

GLADYSZ, Konrad, SZYDŁOWSKA, Justyna, ŻUCHNIK, Olga, KRÓL, Olgierd, KWIATKOWSKI, Piotr, KUCZYŃSKA, Beata, CZELEJ, Magdalena, KŁOS, Aleksander, GIEROBA, Krzysztof & SZYDŁOWSKI, Marcin. 3D bioprinting as a future of regenerative medicine and hope for transplantology. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(1):38-44. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.005>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40793>
<https://zenodo.org/record/7352530>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 07.11.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 23.11.2022.

3D bioprinting as a future of regenerative medicine and hope for transplantology Biodruk 3D jako przyszłość medycyny regeneracyjnej i nadzieja dla transplantologii

Konrad Gładysz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0003-4935-8823
<https://orcid.org/0000-0003-4935-8823>
E-mail: konrad.gladyszke@gmail.com

Justyna Szydłowska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0002-1054-1519
<https://orcid.org/0000-0002-1054-1519>
E-mail: juszyd@gmail.com

Olga Żuchnik

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-9392-1500
<https://orcid.org/0000-0001-9392-1500>
E-mail: zuchnikolga@gmail.com

Olgierd Król

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID 0000-0001-6886-4997
<https://orcid.org/0000-0001-6886-4997>
E-mail: okrol96@onet.pl

Piotr Kwiatkowski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
ORCID: 0000-0002-4466-1092
<https://orcid.org/0000-0002-4466-1092>
E-mail: piotrk1996@gmail.com

Beata Kuczyńska

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ORCID 0000-0003-4997-4335
<https://orcid.org/0000-0003-4997-4335>
E-mail: beatamkuczynska96@gmail.com

Magdalena Czelej

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SPSK 4 w Lublinie

ORCID 0000-0002-3717-4261

<https://orcid.org/0000-0002-3717-4261>

E-mail: czelejmagdalena@gmail.com

Aleksander Klos

Studenckie Koło Naukowe Symulacji Medycznej przy Zakładzie Dydaktyki i Symulacji Medycznej,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-9091-6754

<https://orcid.org/0000-0002-9091-6754>

E-mail: alek.klos@gmail.com

Krzysztof Gieroba

Studenckie Koło Naukowe Medycyny Ratunkowej w Lublinie przy Klinice Chirurgii Urazowej i Medycyny

Ratunkowej SPSK nr 1 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0003-0121-410X

<https://orcid.org/0000-0003-0121-410X>

E-mail: krzysztof.gieroba@gmail.com

Marcin Szydłowski

Studenckie Koło Naukowe przy II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ORCID 0000-0002-5867-6172

<https://orcid.org/0000-0002-5867-6172>

E-mail: mszydowski152@gmail.com

Abstract:

Introduction: 3D bioprinting is a continuously refined technology that enables tissue structures to be faithfully reproduced, using specially developed bioinks and 3D printers. Thanks to its versatility, it is possible to use it in regenerative medicine and transplantation, which could have a positive impact on the survival and comfort of patients with injuries and those awaiting transplantation.

Aim of the study: Summarise the current state of knowledge on the use of 3D bioprinting technology in the field of regenerative medicine and transplantation, to present the extent of the method's capabilities and examples of its applications, and to outline what role it will play in the future of medicine.

Methods and materials: A review of the literature available in the PubMed database and Google Scholar from the last 5 years was conducted, using the following keywords: 3d bioprinting, regenerative medicine, tissue biofabrication.

Results: Significant progress has been made in the field of bioprinting and various types of tissue are now being printed and tested. Current research into the printing of skin tissue leads us to believe that in the coming years, 3D bioprinting using stem cells will make it possible to significantly improve the treatment of skin injuries. Researchers are also working on using this technology in the field of neurology and bone damage. Despite many technical difficulties, the results of their work are promising.

Conclusion: The dynamic development of 3D bioprinting technology offers the hope of eliminating the main transplantation problem related to donor availability. However, the road to wider clinical application of this technology is still a long one, due to the numerous technological difficulties associated with the development of bioprinters, advanced printers and a thorough understanding of human tissue architecture. With the current intensified research in this field, it is expected that these problems will be eliminated in time and the technology will gain more interest from clinicians.

Key words: bioprinting 3d, regenerative medicine, tissue biofabrication

Abstrakt:

Wprowadzenie: Biodruk 3D jest ciągle dopracowywaną technologią, która umożliwia wierne odwzorowanie struktur tkankowych, przy wykorzystaniu specjalnie opracowywanych biotuszków i drukarek 3D. Dzięki swojej wszechstronności możliwe jest wykorzystanie jej w medycynie regeneracyjnej i transplantologii, co mogło by

wpłynąć pozytywnie na przeżywalność i komfort życia pacjentów z uszkodzeniami ciała i oczekujących na przeszczep.

Cel pracy: Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat korzystania z technologii biodruku 3d w dziedzinie medycyny regeneracyjnej i transplantologii, przedstawienie zakresu możliwości tej metody oraz przykładów jej zastosowań, a także nakreślenie jaką rolę będzie odgrywała w przyszłości medycyny.

Materiały i metody: Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed oraz Google Scholar z okresu ostatnich 5 lat, używano następujących słów kluczy: „bioprinting 3d”, „regenerative medicine”, „tissue biofabrication”.

Wyniki: W dziedzinie biodruku dokonał się znaczny postęp i obecnie drukuje się oraz testuje różne rodzaje tkanek. Aktualnie prowadzone badania nad drukowaniem tkanki skórnej pozwalają wierzyć, że w nadchodzących latach biodruk 3D z zastosowaniem komórek macierzystych pozwoli na znaczne usprawnienie procesu leczenia uszkodzeń skórnych. Naukowcy pracują także nad wykorzystaniem tej technologii w dziedzinie neurologii i uszkodzeń kostnych. Pomimo wielu trudności technicznych wyniki ich prac są obiecujące.

Podsumowanie: Dynamiczny rozwój technologii biodruku 3D daje nadzieję na wyeliminowanie głównego problemu transplantologii związanego z dostępnością dawców. Jednak droga do szerszego zastosowania klinicznego tej technologii jest ciągle daleka, ze względu na liczne trudności technologiczne związane z opracowywaniem biotuszków, zaawansowanych drukarek i dogłębnym poznaniem architektury tkanek ludzkich. W obliczu aktualnie zintensyfikowanych badań w tej dziedzinie należy oczekiwać, iż problemy te zostaną z czasem wyeliminowane, a technologia zyska większe zainteresowanie klinicystów.

Słowa klucze: bioprinting 3d, regenerative medicine, tissue biofabrication

I. Wprowadzenie

Medycyna regeneracyjna i inżynieria tkankowa to gałęzie nauki, które rozwinęły się w odpowiedzi na naturalne ograniczenia ludzkiego organizmu w dziedzinie odbudowy własnych tkanek. Dotychczasowe metody leczenia były limitowane liczbą dawców organów i stanem ich zdrowia. Rozwiązanie tych problemów może stanowić tworzenie żywych i funkcjonalnych tkanek w warunkach laboratoryjnych, za pomocą biodruku 3d [1]. Biodruk 3d umożliwia precyzyjne odtworzenie architektury struktur organów, dzięki dokładnej kontroli rozmieszczenia przestrzennego i składu substancji, co zapewnia dużą wszechstronność w wytwarzaniu funkcjonalnych tkanek biomimetycznych [2]. Aktualne możliwości tej technologii pozwalają na odtwarzanie tkanek takich jak chrząstka, tkanka kostna i skóra, w stopniu zbliżonym do biologicznego oryginału [3]. Podejmowane były także próby generowania tkanek o bardziej skomplikowanej budowie jak przykładowo naczynia krwionośne, czy chrząstka ucha ludzkiego, jednak ciągle istnieją czynniki istotnie utrudniające wytworzenie w pełni funkcjonalnych, dużych i złożonych organów. Należą do nich przede wszystkim prawidłowe unaczynienie, żywotność komórek i ich prawidłowe rozmieszczenie [4]. W procesie biodruku 3D możemy wyodrębnić trzy główne etapy: preprocessing (przetwarzanie wstępne), processing (przetwarzanie) i postprocessing (przetwarzanie wtórne). Przetwarzanie wstępne obejmuje generowanie projektu komputerowego (CAD) interesującej nas tkanki lub narządu. Schemat tkanek i narządów może być wygenerowany przy użyciu technik obrazowania medycznego, takich jak tomografia komputerowa (CT) lub rezonans magnetyczny (MRI) [4,5]. Schemat ten jest następnie przekształcany w heterogeniczny model opisujący skład materiału i komórek i ich rozmieszczenie. Struktury 3D są odtwarzane poprzez redukcję poszczególnych prototypów do serii warstw dwu-wymiarowych (2D). Proces drukowania polega na jednoczesnym osadzaniu komórek i biomateriałów przy użyciu wspomaganych komputerowo technik precyzyjnego rozmieszczenia sposobem „warstwa po warstwie”. Przetwarzaniem wtórnym jest inkubacja wydrukowanych konstrukcji tkankowych w bioreaktorze [5].

II. Cel pracy:

Celem pracy jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat korzystania z technologii biodruku 3d w dziedzinie medycyny regeneracyjnej i transplantologii, przedstawienie zakresu możliwości tej metody oraz przykładów jej zastosowań, a także nakreślenie jaką rolę będzie odgrywała w przyszłości medycyny.

III. Materiały i metody:

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed oraz Google Scholar z okresu ostatnich 5 lat, używano następujących słów kluczowych: „bioprinting 3d”, „regenerative medicine”, „tissue biofabrication”.

IV. Wyniki

IV a. Zastosowanie biodruku 3D w leczeniu tkanki skórnej

Skóra odgrywa kluczową rolę w ochronie organizmu przed środowiskiem zewnętrznym. Jej budowa jest integralnie związana z jej funkcją - fizyczną barierą ochronną, termoregulacją, funkcją zmysłową, homeostazą i rolą immunoprotekcyjną. Wszelkie próby zastąpienia ubytków skóry o pełnej lub częściowej grubości muszą dokładnie odtwarzać jej architekturę, aby mogła spełniać wyżej wymienione funkcje. Współczesna inżynieria tkankowa skóry polega na wykorzystaniu keratynocytów, wyizolowanych z częściowej lub pełnej grubości skóry poprzez trawienie enzymatyczne, posianych na bioaktywne rusztowania [6]. Na początku procesu obrazu tkanki skórnej uzyskane dzięki obrazowaniu tomografią komputerową, rezonansem magnetycznym lub USG mogą być wykorzystane do rekonstrukcji modeli 3D skóry. Modele te posłużą w następnym kroku do zaprojektowania architektury wewnętrznej odtwarzanej tkanki [7].

Z pomocą algorytmów komputerowych kierujących szlakami drukowania odbywa się w końcu rzeczywisty proces drukowania taki jak: drukowanie laserowe, drukowanie ekstruzyjne i drukowanie kropelkowe tkanki skórnej [6,7].

Biodruk konstrukcji wypełnionych komórkami skóry można przeprowadzić metodą *in vitro* lub *in situ*. Konstrukty skóry wydrukowane *in vitro* może dojrzewać w bioreaktorze przed wszczepieniem w miejsce rany w celu dalszego dojrzewania, natomiast konstrukty wydrukowane *in situ* jest nakładany bezpośrednio na zranione miejsce, a ciało działa jak fizjologiczny bioreaktor [8]. Udane trójwymiarowo wydrukowane modele skóry mogą być wykorzystane jako modele *in vitro* do rozwoju farmaceutyków, testowania systemów dostarczania leków i badań substancji farmaceutycznych. Biodruk skóry 3D wykazuje również duży potencjał do zastosowań w transplantacji w leczeniu zmian skórnych. Tradycyjne strategie leczenia uszkodzeń skóry obejmują preparaty płynne, opatrunki na rany, autoprzeszczepy i alloprzeszczepy. Ze względu na ograniczenia tych metod, takie jak niezdolność do wspierania regeneracji utraconej skóry, ograniczona dostępność miejsc- dawców lub odrzucenie immunologiczne, sztuczne substytuty skóry są stosowane w połączeniu z tradycyjnymi metodami, takimi jak autoprzeszczepy [7,8]. Ponadto drukowana w 3D macierz zewnątrzkomórkowa (ECM – extracellular matrix) ułatwia jednoczesne i wysoce specyficzne osadzanie wielu typów komórek skóry i biomateriałów, co jest procesem, którego brakuje w konwencjonalnych metodach inżynierii tkankowej skóry. Ostatnio, ze względu na zdolność do samoodnawiania i różnicowania, różne komórki macierzyste są szeroko stosowane w drukowaniu substytutów skóry. Komórki macierzyste pochodzące z płynu owodniowego (AFSCs) są szeroko pluripotencjalne i zidentyfikowano ich zdolność do różnicowania się w komórki wszystkich trzech linii. Zostały one użyte do biodruku bezpośredniego na ranach skóry u myszy z powodu ich immunokompetencji. Wyższy stopień zamknięcia rany i reepitelializacji można było zaobserwować na ranie po zastosowaniu żelu fibrynowo-kolagenowego zawierającego zarówno AFSCs i mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs) [8,9].

Istnieją różne produkty dostępne komercyjnie i w wykorzystaniu klinicznym, które można podzielić na trzy główne rodzaje: konstrukty naskórkowe, skórne i dermoepidermalne. Substytuty naskórka zawierające autologiczne keratynocyty mogą być stosowane w leczeniu zmian, w których uszkodzony jest naskórek. Keratynocyty są zwykle izolowane z naskórka jako źródła komórek poprzez biopsję skóry na powierzchni obszaru 2-5 cm² [7]. Substytuty skóry są wymagane do przeszczepu w przypadku leczenia zmian o pełnej grubości, gdzie uszkodzony jest zarówno naskórek, jak i skóra właściwa. Jednakże, konstrukty skórne muszą być w takim przypadku pokryte warstwą naskórka. Substytuty dermoepidermalne zawierające warstwę naskórka i skóry właściwej są najbardziej zaawansowanymi konstrukcjami w użyciu klinicznym. Dzięki obecności zarówno keratynocytów, jak i fibroblastów, konstrukty te są w stanie przypominać architekturę skóry poprzez wspomaganie regeneracji warstwy skórnej i naskórkowej [7,8,9]. Biodruk 3D jest spersonalizowany, umożliwia poprawę konstrukcji skóry, skraca czas oczekiwania pacjenta na wygojenie oraz znajduje zastosowanie w leczeniu różnych obszarów i/lub różnych głębokości ran [10].

IV b. Spersonalizowane przeszczepy kostne

W dziedzinie biodruku dokonał się znaczny postęp i obecnie drukuje się oraz testuje różne rodzaje tkanek. Jedną z nich jest tkanka kostna. Na całym świecie istnieje niezwykle wysokie zapotrzebowanie na funkcjonalne

przeszczepy kostne. Aktualnie tylko w samych Stanach Zjednoczonych około pół miliona pacjentów rocznie przechodzi naprawę defektu kostnego. Stanowi to powód, dla którego biodruk tkanek szkieletowych takich jak kość i chrząstka jest jednym z głównych obszarów zainteresowania w dziedzinie inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej [11]. Specyficzny dla pacjenta substytut przeszczepu kostnego może być wytwarzany za pomocą pliku CAD (Computer-Aided Design) i drukarki 3D. Model CAD oparty na rentgenowskiej tomografii komputerowej (X-ray CT) lub obrazowaniu rezonansu magnetycznego (MRI) pacjenta umożliwia spersonalizowane podejście do konkretnego pacjenta [11,12]. Druk 3D może również pomóc w konstruowaniu specyficznych architektur dla różnych procesów, które zachodzą podczas regeneracji kości. Przykład stanowi unaczynienie, które odgrywa główną rolę w gojeniu się kości i może być stymulowane za pomocą pewnych struktur wytwarzanych w 3D. Biomolekuły w hydrożelach o różnych stężeniach i właściwościach wykazują różne szybkości uwalniania, co pozwala na sekwencyjne dostarczanie leków [12]. Wykazano, że zwiększona skuteczność regeneracji kości może być obserwowana zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, gdy cząsteczki bioaktywne są wbudowane w rusztowania drukowane w 3D o trwałym lub zaprogramowanym profilu uwalniania. Co więcej, poprzez integrację komórek z biologicznymi atramentami, możliwy jest biodruk spersonalizowanych implantów z biomimicznymi komponentami i mikrostrukturami w celu przywrócenia struktury i funkcji uszkodzonych kości [11,12]. Dobór materiałów wejściowych jest krytycznym elementem w bioprintingu 3D. Różne klasy biomateriałów zostały wykorzystane do wytworzenia trójwymiarowych nanopłytek dla zastosowań w inżynierii tkankowej kości. Bioaktywne rusztowania ceramiczne na bazie fosforanu wapnia, rusztowania na bazie polimerów oraz kompozyty bioaktywnych rusztowań ceramicznych i polimerowych na bazie fosforanu wapnia były dotychczas szeroko wykorzystywane [13].

IV c. Zastosowanie biodruku 3D w leczeniu uszkodzonych połączeń nerwowych

Urazy układu nerwowego powodują zaburzenie sieci neuronowych i przekazywania informacji w całym organizmie. Może to w ostateczności prowadzić do utraty funkcji motorycznych i sensorycznych. Niestety opcje terapeutyczne są ograniczone z powodu różnych przeszkód, w tym braku wskazówek dotyczących przeżycia i regeneracji, niemożności naśladowania środowiska mechanicznego i chemicznego w miejscu urazu oraz niemożności skutecznego dostarczenia komórek macierzystych do uszkodzonej tkanki. Biodruk 3D może sprostać tym wyzwaniom na wiele sposobów: 1) drukowane rusztowania mogą być obciążone małymi cząsteczkami lub białkami, które wzmacniają regenerację, 2) charakterystyka biotuszu może być dostosowana tak, aby naśladować specyficzne mikrośrodowisko pozakomórkowe, a 3) rusztowania mogą hermetyzować i dostarczać komórki macierzyste do miejsca urazu w sposób ukierunkowany i trwały [14,15]. Biodrukowane rusztowania zapewniają unikalną możliwość tworzenia specyficznych dla pacjenta przewodników nerwowych, które naśladują środowisko naturalne, ułatwiając regenerację [14]. W przeprowadzanych ostatnio badaniach naukowcy stworzyli kompozytowe rusztowanie hydrożelowe z komórkami Schwanna, które wspiera wzrost i przetrwanie aksonów. Złożony hydrożel był kombinacją alginianu, kwasu hialuronowego, fibryny i/lub peptydów RGD. Ułożone komórki Schwanna w konstrukcjach z alginianu/kwasu hialuronowego/fibryny lub alginianu/kwasu hialuronowego/fibryny/peptydów RGD były w stanie kierować neurytami zwoju korzenia grzbietowego, które były hodowane na wydrukowanej powierzchni. Badanie to demonstruje potencjał wspomagania regeneracji nerwów obwodowych poprzez tworzenie biotuszów, które naśladują natywną macierz pozakomórkową i dostarczają wskazówki dla regenerujących się neuronów [15]. Ostatnie osiągnięcia w dziedzinie rusztowań nerwowych zmieniły koncepcję ich koncepcję z jedynie pasywnych cylindrycznych urządzeń podtrzymujących strukturę, na takie, które aktywnie promują wzrost neuronów i regenerację aksonów. Oprócz rozwoju idealnie cylindrycznego kształtu, nerwy mogą mieć liczne rozgałęzienia, czyli bifurkacje, oraz zwężenia. Druk 3D może wytworzyć dostosowane, złożone przewodnice lub rusztowania, które replikują właściwą anatomię tkanek. Dzięki drukowaniu opartym na ekstruzji było przykładowo możliwe stworzenie spersonalizowanych rusztowań z przestrzennie kontrolowanymi biochemicznymi czynnikami wzrostu do regeneracji geometrycznie i kompozycyjnie złożonych ścieżek bifurkacji nerwów obwodowych w nerwie kulszowym [16].

IV d. Wyzwania i prognozy na przyszłość

Jednym z głównych wyzwań w biodruku jest opracowanie odpowiednich biotuszów, które nie tylko charakteryzują się możliwością drukowania, biokompatybilnością, integralnością mechaniczną i funkcjonalnością, ale także posiadają właściwości dopasowania do tkanek i zdolność do naśladowania kluczowych struktur tkankowych, co sprzyja wzrostowi tkanki. Na przykładzie drukowania tkanki skórnej, wytwarzanie wielowarstwowych struktur zawierających naskórek, skórę właściwą i przedziały podskórne z naczyniami, nerwami, mieszkami włosowymi, pigmentacją i innych przydatków skóry wymagałoby zastosowania preparatów wielu biotuszów funkcjonalizowanych bioaktywnymi molekułami w celu kierowania reakcjami mechanobiologicznymi i dostosowania zachowania komórek w każdym przedziale struktury [8]. Materiały oparte na hydrożelach wciąż są dalekie od spełnienia wszystkich niezbędnych wymogów, mimo że opracowano różne strategie poprawy ich właściwości mechanicznych. Materiały na bazie metalu i ceramiki mają

silne właściwości mechaniczne. Jednak w procesie przetwarzania części wydrukowanych w 3D zazwyczaj wymagana jest podwyższona temperatura. Podczas spiekania i krzepnięcia, niejednorodne wewnętrzne mikrostruktury i nierównomierne obkurczanie mogą powodować pęknięcia, uszkadzając drukowane struktury [12].

Dalszy postęp i sukces technologii biodruku 3d tkanek będzie wynikiem podejścia zespołowego obejmującego biologów, inżynierów i klinicystów. Rozwój szybszych biodrukarek z wieloma głowicami i modułami, a także wyższa rozdzielczość prawdopodobnie umożliwi generowanie złożonych tkanek heterokomórkowych z wieloskalowym unaczynieniem i unerwieniem. Nowo zaprezentowany system Integrated Tissue Organ Printer (ITOP) zawiera wiele głowic dozujących i kontrolerów ciśnienia, rozwiązując kwestie wielkości i stabilności biodrukowanych konstrukcji [12,17]. Niedawny rozwój technologii biodruku 4D, która umożliwia transformację kształtu z pewnością również będzie użytecznym narzędziem do wytwarzania funkcjonalnych tkanek. Rozwój nowych biotuszków, takich jak samoskładające się peptydy oraz zastosowanie komponentów takich jak grafen, poprawi integralność mechaniczną i stabilność strukturalną. Ponadto, nowe technologie bioreaktorów pozwolą na szybkie dojrzewanie po wydruku, zapewniając kluczową stymulację mechaniczną i chemiczną wspomagającą remodeling i wzrost tkanek [17].

V. Podsumowanie

W obliczu tysięcy pacjentów umierających każdego roku na całym świecie w oczekiwaniu na przeszczep narządu, biodrukowane narządy dają nadzieję na wyeliminowanie stale rosnącego kryzysu związanego z brakiem organów. Ponadto mogłyby pomóc w zaoszczędzeniu pieniędzy wydawanych na alternatywne metody leczenia, takie jak np. dializy. Potencjał ten może być zrealizowany jedynie poprzez lepsze zrozumienie funkcjonalności organów, które mają zostać zastąpione oraz poprzez rozwinięcie umiejętności przełożenia ich architektury na proces technologiczny biodruku. Technologia ta jest ciągle w dość wczesnej fazie swojego rozwoju i potrzeba więcej badań, jak chociażby prób na zwierzętach i badań klinicznych by w pełni odkryć drżący w niej potencjał. Chociaż zastosowanie kliniczne drukowanych tkanek jest ciągle w początkowej fazie, technologia ta okazała się już przydatna w przypadku niebiologicznych implantów chirurgicznych i przewodnic. Oczekuje się, że dopracowanie tej technologii w nadchodzących latach będzie miało głęboki wpływ na życie pacjentów cierpiących na dysfunkcje narządów i tkanek. Biorąc pod uwagę tempo, w jakim obecnie rozwija się ta dziedzina, nie jest bezzasadne oczekiwanie na to, że biodruk 3D stanie się integralnym elementem medycyny regeneracyjnej.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ishita Matai, Gurvinder Kaur, Amir Seyedsalehi, Aneesah McClinton, Cato T Laurencin. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials*. 2020 Jan;226:119536. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31648135.
2. Marcel Alexander Heinrich, Wanjun Liu, Andrea Jimenez, Jingzhou Yang, Ali Akpek, Xiao Li Qingmeng Pi, Xuan Mu, Ning Hu, Raymond Michel Schiffelers, Jai Prakash, Jingwei Xie, and Yu Shrike Zhang. 3D Bioprinting: from Benches to Translational Applications. *Small*. 2019 Jun;15(23):e1805510. doi: 10.1002/smll.201805510. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31033203. PMCID: PMC6752725.
3. Sean V. Murphy, Paolo De Coppi, Anthony Atala. Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting. *Nat Biomed Eng*. 2020 Apr;4(4):370-380. doi: 10.1038/s41551-019-0471-7. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31695178.
4. Nhayoung Hong, Gi-Hoon Yang, JaeHwan Lee, GeunHyung Kim. 3D bioprinting and its in vivo applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018 Jan;106(1):444-459. doi: 10.1002/jbm.b.33826. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28106947.

5. Zengmin Xia, Sha Jin, Kaiming Ye. Tissue and Organ 3D Bioprinting. *SLAS Technol.* 2018 Aug;23(4):301-314. doi: 10.1177/2472630318760515. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29474789.
6. Sam P. Tarassoli, Zita M. Jessop, Ayesha Al-Sabah, Neng Gao, Sairan Whitaker, Shareen Doak, Iain S. Whitaker. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018 May;71(5):615-623. doi: 10.1016/j.bjps.2017.12.006. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29306639.
7. Wei-Cheng Yan, Pooya Davoodi, S. Vijayavenkataraman, Yuan Tian, Wei Cheng Ng, Jerry Y.H. Fuh, Kim Samirah Robinson, Chi-Hwa Wang, 3D bioprinting of skin tissue: From pre-processing to final product evaluation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Jul;132:270-295. doi: 10.1016/j.addr.2018.07.016. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30055210.
8. Luciana Y. Daikuara, Xifang Chen, Zhilian Yue, Danielle Skropeta, Fiona M. Wood, Mark W. Fear, Gordon G. Wallace. 3D Bioprinting Constructs to Facilitate Skin Regeneration. *Adv. Funct. Mater.* 2021, 19 August 2021, 2105080. doi: 10.1002/adfm.202105080.
9. Rui Wang, Yihui Wang, Bin Yao, Tian Hu, Zhao Li, Sha Huang, Xiaobing Fu. Beyond 2D: 3D bioprinting for skin regeneration. *Int Wound J.* 2019 Feb;16(1):134-138. doi: 10.1111/iwj.13003. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30240111. PMCID: PMC7949282.
10. Peng He, Junning Zhao, Jiumeng Zhang, Bo Li 3, Zhiyuan Gou, Maling Gou, Xiaolu Li. Burns Trauma. Bioprinting of skin constructs for wound healing. 2018 Jan 23;6:5. doi: 10.1186/s41038-017-0104-x. eCollection 2018. PMID: 29404374. PMCID: PMC5778803.
11. Sanjairaj Vijayavenkataraman, Wei-Cheng Yan, Wen Feng Lu, Chi-Hwa Wang, Jerry Ying Hsi Fuh. 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Jul;132:296-332. doi: 10.1016/j.addr.2018.07.004. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29990578.
12. Moyuan Qu, Canran Wang, Xingwu Zhou, Alberto Libanori, Xing Jiang, Weizhe Xu, Songsong Zhu, Qianming Chen, Wujin Sun, Ali Khademhosseini. Multi-Dimensional Printing for Bone Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater.* 2021 Jun;10(11):e2001986. doi: 10.1002/adhm.202001986. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33876580. PMCID: PMC8192454.
13. Tesfa Marew, Gebremariam Birhanu. Three dimensional printed nanostructure biomaterials for bone tissue engineering. *Regen Ther.* 2021 May 28;18:102-111. doi: 10.1016/j.reth.2021.05.001. eCollection 2021 Dec. PMID: 34141834. PMCID: PMC8178073.
14. Melissa Cadena, Liqun Ning, Alexia King, Boeun Hwang, Linqi Jin, Vahid Serpooshan, Steven A Sloan. 3D Bioprinting of Neural Tissues. *Adv Healthc Mater.* 2021 Aug;10(15):e2001600. doi: 10.1002/adhm.202001600. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200587. PMCID: PMC8711131.
15. Xiaoling Yu, Tian Zhang, Yuan Li. 3D Printing and Bioprinting Nerve Conduits for Neural Tissue Engineering. *Polymers (Basel).* 2020 Jul 23;12(8):1637. doi: 10.3390/polym12081637. PMID: 32717878. PMCID: PMC7465920.
16. Daeha Joung, Nicolas S Lavoie, Shuang-Zhuang Guo, Sung Hyun Park, Ann M Parr, Michael C McAlpine. 3D Printed Neural Regeneration Devices. *Adv Funct Mater.* 2020 Jan 3;30(1):10.1002/adfm.201906237. doi: 10.1002/adfm.201906237. Epub 2019 Nov 8. PMID: 32038121. PMCID: PMC7007064.
17. Ashley N Leberfinger, Shantanab Dinda, Yang Wu, Srinivas V Koduru, Veli Ozbolat, Dino J Ravnic, Ibrahim T Ozbolat. Bioprinting functional tissues. *Acta Biomater.* 2019 Sep 1;95:32-49. doi: 10.1016/j.actbio.2019.01.009. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30639351, PMCID: PMC6625952.