



Напечатайте мне почку

Биопринтинг — это технология трехмерной биопечати органов из аутологичных клеток и тканевых материалов. Поясним, «аутологичные» — это органы, ткани или клетки, взятые из организма самого пациента, а значит, при трансплантации они приживаются как родные. Принцип действия этой системы похож на процесс книгопечатания. Вначале создается компьютеризированный образ или копия печатаемого органа. Затем производится обработка или фактическая печать роботизированным биопринтером. И завершающий этап — постобработка или ускоренное достижение тканью полного развития в перфузионном биореакторе (устройство для быстрого роста стволовых клеток). Фундаментальной биологической и биофизической основой технологии печати органов является процесс сращивания тканей. Грубо говоря, в принтер вместо чернил заливают сфероиды (клетки) и в соответствии с компьютерной моделью на специальную подложку наносят слой за слоем, создавая орган в 3D-формате

Сама мысль об использовании клеточных культур для воссоздания живых тканей на 3D-принтерах далеко не нова и возникла еще в конце прошлого века, но публикации об успешных опытах в этом направлении появились лишь около десяти лет назад. Одной из первых была статья, написанная профессором Владимиром Мироновым, научным руководителем лаборатории 3D Bioprinting Solutions, с соавторами и напечатанная в журнале «Trends in Biotechnology» в апреле 2003 года.

Правда, 3D-приставка, описанная в ней, использовалась, скорее, как указание на перспективность работы, да и созданный в результате единственный слой клеток нельзя было назвать объемным образованием. Но главное достижение данного исследования заключалось именно в демонстрации возможности создания методом струйной печати жизнеспособной структуры из биологического материала. В последующих исследованиях каждая группа проводила опыты уже со своим вариантом биопринтера и экспериментировала с различными вариациями методики распределения клеток.

В конце 2009 года австралийской фирмой Invetech был выпущен первый серийный принтер для биопечати, изготовленный по заказу компании Organovo. Последняя была основана в 2007 году и уже спустя несколько лет была названа в обзоре MIT одной из наиболее инновационных компаний мира. Поскольку 3D-печать неразрывно связана с 3D-моделированием, вполне естественным кажется и то, что недавно Organovo заключила контракт с Autodesk. Вполне вероятно, что в скором времени внутренние органы будут чертиться в САПР точно так же, как сейчас детали для автомобилей и роботов.

Достижения современной биопечати могут стать неплохим заделом на будущее, причем не только в области изготовления органов. Одним из ее направлений, дающим плоды уже сегодня, являются токсикологические исследования различных веществ и фармпрепаратов, проводимые без использования лабораторных животных.

И дело здесь не только в этической стороне вопроса, но и в целесообразности таких экспериментов, которые не только отличаются невысоким показателем воспроизводимости результатов, но и требуют эмпирических методов подсчета, принимая во внимание отличия в строении человека. Например, моделирование патологических процессов, применяемое для изучения ключевых механизмов их развития, на жи-

вотных проводить непродуктивно, а исследования на идентичной оригиналу ткани будут практически идеальным вариантом. Компания Organovo уже сотрудничает в этом направлении с Институтом проблем рака при университете штата Орегон. В целом же использование биопечати может помочь более точно оценить аспекты влияния различных веществ и процессов именно на тех клетках, которые являются основными мишенями для изучаемых препаратов и патологий. Наиболее полноценно позволяет это сделать методика, получившая название «лаборатория на чипе» (англ. lab-on-a-chip). Этот миниатюрный прибор позволяет осуществлять один или несколько многостадийных (био)химических процессов на площади от нескольких кв. мм до нескольких кв. см.

Из направлений, связанных с постоянным созданием пригодных для трансплантации искусственных органов, на первом месте стоит создание искусственной почки, на втором — печени и поджелудочной железы. Сначала, естественно, ученые попытаются воссоздать более простые полые органы, и только затем — паренхиматозные (массивные внутренние органы, не имеющие полостей, — печень, селезенка). Правда, до появления первых «рабочих вариантов» потребуется еще некоторое время, счет которого идет на годы.

Еще одним сдерживающим прогресс развития биопечати фактором является то, что каждый орган должен «подключаться» к нервной системе и сети кровеносных сосудов. И если с первой проблемой современная трансплантология хоть как-то справляется, то вторая должна решаться еще на этапе формирования органов. Кровеносная система представляет собой чрезвычайно сложную систему сосудов, пронизывающих даже оболочки вен и артерий, порядок же ветвления во внутренних органах может превышать десяток уровней.

Но не только огромная разветвленность делает печать сосудов сложной. Кровеносный сосуд — это ведь не просто эластичная трубка определенного диаметра, каждый тип имеет свои особенности, которые непременно нужно воспроизвести. Поэтому сейчас даже в рамках экспериментов удается напечатать лишь отдельные мелкие сосуды и фрагменты крупных. И пока не получится решить проблему полноценной васкуляризации («васкуляризация» — научный термин, обозначающий кровоснабжение) органов, пытаться воссоздать их с помощью 3D-печати бесполезно. Но целью лаборатории 3D-биопринтинга является печать не изолированной системы сосудов, а, скорее, внутренних органов, снабженных системой сосудов.

Гораздо более реалистично выглядит воссоздание участков кожи — ее часто приводят как свидетельство реального применения биопечати (например, искусственная кожа из бычьего коллагена). Однако кожа тоже не так проста, как кажется. Многие даже относят процесс ее воспроизведения к двумерной печати, но на самом деле один только эпидермис состоит из пяти слоев. Причем их структура и качество совершенно разные, а значит, нельзя просто так напечатать и пришить лоскут кожи. Кроме того, есть возможность получить по этой технологии и хрящевую ткань. Трудности возникают на этапе печати сложных органов, таких как сердце, легкие, почки. Причем именно почка — самый востребованный и одновременно дефицитный товар на рынке трансплантантов. Ученые в настоящее время бьются над созданием системы, не требующей иммунодепрессантов, еженедельного визита к врачу, которая также снизит затраты здравоохранения и откроет возможности для развития бизнеса стоимостью 25 млрд долларов (если оценивать только рынок почки). Если эти исследования увенчаются успехом, то в выигрыше будут абсолютно все.

Подготовила Елена ШЕРОВА

Служба в органах

В России примерно 30% пациентов из листа ожидания органов для пересадки доживают до трансплантации. Каждые 10 минут в список ждущих донорской помощи добавляется новое имя. Однако вполне вероятно, что уже в недалеком будущем получить, к примеру, почку будет так же просто, как сделать копию с листа бумаги. Уникальная методика биопринтинга позволяет распечатать нужный орган на 3D-принтере. О технологии, казавшейся фантастикой еще несколько лет назад, специально нашему еженедельнику рассказал генеральный директор компании 3D Bioprinting Solutions Александр ОСТРОВСКИЙ (Москва)

— Александр Юрьевич, расскажите, пожалуйста, немного об истории проекта. Инновационная технология 3D-биопринтинга совсем недавно начала развиваться в России. О каких значимых достижениях можно говорить уже сейчас?

— У нас есть успешный опыт работы в «Независимой лаборатории ИНВИТРО», функционирующей уже на протяжении 18 лет. Компания осуществляет более тысячи видов различных медицинских исследований, насчитывает пять крупнейших инновационно оснащенных лабораторно-диагностических комплексов в России, один — в Украине, вскоре ожидается открытие в Беларуси и Казахстане. Бренд входит в мировой ТОП-список участников рынка лабораторной диагностики, а в России возглавляет рейтинг участников лабораторно-диагностического рынка, из года в год остается держателем Национальной премии BYBRAND «Золотая Франшиза». В сентябре этого года ИНВИТРО расширяет портфель диагностических услуг запуском центра лучевой диагностики в Москве, где будут осуществляться следующие услуги: компьютерная томография, МРТ, маммография, рентгенография, денситометрия. Радиологический проект уже вызывает высокий интерес у франчайзи и готовится к масштабированию.

Работа с брендом ИНВИТРО приучила постоянно наступать на поле неопределенности, вводить новые технологии, работать на инновационном оборудовании, с рисковыми инновационными бизнес-идеями. Наше желание, как группы бизнес-инвесторов, внести вклад в будущее выработало навык создавать и участвовать в новом, т.е. в будущем. А поскольку большая часть учредителей группы компаний ИН-

ВИТРО врачи, то мы не смогли остаться равнодушными к фантастичной идее — созданию органной биопечати. Наш проект получил высокую оценку экспертной комиссии Сколково и стал резидентом. Учредителями лаборатории были осуществлены инвестиции в здание и оснащение лаборатории в Москве, создание сильной научной международной команды.

Если удастся решить все поставленные нами задачи по биопечати, то трехмерная технология откроет колоссальные возможности для системы здравоохранения. Возможности современной трансплантологии ограничены во всем мире. Об этом свидетельствуют как пополняющиеся листы ожиданий на операции по трансплантации органов, так и дорогостоящие и сложные для пациента процедуры очистки крови или нужда постоянного приема лекарственных средств.

— Подобные разработки могут стать незаменимым подспорьем для медицинских учреждений, перманентно страдающих от нехватки донорских образцов. В вашу компанию уже поступают заказы на изготовление каких-либо органов или препаратов?

— Неформальные запросы по печати кожи, роговицы глаза и других тканей, с которыми лаборатория биотехнологических исследований 3D Bioprinting Solutions сталкивается постоянно, свидетельствуют об интересе к научным исследованиям в этой сфере. Нам нравится создавать будущее.

— Интерес ученых и медиков вполне объясним. Но ведь в трансплантологии есть различные направления. Можно ли говорить о биопринтинге как об альтернативе «каркасной» медицине, практикующей выращивание органов? Чем биопечать качественно отличается от уже применяемых технологий изготовления трансплантантов?

— Выводы пока делать рано. Возможны любые технологии. Пусть расцветают сто цветов, пусть соперничают сто школ, как говорил Мао Цзэдун.

Никто не знает, какое место в будущем займет каждая из развивающихся в настоящее время технологий создания и восстановления тканей и органов.

Нам нравится безматричная технология, поскольку она естественна, красива и, на наш взгляд, реализуема. Основное отличие трехмерной биопечати от других технологий — это использование трехмерного биопринтера, «привязанного» слож-



Визитка «А»

ОСТРОВСКИЙ Александр Юрьевич, кандидат медицинских наук

С 2011 года является председателем совета директоров «Независимой лаборатории ИНВИТРО». В том же году вошел в состав совета директоров Российской ассоциации франчайзинга. Бренд ИНВИТРО из года в год остается держателем Национальной премии BYBRAND «Золотая Франшиза». По объему рынка занимает первое место в России (представлен также в Украине и Беларуси) и входит в мировой ТОП-список участников рынка лабораторной диагностики.

ным программным обеспечением, располагающего клеткой согласно заданному макету в пространстве. Технология основана на работе с родными клетками пациента. При этом в роли каркаса выступает мягкий гидрогель.

А отсутствие привязки к матриксу не ограничивает технологию наличием дефицитного донорского органа — проще говоря, нам не нужен «живой» образец для воспроизведения аналога, достаточно определенного количества биоматериала.

— Известно, что в лаборатории 3D-биопринтинга работают известные зарубежные специалисты. Учитывая тот факт, что некоторое время назад многие российские ученые предпочли уехать за границу, можно ли теперь говорить о «возврате мозгов»?

— У нас есть определенная задача — сконцентрировать в этой сфере больше российских ученых. Но, думаю, говорить о «возврате мозгов» в Россию пока еще рано. Ученые достаточно космополитичны, для них важно наличие интересной тематики для работы. Мы, в свою очередь, собственными силами пытаемся создать комфортные условия для специалистов. Но наши возможности по созданию максимально благоприятной среды в более крупных масштабах ограничены, это, скорее, задача государства.

— Но ведь для разработок и исследований на уже имеющейся площадке должны присутствовать определенные факторы. Как в России нормативно и инфраструктурно обеспечена регенеративная медицина? Что в данный момент

требуется для теоретического, а главное — практического развития биопечати?

— Нормативно-правовая база разделяет научно-исследовательскую деятельность и медицинское использование. Сейчас на федеральном уровне готовится закон о биомедицинских клеточных технологиях. Но медицинское использование трудов исследователей гораздо более серьезно отрегулировано законодательством, нежели научно-исследовательская деятельность. И это некоторым образом сдерживает будущий вывод разработок на рынок. Надеемся, что ввиду общего вектора России на инновационную экономическую модель для развития науки и инноваций будут созданы и уже создаются благоприятные условия. Экономика будущего — это экономика знаний. Нам хотелось бы быть среди тех, кто создает эти знания и использует их, поэтому необходимо сделать все возможное для реализации этой задачи в нашей стране. Нам нравится создавать будущее. Хотим сказать большое спасибо Сколково, где тоже работают люди, думающие о будущем.

— Не секрет, что отрасль биологических разработок затратна. Что делает биопечать инвестиционно привлекательной? Кто те люди, которые вкладывают свои деньги в этот проект?

— Любые исследования затратны, в особенности исследования в зоне биотехнологий. Но при всем этом технология трехмерной биопечати интересна тем, что находится на стыке нескольких отраслей — регенеративной

медицины, информационных технологий, биоинженерии, а также робототехники и биологии. Думаю, что именно здесь подобная синергия может ожидать прорыва.

Например, согласно отчету аналитической компании Gartner 3D, биопечать является одной из лучших инновационных технологий года, и она может смело занять лидирующие позиции на потребительском рынке. Эти данные подтвердили и наше рейтинговое агентство РБК, отдав технологии трехмерной биопечати лидерство в своем рейтинге «Дух времени».

Что касается инвесторов, то здесь очевиден тот факт, что вкладывать деньги в технологии будущего могут люди, которые в него верят. За последние четыре десятилетия прошло несколько технологических революций: коммуникационная, революция нанотехнологий, биотехнологическая революция. Биопринтинг находится на стыке всех этих направлений. И понятно, что через 30-50 лет мы будем пользоваться результатами наших нынешних разработок. Те, кто это осознает, и являются инвесторами, автоматически становясь участниками создания будущего.

Включиться в технологию сейчас, сегодня, — это примерно то же самое, что и вложиться в явление радиоактивности в конце прошлого века, на этапе, когда Мария Кюри начала работу над своей докторской диссертацией. 150 лет назад и черная пахучая маслянистая жидкость мало кому была нужна. Можно привести множество примеров технологий, открытий и бизнес-идей, которые изменили мир.

Елена ШЕРОВА

Александр ОСТРОВСКИЙ:

— Инвестирование в технологию трехмерной биопечати сейчас — это примерно то же самое, что и вложиться в явление радиоактивности, когда Мария Кюри начала работу над своей докторской диссертацией.

ОТ ПЕРВОГО ЛИЦА

Попали под принтинг

О тонкостях технологии 3D-биопринтинга рассказывает научный руководитель лаборатории 3D Bioprinting Solutions Владимир МИРОНОВ:

— Мы берем стволовые клетки, делаем из них сфероиды (шарообразные сгустки из живых клеток размером 200-300 микрометров), помещенные в гидрогель. После этого они сливаются вертикально и горизонтально, образуя трехмерную структуру. Далее в биореакторе орган «созревает». «Каркасная» регенеративная медицина, к примеру, использует скаффолд — основу, временную поддержку, которая нужна для того, чтобы к ней

бесклеточные лекарственные размываемые подпорки или даже неразмываемые импланты, способствующие эндогенной регенерации. Более лаконичное определение регенеративной медицины — как «исцеляющее изнутри» — было предложено профессором Хелен Блау из Стэнфордского университета.

Первый логический вопрос, который возникает: «Для кого нам надо создавать человеческие органы?» Проблема нехватки человеческих органов для трансплантации является одной из критических и нерешенных проблем в клинической медицине. Более 114 тыс. человек ожидает органы для трансплантации в одних только Соединенных Штатах. Это классический случай так



Визитка «А»

МИРОНОВ Владимир Александрович, M.D., Ph.D., профессор, научный руководитель лаборатории биотехнологических исследований 3D Bioprinting Solutions, Россия

Работает также в отделении трехмерных технологий, СТИ, Бразилия; инженерной Школе департамента химико-биологической инженерии государственного Университета штата Вирджиния, США

«прилипли» клетки. Но наша компания пошла по другому пути: мы печатаем не скаффолд, а сразу живую ткань.

В широком смысле принтинг органов принадлежит к группе конкурирующих технологий, которые называются «инжиниринг органов». Таким образом, сверхзадачей наших исследований является построение человеческих органов, подходящих для имплантации, и мы используем 3D-биопринтинг как путь для достижения этой амбициозной цели. Инжиниринг живых человеческих органов — это конечная цель инжиниринга тканей и регенеративной медицины.

Обычно под термином «регенеративная медицина» понимают развивающиеся биомедицинские технологии, такие как генная терапия, клеточная терапия и инжиниринг тканей и органов. Более того, он также включает

называемой неудовлетворенной и срочной медицинской потребности. Существующая паллиативная альтернатива трансплантации — диализ — очень дорог и не обеспечивает желаемое качество жизни, к тому же требует пожизненного использования иммуносупрессивных лекарств, таких как циклоспорин, для предотвращения отторжения пересаженных органов. Это лекарство, в свою очередь, подавляет иммунитет, делает людей более восприимчивыми к болезням и часто сопровождается онкозаболеваниями.

Принтинг органов — это новая парадигма в инженерии тканей и органов, основывающаяся на восходящем модульном бескаркасном подходе. Можно сказать, что у нее есть потенциал для того, чтобы превзойти классический каркасный нисходящий подход.