

A 3D nyomtatás és a bioprinting



Bari Ferenc
egyetemi tanár

Szeged, 2020, november 23.

1

Miről fogok ma beszélni

1. A fejlődés hajtóerői – igény a személyre szabott orvoslásra és a 3D nyomtatás lehetőségei
2. A 3D nyomtatás eddigi fejlődése – nyomtatási technikák
3. Megoldási lehetőségek az orvoslás-egészségügyi ellátás-területén

2

A 3D nyomtatás az orvoslásban

Alapgondolat:

3D képképzés
Tomográfia – ott is szeletek

Itt is szeletekből felépíthető
bármely struktúra

Rekonstrukció
(szegmentálás)

Új objektum formázása
rétegzés
nyomtatás

3

A tomográfia görög eredetű szó, rétegfelvételt jelent. A ma leggyakrabban használt orvosi tomográfiai vizsgálatok a CT, az MRI (mágneses rezonanciás képképzés), illetve az izotóp diagnosztika két fontos módszere a SPECT (egy-foton emissziós tomográfia) és a PET (pozitron emissziós tomográfia). A vizsgálatok célja, hogy a test keresztmetszeti rétegeit, illetve akár az azokban zajló élettani folyamatokat lehessen megjeleníteni, műtéti vagy sebészeti beavatkozás nélkül

Egy háromdimenziós tárgy belső felépítésének visszaillesztése kétdimenziós árnyékképekből általában bonyolult, ezért a gyakorlatban *tomográfias rétegfelvételeket* szokás készíteni.

4

A képkötés és a 3D nyomtatás kapcsolata

Ha a rétegfelvételekből rekonstruálható a struktúra- a folyamat meg is fordítható
Rétegekből felépíthető a csont, a szövet

Egy speciális szoftver a szeletek összefűzésével, majd megfelelő távolságban a Z tengely mentén egymásra helyezve őket, a kontúrokra összefüggő felületet feszít, amely felülethálót 3D modellező szoftverek segítségével javítva és bezárva 3D nyomtatásra alkalmas, digitális 3D modell készíthető. Ez utána a 3D nyomtatóval kinyomtatható



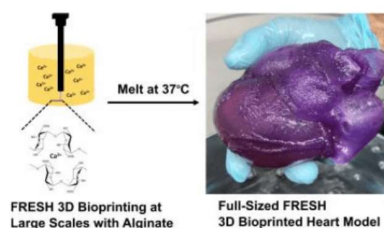
5

Néhány napos hír!

Heart bioprinted for preoperative rehearsal and preparation

19 NOV 2020 | WRITTEN BY GEORGI MAKIN

BIOPRINTING | NEWS | SURGICAL APPLICATIONS



FRESH 3D Bioprinting at Large Scales with Alginate

Full-Sized FRESH 3D Bioprinted Heart Model

CREDIT: Carnegie Mellon University College of Engineering

A team of researchers from Carnegie Mellon University (PA, USA) has bioprinted a human heart model, designed to help surgeons prepare for and rehearse surgical procedures.

TOP CONTENT

Heart bioprinted for preoperative rehearsal and preparation

3D bioprinted algae provides oxygen to bioengineered tissues

[LIVE UPDATES] 3D printing in a time of coronavirus: the additive response to COVID-19

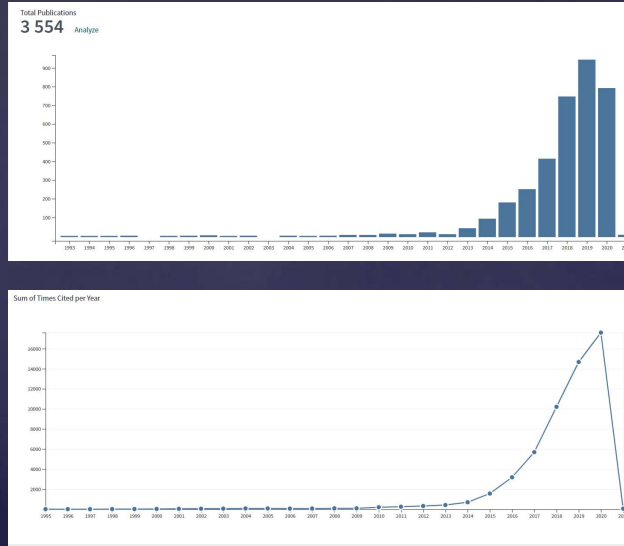
RELATED TAGS

BIOPRINTING | CARDIOLOGY | SURGERY

Algin savból készült, gyakorlás céljára !!

6

A tudományos világ érdeklődése (3D printig AND Medicine)

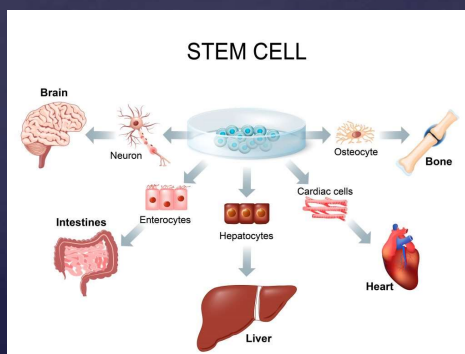


A robbanásszerű fejlődés mozgatói : a biotechnológia, a regeneratív medicina, az anyagtudományok, az informatika és a képalkotó eljárások, a személyre szabott orvoslás igénye együttesen jelentek meg
Egészségipar: befektetési lehetőség
Tőke sokszorosodás- egy része megy a kutatásba és fejlesztésbe

7

A regenerációs orvoslás

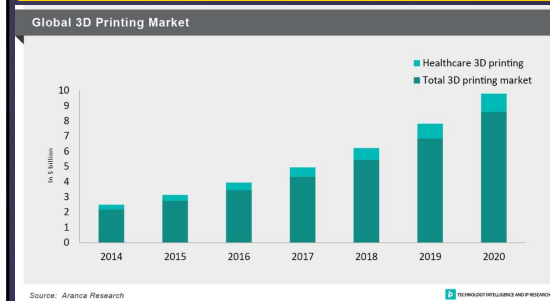
célja a károsodott funkciók helyreállítása az egyes sejtek, szövetek újraképzése vagy helyettesítése révén, kismolekulájú gyógyszerek, biológiai terápia, őssejt- és génterápia segítségével. A terület az orvostudomány és a molekuláris biológia, valamint az anyagtudomány és a műszaki tudományok különböző megközelítéseit egyesíti, és jelenleg gyógyíthatatlannak számító betegségek, tünetcsoportok gyógyítását ígéri. A regeneratív orvoslás nagy lehetőségeket kínál, és nagy is iránta a lelkesedés, azonban a várakozások távol esnek ezen új terület realitásaitól, pontosabban attól, ahogyan és amennyire a regeneratív orvoslás módszereit jelenleg a klinikai gyakorlatban alkalmazni lehet



A regenerációs orvoslás alapja az emberi szervezet természetes regenerációs képességének felerősítése, új technológiákkal való jobb kihasználása. A regenerációs képesség a számos szervben megtalálható őssejteknek köszönhető.

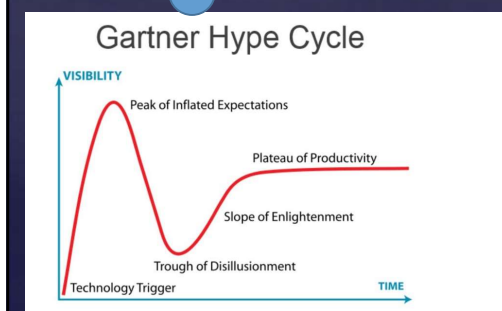
8

Hol tarthatunk most ?



Gartner piackutató vállalat évről évre előáll egy, a feltörekvő technológiákat besoroló elemzéssel. Az egyes technológiát a közönség számára könnyebben emészthető, ún. **feltörekvő technológiák hype-ciklusa** grafikonon helyezik el. A Gartner szerint a megjelenő technológiák a következő életpályát járják be:

1. Innovációs robbanás időszaka
2. A felfokozott elvárások időszaka
3. A kiábrándulás időszaka
4. A megvilágosodás időszaka
5. A produktivitás időszaka



9

A 3D nyomtatás Gartner diagramja – mi jelenti az innovációs triggert

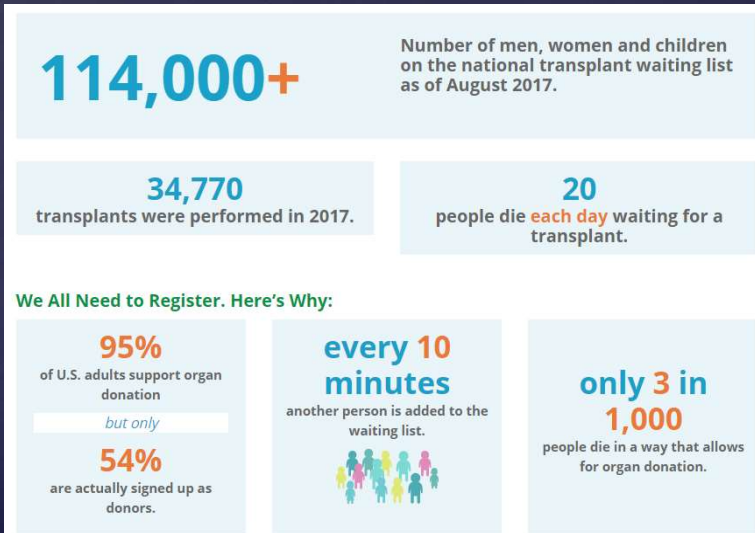


A bionymtatás jelenleg a csalódás fázisában van (rendkívül sok nem várt nehézség)
 Ugyanakkor nyomtatott anatómiai-patológiai modellek egyre inkább új helyzetet teremtenek

10

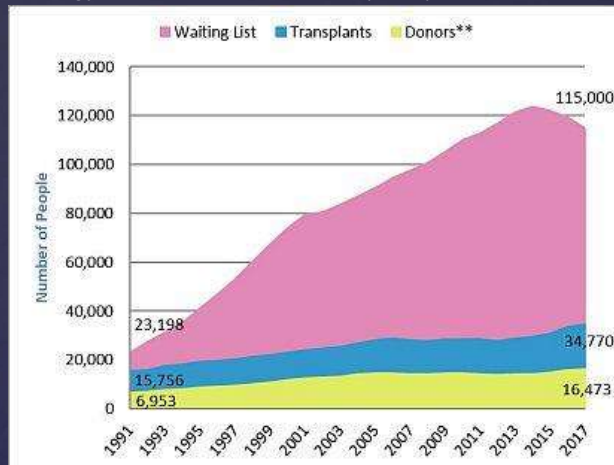
Miért szükséges a szervek nyomtatása

Néhány elgondolkodtató adat



11

Egyesült Államokbeli adatok (2017)



30 év alatt kiderült, hogy humán donorokkal nem fedezhető a traszplantációs igény

12

Intelligens, egyedi támasztó rendszerek

Miért 3D?

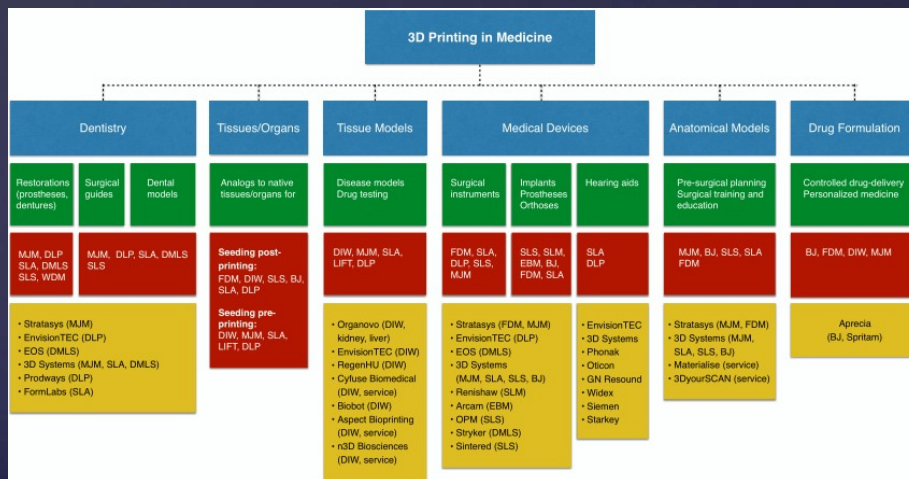
- Modellezhetőek a természetes állapotok
- Megbízható
- Személyre szabható



Könnyű, stabil, személyre formázott és elektronikával is egybeépíthető rögzítés és végtagok

13

A 3D nyomtatás legfontosabb felhasználási területei az orvostudományban



Fogászat- szájbébszet, szövetek nyomtatása, anatómiai és pathológiai modellezés, személyre szabott orvosi eszközök, személyre szabott gyógyszerelés

14

A 3 D technika fő alkalmazási területei

Az orvosi alkalmazások és a felhasználási területek/lehetőségek száma ugrásszerűen emelkedik;

Számos felosztási lehetőség létezik:

1. Szövetek és szervek növesztése (gyártása)
2. Személyre szabott protézisek, végtagok stb. gyártása
3. Anatómiai (sebészeti) modellek (szervek, szövetek, komplex struktúrák) előállítás
4. Gyógyszergyártás- fejlesztés, személyre szabott adagolás stb.

15

Mi is az a 3 dimenziós bionyomtatás?

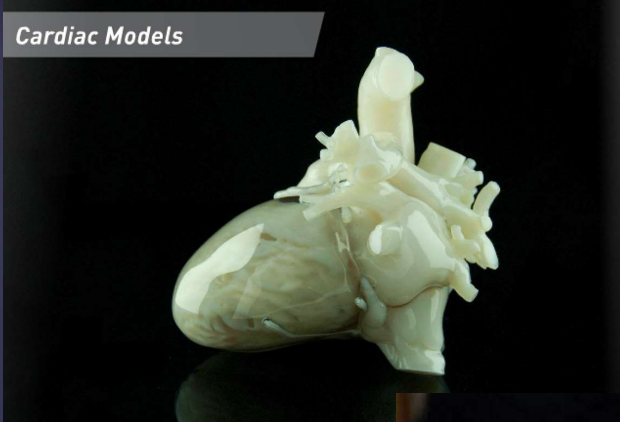
- A biológia és a 3D technika kombinációja- közös fejlődése
- Az a folyamat, a mikor „mesterséges” szervet/szövetet készítünk bioprinter segítségével
- Jelenleg még nincs olyan szerv(!) amelyet sikeresen előállítottak volna, de dolgoznak rajta (bízhatóak a kísérletek)



- Az első (legjelentősebb) cég a területen az Organovo
- Tíz évvel ezelőtt már csikeresen nyomtattak szív izomszövetet és ereket (csirke)


16

Cardiac Models

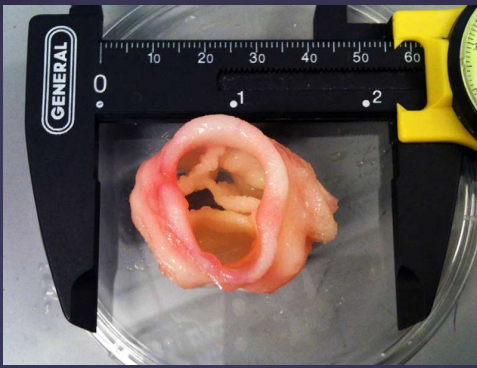


Modellek
A sebészi beavatkozás
előtti gyakorlás, tervezés
céljára

Beépíthető protézisek (ez az első
teljes
Alsó álkapocs rekonstrukcióhoz
használt komplex implantátum

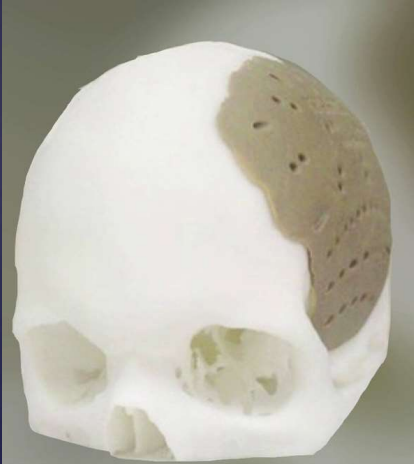


17



Bio-hasonló billentyű

Koponyacsont pótlás
műtéti tervezés
Itt nem a lézióba illeszkedik,
hanem egy másik rétegre



18

A 3D nyomtatás új perspektívába helyezheti az orvoscépzést

Mindenki ugyanazt a szövetet/szervet kapja akár 20 identikus példány egy gyakorlaton

Pathológia- sokszorozható szervek a szervdemonstrációra

Gyakorlás (pl. intubálás, bronchoszkópia)

Műtéti tervezés



19

A szerv-szövet (protézis) nyomtatás alapjai

1. Megbízható képalkotó eljárásokkal (CT, MR) elkészített rétegfelvételek; ill. számítógépes tervezés (pl. „intelligens” művégtag)
2. Adott csont, szerv, szövet „kiemelése a környezetéből”
3. CAD kompatibilis képátvitel
4. Megfelelő pontosság (rétegvastagság) beállítása
5. (A hordozó anyag (extracelluláris mátrix) megválasztása)
6. Rétegenkénti nyomtatás
7. (Biológiai építés)
8. Utómunkálatok

Modellezés (tervezés)–nyomtatás–utómunkálatok (hő/és felület kezelés, stb.)

20

Scaffold – mesterséges támaszték kell a bioprinting sikeréhez – kb. extracelluláris mátrix

- Sejtek növesztése
- Előre megalkotott forma bevonása

Emlős sejtenyészetek
CO₂ inkubátorban

Párhuzamos folyamatok
Találkoznak a végső nyomtatás során

21

Bionyomatás =

biotinta + bionyomató

- Sejtek növesztése
- Előre megalkotott forma bevonása
- Utókezelés

22

A biológiai nyomtatáshoz („bioprinting”) használt anyagok

Biokerámia

1. Kalcium-foszfát: A kalcium-foszfát vegyületeket azért használják, mert képesek kémiaiilag kötődni a kemény szövetekhez.

2. Hidroxí-apatit (HA): A természetes csont ásványi fázisához való sztöchiometrikus hasonlóság miatt a HA-t csontpótlónak tekintik, jó biokompatibilitási potenciállal.

3. Bioüvegek: A bioaktív üvegek (BG) nagy potenciált mutattak a csontdefektusok gyógyításában és regenerálásában, mivel képesek támogatni az osteoblast sejteket, és mind a lágyszövetek, mind a kemény szövetekhez kötődni.

Az olyan kerámiák, mint a HA, a bioüveg és a kalcium-foszfát alkalmazásának előnye, hogy képesek segíteni az osteogenezist.

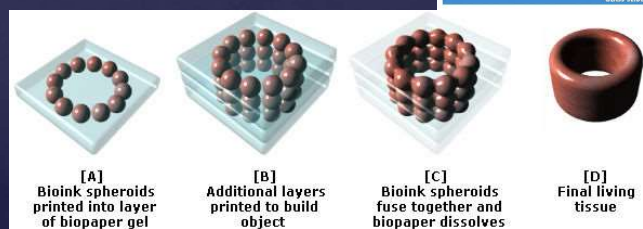
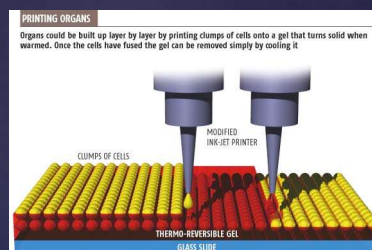
23

Hogyan működik a bionyomtatás ?

-“biotintát” (bioink) alkalmaznak, amely sejtekből differenciált sejtek szuszpenziója

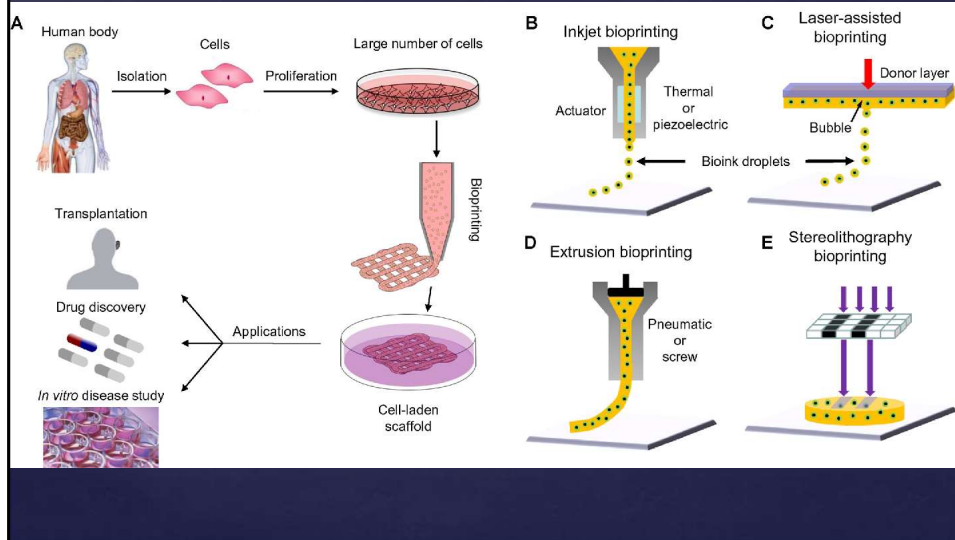
-a printer feje mozog és cseppenként kerülnek az egyes rétegek lerakására

- A printer egy réteget elhelyez egy ún. bio papírra (amely kollagén víz és hidrogél keveréke) --Amikor a sejtek összeérnek (kapcsolatokat hoznak létre) a biopapírt eltávolítják



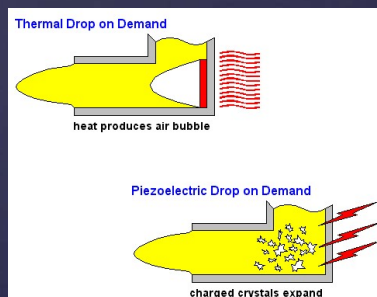
24

A 3D bioprinting nyomtatás menete – sok módon lehet a biotintát adagolni- lényeg, hogy kicsi cseppek képződjenek és a sejtek ne károsodjanak



25

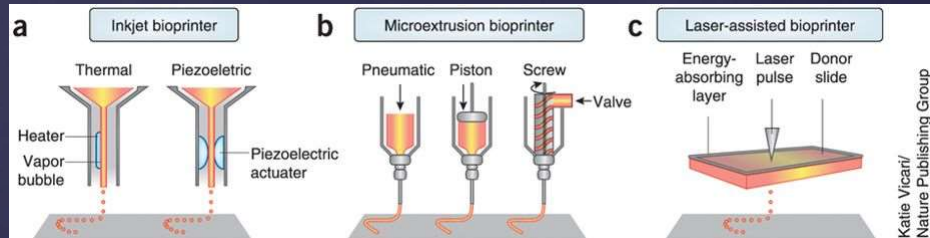
„Inkjet” bionyomtatás



- ↳ Cseréljük fel a tintát –bio oldatra (Bioink) (sejtek és tápoldat)
- ↳ Lehet akár hő impulzusra vagy piezoelektromos impulzusra történő adagolás
- ↳ Kis kamra, hőre táguló cellával és rövid – áram hatására- történő - hő -löketre termális expanzió következik be- és ez cseppet generál- a hőközlés felmelegítheti a sejt szuszpenziót- károsodik a kultúra
- ↳ A piezoelektromos cseppentő- a piezoelektromos jelenség hatására a kristály térfogatváltozása tol egyet az anyagon és csepp keletkezi. Itt a mechanikai sérülés veszélye jelentős.

26

A bio-nyomtatás egyes megoldási lehetőségei



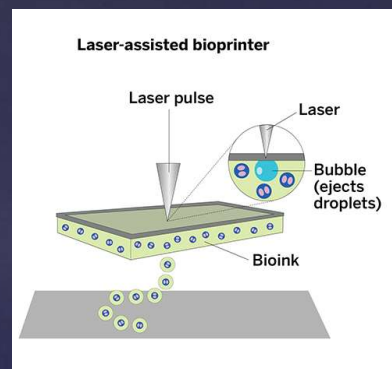
Megoldandó feladatok- problémák

1. sejtsűrűség- nyomtatási sebesség
2. Vívő anyagok, ill. bio hálók (extracelluláris mátrix)
3. Életképesség (a nyomtatás káros hatásainak kiküszöbölése) megtartása

27

Lézer sugárral segített bio-nyomtatás

Az elnyelő réteg segíti, hogy ne károsodjanak a sejtek

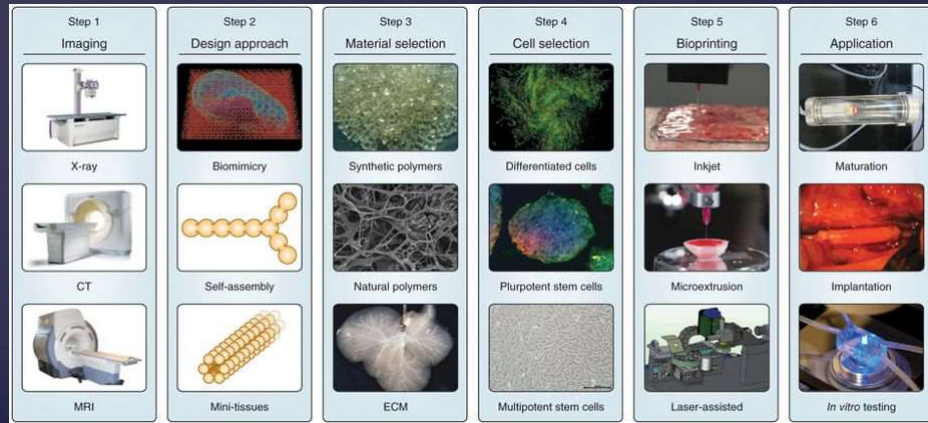


A bionyomtatás kritikus lépései:
 Megfelelő sejtsűrűség
 A nyomtatás során ne károsodjanak az élő sejtek
 Az egyes sejtrétegek között legyen tapadás

Ha jól fókuszált lézerténynt használunk, akkor akár egye sejtenkéntis transzferálhatók az élő sejtek

28

Az élő szövet nyomtatásának lépései



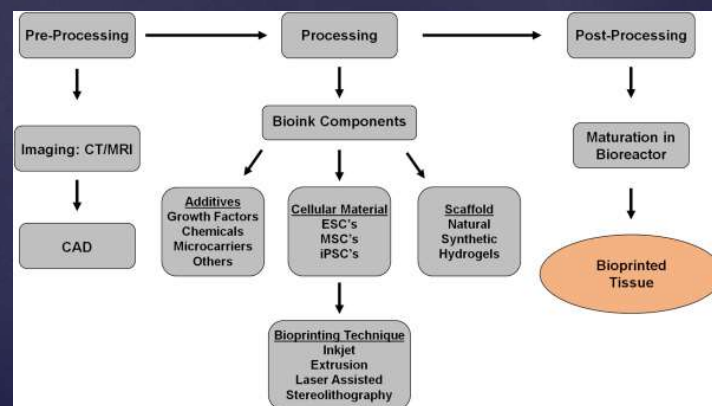
29

Összefoglalás

Tervezési fázis
Képkalkotás
Nyomtatható formátum

Nyomtatás
Tartószerkezet
Extracelluláris mátrix
Növekedési faktorok
Több lépéses nyomtatás

Utómunkálatok
Bioreaktor-öregítés
Edzés
szoktatás



30

Előnyök és hátrányok

- A mesterséges szervek saját sejtekből épülnek fel
- Nincs kilökődési reakció
- Nem kell immunszuppresszív terápia a szervátültetést követően. –Nem kellene donorok –kisebb a pszichés nyomás
- Nincs várólista (ideális esetben)

- A nyomtatók dollár 10-100 000-be kerülnek
- véltetően ma még drágább mint a transzplantáció
- Az őssejtek alkalmazása még ma is kérdéses
- Az őssejtek növesztése, tenyésztése drága
- Ma még nincsenek átütő sikerek

31

3D nyomtatás- személyre szabott gyógyszerelés

Need for personalized dosing

Personalised medicine

3D printing may also allow pills to be printed in a complex construct of layers, using a combination of drugs to treat multiple ailments at once. The idea is to give patients one single pill that offers treatment for everything they need.

A jelenlegi gyógyszer adagolás nem veszi figyelembe a felszívódási, a metabolikus különbségeket, az eltérő anatómiai viszonyokat, ezért nem lehet pontosan adagolni. Az alak, a méret, a felszívódás dinamikája, gyógyszerek kombinációja stb lehetséges 3D nyomtatással.

32

Novel designs made possible

Lehetséges belső gyógyszer struktúrák, amelyek igények szerint változtathatók

33

Miért jó ez a technológia?

1. Egy különleges tudású eszközrendszer! (De csak egy eszköz.)
2. Személyre szabható Irvoslás
3. Gyorsan módosítható formák, alakzatok;
4. Bonyolult térformák is könnyen létrehozhatók;
5. Esetenként nagyon gyors;
6. Költséghatékony (lehet)

34

Összegzés

1. Minden területen a high-tech alkalmazása (szerves fejlődés) eredménye a 3D
2. Partneri viszonyok újra fogalmazása (egyedi megoldások széleskörű lehetősége).
3. Önálló megoldások keresése (aktív újító, résztvevő, innovátor
4. Nehezen jósolható meg a kimenet!!