



«ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΓΡΑΦΕΝΙΟΥ ΣΤΗΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΓΕΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΝΤΟΤΣΙΚΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΟΥΚΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ- ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

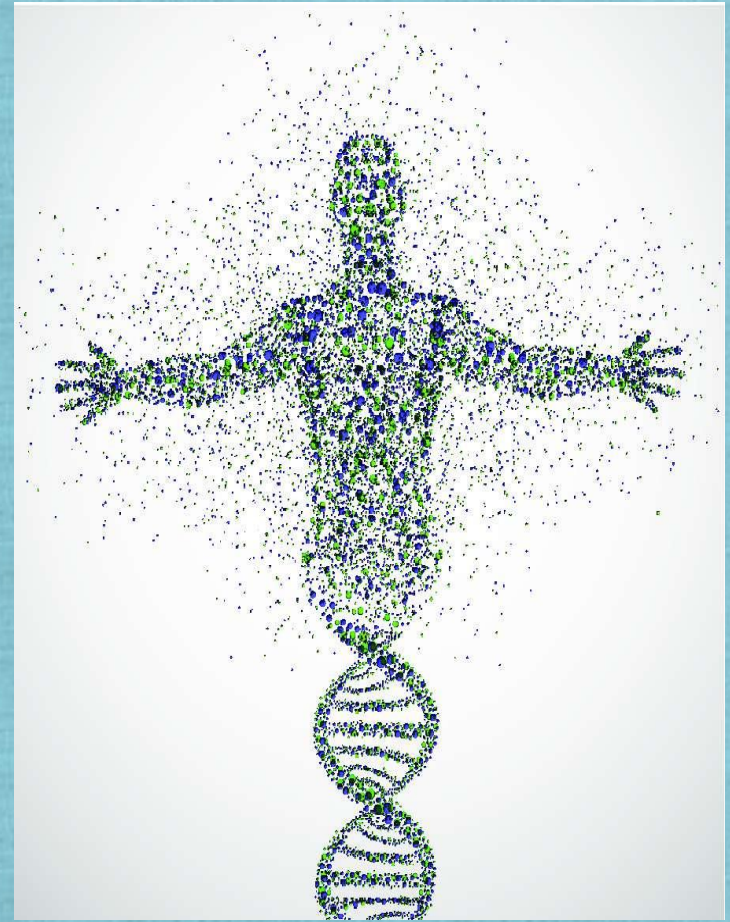
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- **ΟΡΙΣΜΟΙ**
- **ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**
- **ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ**
- **ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ**
- **ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ**
- **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

ΟΡΙΣΜΟΙ (1)

Τι είναι Μηχανική ιστών?

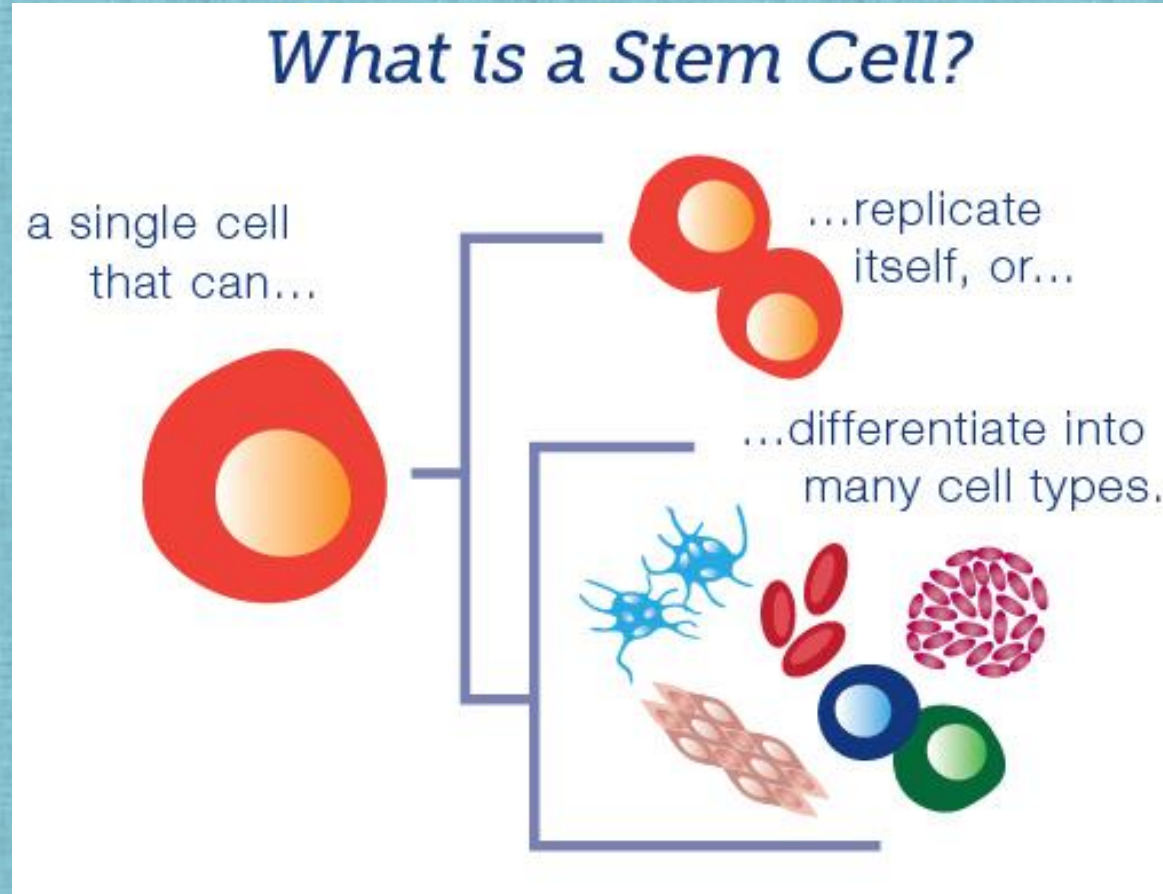
- **Επιδιόρθωση ή αποκατάσταση** κυριότερων λειτουργιών των κατεστραμμένων ιστών με στόχο την αντιμετώπιση των δυσλειτουργιών των ζωντανών κυττάρων.



<http://riskheads.org/regenerative-medicine-affect-insurance/>

ΟΡΙΣΜΟΙ (2)

Τι είναι βλαστικό κύτταρο?



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ (1)

- 1908 → Alexander Maximow : Θεωρία της αιμοποίησης.
- 1950 → 1^η μεταμόσχευση μυελού των οστών για την θεραπεία της λευχαιμίας. Άμεση απόδειξη ύπαρξης καρκινικών βλαστικών κυττάρων (CSCs).
- 1962 → Joseph Altamn : Στοιχεία Νευρογένεσης.
- 1963 → McCulloch και Till : Παρουσία αυτο-ανανεώσιμων κυττάρων σε μυελό οστών ποντικού.
- 1968 → 1^η επιτυχημένη μεταμόσχευση διπλού μοσχεύματος.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ (2)

- 1978 → Ανίχνευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων στο ανθρώπινο αίμα.
- 1997 → 1^η τεχνητή ζωική κλωνοποίηση (Dolly).
- 1998 → Πρώτα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα.
- 1999 → Χειρισμός ιστών ενηλίκων ποντικών για παραγωγή διαφορετικών τύπων κυττάρων.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ (3)

- Το 2004 → Στο πανεπιστήμιο του Μάντσεστερ, οι Andre Geim και Kostya Novoselov, κατάφεραν να απομονώσουν μονατομικού πάχους δισδιάστατο κρυσταλλίτη, ο οποίος φέρει το όνομα γραφένιο. Η ανακάλυψη αυτή τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Φυσικής το 2010.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ (3)

- 2006 → Επαναπρογραμματισμός ενήλικων κυττάρων ποντικών σε ανώριμα βλαστοκύτταρα (iPSCs).

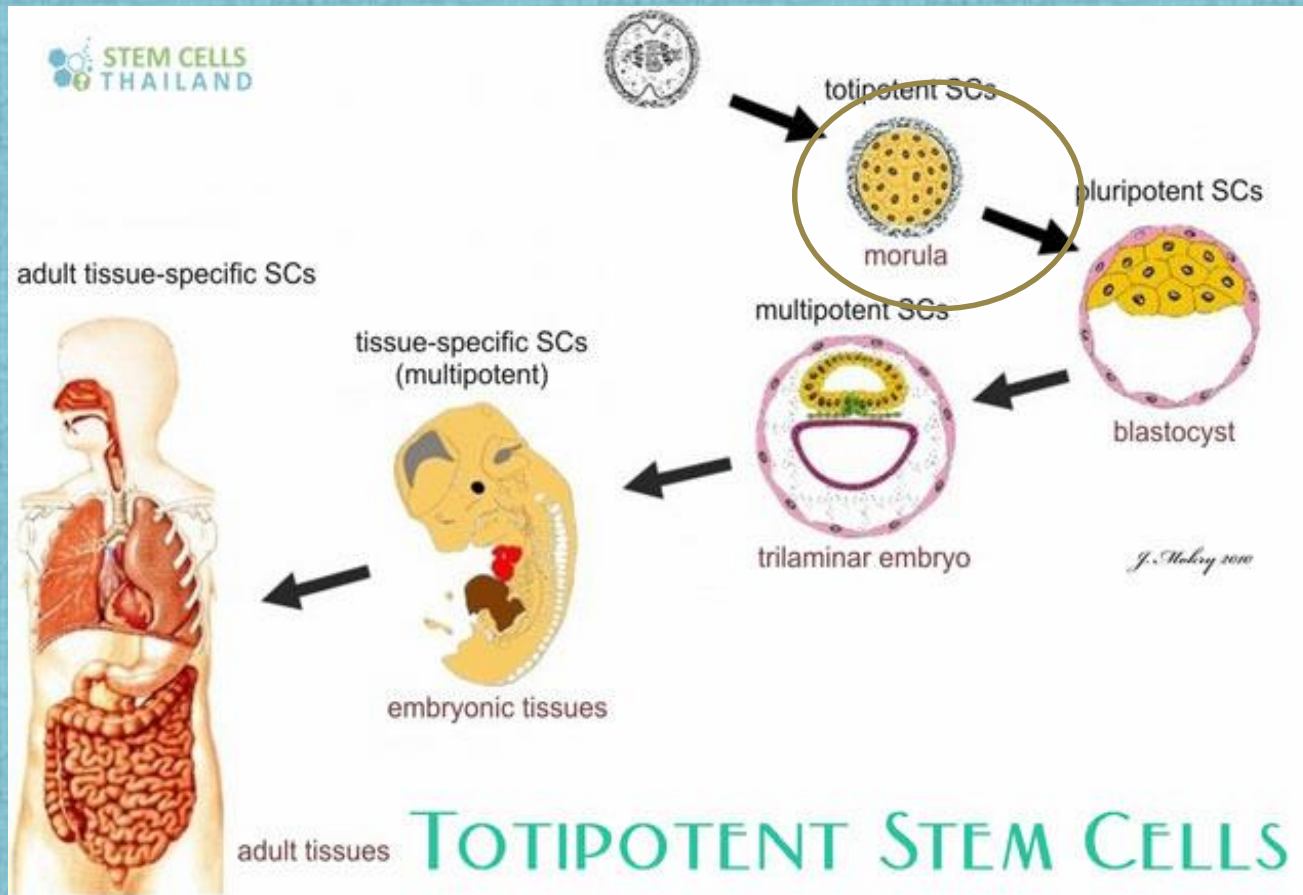


ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ (4)

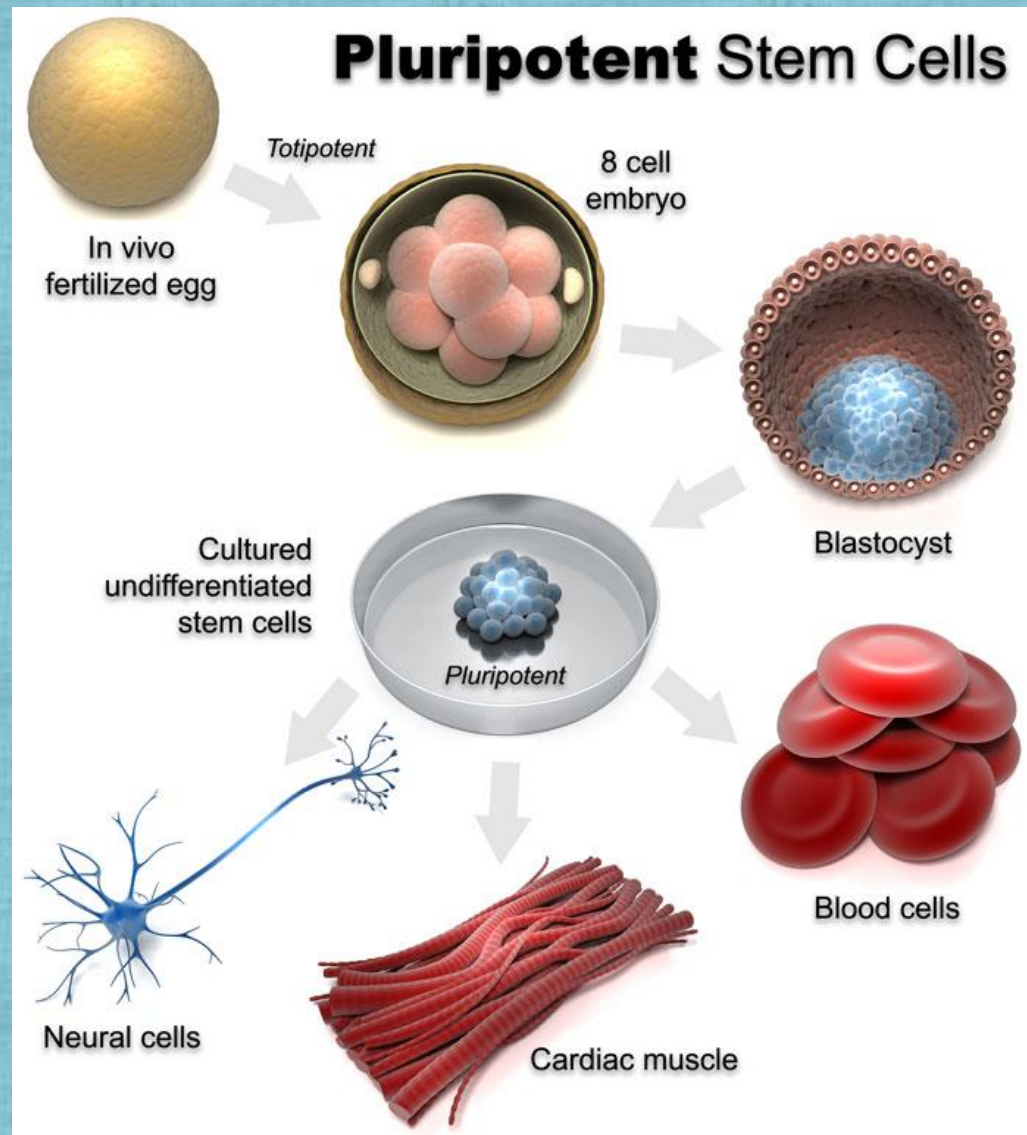
- 2012 → Πρώτη έκθεση για την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της χρήσης ανθρώπινων κυττάρων ES αναφέρθηκε στη θεραπεία δύο ασθενών με νόσο του αμφιβληστροειδούς (RP).
- 2013→ Μια μελέτη στο Πανεπιστήμιο του Πίτσμπουργκ επέτρεψε την αποκυττάρωση της καρδιάς ποντικιού και στην συνέχεια την αποκατάσταση της λειτουργίας της με αντικατάσταση με ανθρώπινα καρδιακά πρόδρομα κύτταρα.

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

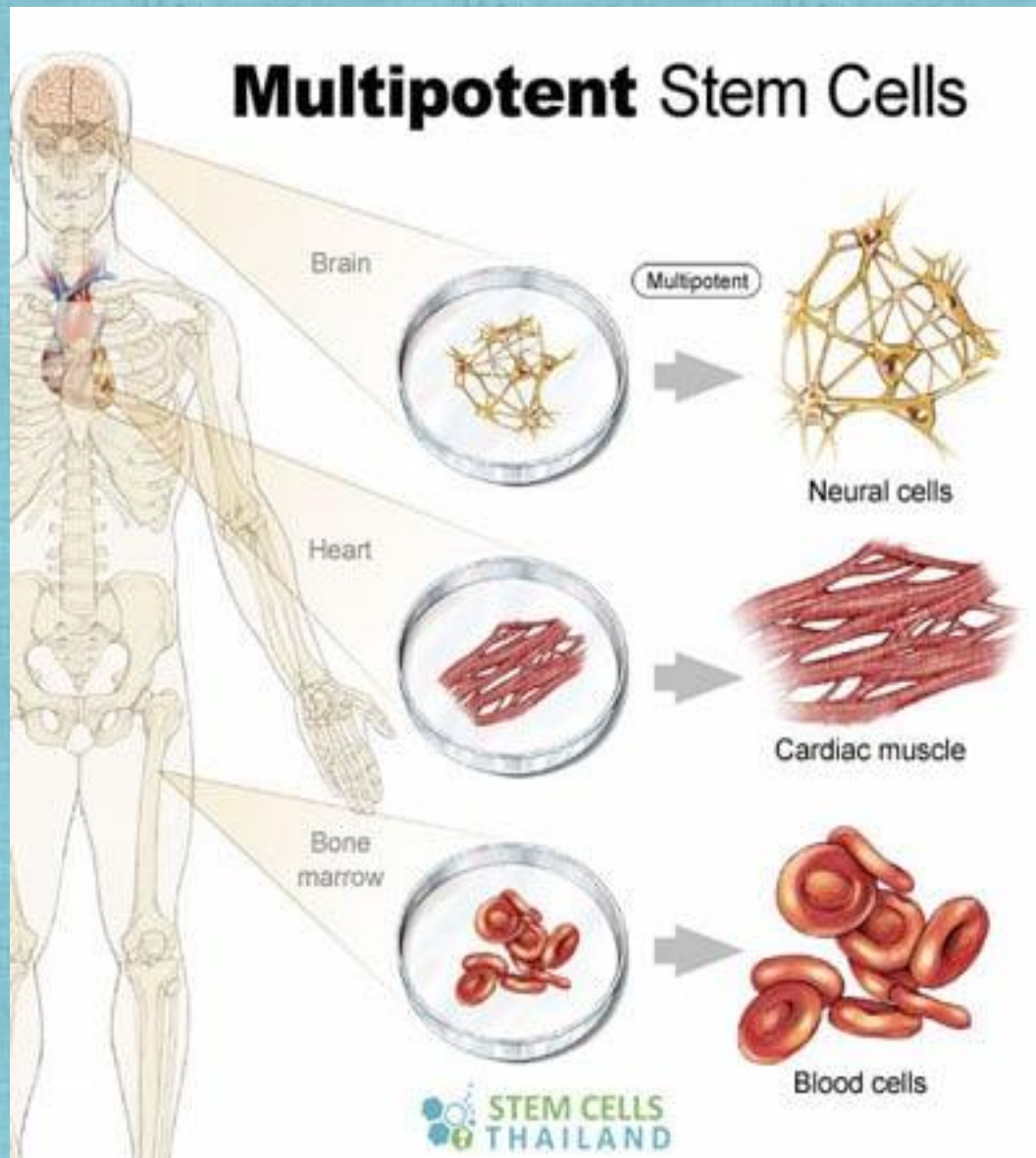
Ι. Ολοδύναμα (Totipotent)



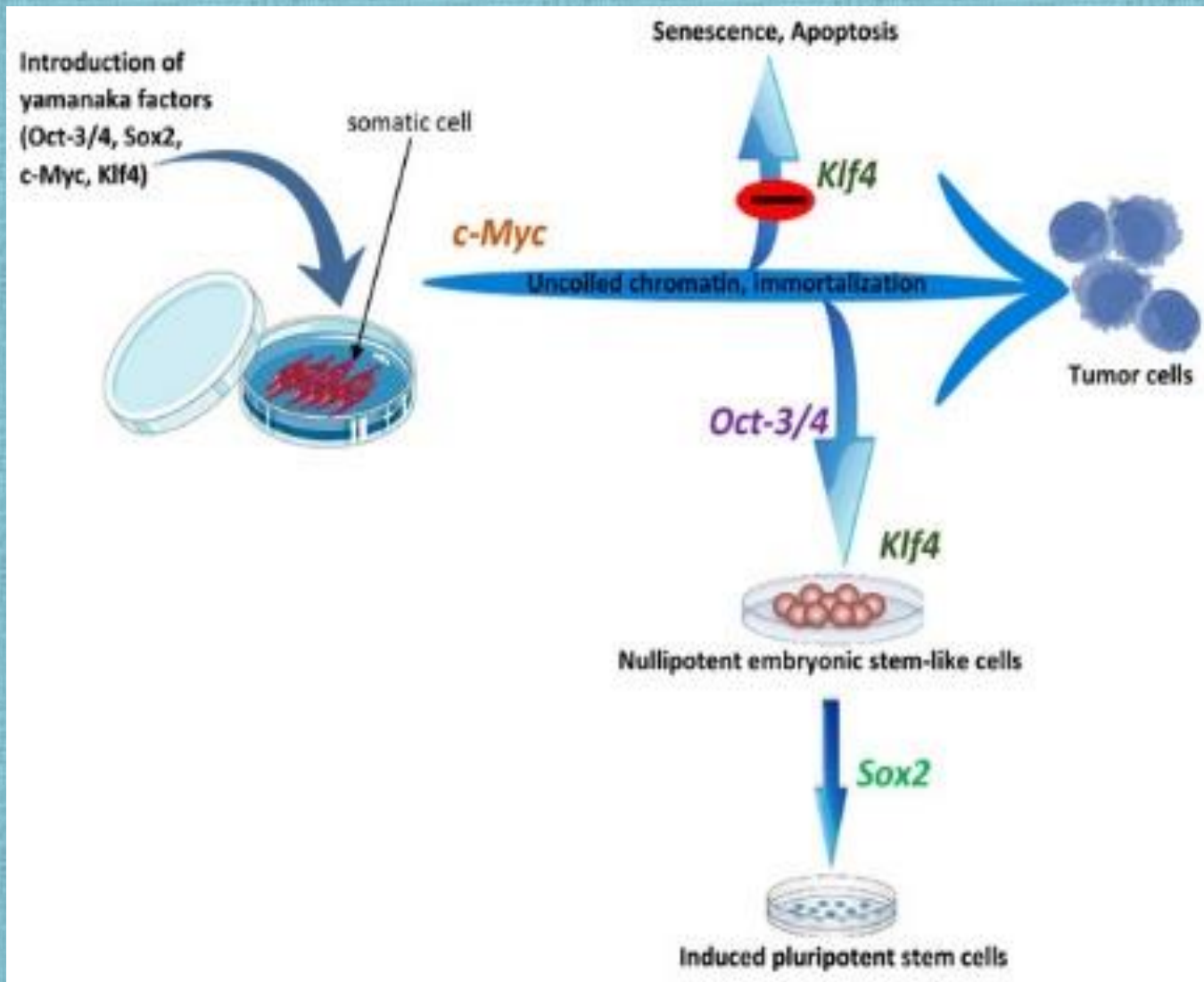
II. Πολυδύναμα (Pluripotent)



III. Πλειοδύναμα (Multipotent)



IV. Επαγόμενα πολυδύναμα κύτταρα (iPSCs)



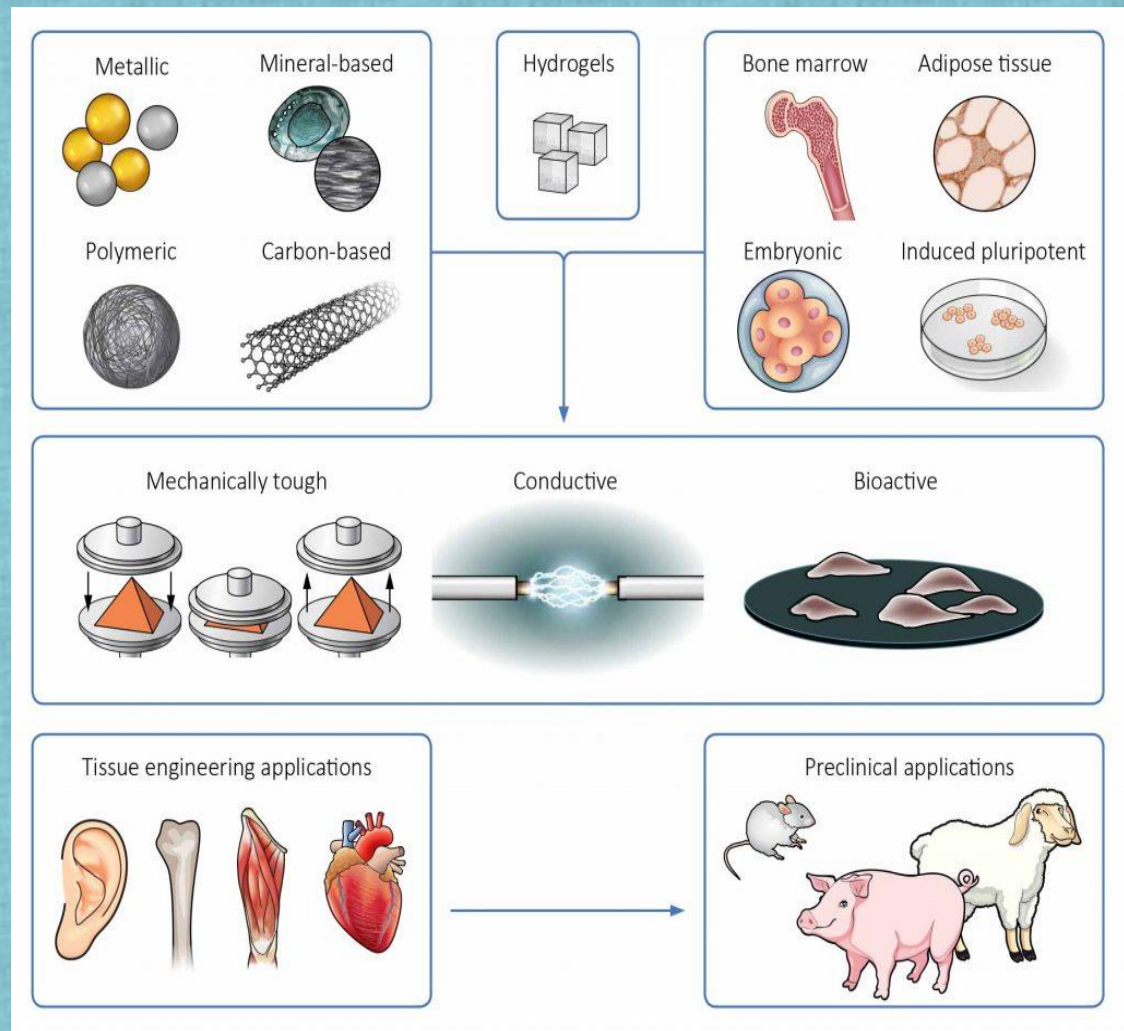
NANOTECHNOLOGIA

- Ανάπτυξη Έρευνας και Τεχνολογίας στο ατομικό, μοριακό και μακρομοριακό επίπεδο σε κλίμακα μεγέθους από 1 έως 100 nm.
- Ανάπτυξη και χρήση κατασκευών, συσκευών και συστημάτων που έχουν μοναδικές ιδιότητες και λειτουργίες εξ' αιτίας του πολύ μικρού τους μεγέθους.
- Ικανότητα ρύθμισης και χειρισμού της ύλης στην ατομική κλίμακα.
- Ο συνδυασμός όλων των παραπάνω με βάσει τις αρχές της Φυσικής, τους νόμους της Χημείας και Βιολογίας για την παραγωγή διατάξεων και συστημάτων στη νανοκλίμακα.

ΝΑΝΟΥΛΙΚΑ ΚΑΙ 3D ΒΙΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ (1)

➤ 3D βιοαπεικόνιση συμβάλει → δημιουργία τεχνητών ιστών ή οργάνων.

➤ Βιοσυσσωρευμένα υλικά που εγκλείουν κύτταρα ή παράγοντες σηματοδότησης → πολυμερείς υδρογέλες



NANOΥΛΙΚΑ ΚΑΙ 3D ΒΙΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ (2)

- Οι υδρογέλες μπορούν να σχηματιστούν με διάφορες φυσικές ή χημικές στρατηγικές σταυροσύνδεσης.



ΝΑΝΟΥΛΙΚΑ ΚΑΙ 3D ΒΙΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ (3)

- Διάφοροι τύποι βιολογικών υλικών έχουν αναπτυχθεί με βάση φυσικά ή συνθετικά πολυμερή:

Φυσικά πολυμερή:

- ✓ Κολλαγόνο
- ✓ Ζελατίνη
- ✓ Ινώδες
- ✓ Υαλουρονικό οξύ
- ✓ Αλγινικά άλατα

Συνθετικά πολυμερή:

- ✓ Πολυεστέρες
- ✓ Πολοξαμερή
- ✓ Πολυ - αιθυλενογλυκόλη (PEG)
- ✓ Πολυ - N-ισοπροπυλακρυλαμίδιο (PNIPAM)
- ✓ Πολυφωσφαζένια

- Τα 3D κατασκευάσματα καλλιεργούνται με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα ποντικού (mMSCs) → εξαιρετική κυτταρική βιωσιμότητα μέσα στα κατασκευασμένα 3D ικριώματα.

ΝΑΝΟΥΛΙΚΑ ΚΑΙ 3D ΒΙΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ (4)

- Τα βιοϋλικά χαρακτηρίζονται από διαφορετικές μορφολογικές και μηχανικές ιδιότητες που συμβάλλουν στην κατεύθυνση των δυνάμεων που ασκούν τα βλαστοκύτταρα στην ECM → συγκεκριμένη γονιδιακή ενεργοποίηση ή καταστολή ειδικά για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση.
- Ανάγκη για σχεδιασμό κατάλληλων ικριωμάτων καθώς και ελέγχου των φυσικοχημικών ιδιοτήτων (δυσκαμψίας, της ελαστικότητας και της πυκνότητας)

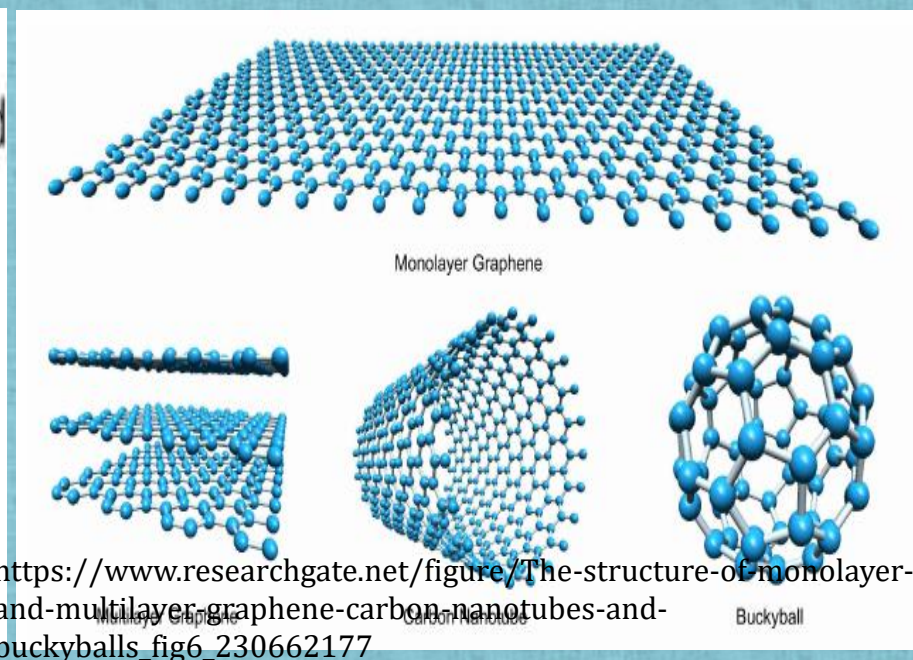
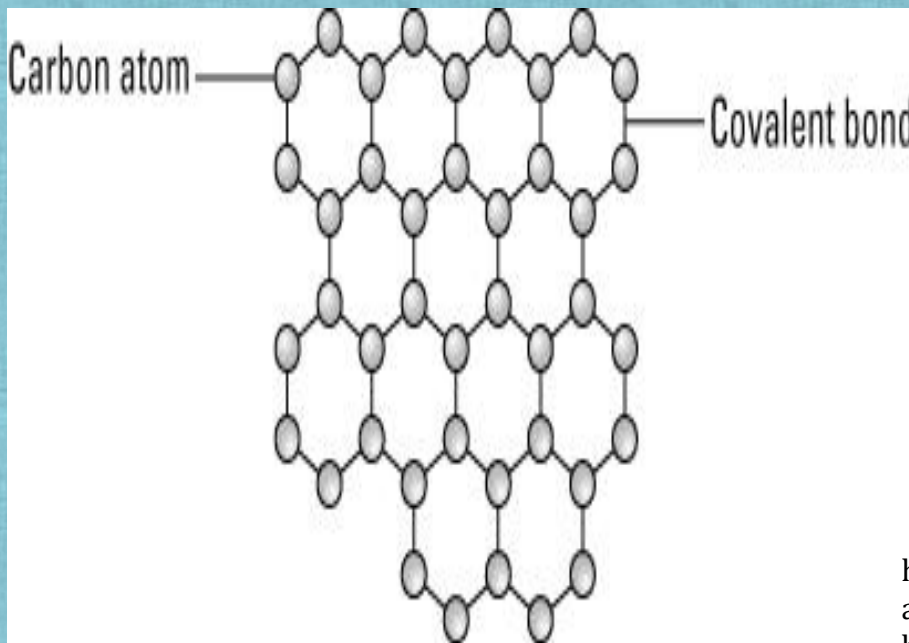


εξειδικευμένη καθοδήγηση της τύχης των
βλαστοκυττάρων

ΓΡΑΦΕΝΙΟ

- **Δομή**

Νανουλικό με βάση τον άνθρακα που περιλαμβάνει δεσμούς δακτυλίων έξι ατόμων σε ένα πλαίσιο εφαρμογής δικτύου δύο διαστάσεων. (Δισδιάστατο δίκτυο ατόμων άνθρακα, πάχους ενός ατόμου, συνδεδεμένων μεταξύ τους με ισχυρούς ομοιοπολικούς δεσμούς και οργανωμένων σε διαδοχικούς εξαμελείς δακτυλίους)



• Ιδιότητες

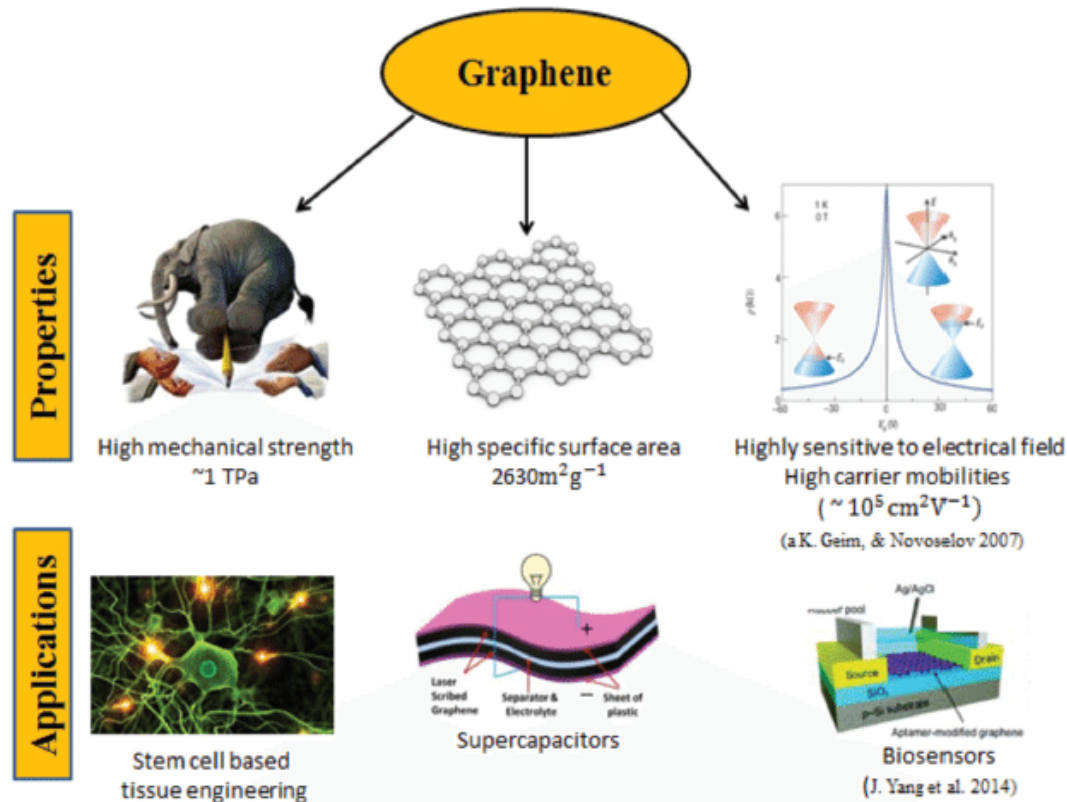


FIGURE 2. Schematic overview of unique properties of graphene and its application in biomedical applications

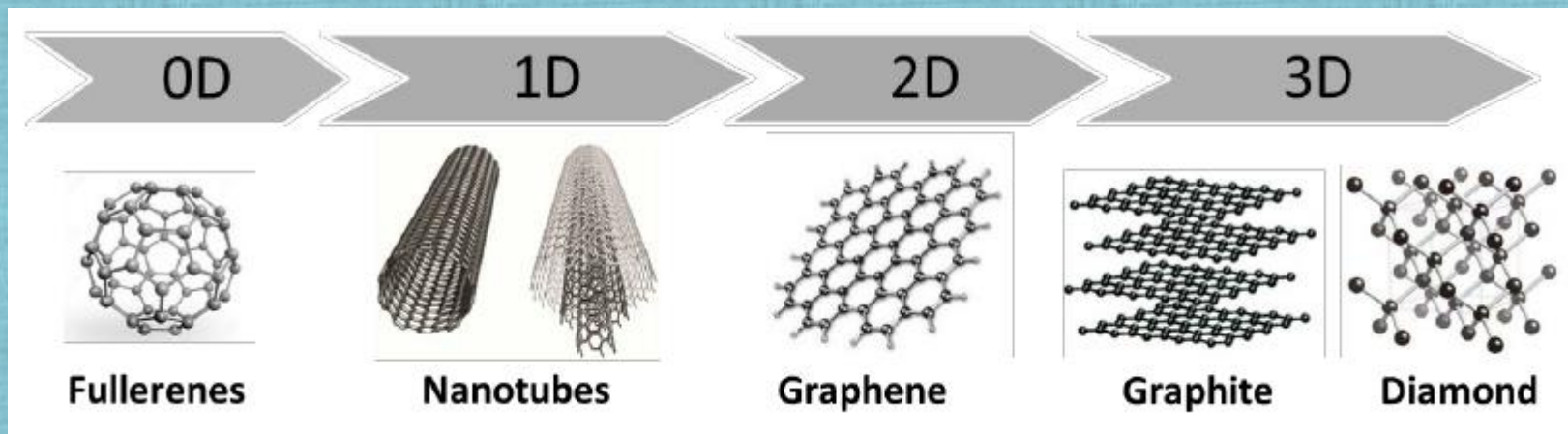
https://www.researchgate.net/figure/Unique-properties-of-graphene-and-its-application-in-biomedical-applications_fig4_320017977

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΟ ΓΡΑΦΕΝΙΟ (1)

- Πλατφόρμα για την ανάπτυξη κυτταρικής καλλιέργειας.
- ενισχύει τη διάδοση και τη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων.
- Οδηγεί σε βελτίωση της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών καθώς και των κυττάρων του αδενοκαρκινώματος των θηλαστικών.
- πραγματοποιείται εύκολη καλλιέργεια οστεοβλαστών και hMSC σε φιλμ γραφενίου.
- Επιτάχυνση της ανάπτυξης και της ειδικής διαφοροποίησης των hMSCs σε οστεοβλάστες.
- Παρουσιάζει εξαιρετική βιοσυμβατότητα καθώς τα κύτταρα διατηρούν τη βιωσιμότητά τους, την φυσιολογική προσκόλληση και τα μεταναστευτικά χαρακτηριστικά τους.

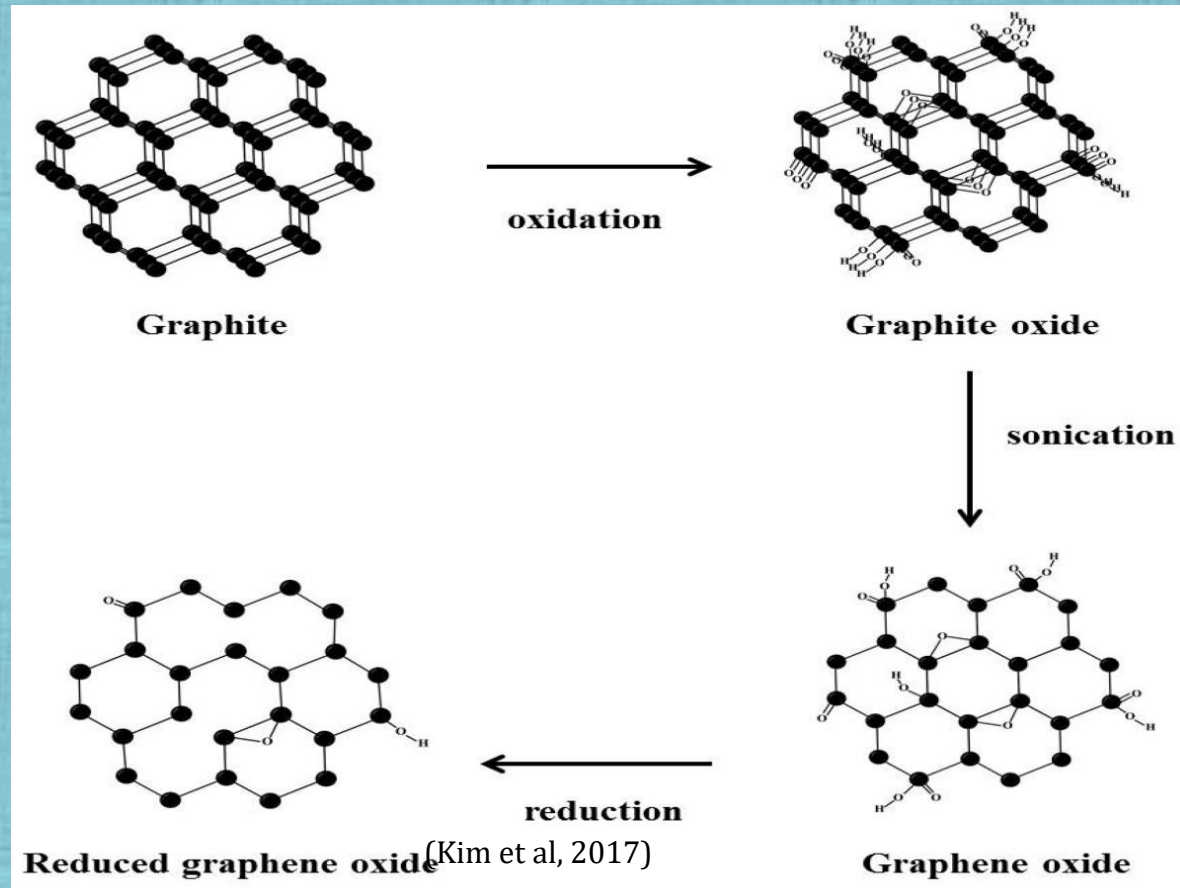
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΟ ΓΡΑΦΕΝΙΟ (2)

- 0D νανοσωματίδια → αύξηση της κυτταρικής προσκόλλησης και στην μελέτη των αλληλεπιδράσεων του κυττάρου-ECM.
- 2D ταινίες γραφενίου και παραγώγων του (GO), έχουν χρησιμοποιηθεί όλο και περισσότερο ως ικριώματα βλαστικών κυττάρων για τη μεσολάβηση της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των βλαστικών κυττάρων.



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΟ ΓΡΑΦΕΝΙΟ (3)

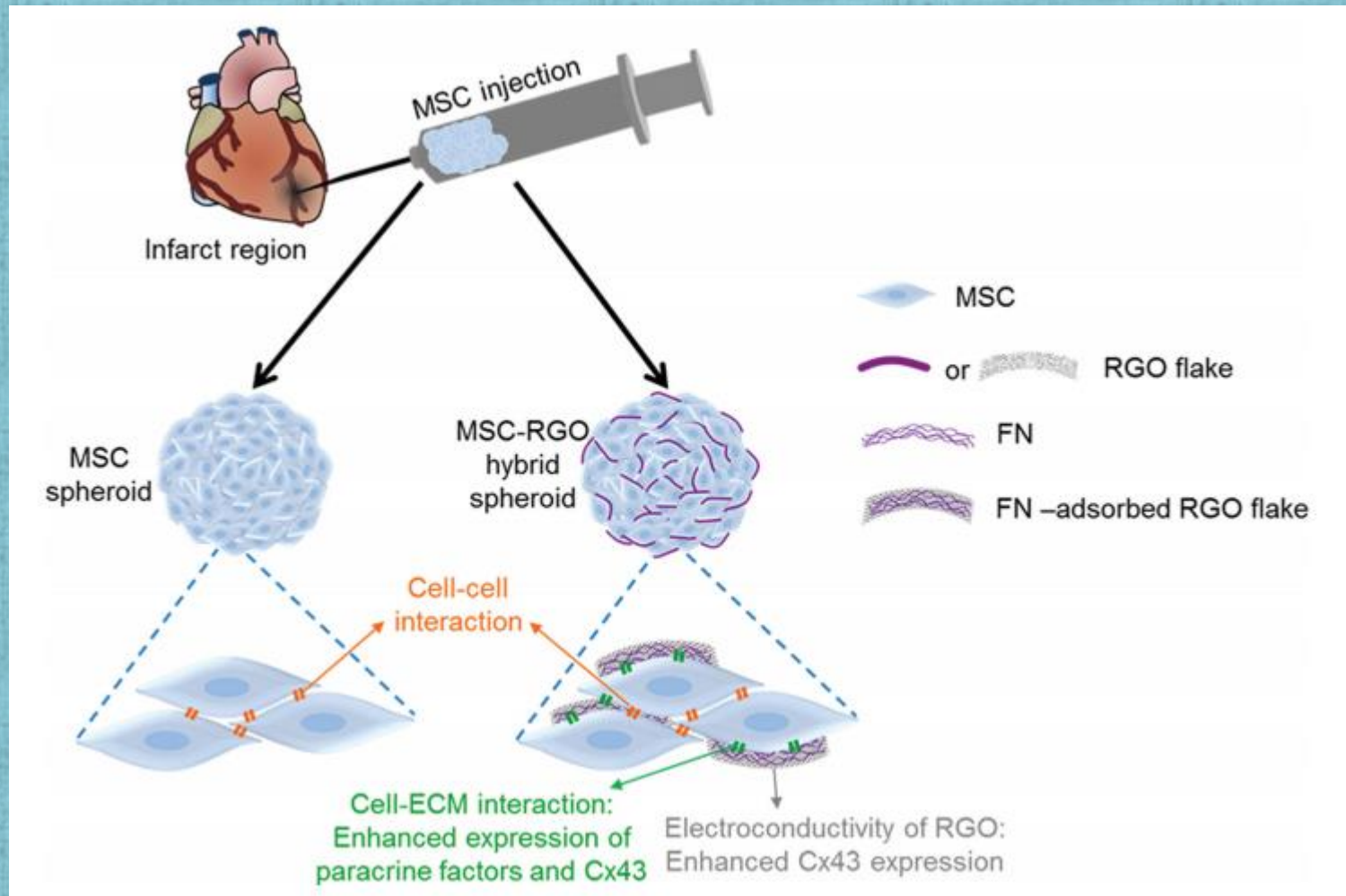
- Το γραφένιο και το οξείδιο του γραφένιου (GO) → προώθηση ανάπτυξης, διάδοσης και διαφοροποίησης των MSC, NSCs και των iPSCs.



ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ (1)

- Πλατφόρμα ελέγχου για διάφορους αυξητικούς παράγοντες και χημικά στοιχεία διαφοροποίησης.
- Ορισμένες πρωτεΐνες ορού και οστεογονικοί επαγωγείς συνδέονται ευνοϊκά με το γραφένιο → βελτίωση της πρόσφυσης, του πολλαπλασιασμού και της οστικής διαφοροποίησης.
- Παρουσία υδροφιλικού GO → αδιπογενής διαφοροποίηση.
- Ενίσχυση της καρδιομυογόνου διαφοροποίησης των hMSCs.

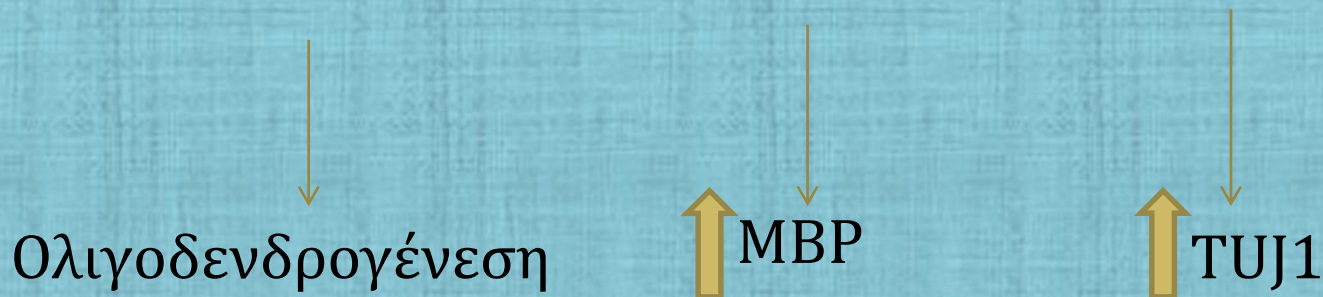
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ (2)



Σχηματική αναπαράσταση των επιδράσεων της ενσωμάτωσης RGO σε σφαιρίδια MSC κατά την καρδιακή επιδιόρθωση μέσω hMSCs για την θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου. (Park et al, 2015)

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ (3)

- Ενίσχυση ανάπτυξης, διαφοροποίησης και ωρίμανσης των NSC και τον σχηματισμό νευρωνικών δικτύων.
- (rGO) - χιτοζάνη βρέθηκε ότι ενίσχυσε την οστεογονική και νευρωνική διαφοροποίηση των hMSCs.
- Υβριδικό νανοϊνώδες ικρίωμα (GO-PCL) αποδείχθηκε ότι παρέχει σημαντικές ιδιότητες στα φυσικά υποστρώματα για να καθοδηγήσουν τη συγκεκριμένη διαφοροποίηση των NSCs σε ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα χωρίς τη χρήση χημικών επαγωγέων .



ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ (4)

- Το φθοριωμένο γραφένιο (FG) → επιτάχυνση της νευρωνικής διαφοροποίησης των hMSCs (η παρουσία δεσμών άνθρακα-φθορίου στην επιφάνεια της FG προκαλούν ενισχυμένη προσκόλληση και πολλαπλασιασμό των βλαστοκυττάρων)
- Πυρηνική επιμήκυνση, κυτταροσκελετική μορφολογία και πυκνότητα των ευθυγραμμισμένων hMSCs → ενίσχυση της νευρωνικής διαφοροποίησης των βλαστοκυττάρων.
- Η απουσία επαγωγίμου παράγοντα νευρώνων, οδηγεί στην ενίσχυση και την έκφραση των νευρωνικών δεικτών στα καλλιεργημένα hMSCs.
- Τα 3D-GF ικρίώματα ενισχύουν τόσο την νευρωνική όσο και την οστεογονική διαφοροποίηση των hMSCs

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

- ❖ Τα νανοϋλικά παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αντιστάθμιση του τυπικού μικροπεριβάλλοντος και ρυθμίζουν αδυναμίες όπως τις μηχανικές ιδιότητες και τα χαμηλά ηλεκτρικά αγωγιμότητας.
- ❖ Τα νανოსωματίδια 0D,1D νανოსωλήνες 2D και 3D νανοδομές έχουν σχεδιαστεί για να επηρεάσουν την κυτταρική εστιακή σύνδεση και να προκαλέσουν αλλαγές στο συνολικό κυτταρικό σχήμα και στην κυτταρική ευθυγράμμιση.
- ❖ Ο συνδυασμός όλων των τοπογραφικών, χημικών και ηλεκτρικών στοιχείων σε ένα ενσωματωμένο περιβάλλον, θα καταστήσουν τα 3D-GF ως εξαιρετικά ικριώματα βλαστικών κυττάρων για την αναγέννηση των ιστών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- ✓ Τα νανοϋλικά με βάση το γραφένιο θεωρούνται ευρέως ως ισχυροί υποψήφιοι για την ανάπτυξη ικριωμάτων συνθετικών ιστών (γενικά έχουν εξαιρετική ηλεκτρική αγωγιμότητα και ισχυρές μηχανικές αντοχές και)
- ✓ Το γραφένιο αντιπροσωπεύει μια απλή πλατφόρμα για την απομόνωση διαφόρων βασικών παραγόντων που είναι απαραίτητοι για τον έλεγχο της τύχης των βλαστικών κυττάρων.
- ✓ Ωστόσο....
 - Ενδεχόμενη κυτταροτοξικότητα που επηρεάζεται από πολλές παραμέτρους, όπως το σχήμα, το μέγεθος, η δυνατότητα διασποράς και λειτουργία της επιφάνειας.
 - Άρα η χρήση της πλατφόρμας για τον έλεγχο των κυττάρων στην αναγεννητική ιατρική πρέπει να είναι προσεκτικά σχεδιασμένη και υλοποιημένη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!!!

