

# Drukowanie 3D narządów – fikcja czy rzeczywistość?

---



## Dr hab.med. Michał Wszola

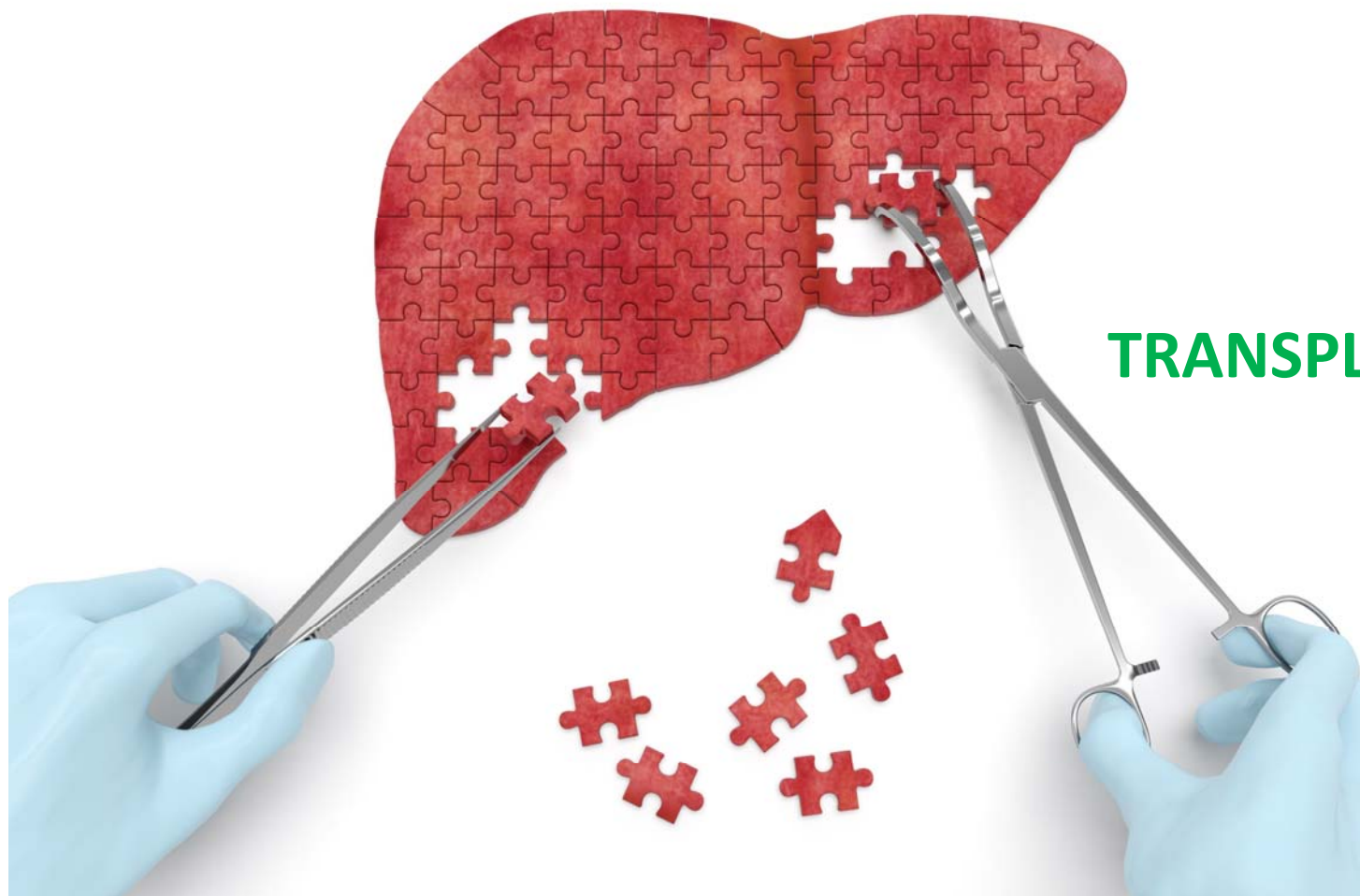
*specjalista chirurgii ogólnej i medycyny transplantacyjnej*

*Przewodniczący Rady Konsorcjum BIONIC*

*Fundacja Badań i Rozwoju Nauki*

*Dyrektor Medyczny MediSpace Sp. z o.o.*

# Dlaczego poszukujemy możliwości produkcji narządów??



**TRANSPLANTOLOGIA**

# Transplantologia - historia



Pierwsze udane przeszczepienie  
nerki u monozygotycznych  
bliźniąt

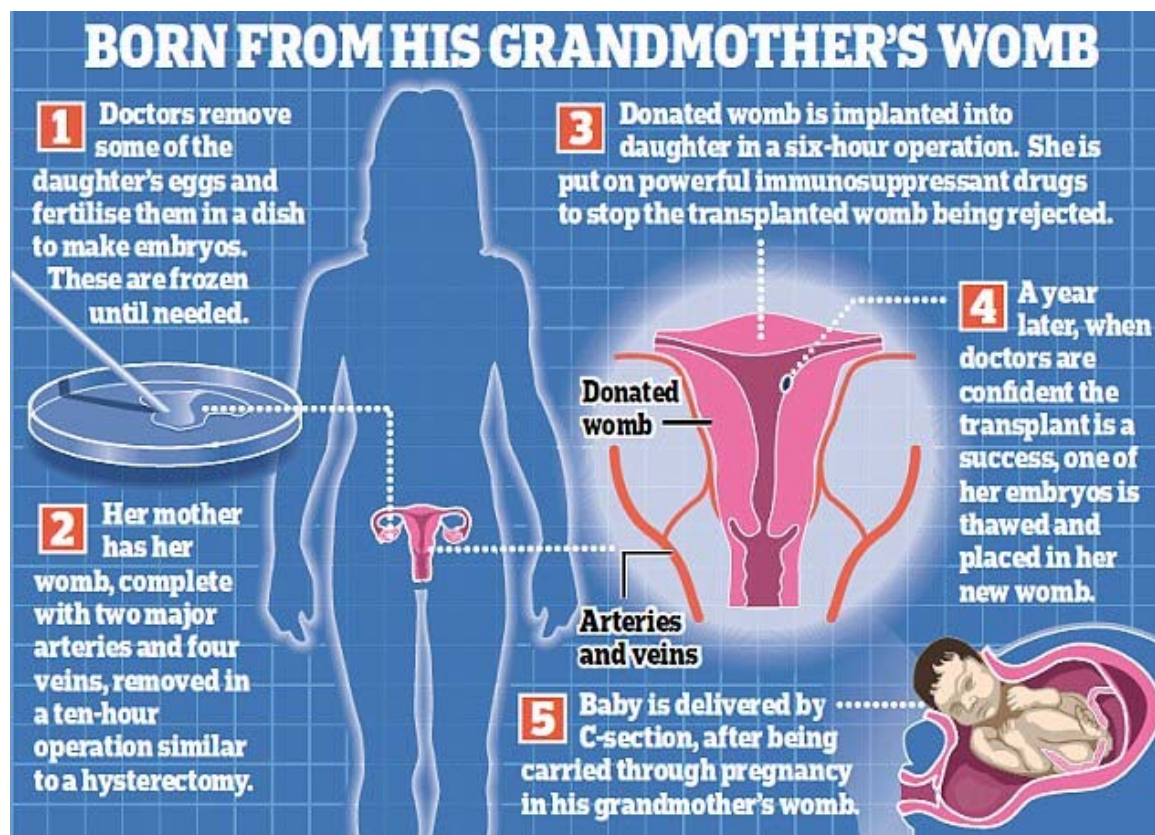
Boston, 1954



# Transplantologia – ciągły rozwój



Vincent – pierwsze dziecko urodzone z przeszczepionej macicy -2014



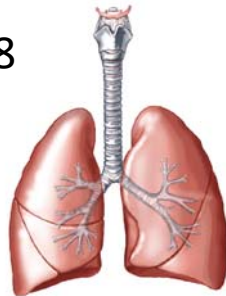
<http://www.dailymail.co.uk/health/article-2858306/Greatest-gift-mum-daughter-UK-doctor-hails-world-mother-s-womb-transplanted-daughter-birth.html>

# Transplantologia - dziś

Dane: [www.poltransplant.org.pl](http://www.poltransplant.org.pl)

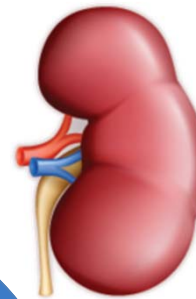
Płuco - 18

Zaawansowana  
POCHP – 400 000

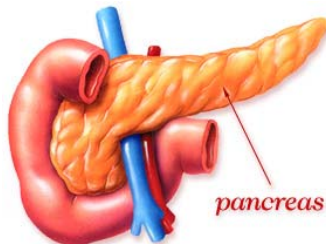


Nerki – 1064

Liczba chorych  
dializowanych – 20 000

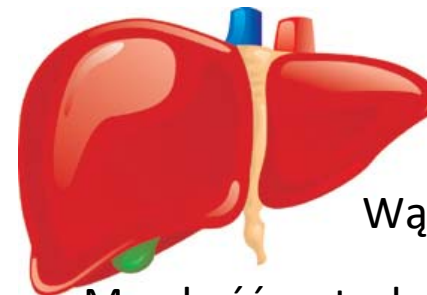


**Polska**  
**1531**  
**narządów**  
**2014 rok**



Wątroba – 336

Marskość wątroby – 1 000 000



Trzustki/wyspy trzustkowe – 37

Cukrzyca typu I – 200 000

Serce – 76

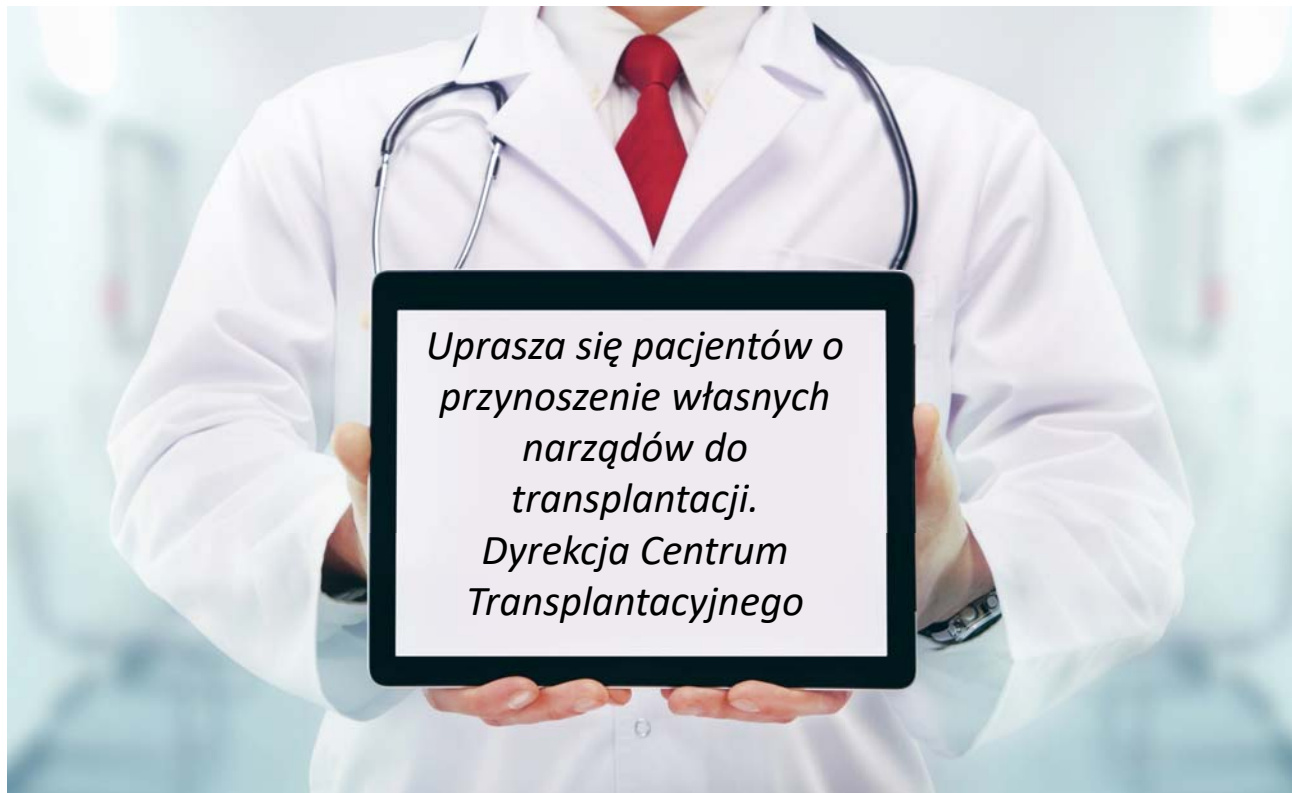
Niewydolność serca – 1 000 000



Dane o Tx- Biuletyn Poltransplant

# Transplantologia - przyczyny

## DLACZEGO TAK MAŁO ???





# Poszukiwanie rozwiązania

## ŚWIĘTY GRAAL TRANSPLANTOLOGII...



<http://www.polon360.com/swiety-graal-kielich-jezusa-chrystusa.aspx>

- ✧ Dostępne “od ręki”
- ✧ Dobrane dla pacjenta (*medycyna spersonalizowana*)
- ✧ Bez immunosupresji
- ✧ Bez odrzucania

**...DLA KAŻDEGO ORGANU INNY**

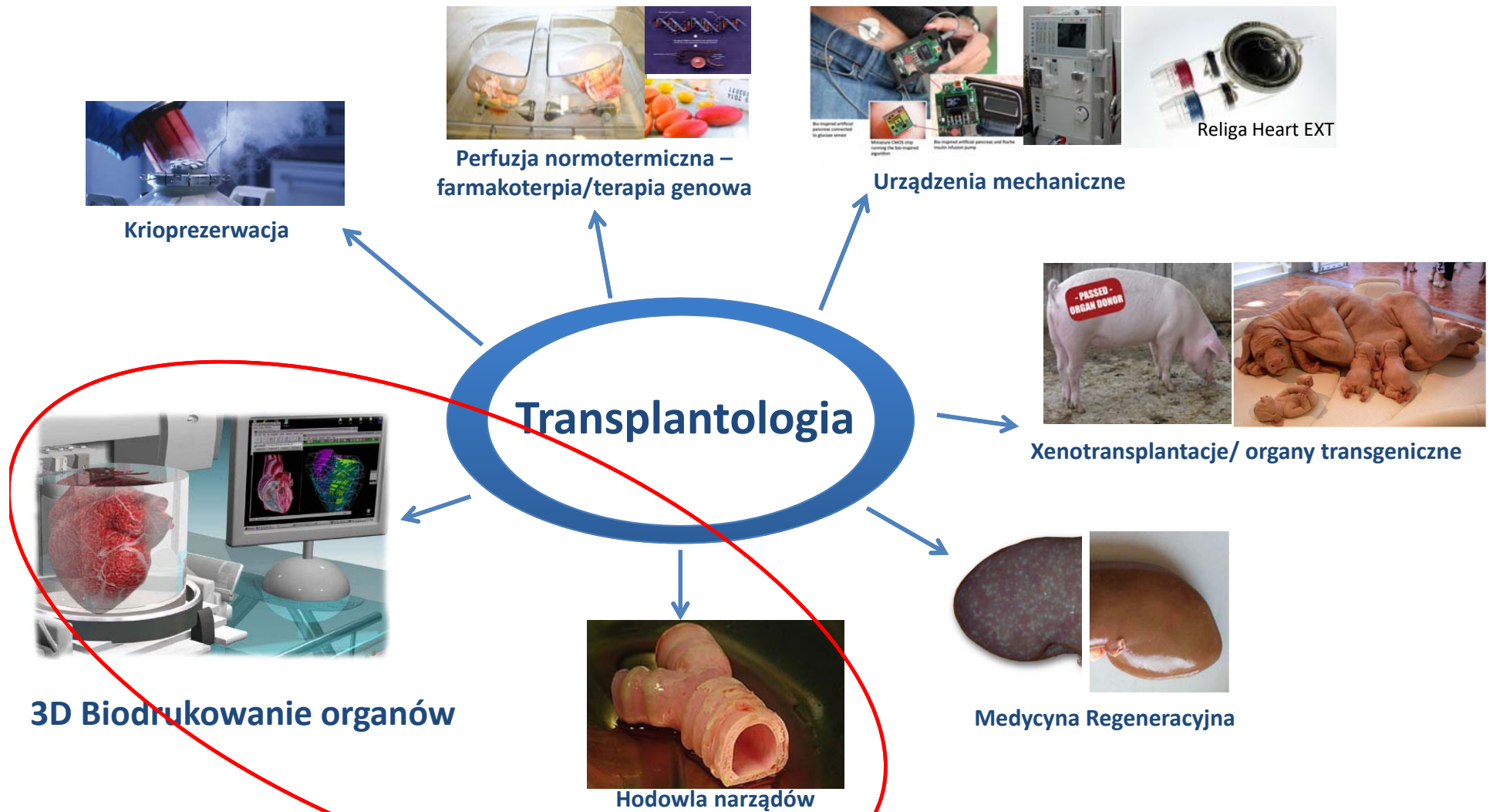
# Przyszłość Transplantologii



**Transplantologia w obecnej  
formie nie rozwiąże  
problemów niedoboru  
narządów**



# Możliwe kierunki rozwoju



# BIOdrukowanie narządów

## Cell and Organ Printing 1: Protein and Cell Printers

W. CRIS WILSON, JR. AND THOMAS BOLAND\*

Department of Bioengineering, Clemson University, Clemson, South Carolina

THE ANATOMICAL RECORD PART A 272A:491–496 (2003)

WILSON AND BOLAND

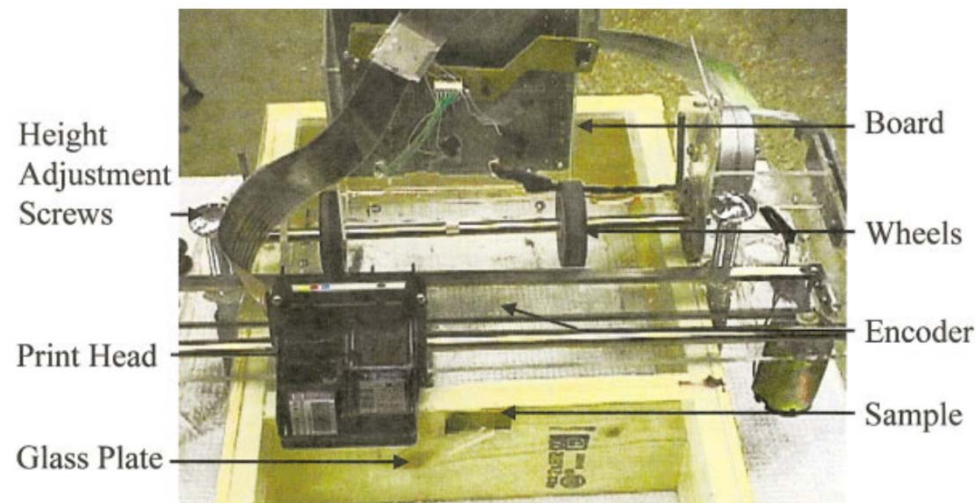
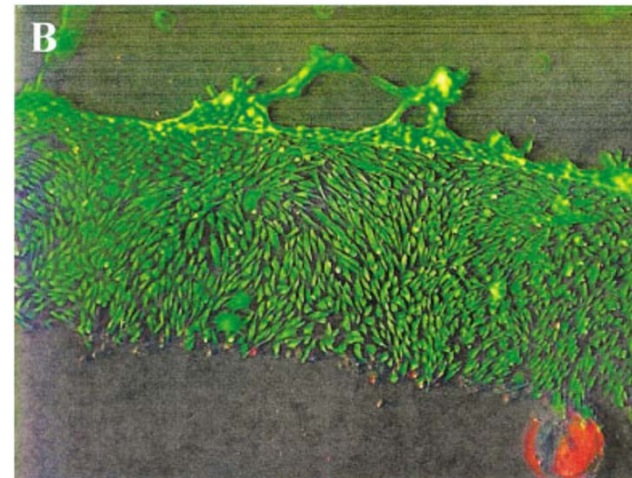


Fig. 1. Photograph of the inside of the protein printer, showing the print board, wheels, encoder, print head, and adjustable base. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).]



# BIOdrukowanie narządów

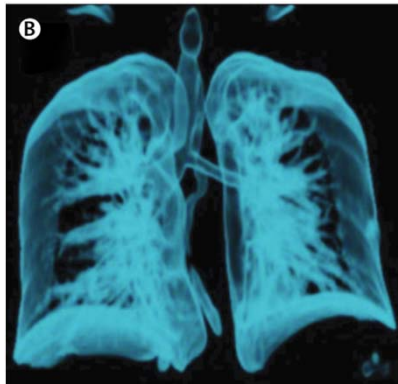


Pęcherz moczowy 2006

Atala et al. Wake Forest University



Tchawica 2009



**The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results**

*Lancet 2014; 383: 238-44*

*Alessandro Gonfotti, Massimo O Jaus, Daniel Barale, Silvia Baiguera, Camilla Comin, Federico Lavorini, Giovanni Fontana, Oriol Sibila, Giovanni Rombolà, Philipp Jungebluth, Paolo Macchiarini*



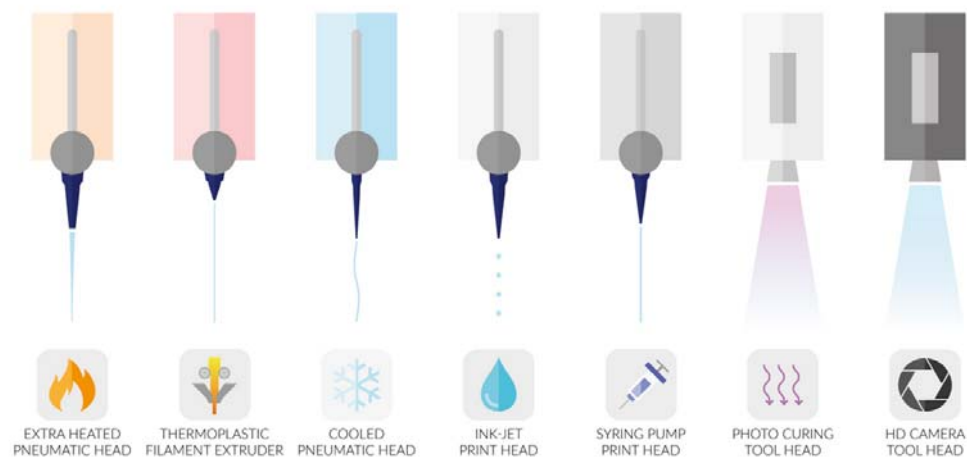
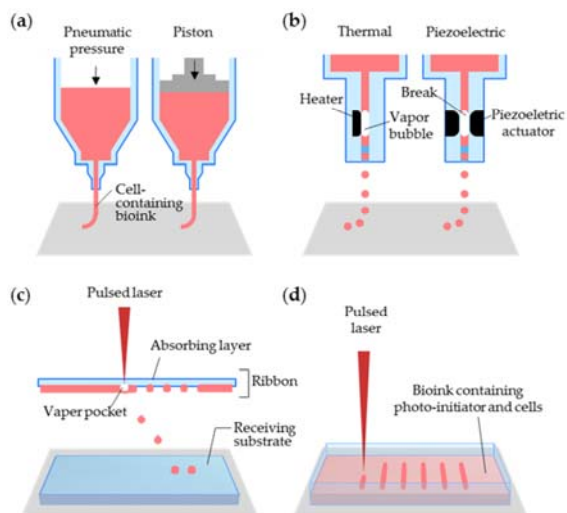
# BIOdrukowanie narządów

**Dlaczego nie poszliśmy dalej???**





# BIOdrukarki 3D –cechy istniejących urządzeń

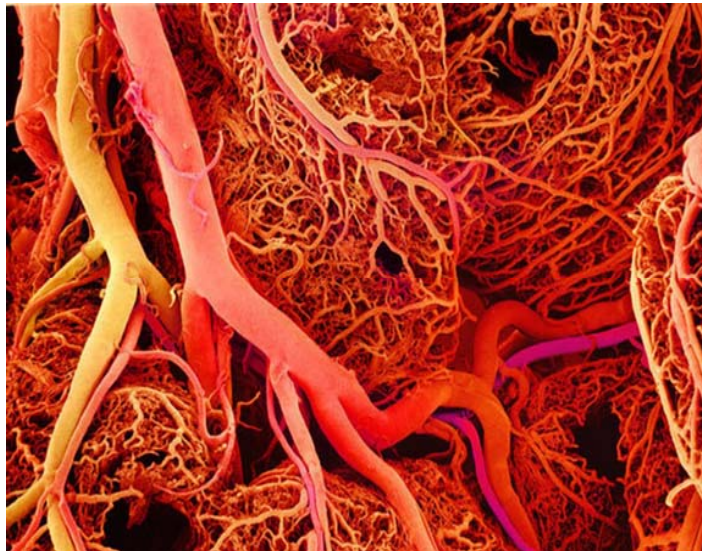


- (a) micro-extrusion
- (b) inkjet
- (c) laser-assisted printing
- (d) stereolithographic printing

Jang, J.; Yi, H.-G.; Cho, D.-W. 3D printed tissue models: Present and future. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2016**, 2, 1722–1731. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

# Vascularization.

## Major challenge in tissue engineering



Do it is possible to create a vascular network that allows the **entire organ to function** ?

There is no confirmed information that someone did it.

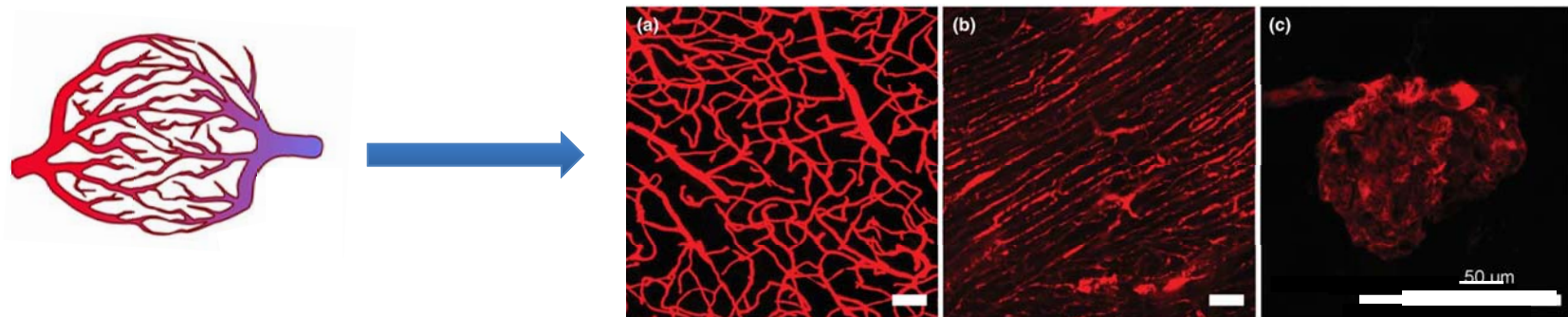
We receive information about positive attempts to produce a **small section of a vessel** using 3D printing technology

# BIOdrukowanie narządów - problemy

- ✧ Trudności w biodrukowaniu z odpowiednią rozdzielczością (50 – 100  $\mu\text{m}$ )
- ✧ Trudności w drukowaniu wielopłaszczyznowym (*przeważnie około 15-20 warstw*)



## Trudności z wydrukowaniem naczyń włosowatych

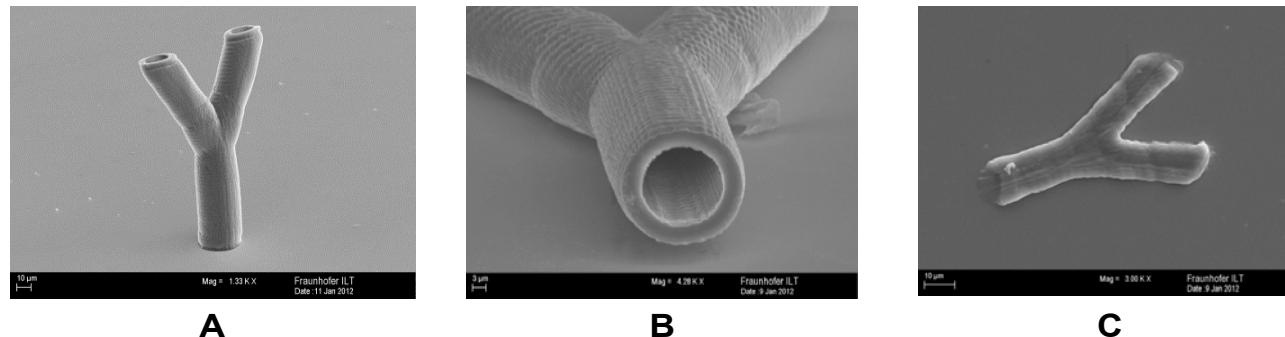


# BIOdrukowanie narządów

## Soft Polymers for Building up Small and Smallest Blood Supplying Systems by Stereolithography

Wolfdietrich Meyer <sup>1,\*</sup>, Sascha Engelhardt <sup>2</sup>, Esther Novosel <sup>3</sup>, Burkhard Elling <sup>1</sup>,  
Michael Wegener <sup>1</sup> and Hartmut Krüger <sup>1</sup> *J. Funct. Biomater.* 2012, 3, 257-268

**Figure 8.** Scanning electron micrographs of branched tubular structure, generated by two-photon polymerization of PTHF-PA 1. The height of the tubular structures is approximately 160  $\mu\text{m}$  (**A**); where the inner diameter and wall thickness is approximately 18  $\mu\text{m}$  and 3  $\mu\text{m}$  (**B**); for smaller wall thicknesses of about 1  $\mu\text{m}$  the tubular structure collapses, due to the elasticity of the material (**C**).



Multifotonowa polimeryzacja.....bez komórek..



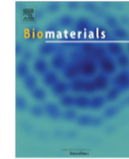
# BIOdrukowanie narządów - naczynia



Contents lists available at ScienceDirect

Biomaterials

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/biomaterials](http://www.elsevier.com/locate/biomaterials)

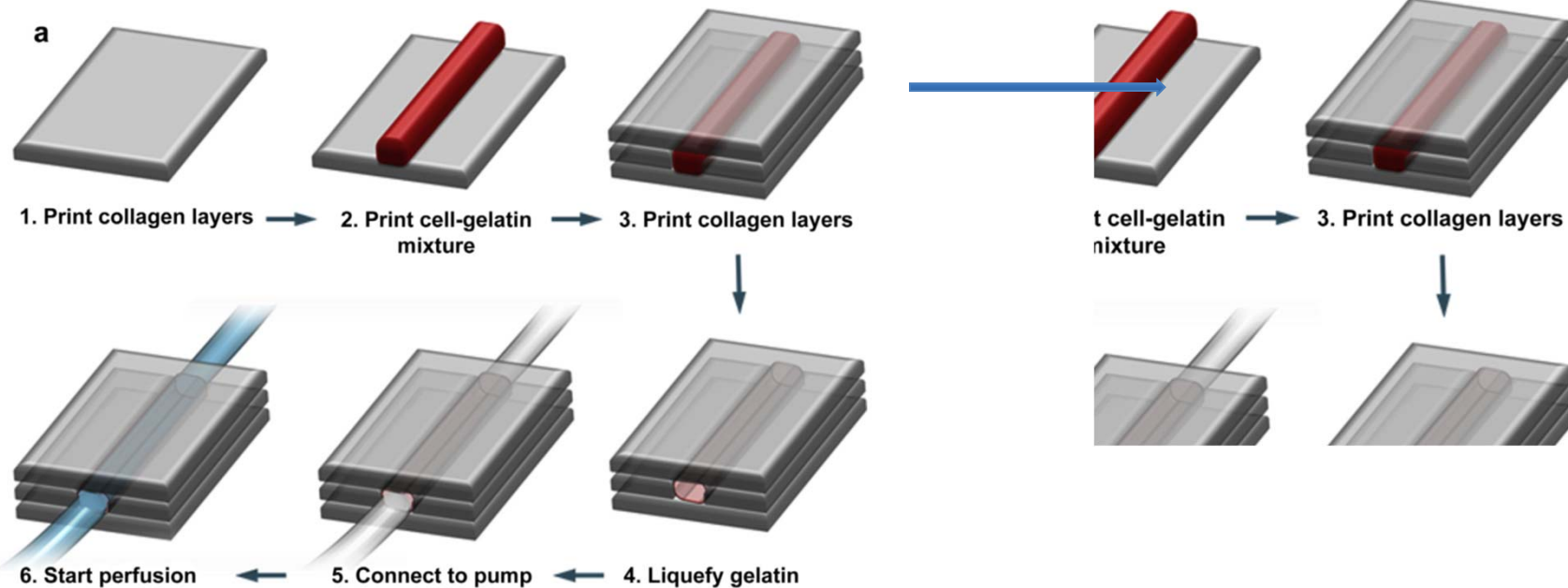


Biomaterials 35 (2014) 8092–8102

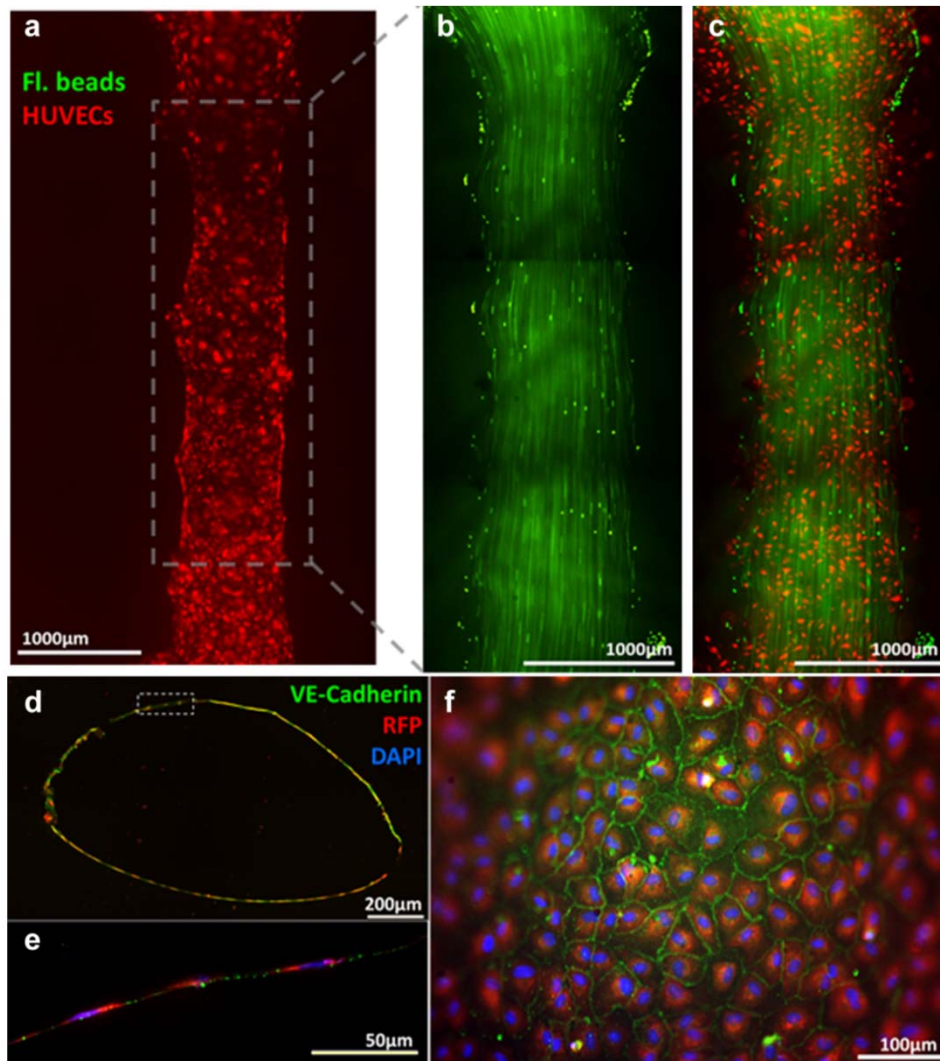
## Creating perfused functional vascular channels using 3D bio-printing technology



Vivian K. Lee <sup>a,b</sup>, Diana Y. Kim <sup>a,b</sup>, Haygan Ngo <sup>a,b</sup>, Young Lee <sup>c</sup>, Lan Seo <sup>d</sup>,  
Seung-Schik Yoo <sup>e</sup>, Peter A. Vincent <sup>f</sup>, Guohao Dai <sup>a,b,\*</sup>



# BIOdrukowanie narządów - naczynia



HUAVEC – human umbilical vein endothelial cells

In this study, we developed a functional *in vitro* vascular channel with perfused open lumen, the entire surface of which is fully covered with ECs, presenting barrier function for both plasma protein and dextran molecule. The fluidic vascular channel was capable to support the viability of tissue up to 5 mm in distance with 5 million cells/mL density under the physiological perfusion



**Funkcjonalne naczynia mogące transportować białka osoczowe**

**Grubość 0,5 mm**

# BIOdrukowanie narządów - naczynia

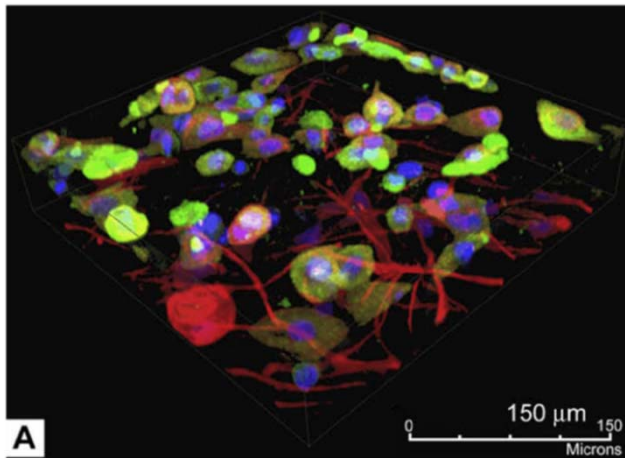
*Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 45, No. 1, January 2017 (© 2016) pp. 115–131  
DOI: 10.1007/s10439-016-1613-7



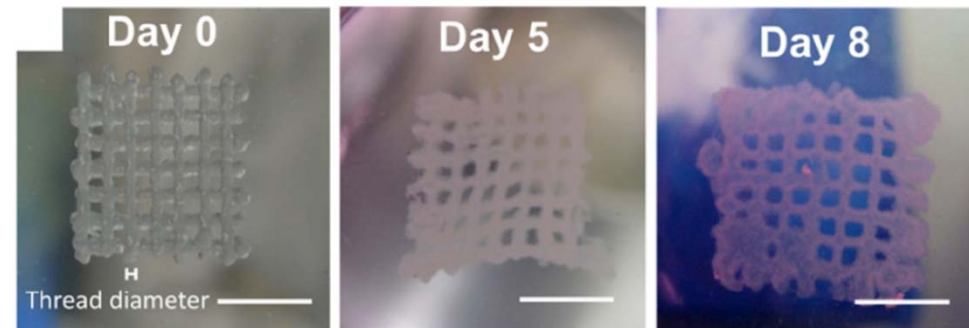
*Additive Manufacturing of Biomaterials, Tissues, and Organs*

## Printing of Three-Dimensional Tissue Analogs for Regenerative Medicine

VIVIAN K. LEE<sup>1,2</sup> and GUOHAO DAI<sup>1,2</sup>



(a)



(b)



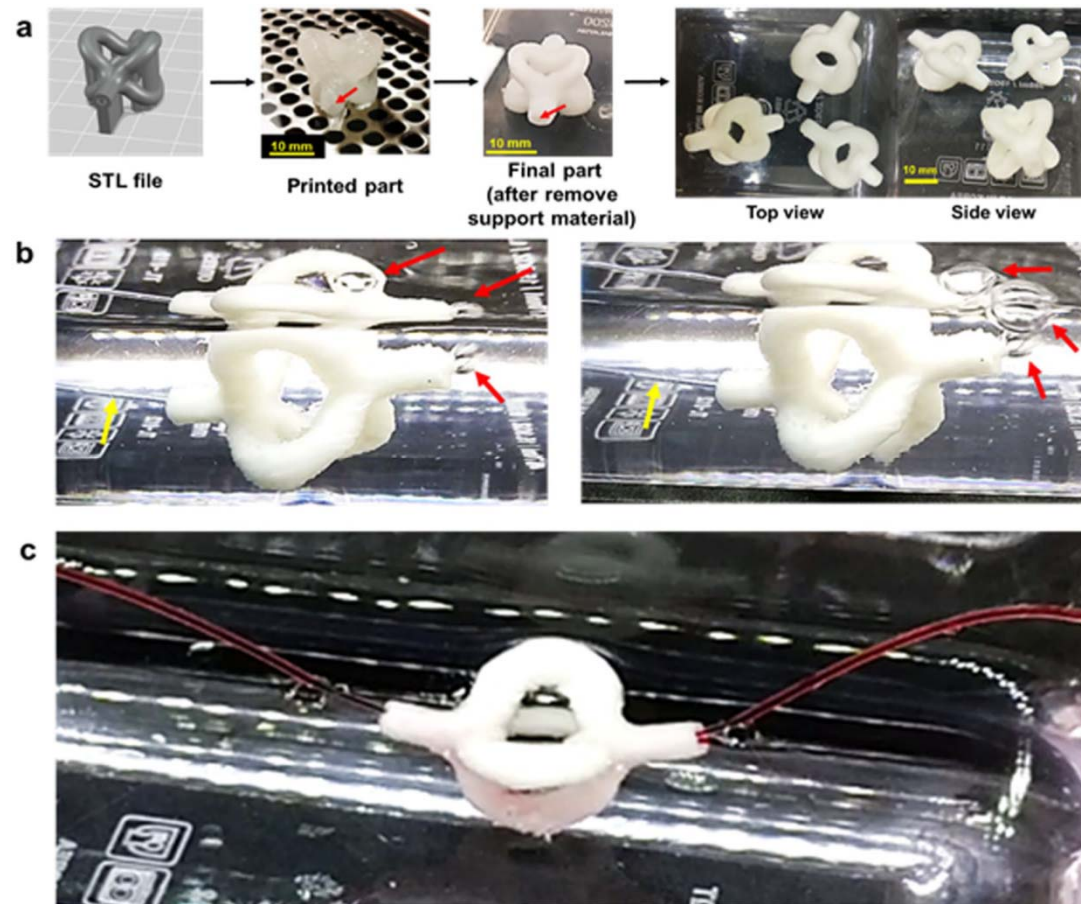


# BIOdrukowanie narządów - naczynia

A highly printable and biocompatible hydrogel composite for direct printing of soft and perfusable vasculature-like structures

Ratima Suntornnond, Edgar Yong Sheng Tan, Jia An & Chee Kai Chua

SCIENTIFIC REPORTS | 7: 16902 | DOI:10.1038/s41598-017-17198-0



<https://www.youtube.com/watch?v=aZ5iGSNirmA>

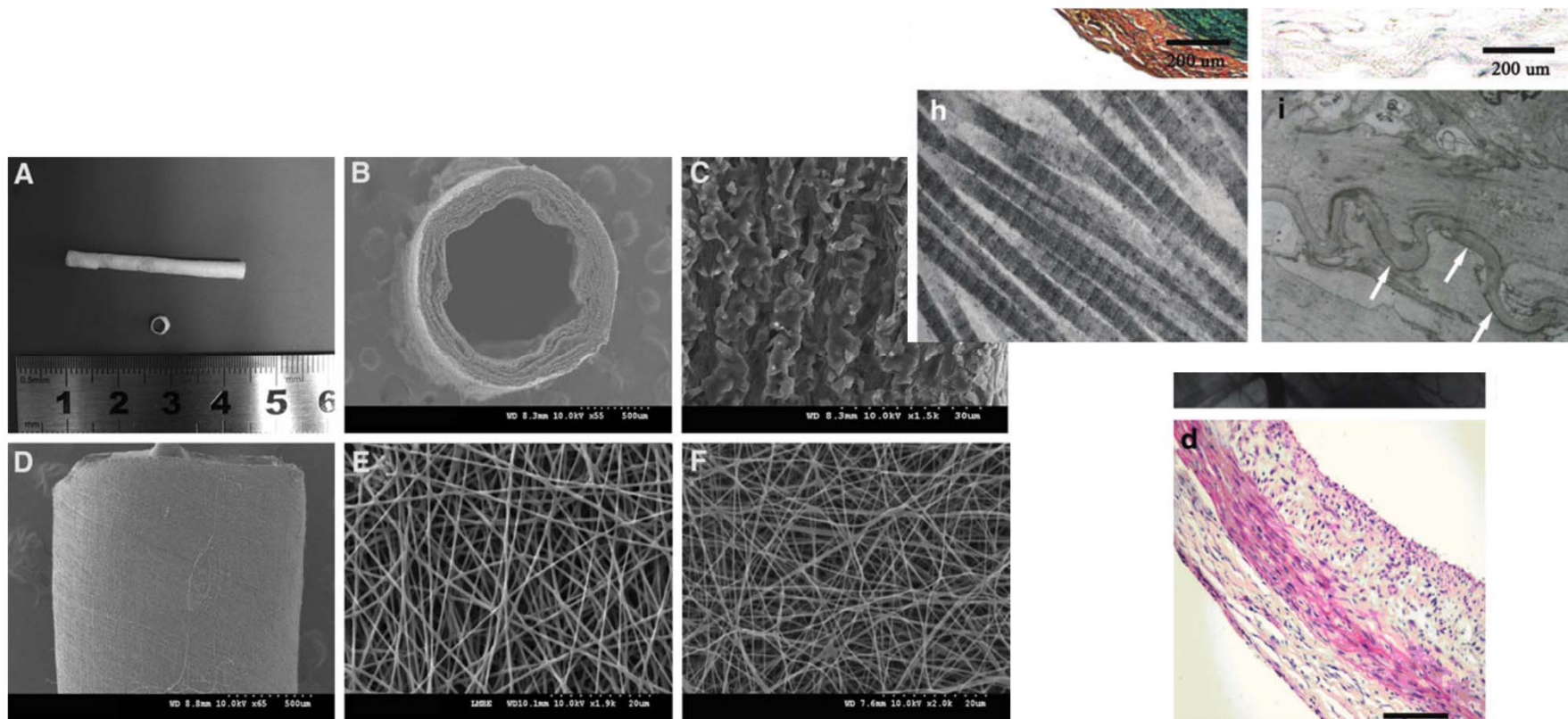
ScienceVio



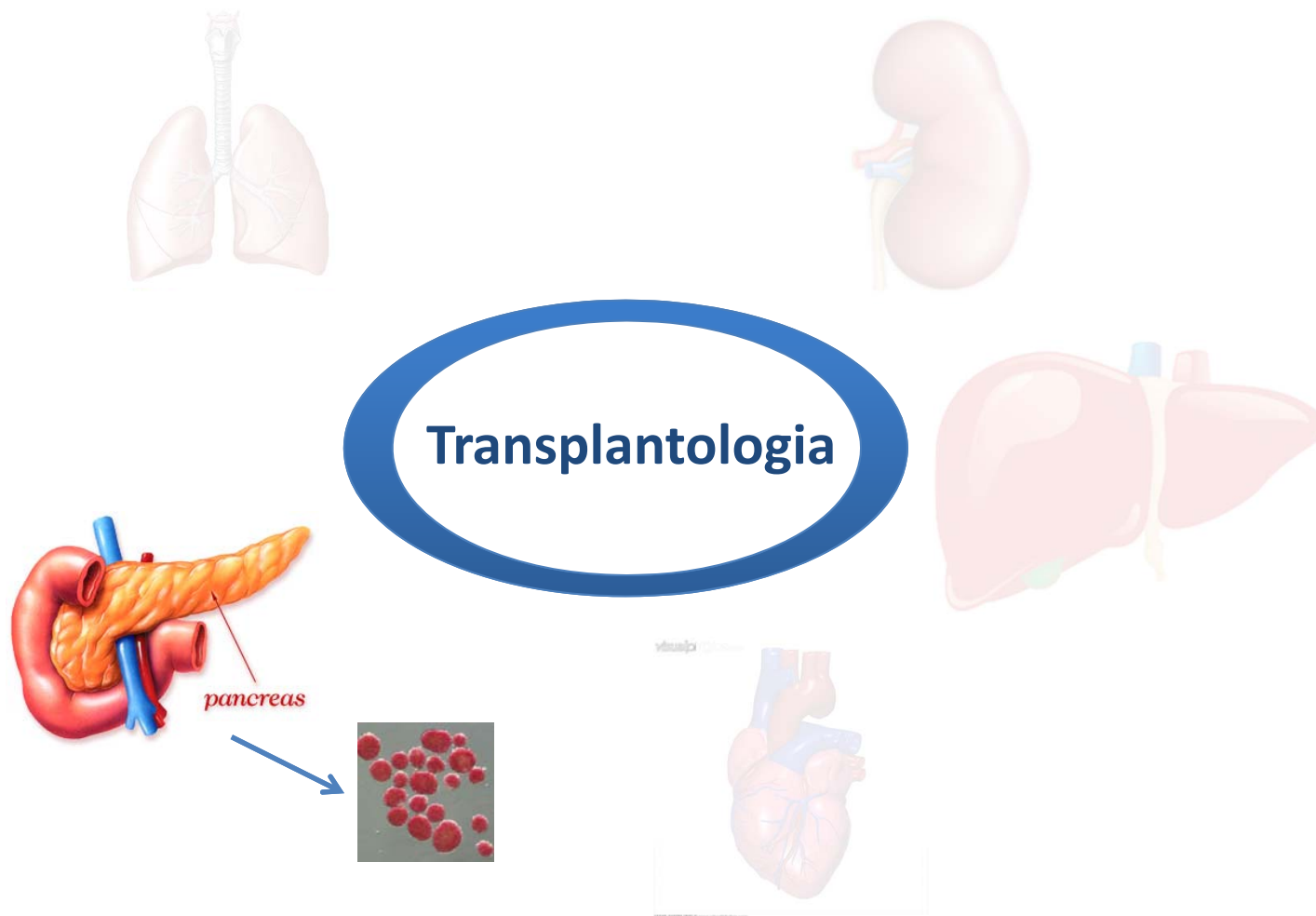
# BIOdrukowanie narządów - naczynia

Development and *In Vivo* Evaluation of Small-Diameter Vascular Grafts Engineered by Outgrowth Endothelial Cells and Electrospun Chitosan/Poly( $\epsilon$ -Caprolactone) Nanofibrous Scaffolds

TISSUE ENGINEERING: Part A  
Volume 20, Numbers 1 and 2, 2014  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/ten.tea.2013.0020



# Transplantologia



## Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)

### North America and Caribbean

2015 **44.3 million**

2040 **60.5 million**

### Europe

2015 **59.8 million**

2040 **71.1 million**

### Middle East and North Africa

2015 **35.4 million**

2040 **72.1 million**

### Western Pacific

2015 **153.2 million**

2040 **214.8 million**

### South and Central America

2015 **29.6 million**

2040 **48.8 million**

### Africa

2015 **14.2 million**

2040 **34.2 million**

### South East Asia

2015 **78.3 million**

2040 **140.2 million**

## World

2015 **415 million**

2040 **642 million**



# Cukrzyca w liczbach

Adults who died from diabetes, HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria



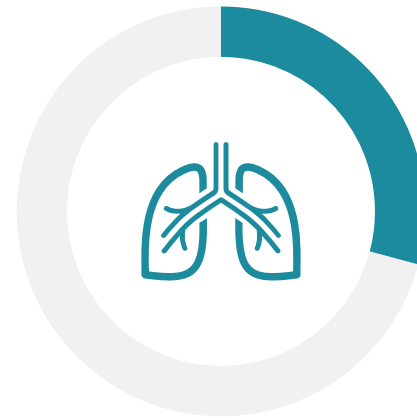
**5.0 million**

from diabetes  
2015  
IDF



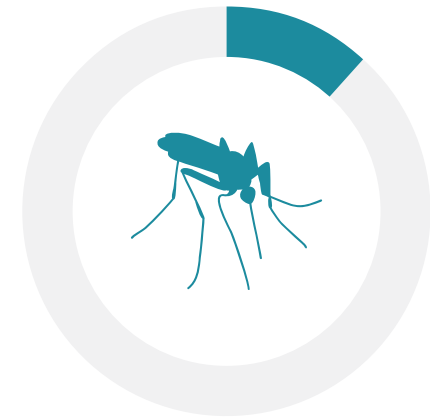
**1.5 million**

from HIV/AIDS  
2013  
WHO Global Health  
Observatory Data  
Repository 2013



**1.5 million**

from tuberculosis  
2013  
WHO Global Health  
Observatory Data  
Repository 2013



**0.6 million**

from malaria  
2013  
WHO Global Health  
Observatory Data  
Repository 2013

[www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)

# Konsorcjum BIONIC

Lider  
*Dr hab.med. Michał Wszola*  
Kierownik Projektu



**STRATEGMED III**



MediSpace Sp. Z o.o. – partner  
biznesowy i technologiczny – mgr  
*Magdalena Kwiatkowska - CEO*

Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus  
*Prof.dr hab.med. Artur Kwiatkowski*

Warszawski Uniwersytet Medyczny  
*Prof.dr hab.med. Artur Kamiński*



Politechnika Warszawska  
*Prof.dr hab. Wojciech*  
*Świąszkowski*

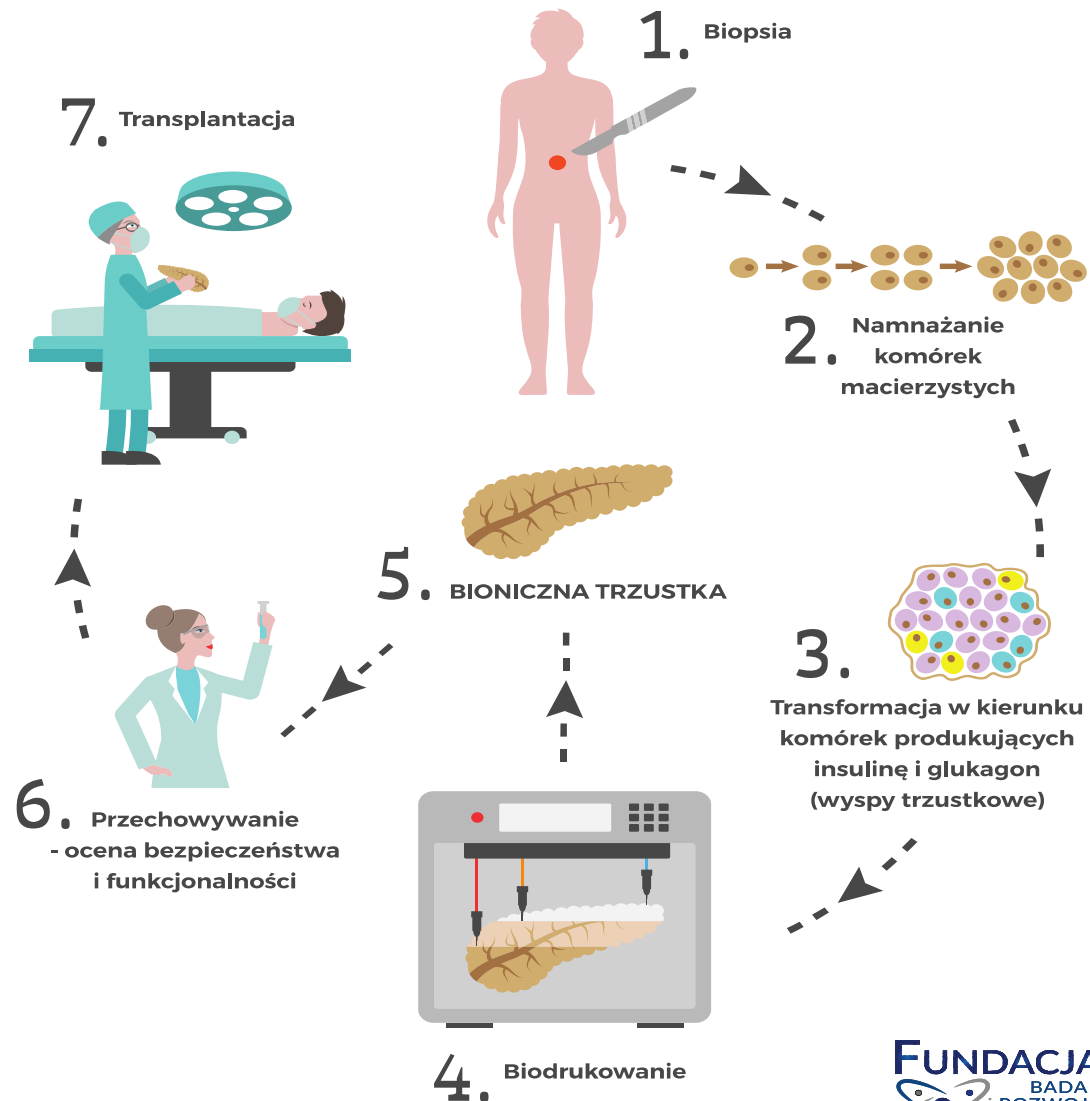
Instytut Biologii Doświadczalnej im.  
M.Nenckiego  
*Prof.dr hab.med. Agnieszka Dobrzyń*



instytut biologii doświadczalnej  
im. M. Nenckiego PAN

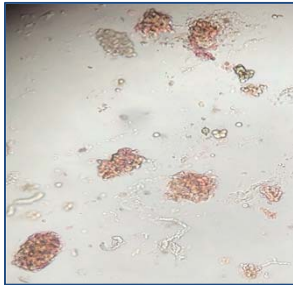
# Bioniczna trzustka

Projekt zakłada biodrukowanie rusztowań 3D wraz z funkcjonalnymi naczyniami i wyspami trzustkowymi a w rezultacie stworzenie w pełni funkcjonalnej bionicznej trzustki, która nadawałaby się do transplantacji.

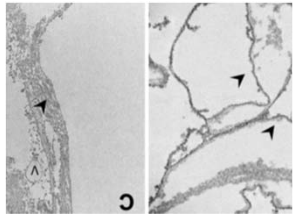




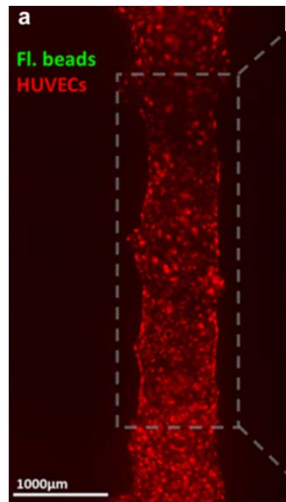
# Drukowanie „trzustki” – kolejny krok



**Wyspy trzustkowe lub komórki macierzyste produkujące insulinę jako składnik biotuszu**

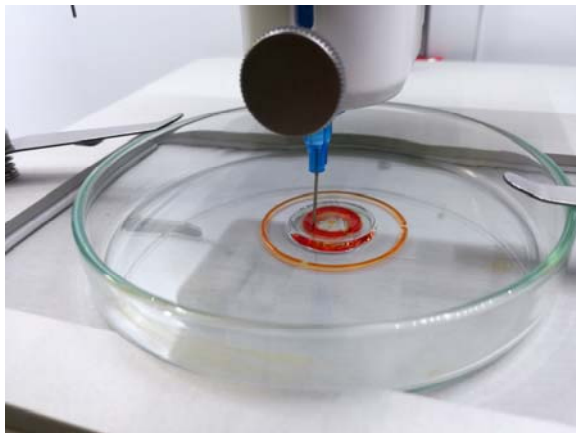
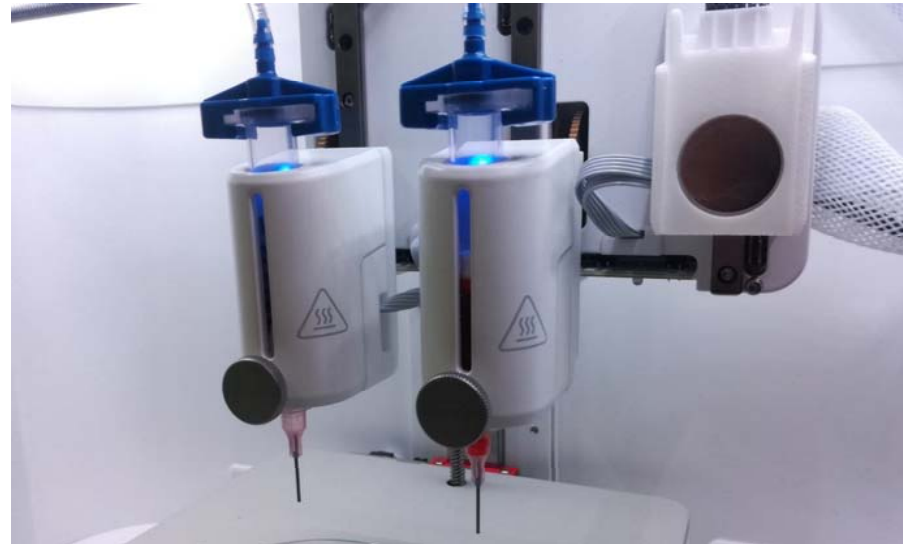
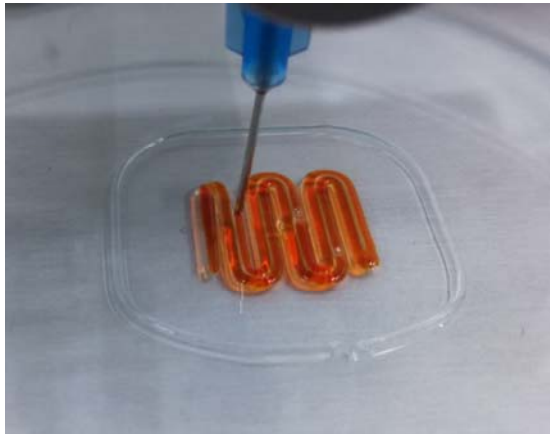


**Odpowiednie właściwości biotuszu**



**Umiejętność drukowania naczyń**

Do biodruku układu naczyń niezbędny jest biodrukarka o dwóch dyszach pracujących



*Testowe wydruki w Fundacji*



*Department of General and Transplantation Surgery  
Tadeusz Orłowski Transplantation Institute  
Medical University of Warsaw*



*Foundation of Research and Science Development*

# Using human pancreatic islets as a bioink for 3D bioprinting for bioengineering an artificial pancreas-preliminary report.

**Michał Wszola**, Marco Constantini, Andrzej Berman, Joanna Idaszek, Łukasz Górski, Agata Ostaszewska, Marta Serwańska-Świetek, Agnieszka Perkowska-Ptasińska, Andrzej Chmura, Wojciech Świążkowski, Artur Kwiatkowski.

Department of General and Transplantation Surgery, Warsaw Medical University, Poland

Division of Material Engineering, Warsaw University of Technology, Poland

Department of Nephrology and Transplantology, Warsaw Medical University, Poland

Foundation of Research and Science Development





# Materials and Methods

## Islets:



- ✧ Human islets discarded from transplantation (1x)
- ✧ Rat islets (12x)

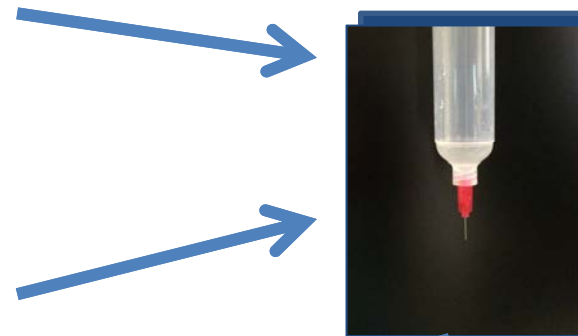
## Medium:



- ✧ 6% gelatin-methacrylamide

and/or

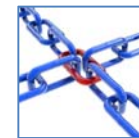
- ✧ 4% Alginate solution



Rapid prototyping

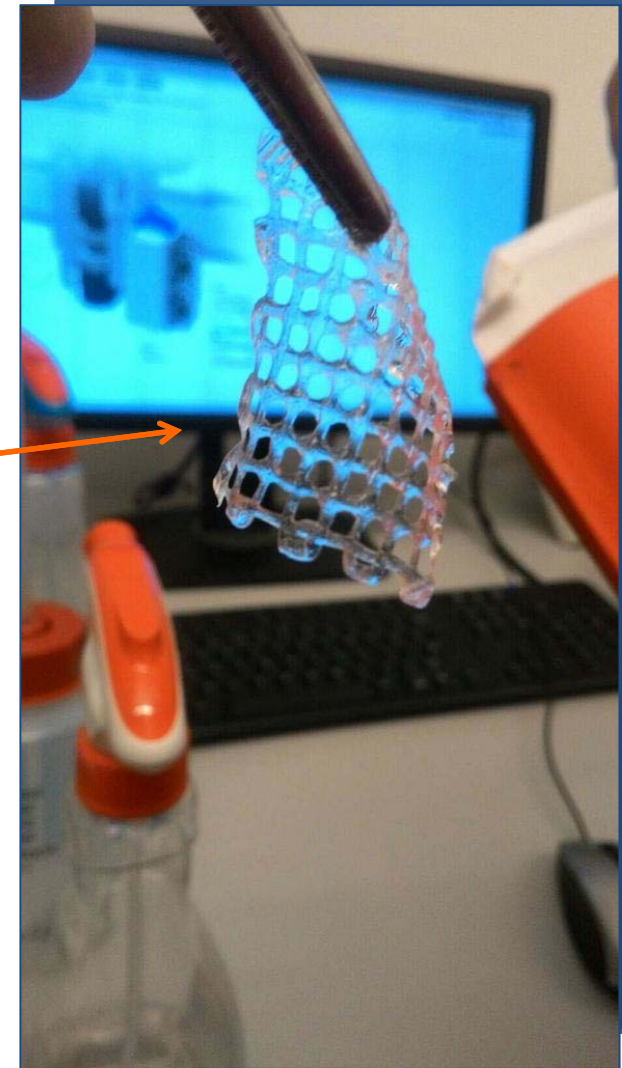
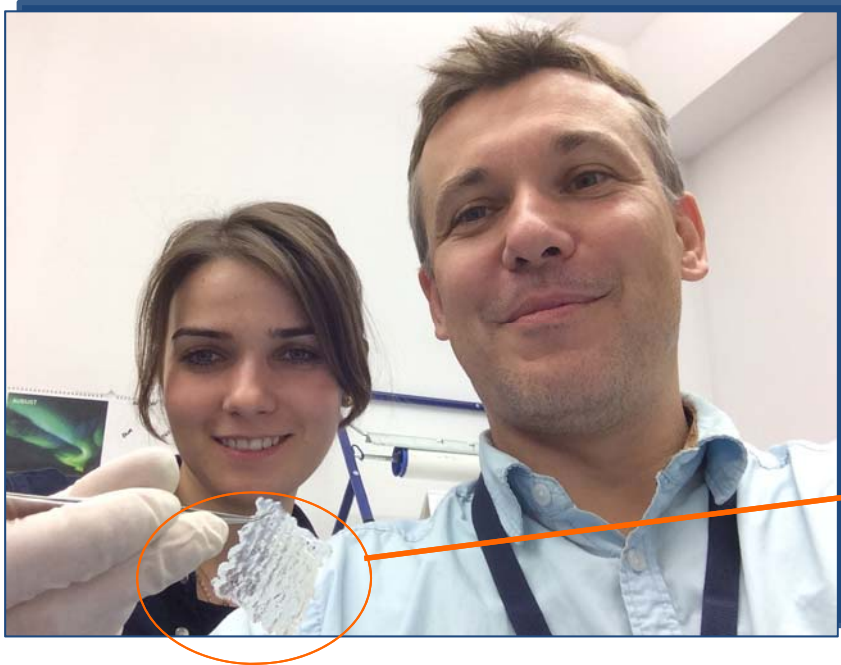
## Crosslinking:

- ✧  $\text{CaCl}_2$
- ✧ UV light



Pancreatic sheets:

# Results – Rapid prototyping

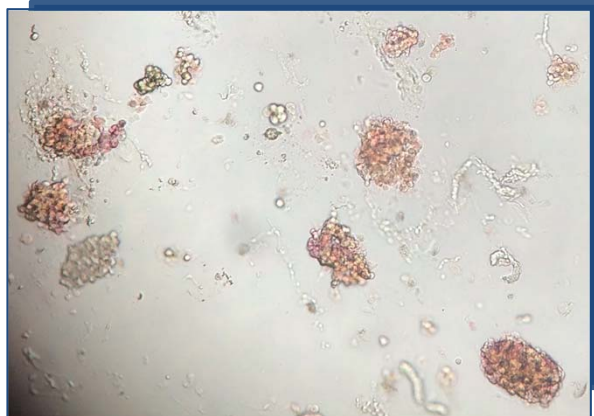


## *Pancreatic sheets:*

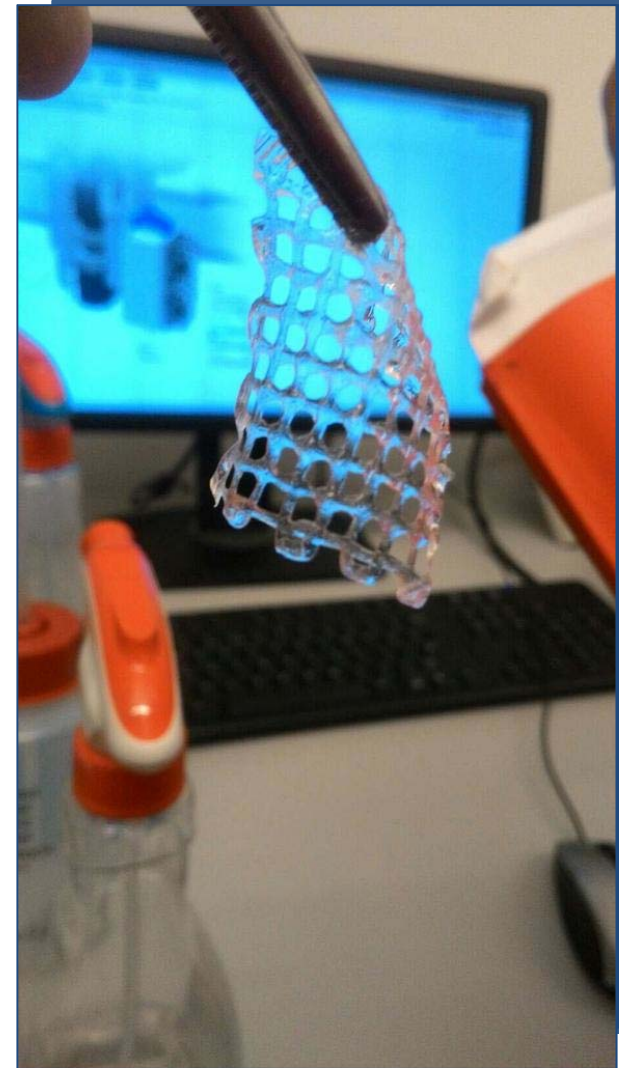
- ✧ We were able to 3D-bioprint scaffolds with pancreatic islets.

# Conclusion

Bioprinted **islets survive** process of **bioprinting** and might be used as a bioink.



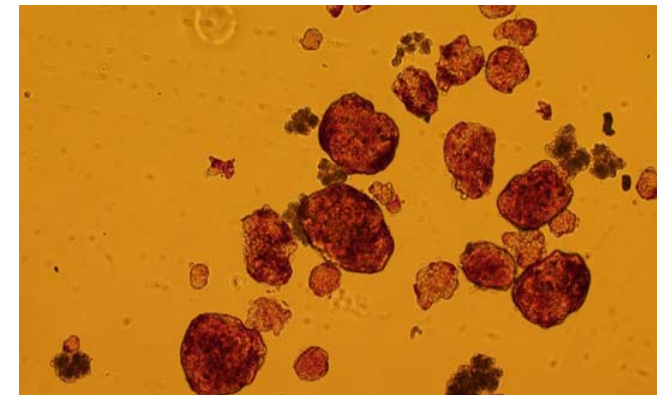
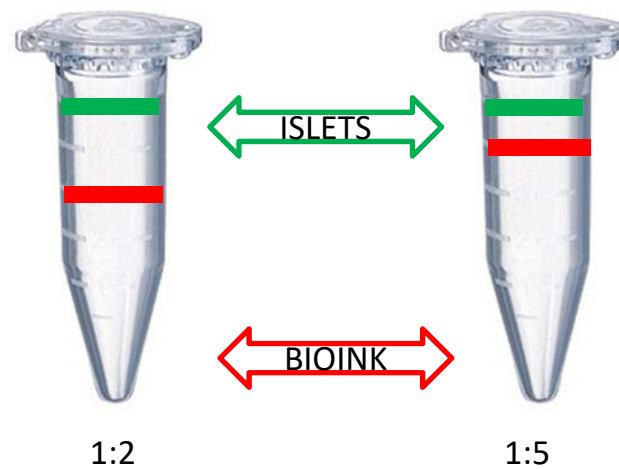
**3D bioprinting** of a pancreas is feasible and might be solution for extracellular matrix loss during isolation process.





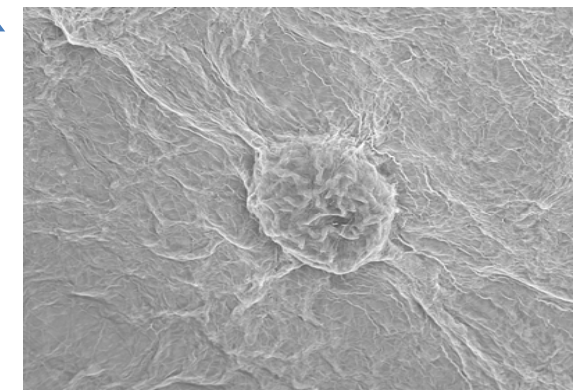
# Biodruk z wyspami

Jak zmieszamy wyspy z biotuszem?



Wyspy trzustkowe

Wyspa w wydrukowanym płatku (SEM)



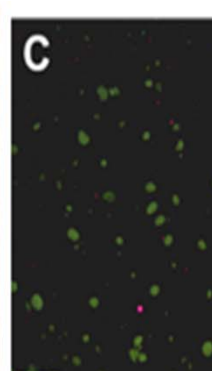
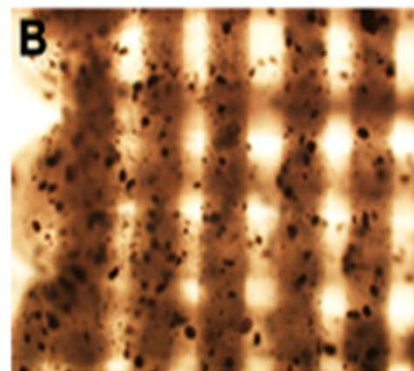
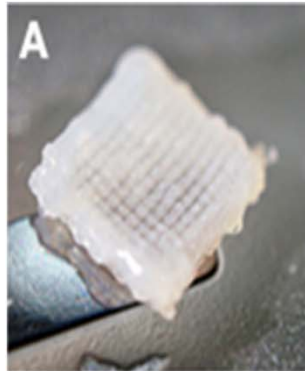
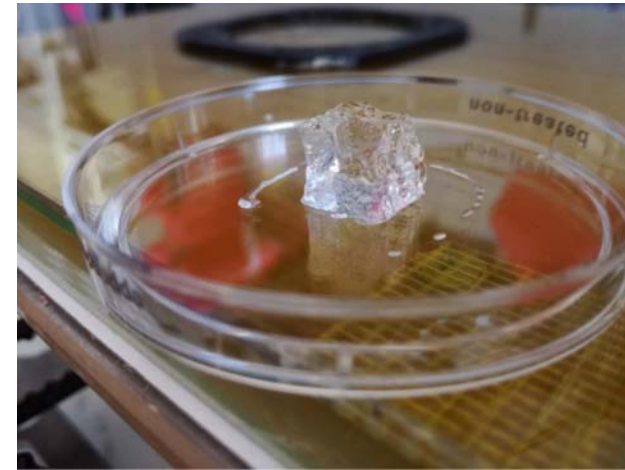
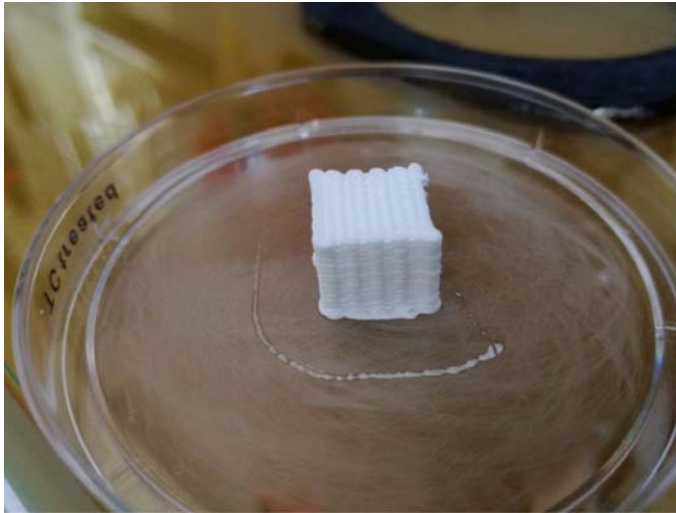
TM3000\_3383

H D8.0 x800 100 um

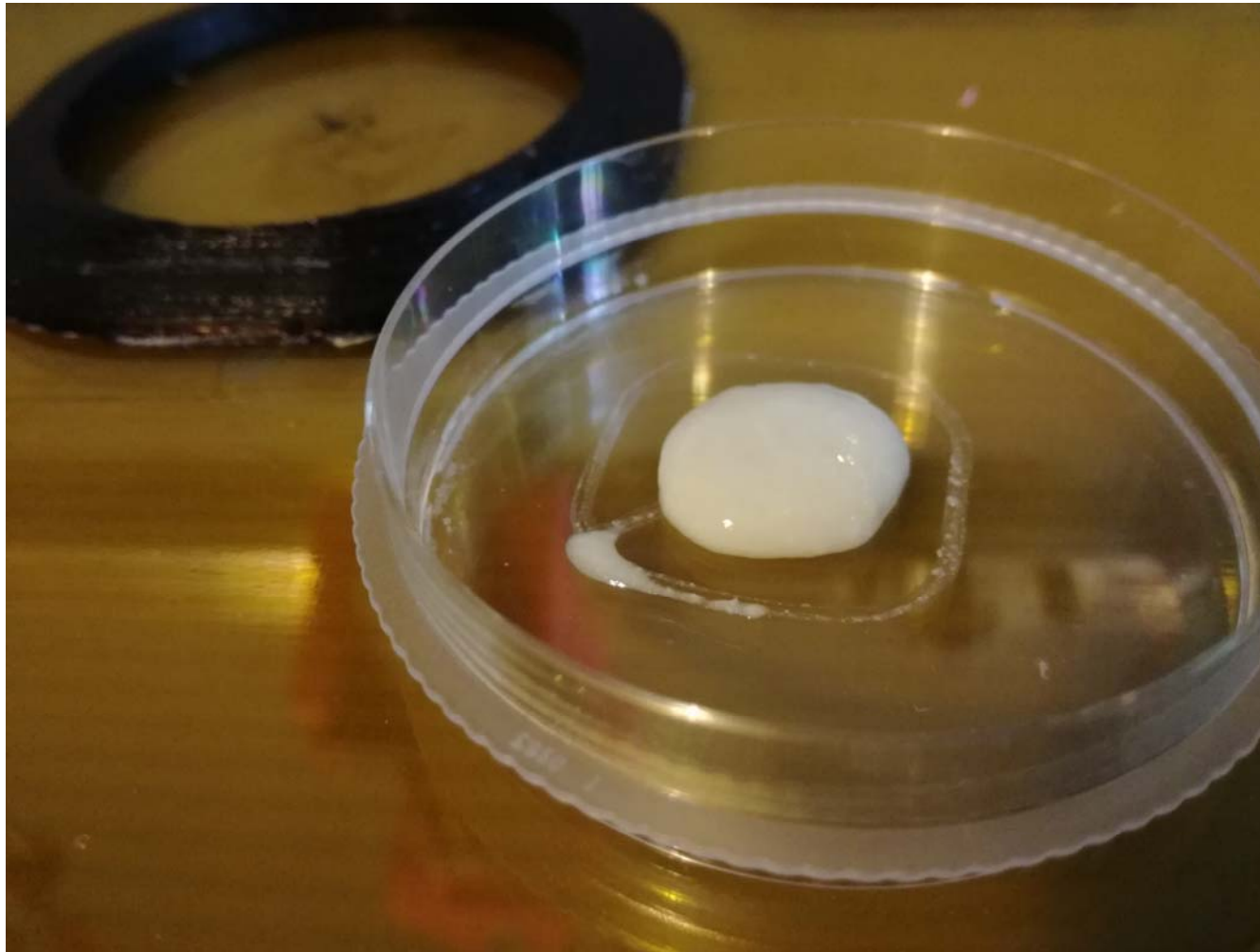
# Biotusz



# Praca nad odpowiednimi biotuszami

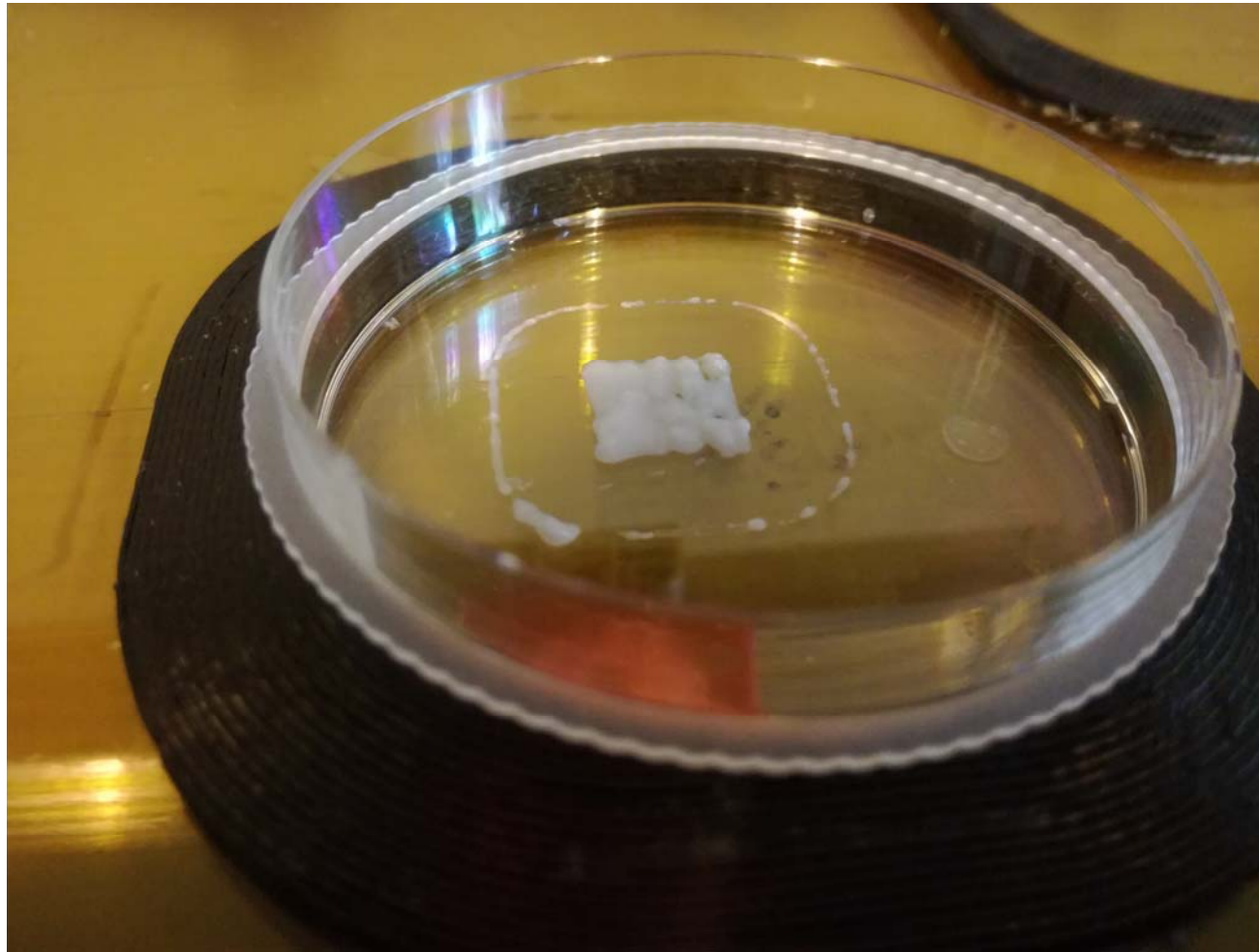


# Praca nad odpowiednimi biotuszami

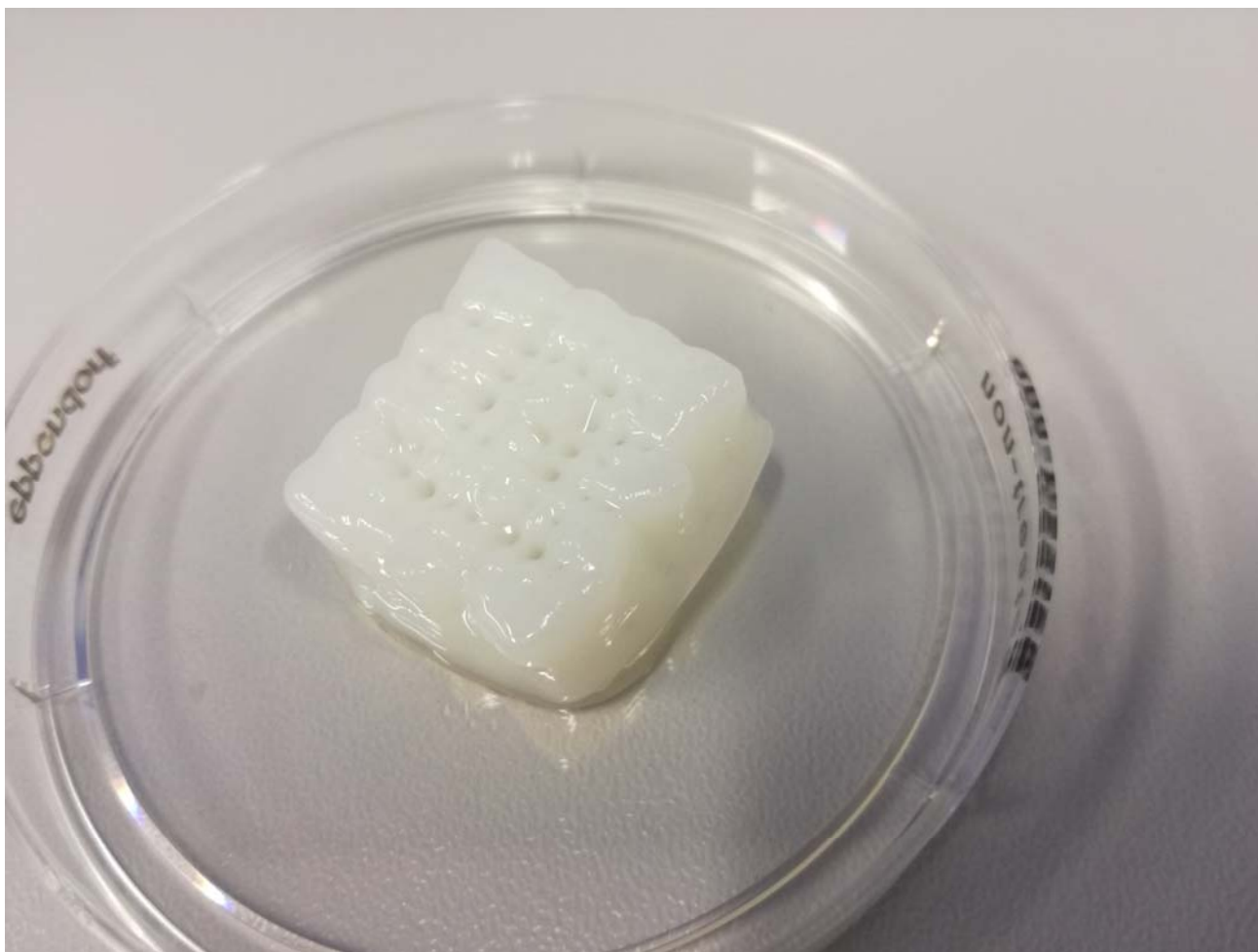




# Praca nad odpowiednimi biotuszami



# Praca nad odpowiednimi biotuszami

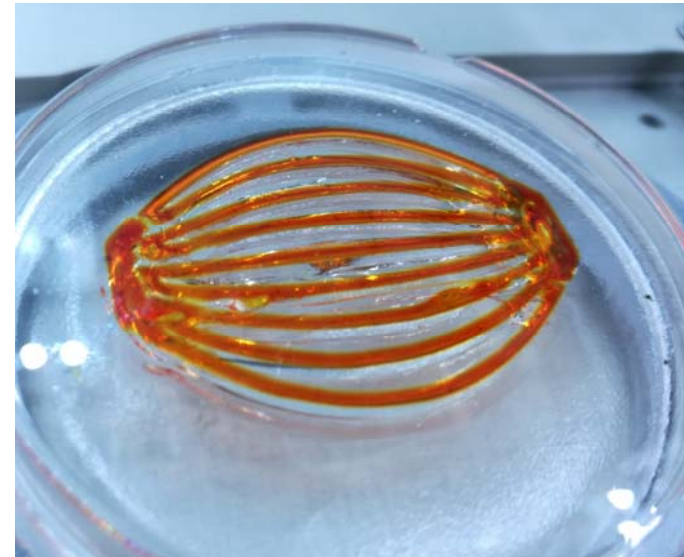


## Gel deposition / Fresh printing method – metoda alternatywna, model alternatywny

- **Printing complex 3d hydrogel structures**
- **Extruded and cross-linked within the gelatin slurry support bath (blended gelatine and CaCl)**

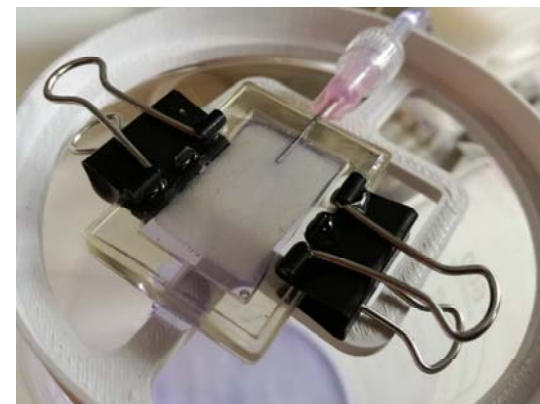
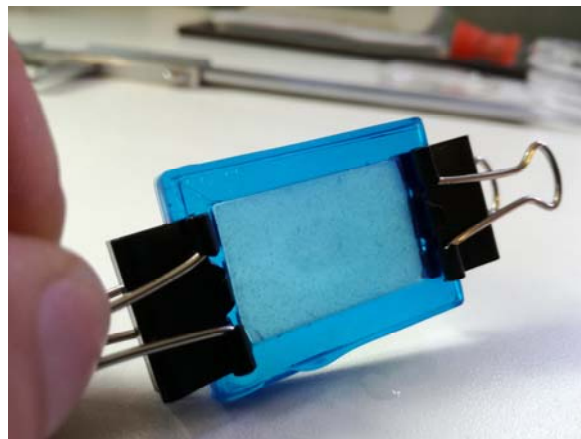
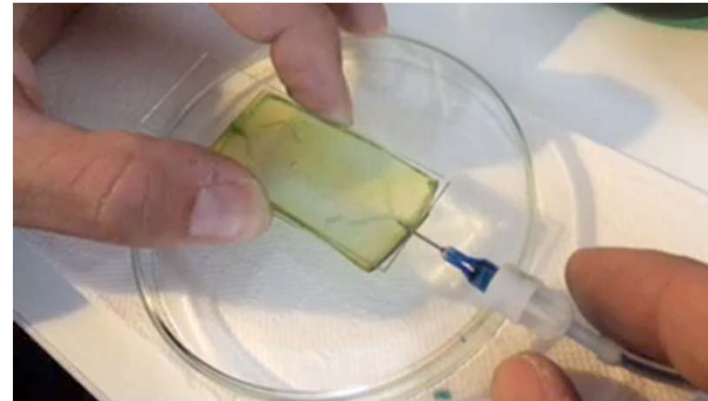


<http://www.irnas.eu/vitaprint/>



FRESH przygotowane w laboratorium FBIRN

# Umieszczenie w komorze i próba przepływu oraz druk DLP



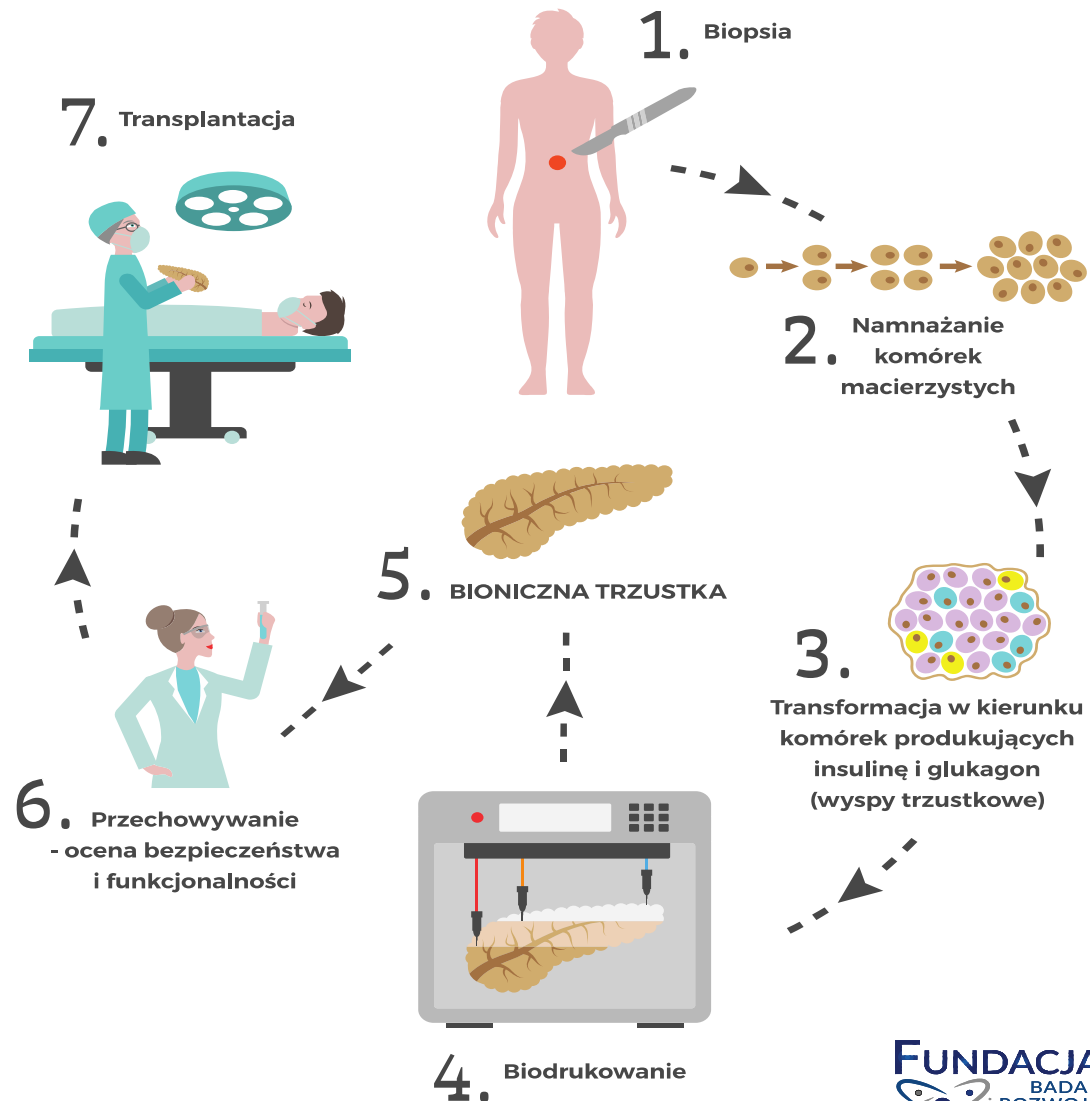


# Podsumowanie

**Wydaje się, że w najbliższej przyszłości połączenie biodruku 3D wraz z hodowlą narządów pozwoli na rozwój nowych metod leczenia w obszarze medycyny transplantacyjnej, naczyniowej i rekonstrukcyjnej**

# Bioniczna trzustka

Projekt zakłada biodrukowanie rusztowań 3D wraz z funkcjonalnymi naczyniami i wyspami trzustkowymi a w rezultacie stworzenie w pełni funkcjonalnej bionicznej trzustki, która nadawałaby się do transplantacji.



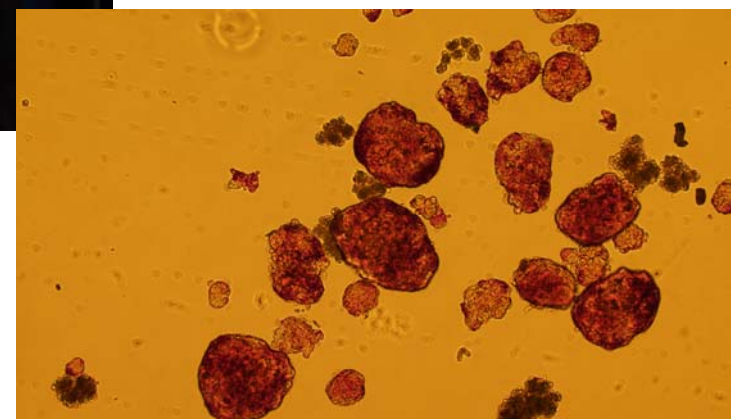
# Zespół naukowy Fundacji



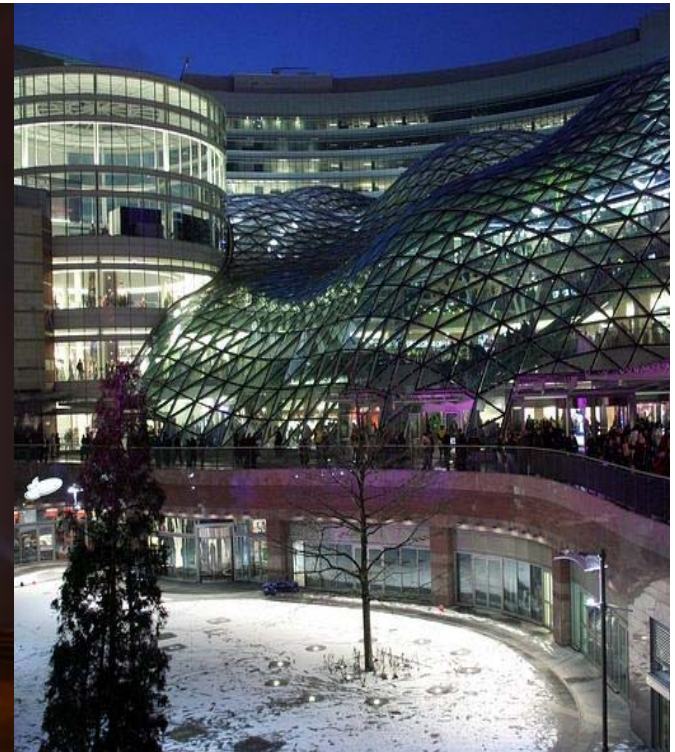
Dr hab.med. Michał Wszota – *lekarz, chirurg*  
Dr med. Marta Serwańska -Świątek – *lekarz*  
**Dr med. Marta Klak** – *Kierownik*  
*Laboratorium – biotechnolog*

Mgr inż. Zuzanna Krysiak – *biotechnolog*  
Mgr inż. Edyta Majdańska – *chemik*  
Mgr. Inż. Ewa Buczek – *chemik*  
Mgr. Sabina Urban – *biotechnolog*  
Mgr.inż – Tomasz Dobrowolski – *inżynier*  
*mechatronik*  
Mgr. Tomasz Kmiotek – *biotechnolog*  
Dr Andrzej Berman – *lekarz, chirurg*

[www.fundacijabirn.pl](http://www.fundacijabirn.pl)







**DZIĘKUJĘ**  
*Jutro to dziś....*

*Sławomir Mrozek*

*...tyle, że jutro*

