

Susanna Miettinen

3D-biotulostus – bioteknologian uudet tuulet lääketieteen käyttöön

Väestömme ikääntyy kiihtyvällä tahdilla (1), ja samalla lisääntyvät ikääntymisen mukanaan tuomat sairaudet ja vaivat, kuten sydän- ja verisuonitaudit, syövät ja osteoporootiset luunmurtumat. Lisäksi uudet taudit, kuten COVID-19, aiheuttavat yhteiskunnalle paineen löytää tehokkaampia keinoja sairauksien hoitoon. Lääketieteen, tekniikan ja biologisten tieteiden yhdistäminen mahdollistaa radikaalisti uusien, biologiaa jäljittelevien ”bioinspiroitujen” ratkaisujen kehittämisen näihin tarpeisiin.

Viime aikoina paljon huomiota saaneet kolmiulotteinen (3D) tulostus ja biotulostus ovat tekniikoita, joilta odotetaan suuria lääketieteen saralla (2,3). Biotulostus on 3D-tulostuksen kaltainen valmistustekniikka, jossa kappaleita tulostetaan digitaalisen mallin mukaan kerros kerrokselta. Toisin kuin 3D-tulostuksessa, biotulostuksessa luodaan elinten ja kudosten kaltaisia rakenteita tulostamalla soluja yhdistettynä biomateriaaleihin. Tulostustekniikoiden etuna on tuotannon nopeus, sillä monimutkaisiakin rakenteita voidaan tulostaa kerralla ja helppo muokattavuus mahdollistaa jopa potilaskohtaisen tulostuksen. On houkuttelevaa ajatella, että 3D-tulostus ja erityisesti biotulostus toisivat osaltaan ratkaisun väestön ikääntymisen mukanaan tuomiin terveydenhoidon haasteisiin.

Lääketieteessä 3D-tulostus on otettu käyttöön useissa eri sovelluksissa. Tekniikkaa hyödynnetään jo runsaasti esimerkiksi leikkausten suunnittelussa, proteeseissa ja potilaalle räätälöityjen hammaskruunujen tuotannossa (4,5).

Implantoitavia tukirakenteita on tulostettu metalleista, mutta biohajoavat implantit tekevät vielä tuloaan laajamittaiseen käyttöön. Lääketeollisuus hyödyntää tekniikkaa lääkkeiden tulostukseen. Tulostuksen avulla voidaan säädellä lääkeaineen vapautumista rakenteen eri osista ja yhdistää eri lääkeaineita omiin osiinsa tablettia (6). Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen on hyväksynyt ainakin yhden tällaisen 3D-tulostetun lääkkeen epilepsian hoitoon (7).

3D-tulostuksen riemukulun rinnalla biotulostus on siirtynyt lääketieteen käyttöön huomattavasti hitaammin, mikä johtuu sen teknologisesta vaativuudesta. Biotulostuksessa

tulostetaan eläviä, usein melko herkkähipiäisiä soluja. Tutkimuksessa biotulostuksen suosio on kuitenkin kasvanut eksponentiaalisesti. Siirteiden lisäksi kehitetään kudosmalleja lääketut-

kimukseen ja tautimalleiksi, mikä on lisännyt lääketeollisuuden kiinnostusta biotulostusta kohtaan. Kehitteillä on myös futuristisempia sovelluksia, kuten lihassoluja liikkumiseen hyödyntäviä biorobotteja (8). Meillä ja maailmalla on jo tulostettu kudoksia, kuten ihoa, luuta ja sarveiskalvoa, joista ihon biotulostus on ehkä pisimmällä kudossiirteiden kilpajuoksussa (9–13).

Alan toimijat panostavat myös voimakkaasti hyvien tuotantotapojen (good manufacturing practice, GMP) mukaisesti valmistusprosesseihin, jotka ovat ennakkoehto siirteiden potilaskäytölle, sillä biotulostetut siirteet luokitellaan lääkkeiksi ja edelleen kudosmuokkaustuotteiksi. Luokittelun mukanaan tuoma sääntely onkin yksi syy, miksi biotulostettuja siirteitä ei



TIETOLAATIKKO. Biotulostuksen periaatteita.

- 3D-tulostuksessa rakenteita tulostetaan kerros kerrokselta digitaalisen mallin, esimerkiksi potilaan leikekuvauksen mukaan. Tulostuksessa käytetään elottomia materiaaleja, kuten metallia, muoveja tai keraamia.
- Biotulostuksessa kudoksia ja elimiä vastaavia rakenteita tulostetaan 3D:nä biomusteita eli eläviä soluja sisältäviä biomateriaaleja hyödyntäen. Soluina käytetään usein erilaistumiskykyisiä kantasoluja.
- Biomateriaali on luonnollista tai synteettistä materiaalia, jota käytetään biolääketieteessä elävän kudoksen hoitoon, korjaamiseen tai korvaamiseen.
- Luonnollisia biomateriaaleja ovat esimerkiksi kollageeni, hyaluronihappo ja selluloosa, synteettisiä esimerkiksi polykaprolaktoni, hydroksiapatiitti tai metallit, kuten titaani.
- Biotulostuksessa käytetyt tekniikat jaotellaan kolmeen pääryhmään: mustesuihku, suulakepuristus ja laseravusteinen biotulostus.

ihan heti saada markkinoille, vaan ne vaativat pitkäjänteistä tutkimustyötä ja kliinisiä testejä. Implantoitavien (bio)tulostettujen kappaleiden käyttöä ja myyntilupia valvoo Euroopan lääkevirasto (EMA).

Lääketieteen edistämisen lisäksi biotulostukselle on ladattu suuria taloudellisia odotuksia. Vuonna 2017 maailmanlaajuisten biotulostusmarkkinoiden arvioitiin olevan 1,2 miljardia Yhdysvaltain dollaria, mutta markkinoiden oletetaan nousevan 4,2 miljardiin vuoteen 2027 mennessä (14). Kasvun arvioidaan olevan seurausta elinluovuttajapulasta ja ikääntyvän väestön myötä lisääntyvistä kroonisista sairauksista sekä toisaalta lisääntyvistä tuotekehitysinvestoinneista. Koronaviruspandemia on myös kiihdyttänyt lääkkeiden ja rokotusten testimenetelmien kehitystä prekliinisten testien rinnalle.

Suurista taloudellisista odotuksista ja tutkimuspanostuksista huolimatta biotulostukseen liittyy ongelmia, jotka täytyy ratkaista ennen potilaskäyttöä (2). Tarvitaan uuden sukupolven monitoimisia biomateriaaleja, jotka ovat biologisesti yhteensopivia useiden solutyypin kanssa. Biomateriaalien tulisi myös suojella soluja tulostuksen aikana ja ohjata solujen

kehitystä tulostuksen jälkeen. Tulostettavien materiaalien tulee olla juoksevia, mutta tulostuksen jälkeen materiaalin pitäisi säilyttää kolmiulotteinen rakenteensa. Tätä varten materiaalit käsitellään joko kemiallisesti tai UV-valon avulla, mutta nämä tekniikat voivat aiheuttaa solujen toiminnassa muutoksia, jopa mutaatioita.

Rakenteen säilyminen tulostuksen jälkeen ja solujen heikko elinkyky suurissa tulostetuissa rakenteissa rajoittavat biotulostettujen kappaleiden kokoa. Tutkimusta varten tulostetaan yleensä alle kuutiosenttimetrin kokoisia kappaleita. Suuremmista, kudossiirteissä tarvittavista mitoista puuttuu vielä vahva tutkimusnäyttö.

Materiaalikehityksen rinnalla tarvitaan erotuskyvyltään huomattavan tarkkoja tulostimia, jotta kudosten hienorakenteen toistaminen tulostamalla olisi mahdollista. Tämä tarkoittaa nykyisen satojen mikrometrien tarkkuuden sijasta mikrometrien tarkkuutta. Täytyy myös pitää mielessä, ettei monista solutyypeistä tulostettu kudokappale ole riittävän kypsä siirrettäväksi potilaaseen, vaan sitä pitää kypsyttää laboratorio-olosuhteissa, jonka jälkeen siirteitä pitää säilyä toiminnallisena potilaalla jopa vuosikymmeniä. Kaikki tämä tulee tehdä siten, että valvova viranomainenkin on prosessiin tyytyväinen.

Viimeaikaiset läpimurrot biotulostuksessa antavat aihetta optimismiin. Esimerkiksi ”biokynä” eli kädessä pidettävä biotulostin mahdollistaa laitteen käytön leikkaussalissa ja tulostuksen suoraan vaurioalueelle, kuten rustovaurioon (13). Kiinassa tutkijat ovat kehittäneet jopa endoskopiavälitteistä biotulostusteknologiaa mahahaavan hoitoon (15).

Olemme kokoamassa lääketieteellisen 3D-tulostuksen verkostoa alan edistämiseksi Suomessa. Jotta biotulostukselle asetetut suuret toiveet toteutuisivat ja pääsemme eteneämään tutkimuksesta potilastyöhön, tarvitaan poikkitieteellistä yhteistyötä. Lääkäreiden mukanaolo on ensiarvoisen tärkeää alkuvaiheesta asti, jotta kliininen tarve, käytettävyys ja potilasturvallisuus osataan ottaa huomioon. Siksi toivonkin verkostoomme aktiivista osanottoa myös lääkärikunnasta. ■

KIRJALLISUUTTA

1. The 2021 Ageing Report. Economic and budgetary projections for the EU member states (2019–2070). European Economy and Financial Affairs institutional paper 148, julkaistu 7.5.2021. https://ec.europa.eu/info/publications/2021-ageing-report-economic-and-budgetary-projections-eu-member-states-2019-2070_en.
2. Sun W, Starly B, Daly AC, ym. The bioprinting roadmap. *Biofabrication*, julkaistu verkossa 6.2.2020. DOI: 10.1088/1758-5090/ab5158.
3. Xie Z, Gao M, Lobo AO, ym. 3D bioprinting in tissue engineering for medical applications: The classic and the hybrid. *Polymers*, julkaistu verkossa 31.7.2020. DOI: 10.3390/polym12081717.
4. Yammine K, Karbala J, Maalouf A, ym. Clinical outcomes of the use of 3D printing models in fracture management: a meta-analysis of randomized studies. *Eur J Trauma Emerg Surg*, julkaistu verkossa 12.8.2021. DOI 10.1007/s00068-021-01758-1.
5. Tian Y, Chen C, Xu X, ym. A review of 3D printing in dentistry: Technologies, affecting factors, and applications. *Scanning*, julkaistu verkossa 17.7.2021. DOI 10.1155/2021/9950131.
6. Saydam M, Takka S. Improving the dissolution of a water-insoluble orphan drug through a fused deposition modelling 3-dimensional printing technology approach. *Eur J Pharm Sci*, julkaistu verkossa 1.9.2020. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105426.
7. Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ym. 3D printing of solid oral dosage forms: Numerous challenges with unique opportunities. *J Pharm Sci* 2020; 109:3535–50.
8. Mestre R, Patino T, Sanchez S. Biohybrid robotics: From the nanoscale to the macroscale. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, julkaistu verkossa 2.2.2021. DOI: 10.1002/wnan.1703.
9. Ojansivu M, Rashad A, Ahlinder A, ym. Wood-based nanocellulose and bioactive glass modified gelatin-alginate bioinks for 3D bioprinting of bone cells. *Biofabrication*, julkaistu verkossa 26.4.2019. DOI: 10.1088/1758-5090/ab0692.
10. Sorkio A, Koch L, Koivusalo L, ym. Human stem cell based corneal tissue mimicking structures using laser-assisted 3D bioprinting and functional bioinks. *Biomaterials* 2018;171:57–71.
11. Wang X, Molino BZ, Pitkänen S, ym. 3D scaffolds of polycaprolactone/copper-doped bioactive glass: Architecture engineering with additive manufacturing and cellular assessments in a coculture of bone marrow stem cells and endothelial cells. *ACS Biomater Sci Eng* 2019;5:4496–510.
12. Manita PG, Garcia-Orue I, Santos-Vizcaino E, ym. 3D bioprinting of functional skin substitutes: From current achievements to future goals. *Pharmaceuticals (Basel)*, julkaistu verkossa 14.4.2021. DOI: 10.3390/ph14040362.
13. Onofrillo C, Duchi S, O'Connell CD, ym. Biofabrication of human articular cartilage: a path towards the development of a clinical treatment. *Biofabrication*, julkaistu verkossa 21.8.2018. DOI: 10.1088/1758-5090/aad8d9.
14. Global 3D Bioprinting Market Size & Analysis Report, 2020-2027. ReportLinker 2020. https://www.reportlinker.com/p05949273/3D-Bioprinting-Market-Size-Share-Trends-Analysis-Report-By-Technology-By-Application-By-Region-And-Segment-Forecasts.html?utm_source=GNW.
15. Zhao W, Xu T. Preliminary engineering for in situ in vivo bioprinting: a novel micro bioprinting platform for in situ in vivo bioprinting at a gastric wound site. *Biofabrication*, julkaistu verkossa 12.8.2020. DOI: 10.1088/1758-5090/aba4ff.



SUSANNA MIETTINEN, FT, professori

Aikuisen kantasolujen ryhmäjohtaja
Lääketieteen ja terveysteknologian
tiedekunta, Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Oncopeptides Inc, UPM Biomedicals), luentopalkkio/
asiantuntijapalkkio (Bergen Stem Cell Consortium, Helse Bergen HF),
muut sidonnaisuudet (Biomendex Oy)