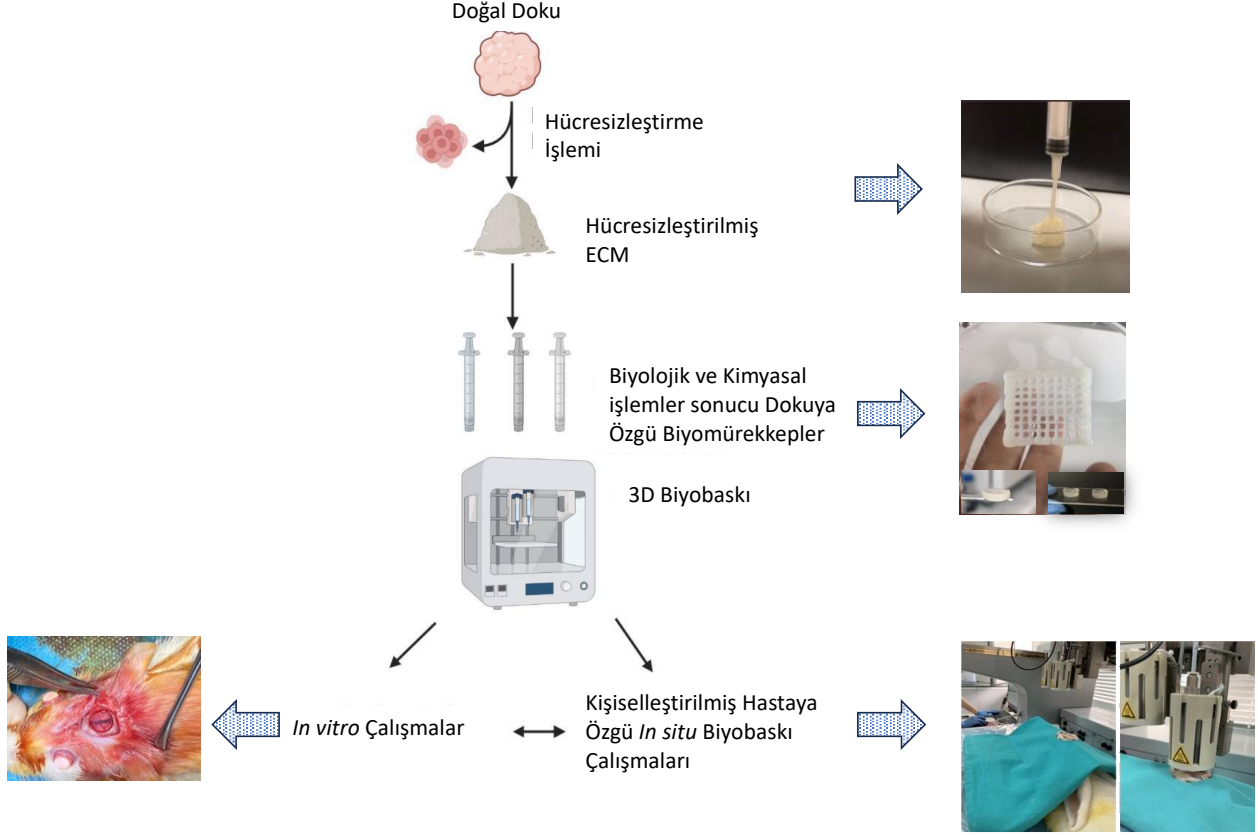


Fonksiyonel biyomürekkepler ile doku rejenerasyonuna yönelik *in vivo* ve *in situ* 3B biyobaskı uygulamaları



Ankara Üniversitesi, Medikal Tasarım Uygulama ve Araştırma Merkezi (MEDİTAM)
Yürütücü: Prof. Dr. Pınar YILGÖR HURİ

Araştırmacılarımız: Doç. Dr. Sedat ODABAŞ, Doç. Dr. Burak DERKUŞ, Prof. Dr. Çağdaş OTO, Prof. Dr. Kaan Orhan, Prof. Dr. Ayşegül Mine Tüzüner, Doç. Dr. Burak Kaya, Prof. Dr. Kürşat Gökcan, Prof. Dr. Ayten Kayı.

Projemizin Hedefi ve Temel Amacı: Kişiye özel biyomedikal cihaz ve malzeme geliştirilmesinde olduğu kadar, rejeneratif tıp uygulamalarında da hastaya özel ürün üretimini mümkün kılan 3B tasarım ve üretim tekniklerinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Hüresel tedavi ve biyomalzeme odaklı rejeneratif/terapötik uygulamaların avantajlarını bir araya getiren doku mühendisliği yaklaşımının 3B tasarım ve üretim, ya da kısaca 3B baskı tekniği ile birlikte kullanımıyla hastaya özel anatomik şekilli doku ve organ eşleniklerinin üretimi mümkündür. Canlı hücre içeren biyomürekkeplerin 3B baskısı ile gerçekleştirilen 3B biyobaskı teknolojisi, kişiye özel tasarımı canlı, fonksiyonel doku ve organ üretimi ile birlikte, oluşturulan doku iskelesinin iç yapısının kontrol edilebilmesiyle hücrelerin tutunma, çoğalma ve farklılaşma davranışlarının istenen şekilde düzenlenebilmesine imkân sağlamaktadır.

Projede yumuşak ve sert doku uygulamaları için (deri, tendon, kemik), dokuya özgü hüresizleştirilmiş hücre dışı matris (extracellular matrix, ECM) yapılarının elde edilmesi, bu yapıların 3B biyobaskı uygulamaları için fonksiyonel biyomürekkep olarak üretimi ve bu biyomürekkeplerin *in vitro* ve *in vivo* etkinlik analizlerinin tamamlanmasıyla ticari fonksiyonel biyomürekkep formülasyonları olarak geliştirilmelerine yönelik ön çalışmaların gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır. Projenin bir diğer bağlantılı amacı ise, yakın gelecekte klinik kullanımda önemli bir yeri olacağı öngörülen ameliyat içi, yerinde (*in situ*) biyobaskı yönteminin, yumuşak ve sert doku uygulamaları için geliştirilen biyomürekkepler ile metod validasyonunun gerçekleştirilmesidir.

Projemizin Hedeflenen Somut Çıktıları: Hasarlı dokunun, hastanın kendi hücreleri ile biyoyumlu malzemelerin kombinlenerek *in situ* baskılamayla tedavi edileceği ameliyathaneler fikri, mevcut bilimsel gelişmeler ışığında değerlendirildiğinde, “bilim kurgu” olmaktan çıkmıştır. Bilim gerçeği haline gelmekte olan *in situ* biobaskı uygulamalarının klinik uygulamalarının gerçekleştirilmesinde kapsamlı hayvan deneylerinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla *in situ* biyobaskıamanın deri ve kemikten oluşan kompozit doku eşleniklerinin üretiminde prelinik doğrulama ve metot geliştirme çalışmaları önerilen proje kapsamında gerçekleştirilecektir. Projenin çıktıları ve ekibin ortaya koyduğu teknik ve bilimsel deneyim ve yaklaşım ile mevcut Teknolojik Hazırlık Seviyesi 2 olan seviyenin en az Teknolojik Hazırlık Seviyesi 5’e yükseltilmesini ve ülkemize katma değeri yüksek, ticari olarak kısa dönemde araştırma amaçlı, orta-uzun dönemde klinik uygulamalarda kullanılabilir ürün ve protokoller ortaya koyulacaktır.

Proje ara çıktıları olan D-ECM biyomürekkepler ile ilgili olarak hâlihazırda ticari bir ürün bulunmamaktadır. řu an kemik ve kırık dokunun belirli işlemler ile hüresizleştirilmiş toz ürünleri, araştırmalarda kullanım için ticari olarak temin edilebilmektedir. Bu projeden elde edilecek D-ECM biyomürekkepler çok çeşitli dokulardan elde edilecek olup, uygulamaya göre basıma hazır olarak sunulacaktır. Bununla birlikte, bu projeden elde edilecek D-ECM temelli biyomürekkeplerin projenin tamamlanmasını takiben kısa vadede (12 ay) “araştırma amaçlı” (Research grade) olarak, mevcut düzenlemeler takip edilerek orta uzun vadede (>36ay) klinik (Medical Grade) olarak kullanılabilir ticari ürünlere dönüştürülmesi hedeflenmektedir.

Dünya’da ticari olarak ulaşılabilir 3B yazıcı seçenekleri arasında birçok üretici bulunmaktadır. Bu üreticilerde halihazırda literatürde sıklıkla çalışılan ve UV ışık altında kürlleme ile çapraz bağlı yapıların oluşmasına izin veren modifiye bir jelatin olan jelatin-metakrilat (GelMA) için UV kürlleme sistemi içeren 3B yazıcılar bulunmaktadır. Henüz görünür ışıkta çapraz bağlamayı sağlayan bir 3B yazıcı sistemi bulunmamaktadır. Bu projede Axolotl Biosystems firması ile yapılan iş birliği ile mevcut çıktıların yanı sıra ilk kez görünür ışıkta çapraz bağlamaya izin verecek (ikili kombine sistem ile birlikte de çalışabilecek), ileride klinik olarak kullanıma da izin verecek ilk kombine 3B yazıcının geliştirilmesi sağlanması da hedeflenmektedir.

Vaka Çalışmalarımız:

Mevcut klinik durum ele alındığında, halihazırda uygulanan hüresel tedavi uygulamalarında iki farklı yaklaşımın bulunduğu görülür. Bunların ilkinde klinik uygulama sırasında (ameliyathanede) minimal invaziv ya da diğer cerrahi yöntemlerle hücre eldesi sağlanmakta (örneğin yağ dokusundan stromal vasküler fraksiyon, SVF eldesi) ve bu hücreler herhangi bir taşıyıcı sistem, anatomik şekilli üretim vb. olmaksızın direk enjeksiyon yoluyla hastaya uygulanmaktadır. İkinci yöntemde ise; hücre izolasyonu ardından GMP koşullarında hücre çoğaltılması ve kültürü gerçekleştirilmektedir. Bu hücreler daha sonra farklı özellikte biyomürekkepler/biyomalzemelerle birleştirilmekte ve hastaya uygulanmaktadır. Bu uygulamanın yapılabilmesi için meşakkatli izin

süreçleri, GMP üretim altyapısı gibi komplike sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. In situ biyobaskılama, bu her iki yaklaşımın avantajlarını bir araya getirmek ve dezavantajlarını bertaraf etmek potansiyelini taşımaktadır.

Projede *in situ* biyobaskılamaya yönelik metod geliştirilmesi için, kemik ve derinin tam kat defektlere eş-zamanlı uygulamasının gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Kompozit doku üretiminin in situ biyobaskılama ile üretimine yönelik geliştirilecek metotların, sonrasında ticari alana aktarılabilmesi konusunda, ilgili konuda mevcut patentleme ve lisanslama tecrübemizden yararlanılacaktır.

Proje ekibimizin önceki çalışmaları arasında yer alan ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi ve Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniklerinin vakası olan (Prof. Dr. Şükrü Çağlar, Prof. Dr. Savaş Serel, Doç. Dr. Burak Kaya), PKK'nın bombalı saldırısında kafatasının büyük bölümünü kaybetmiş olan Şırnak gazimiz için Ankara Üniversitesi Medikal Tasarım Uygulama ve Araştırma Merkezi (MEDİTAM)'da 3B baskı ile hazırlanan model uygulamada DA, gerek kemik dokunun gerekse derinin ikamesinde önemli gereksinimlerle karşılaşmıştır. Projede *in situ* biyobaskılama uygulamaları için yine aynı projede elde edilecek D-ECM biyomürekkeplerin deri ve kemik içeren kompozit defekt modellerinde *in situ* biyobaskılama uygulamaları yapılacaktır.

Projemizin Potansiyel Etkileri: Projede ortaya koyulan talep üzerine hücreleştirilme teknolojisi ile kişiselleştirilmiş biyomürekkepler ile biyobaskı ve in situ (yerinde) biyobaskı teknolojisinin doku onarımı ve rejenerasyonunda başta plastik ve rekonstrüktif cerrahi, ortopedi alanlarında önemli klinik potansiyeli bulunmaktadır. Bu yenilikçi yaklaşım, biyobaskı teknolojilerinin cerrahi işlemler sırasında doğrudan kullanılmasını içerir. Projenin başarıyla sonuçlanması ile, 3D biyobaskı ve in situ (yerinde) biyobaskı uygulamalarının kişiselleştirilmesi yolunda büyük bir aşama kaydedilecektir. Cerrahi operasyon sırasında karmaşık, hasta özel yapılar oluşturabilme yeteneği, belirli prosedürleri devrim niteliğinde değiştirebilir ve hızlandırılmış iyileşme ve daha iyi hasta iyileşmesine, ekonomik ve sosyal refah artışına katkıda bulunacak ve aynı zamanda ülkemizde belli bir bilgi birikimi ve insan gücü kazandırılmış olacaktır.