDA-POIG.01.03.01-00-088/08 i POLYCELL PBS1/B9/10/2012).

Chcesz wiedzieć więcej?

Utrata-Wesołek A., Oleszko-Torbus N., Bochenek M., Kosowski D., Kowalczuk A., Trzebiecka B., Dworak A., *Thermoresponsive polymer surfaces and their application in tissue engineering*, „Polimery” 2018, vol. 5.

Kawecki M., Kraut M., Klama-Baryła A., Łabuś W., Kitala D., Nowak M., Glik J., Sieroń A.L., Utrata-Wesołek A., Trzebiecka B., Dworak A., Szweda D., *Transfer of fibroblast sheets cultured on thermoresponsive dishes with membranes*, „Journal of Materials Science: Materials in Medicine” 2016, vol. 27.

Dworak A., Utrata-Wesołek A., Oleszko N., Wałach W., Trzebiecka B., Anioł J., Sieroń A.L., Klama-Baryła A., Kawecki M., *Poly(2-substituted-2-oxazoline) surfaces for dermal fibroblasts adhesion and detachment*, „Journal of Materials Science: Materials in Medicine” 2014, vol. 25(4).

Dworak A., Utrata-Wesołek A., Szweda D., Kowalczuk A., Trzebiecka B., Anioł J., Sieroń A.L., Klama-Baryła A., Kawecki M., *Poly[tri(ethylene glycol) ethyl ether methacrylate] – Coated Surfaces for Controlled Fibroblasts Culturing*, „ACS Applied Materials & Interfaces” 2013, vol. 5.