
APPLICATION OF BIOPRINTING IN CONTEMPORARY MEDICINE (REVIEW)

Desislava Bakova

Department of Health Care Management, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv,
Bulgaria, desislavabakova@abv.bg

Kristina Kilova

Department of Medical informatik, biostatistics and e-education, Faculty of Public Health, Medical
University – Plovdiv, Bulgaria, k_kilova@abv.bg

Maria Semerdjieva

Department of Health Care Management, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv,
Bulgaria, msemerdjieva@abv.bg

Abstract: 3D printing is an advanced recent technology, which can be a revolutionary alternative with a variety of applications in the transplant and healthcare industry in general. 3D printing research is investigated in various fields within the healthcare industry; some of which are discussed in this article. 3D printing of human tissue and organs can revolutionize the healthcare industry by extending the average life expectancy and greatly improving the quality of life for millions of people. Organ recipients will no longer have to wait months or years for a donor with the correct blood type, organ transplant rejection will be abolished, illegal human trafficking for organ harvesting can be minimized, and war and accident amputees can once again gain full mobility. 3D Bioprinting may have unprecedented consequences on regenerative medicine and quality of life while minimizing social and legal issues which currently surround human embryo techniques.

Keywords: bioprinting, social issues, legal aspects

ПРИЛОЖЕНИЕ НА БИОПРИНТИРАНЕТО В СЪВРЕМЕННАТА МЕДИЦИНА (ОБЗОР)

Десислава Бакова

Катедра „Управление на здравните грижи“, Факултет по общественно здраве, Медицински
университет – Пловдив, България, desislavabakova@abv.bg

Кристина Килова

Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение“, Факултет по
обществено здраве, Медицински университет – Пловдив, България, k_kilova@abv.bg

Мария Семерджиева

Катедра „Управление на здравните грижи“, Факултет по общественно здраве, Медицински
университет – Пловдив, България, msemerdjieva@abv.bg

Резюме: 3D печатането е съвременна технология, която се явява революционна алтернатива с разнообразни приложения в трансплантационната и здравната индустрия. Приложението на 3D биопринтирането се изследва в различни области на здравеопазването, някои от които са представени в настоящата статия. 3D отпечатването на човешки тъкани и органи има изключително влияние чрез увеличаване на средната продължителност на живота и значително подобряване на качеството на живот за милиони хора. Нуждаещите се пациенти няма да се налага да чакат месеци или години за донор с правилна кръвна група, ще се намали до минимум отхвърлянето на органи ще бъде премахнат незаконният трафик на хора за донорство и т.н. 3D биопринтирането може да има значими ползи и за регенеративната медицина и качеството на живот. Същевременно е необходимо да бъдат сведени до минимум евентуалните социални и правни проблеми, които биха възникнали при масовото приложение в медицината.

Ключови думи: биопринтиране, социални въпроси, правни аспекти

ВЪВЕДЕНИЕ

Приложението на биопринтирането нараства с бързи темпове и се очаква да предизвика революция в областта на здравеопазването. Медицинското приложение на биопринтирането може да бъде организирано в няколко направления: производство на тъкани и органи; създаване на персонализирани протези, импланти и

други анатомични модели и лекарствени дозирани форми за фармацевтични изследвания и т.н. Приложението на 3D принтирането в медицината може да осигури много ползи - персонализиране на медицински продукти, лекарства и оборудване; ефективност на разходите; повишена производителност; демократизация на дизайна и производството и осигуряване на засилено сътрудничество. Въпреки тези значителни постижения на медицината включващи създаването на 3D печата, ще бъде необходимо време да бъдат решени някои научни и регулаторни предизвикателства свързани с приложението на тази технология.

Триизмерният (3D) печат е метод за производство, в който изделията са направени чрез сливане или депозиране на материали (пластмаса, метал, керамика, прахове, течности или живи клетки) на слоеве до създаването на 3D обект. Това процес се нарича също адитивен печат (additive manufacturing), бързо прототипиране (rapid prototyping) или технология на свободна форма (solid free-form technology). Някои 3D принтери са подобни на традиционните мастиленоструйни принтери, но крайният продукт се различава по това, че се произвежда 3D обект. Очаква се 3D печатането да предизвика истинска революция в медицината, тъй като в близките години технологиите ще позволят на медицината да създава сложни човешки органи като бъбреци, бял дроб и сърце. Биопринтерите "отпечатват" тумори на лабораторната маса и позволяват на учените да експериментират с лекарства без риск за човека. Прогнозата е на водещи световни учени, които вече години усъвършенстват така нареченото биопринтиране или „печатане“ на органи.

Настоящата статия представя някои от възможностите за приложение на 3D принтирането в областта на здравеопазването.

През последните години се отчита високо ниво на развитие на медицинската технология, особено в областта на денталната медицина. 3D печатът се прилага в медицината още от началото на годината 2000 г., когато технологията за първи път се използва за производство на стоматологични импланти и обичайни протезни конструкции, които благодарение на 3D печата са се развили значително. Наскоро публикуваните прегледи описват използването на 3D печат за производство кости, уши, екзоскелети, вендузи, челюстна кост, очила, клетъчни култури, стволови клетки, кръвоносни съдове, съдови мрежи, тъкани и органи, както и нови лекарствени форми и лекарства устройства за доставка. Съвременната медицинска употреба на 3D принтирането се проявява в няколко направления: производство на тъкани и органи; създаване на протези, импланти и други анатомични модели; фармацевтични изследвания за откриване на лекарства, доставка и лекарствени форми.

Тъканната или органна недостатъчност, дължаща се на стареене, заболявания, инциденти и вродени дефекти е сериозен медицински проблем, чието решение зависи предимно от трансплантации на органи от живи или починали донори. В световен мащаб се отчита недостиг на човешки органи за трансплантация, тъй като непрекъснато нараства броя на нуждаещите се пациенти. Изключително нисък е процента на тези, които успяват да дочакат орган. Допълнително затруднение възниква и от факта, че трансплантацията на органи често е свързана с отхвърляне на трансплантата. Този проблем вероятно би могъл да бъде елиминиран чрез използване на генетичен материал от тялото на пациента, за да се създаде заместващ орган за трансплантация. Това би минимизирало риска от отхвърляне, както и необходимостта да се приемат имуноподтискащи лекарства през целия живот.

Терапиите базирани на тъканното инженерство и регенеративната медицината се отчитат като потенциално решение за недостиг на донори на органи. Стратегията е да се изолират стволовите клетки от малки тъканни проби, да се смесват с растежни фактори в лаборатораторни условия, които насочват клетъчната пролиферация и диференциация във функциониращи тъкани. Така нареченото биопринтиране е специален форма на 3D медицински печат. В този случай се използват специални продукти (т. нар. "биотини"), които могат да бъдат отпечатани чрез триизмерен 3DP метод. Тези биотини се състоят от естествен хидрогел като колаген, желатин или синтетично произведен хидрогелове и се зареждат с клетки. По този начин могат да бъдат отпечатвани триизмерно желаните форми. Целта е самите единични клетки да бъдат обединени към клетъчни комплекси и тъкани. Затова е необходимо да се използва опита на учените, които през последните години активно работят в областта на тъканното инженерство. Фокусът в настоящите научни разработки и изследвания е насочен към създаването на някои меки тъкани.

НЯКОИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД БИОПРИНТИРАНЕТО

На фона на демографските тенденции и нарастващата честота на дегенеративните заболявания и увеличаващия се брой пациенти, се отчита все по-голямата социално-медицинска значимост на медицинското 3D принтиране. При създаването на индивидуални за пациента специфични импланти и истински оригинални 3D отпечатани модели се изяснява огромния потенциал на тази процедура, която би могла в значителна степен да подобри грижата за пациентите чрез по-нататъшни изследвания.

Предварителното планиране и визуализация на оперативното лечение чрез 3D отпечатването се утвърди в клиничната практика, особено в случаи на необичайни анатомични деформации. В допълнение тези 3D модели биха могли да се използват за предварително информиране на пациента за предстоящите интервенции.

Благодарение на отличните резултати производството и търсенето на 3D отпечатани изделия в медицината ще продължи да нараства и в бъдеще. Основното предимство е свързано с високата степен на идентичност на продукта с тялото на пациента, което подобрява процеса на адаптация, особено при анатомични деформации. Това от своя страна ще доведе до по-бързо излекуване и възстановяване.

През април 2016 г. в Германия / Майнц се проведе първият международен конгрес за приложенията на 3D принтирането в медицинския сектор. Под мотото "От книгопечатане към 3 D принтиране" бяха представени впечатляващи резултати от изследванията в областта на разработването на основни материали и биопринтирането, на информационните технологии и разработването на софтуер (от данни през цифровото изображение до 3D печат) и инженерните постижения на различните триизмерни процеси на печат. Повечето клинични приложения са насочени към денталната медицина, оралната и лицево-челюстна хирургия, обща хирургия, ортопедия и травматология, кардиоторакална и съдова хирургия и офталмология. Друга област на приложение на биопринтирането е създаването на тъкани и клетки, които фармацевтите да могат използват за тестване и нови лекарства. Това е революционен напредък, защото ще бъде спрени клиничните изследвания върху хора и животни.

ПРАВНИ И РЕГУЛАТОРНИ АСПЕКТИ

С въвеждането на 3D принтирането в медицината правната страна става все по-необходима. От една страна въпросът за интелектуалната собственост на такива триизмерно отпечатани продукти остава неясен, докато авторското право стриктно регулира двуизмерното отпечатване. От друга страна има учени, които искат да поставят 3D принтирането под защитната обвивка на свободата на принтирането (печата) като форма на академично и индустриално развитие. Най-голямото предизвикателство, което стои пред биопринтирането е прилагането на разумни правни рамки. Още през 2014 г. група от анализатори заявиха предстоящия глобален дебат, който ще се занимава с въпроса за регулирането или пълната забрана на биопринтирането. През последните години започна дискусия, в която изследователите по света търсят решение. Налагането на забраната би било най-лесно, но това означава да бъде спряно развитието. Към настоящия момент в нито една държава няма конкретен закон по отношение на адитивния печат (биопринтирането). По-скоро това ще бъде регулирано в САЩ и ЕС от съществуващите закони, които се отнасят главно за медицински продукти и инструментариум. През май 2016 г. Американската агенция по храните и лекарствата (Food and Drug Administration) издаде дългоочакван проект с наръчник за производителите на медицински изделия, занимаващи се с адитивно производство. Той служи като ориентация за производителите и ръководните органи относно новите технологии и продукти, които имат значение за общественото здраве. В тази рамка са дадени техническите препоръки за производството, характеризирането и валидирането на 3D отпечатани продукти. В допълнение се описва каква информация трябва да бъде включена в различните приложения към FDA. Наръчникът е в допълнение към всички съществуващи насоки за конкретни продукти или стандарти на FDA. Тези предварителни насоки не включват употребата на биологични, клетъчни или тъкани материали за нуждите на биопринтирането. Подобни класификации съществуват в ЕС, но не и универсални определения или специални разпоредби за комбинирането на продукти. В момента те са в съгласие със съответното законодателство, като медицински продукти съответно лекарства, включително лекарства за нововъведени терапии. Международната организация за стандартизация (ISO) публикува шест стандарта, които се отнасят по-скоро до адитивното производство. От тях четири се отнасят до общи процедури (преглед на категориите на процеса и суровините, обработка на данни, основни характеристики, включително свързаните методи за изпитване, терминология), два описват по-специфични методи. От този регулаторен хаос става ясно, че настоящата правна ситуация не е нито еднаква нито изгодна. В световен мащаб създаването на единен стандарт е от първостепенно значение за настоящото и бъдещото развитие на биопринтирането. Изследванията в тази област непрекъснато се увеличават, а в бъдеще се очаква годишно удвояване на пазара. Това налага необходимостта от създаването на компетентни органи, които да създават и контролират стандартите. Така научните изследвания ще се развиват много по-бързо и широката общественост ще бъде подпомогната да разбере и приеме последствията от тези технологии.

Международното сътрудничество е от съществено значение за концепцията, както и за създаването на нови правни насоки. Те трябва да продължат да обслужват иновативните изследвания и разработки на биопринтирането в бъдеще.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Напредъкът в областта на изследванията на материалите, които биха могли да бъдат обработени с помощта на биопринтер, както и новите открития за биологичната клетка в контекста на изкуственото тъканно инженерство доведоха до създаването на нови области на приложение в медицината. В тази връзка стана възможно създаването на съответните програми за обработка на индивидуалните и дигитализирани данни за пациентите и прехвърлянето в триизмерни модели с висока производителност. Не на последно място в различни хирургически дисциплини беше признато, че в настоящия момент с наличните опции при медицинското обслужване се стигна до границите на възможното, и по-специално относно 3D принтирането, което може да бъде прилагано с цел подобряване грижите за пациента. Решаващо предимство на медицинския 3D печат е значително по-прецизния както и индивидуално адаптиран дизайн на изделията, спестяването на време, намаляване на риска от „отхвърляне“ и др. Съществува голяма необходимост от обединяване на медицински и инженерни дисциплини в интердисциплинарна дискусия насочена към биопринтирането. Благодарение на националния и международен обмен би могъл да се реализира огромния потенциал в тази обещаваща област на научните изследвания.

ЛИТЕРАТУРА

- Bartlett, S., (2013). Printing organs on demand. *Lancet Respir Med*, 1(9), 684-685.
- Bauer H.K., Heller M., et al., (2016). Gesellschaftliche und rechtliche Rahmenbedingungen für 3D Druck und Bioprinting in der Medizin, *Journal für Computerized Dentistry*.
- Food and Drug Administration. Public workshop—additive manufacturing of medical devices: an interactive discussion on the technical considerations of 3D printing. September 3, 2014. Available at: <http://www.fda.gov/medicaldevices/newsevents/workshopsconferences/ucm397324.htm>. Accessed April, 2019.
- Heller M., Bauer H.K., et al., (2016). Patientenspezifische 3D Druck Anwendungen in der Medizin, *Journal für Computerized Dentistry*.
- Klein, G.T., Lu, Y., Wang, M.Y. (2013). 3D printing and neurosurgery—ready for prime time? *World Neurosurg*, 80(3–4): 233–235.
- Mertz, L., (2013). Dream it, design it, print it in 3-D: What can 3-D printing do for you? *IEEE Pulse*, 4(6), 15–21.
- Shopova, D., Bozhkova T., Slavchev D., Hristozova M., Hristov I., (2018). Comparative analysis of standard materials used for 3D printing" *Научни трудове на Съюза на учените – Пловдив. Серия Г: Медицина, фармация и дентална медицина*, vol. 22, 260-263.
- Shopova, D., Bozhkova T., Slavchev D., Hristozova M., Hristov I., (2018). Manufacturing devices for 3D objects in dentistry. *Научни трудове на Съюза на учените – Пловдив. Серия Г: Медицина, фармация и дентална медицина*, vol. 22, 264-267.
- Schubert, C., van Langeveld, M.C., Donoso, L.A., (2014). Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol*, 98(2), 159–161.
- Science and society, (2013). Experts warn against bans on 3D printing. *Science*, 342(6157), 439-440.
- Ursan, I., Chiu, L., Pierce, A., (2013). Three-dimensional drug printing: a structured review. *J Am Pharm Assoc*, 53(2), 136–144.
- Шопова Д., Божкова Т., Славчев Д., Христов И., (2017). Материали, използвани за създаване на пространствени обекти (3D принтиране) - литературен обзор. *Дентална медицина*, 99(1), 68-73.
- Шопова Д., Божкова Т., Славчев Д., Христов И. (2017). Апарати за създаване на пространствени обекти (3D принтери) - литературен обзор. *Дентална медицина*, 99(1): 64-68.