

Bioprintelés 3D-ben: valóban lehet szerveket nyomtatni?

DR. SPEER GÁBOR

Amiről most írok, az nem a mobile health (m-health) vagy e-health része. Ami összeköti ezekkel, az a szinte elképzelhetetlen, informatikai tudáson is alapuló jövő. A 3D nyomtatás ma már túlmutat a csokifigurák printelésén; gyógyszert is előállítanak a technikával – erről sorozatunkban esett már szó. De vajon igaz-e, vagy csak bulvárhír, hogy élő és működő szerveket is lehet 3D nyomtatással előállítani?

A 3D-s emberi szervnyomtatás hírére talán az teszi elképzelhetelenné (vagy másoknak épp hihetővé), hogy sokaknak már akár otthon is van 3D nyomtatójuk, aminek egy magyar gyártótól való típusát pár százezer forintért is meg lehet vásárolni hazai elektronikai áruházakban. Aki szeretne élőben, működés közben is látni, sőt kipróbálni egy ilyen nyomtatót, meglehetősen ezt a Makerspace nevű rendkívüli közösségi térben (www.makerspace.hu), ahol ezen felül akár családi, apa-fia vagy baráti kapcsolatokat erősítő, formáló, informatikai képzettséget növelő közös munka is várja a látogatókat.

A hír csak részben igaz: nem lehet jelenleg az élővel egyenértékű, beültetésre alkalmas, működő emberi szerveket 3D-ben kinyomtatni. Vagyis, nincsenek még ezzel a megoldással megmentve például a szervátültetésre várók. Az elnevezés sem teljesen helyes, 3D-s bioprintelés

a korrekt elnevezés, ami megkülönbözteti a műveletet a szervetlen tárgyak – jóval egyszerűbb – 3D-ben való kinyomtatásától. Az is eltérő, hogy az élő, sejtekből álló szervek nyomtatásakor van egy ún. poszt-print stádium is. Azaz a nyomtatással nem fejeződik be a folyamat.

Mi lehetséges jelenleg? Esméletlen, ami megoldható: tudnak pár centiméteres, működő szervdarabokat (leginkább májat, vesét, bőrt) nyomtatni. A bioprintelés lényege, hogy például humán májsejtekből (akár bioptátumból) kiindulva ún. biotintát állítanak elő. Ezek cseppecskék – maradva a májnál, tele májsejtekkel –, és technikától függően különböző extracelluláris mátrixnak megfelelő molekulákkal (pl. zselatin-fibrinogén hálózat). A printelés során a máj-cseppecskéket egy rétegben lerakják, majd erre a rétegre egy újabb sor jön, és több sor kerül végül egymásra.¹ Mind ez idáig a printelt szervnagyságot limitáló tényező



DR. SPEER GÁBOR

PhD. Társalapító, Artmedus.
<http://artmedus.com>

az, hogy erek nincsenek a szervben, csak májszövet, így a tápanyag diffúzióval tud átjutni sejtről sejtre. Technikai megoldásokkal azt már el tudják érni, hogy az emberi szervezetben a sejtek között lévő diffúziós távolság nagyobb legyen, így 1 mm-es máj már rutinszerűen előállítható.

Ebben egy amerikai – kisért magyar kötődésű – startup jár elől, az Organovo, mely szervek előállításával foglalkozik (<http://organovo.com/>). A magyar kötődés azt jelenti, hogy a jelenlegi szervprintelésük Forgács Gábor (Missouri Egyetem, Columbia) kutatásain alapul. Ez a cég képes 1 mm-es működő emberi májat nyomtatni, és idén vesét is printelnek már. Ez a youtube-on elérhető videó az Organovo 3D-bioprint elvét mutatja be: <https://www.youtube.com/watch?v=mE-ZcT6Opzw>.

A legnagyobb kihívás eddig az volt, hogy nem tudtak keringést biztosítani a szervnek. A valóságban a kapillárisok behálózzák a szerveket, csak pár száz mikronnyi távolságban vannak egymástól. Ez az ún. diffúziós távolság, amelyen belül a keringéssel oda- vagy elszállított anyag sejtről sejtre jut (diffundál) az érből, illetve az érbe. A 3D technikák ezt a diffúziós távolságot meg tudták növelni, de ez csak apró (1 mm-es) működő szervek printelését teszi/tette lehetővé. A diffúziós távolság növelhetőségének ténye azonban óriási jelentőséggel bír.

Nagy előrelépés lenne bonyolultabb szervek nyomtatása. Ilyen lehetne például maga az ér. Ennek első lépését oldotta meg a Cytograft Tissue Engineering cég. A Cytograft 7 cm hosszú érdarabot is képes volt előállítani, és ilyet már több beteg emberbe sikeresen be is ültettek, megelőzve az alsó végtagi amputációt (a betegeknek nem volt más érpótlási lehetőség a végtag megmentésére). Tudomásom szerint a cég anyagi okok miatt meg fog szünni (jelenleg a honlap nem elérhető). Már 2011-ben három dializált cukorbeteg kapott tőlük „ready-to-use”

eret, melyet akkor még donor bőrsejtekből állítottak elő úgy, hogy a sejtekkel egy hálós szerkezetet vontak be, amit azután mintegy összegöngyöltek, kialakítva így az eret a lumennel – de ez még nem volt printelés, hanem a sejtek a hálóba nőttek bele (lásd a videót: https://www.youtube.com/watch?v=LKse75k_new). Ez azonban nagyon drága módszer, amit talán helyettesít majd az olcsóbb érbioprintelés.

Az ér nyomtatása a lumen kialakításának nehézségén túl azért is bonyolult, mert az érfal háromféle sejtből áll: a lumen belülről endotélsejtek bélelik, majd a simaizomsejtek, és végül a fibroblasztok következnek. Ha ezeket mintegy ömlesztve kinyomtatjuk, és folyamatos folyadékáramlást is indukálunk közöttük (a véráramlást imitálva), akkor a három sejtféleség elfoglalja a megfelelő helyét az érben, és valódi eret alakít ki. Ez még nagyban, önmagában az eret printelve – tudomásom szerint – nem sikerült, de kicsiben, mintegy kapillárisokat kialakítva már igen. A 7 cm-es nagyság pedig egyelőre álom.

Ez lényegi kérdés, mert a kinyomtatott szerv nagyságát csak az erezettség kialakításával lehet növelni. Korábban két eltérő, de sikeres megoldás született, mely ezt megoldotta, de mindkét munkacsoport csak 1-2 mm-es vaszkularizált szervet tudott nyomtatni; 2016 márciusában egy újabb megoldással azonban már 1 cm-es élő és jól vaszkularizált szervet printeltek. Nagyon leegyszerűsítve, a biotintában az adott printelni kívánt szerv sejtjei mellett humán mezenchimális őssejtek, humán neonatális dermális fibroblasztok és humán köldökvéna endoteliális sejtek voltak együtt nyomtatva. Egyebek mellett különböző növekedési faktorokkal perfundálták a printelt szervet, melyek hatására megtörtént annak vaszkularizációja.² Ezzel immár 1 cm-es vagy kissé nagyobb szerveket lehet nyomtatni.

A sejt kultúra csak egy sejt sort tartalmaz, míg a 3D nyomtatással előállított

szövetdarab már látható térfogattal és az eredetivel egyező működéssel bír, és jóval hosszabb életű. Mire jó ez jelenleg? Gyógyszervizsgálatokban az idő és a gyógyszerfejlesztési pénz megspórolása mellett jelentős szakmai előrelépést jelent a bioprintelt élő és működő emberi máj használata. Az ígéretes gyógyszert az állatkísérletekben való sikeres alkalmazást követően, még az I. klinikai fázis előtt, humán sejt kultúrákon tesztelik. Ehelyett, a nyomtatott májat olyan folyadékba helyezve, amely tartalmazza a gyógyszert, a valóságos körülményekhez nagyon hasonló környezetben lehet tesztelni azt, hogy károsítja-e az anyag a májat. Ez sejt kultúrában, annak rövid élete miatt csak akut mellékhatást (toxicitást) tud igazolni. A máj épségét a működésén keresztül lehet vizsgálni, pl. az albumin szintetizáló képességét lehet mérni: a folyadékban megméri az albuminkoncentráció változását, s ha az csökken, akkor a vizsgálati gyógyszer adott koncentrációban májkárosító. De betegségek modellezésére, a szöveti gyógyulás vizsgálatára is alkalmas egy kinyomtatott szerv. És talán nincs messze az sem, amikor szervpótlás történhet a beteg még ép májszövetéből kinyert sejtek felhasználásával. Ez a végső cél. Lehet, hogy a printelt máj nem lesz ugyanolyan alakú és nagyságú, de ha a működést át tudja venni, akkor megoldást jelent.



Levelezési cím:
gabor.speer@artmedus.com



Irodalom:

1. Gu BK, Choi DJ, Park SJ, Kim MS, Kang CM, Kim CH. 3-dimensional bioprinting for tissue engineering applications. *Biomater Res* 2016;20:12
2. Kolesky DB, Homan KA, Skylar-Scott MA, Lewis JA. Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:3179–3184