

Katsaus lääketieteelliseen 3D-tulostamiseen

Eija Kakko, Erkki Mäkinen

Informaatitieteiden yksikkö, Tampereen yliopisto, Tampere

Eija Kakko Informaatitieteiden yksikkö, 33014 Tampereen yliopisto, Tampere, FINLAND. Sähköposti: kakko.eija.l@student.uta.fi

Tiivistelmä

3D-tulostaminen on mahdollistanut mitä erilaisimpien tuotteiden tehokkaan ja tarkan valmistamisen aina autoista ja taloista vaatteisiin ja ruokaan. Eräs sen jännittävimmistä sovellusalueista on kuitenkin uusiutuvan lääketieteen ala. Siinä sovellettavalla 3D-tulostamisen teknologialla on potentiaali 1) tulostaa korvaavia osia potilaan vahingoittuneille kudoksille sekä 2) valmistaa malleja ihmiskehoon pohjautuvista kudoksista. Lääketieteelliseen 3D-tulostamiseen on kehitelty lukuisia erilaisia tekniikoita, joista suosituimpia elävien kudosten valmistamista varten ovat mustesuihkubiotulostus, painepohjainen biotulostus sekä laserpohjainen biotulostus. Tämän katsauksen tarkoituksena on esitellä alan keskeisiä käsitteitä, perehtyä tarkemmin käytettyihin tekniikoihin sekä käsitellä lääketieteellisessä 3D-tulostamisessa käytettyjä materiaaleja.

Avainsanat: 3D-tulostus, biotulostus, biomateriaali

Abstract

3D printing has made it possible to effectively and precisely produce the most diverse kinds of productions from cars and houses to clothes and food. One of its most exciting applications is in the field regenerative medicine where 3D printing has potential to produce 1) replicates to patient's damaged tissues, and 2) models of tissues based on human body. 3D printing in medicine includes several techniques. The most popular techniques for producing living tissues are drop-by-drop printing, extrusion printing and laser assisted based (LAB) printing. The purpose of this survey is to present the key terminology of the field, and to consider the techniques and materials used.

Keywords: 3D printing, 3D-bioprinting, bio material

Johdanto

3D-tulostaminen on tämän päivän teknologia, jolla on suuri potentiaali laajentaa rajoja sen suhteen, mitä ihmisen on ylipäättään mahdollista valmistaa. 3D-tulostamisen tarjoama etu lisätä materiaalia tehokkaasti sen poistamisen sijaan mahdollistaa lyhyemmän valmistusajan sekä hyvin monimutkaistenkin objektien valmistamisen perinteisiin tuotantoteknologioihin verrattuna. 3D-tulostamisen tekniikka voidaan jäljittää aina 1960-luvulle, mutta varsinaisena tekniikan syntyä pidetään vuotta 1986, jolloin Charles Hull hankki patentin kolmiulotteisten objektien valmistuslaitteistolle [1]. Tekniikka on levinnyt laajasti lukuisille eri sovellusalueille. Yksi tuoreimpia näistä on 3D-tulostuksen soveltaminen lääketieteiden alalla. Nuoresta iästään huolimatta tekniikan hyödyntäminen tässä ympäristössä on jo tuottanut vaikuttavia tuloksia. 3D-tulostamista on menestyksekkäästi sovellettu esim. ortopedisissä leikkauksissa, hammaslääketieteellisissä rekonstruktioissa sekä kudosteknologiassa [1]. Kudosteknologia on ollut erityisenä tutkijoiden mielenkiinnon kohteena. Lääketieteen alalla on jatkuva pula elinten luovuttajista ja lääketieteellisestä 3D-tulostamisesta eli biotulostamisesta on etsitty ratkaisua tähän ongelmaan [2]. Biotulostamisen teknologialla on suuret mahdollisuudet onnistua tulostamaan elävä elin, mutta toistaiseksi tavoitteeseen ei ole vielä päästy [2].

Tämä katsaus esittelee lääketieteellisen 3D-tulostamisen keskeiset komponentit. Katsaus on tarkoitettu johdannoksi aihepiiriin sellaisille lukijoille, jotka eivät entuudestaan tunne 3D-tulostusta. Näin kirjoitus ei sisällä uusia tuloksia, vaan esittelee kirjallisuuden perusteella lääketieteellisen 3D-tulostamisen nykytilaa. Aluksi määritellään 3D-tulostamisen termiä itseään. Määritelmistä päästään lääketieteellisissä sovellutuksissa käytettyihin tekniikoihin ja materiaaleihin. Katsauksen päättää yhteenveto sekä pohdinta lääketieteellisen 3D-tulostamisen tulevaisuudesta.

3D-tulostus

Kolmiulotteisella tulostamisella tarkoitetaan kohteen valmistamista kerros kerrokselta [3]. Käytännössä 3D-

tulostuksessa materiaalia lisätään vain sinne, missä sitä tarvitaan, vastakohtana perinteiselle valmistustavalle, jossa materiaalia poistetaan. 3D-tulostuksen kehitys on edennyt siihen pisteeseen, että on mahdollista tulostaa käytännössä mitä tahansa: vaatteita, ruokaa, taloja – jopa ihmissoluja [3]. Tähän ovat vaikuttaneet pitkälti tuotantokustannusten lasku sekä tietokoneteknologian kehittyminen [4]. 3D-tulostuksen suuri etu perinteisiin valmistustapoihin verrattuna on aina ollut sen mahdollisuus tehokkaaseen ja tarkkaan, ainutlaatuisen yksilölliseen valmistamiseen [3].

Määritelmä

3D-tulostaminen on yksinkertaisuudessaan tuotteen valmistamista kerros kerrokselta tulostaen. Muuten 3D-tulostus terminä onkin hieman ongelmallinen. Se on varsinaisesti vain yksi osa suurempaa, pikavalmistukseksi (rapid prototyping) kutsuttua prosessia. Pikavalmistuksella tarkoitetaan koko sitä käytäntöä, jota tarvitaan halutun kolmiulotteisen tuotteen aikaansaamiseksi aina mallintamisesta sen viimeistelyyn asti (lisää pikavalmistuksesta myöhemmin). Puhekielessä 3D-tulostamista on kuitenkin käytetty tarkoittamaan kokonaisuudessaan kolmiulotteisen tuotteen valmistusprosessia. Lähimpänä ja käytetyimpänä synonyyminä 3D-tulostukselle on englanninkielinen termi ”additive manufacturing” (AM), joka suomennetaan joko ”materiaalia lisäävä valmistus” tai ”AM-tekniikka”. Käsite materiaalia lisäävä valmistus on ollut enemmän käytössä alan ammattipiireissä ja eritoten englanninkielisessä kirjallisuudessa. Siinä pelkkää 3D-tulostus -termiä käytetään usein viittaamaan sen kahteen alaryhmään: joko sideaineen suihkutukseen, ”binder jetting”, tai materiaalin suihkutukseen, ”material jetting” [5].

Tässä katsauksessa käytetään 3D-tulostamista tarkoittamaan materiaalin valmistamista kerros kerrokselta kahdesta syystä: ensinnäkin tässä keskitytään biotulostamiseen, joka on englanninkieliseltä vastineeltaan 3D-bioprinting. Näin ollen suomennokset kuulostavat loogiselta jatkumolta: 3D-printing → 3D-tulostus, 3D-bioprinting → (3D) biotulostus. Tämä katsaus on kirjoitettu silmällä pitäen lukijoita, jotka eivät juurikaan tiedä aiheesta entuudestaan. Tällöin 3D-tulostus -termin

käyttäminen esimerkiksi otsikossa on luontevampaa kuin vieraamman synonyymien materiaalia lisäävä valmistus käyttö.

Pikavalmistuksen vaiheet

Pikavalmistuksella tarkoitetaan koko sitä prosessia, jota tarvitaan kolmiulotteisen objektin valmistamiseksi alusta loppuun saakka. Seuraavaksi pikavalmistuksen eri vaiheet käydään läpi lineaarisessa järjestyksessä:

1. Mallin valmistelu

Tulosteen malli saadaan useimmiten 3D-skannaamalla valmis objekti. Skannauksessa määritellään kappaleen koko ja muoto: automaattisessa mittauksessa sen xyz-koordinaatteja lasketaan optista laitetta, mittausantureita ja kolmiomittausta hyödyntäen [6]. Lääketieteellisiä implantteja varten tehdyssä skannauksessa käytetään yleensä CT-kuvausta eli tietokonetomografiaa tai MRI-skannausta [1]. Konkreettisen esimerkin puuttuessa voidaan mallia ideoida ja valmistella myös tyhjältä pöydältä.

2. 3D-mallintaminen

3D-mallintamisen vaiheessa rekonstruoidaan skannauksesta saatu pistepilvidata tai luodaan aiemmin ideoitu malli suoraan 3D CAD -mallinnusohjelmistolla [6].

3. STL- tai AMF-formaattiin muuntaminen

Mallintamisen jälkeen tiedosto muunnetaan 3D-tulostuslaitteiden standardiin rajapintaan joko STL- tai AMF-tiedostoksi. STL-tiedostossa on kappaleen muotoa ja kokoa mallintavien erikokoisten ja -muotoisten pintakolmioiden kärkipisteitä binaari- ja ASCII-muodoissa oikeakätisesti järjestettynä sekä kolmioiden normaalit. 3D-mallin muut määritteet karsitaan tästä tiedostosta pois. AMF-tiedosto on samaan rajapintaan määritelty STL-tiedostoa uudempi formaatti. Toisin kuin edeltäjänsä, AMF tukee yksiköitä, värejä, pintakuvioita,

kaarevia kolmioita, ristikkorakenteita ja käytön mukaan luokiteltuja materiaaleja. [6]

4. Pilkkominen 2D-poikkileikkauksiksi

Tässä vaiheessa malli pilkkotaan kaksiulotteisiksi poikkileikkauksiksi, joita seuraamalla 3D-tulostin tulostaa objektin [2].

5. 3D-tulostus

Seuraavaksi valitaan kohteeseen parhaiten sopiva 3D-tulostustekniikka. Tulostetaan kohde 3D-tulostimella lisäämällä materiaalia kerros kerrokselta. Materiaalista ja tekniikasta riippuen tuloste joko hyytyy heti tai jonkin ajan kuluttua. [2]

6. Viimeistely

Lopuksi viimeistellään tuote: varmistetaan, että tuloste oli halutunlainen ja virheetön. Halutusta lopputuloksesta riippuen tulostetta voidaan vielä käsitellä tai yhdistää muihin tulosteisiin. [1]

Pikavalmistuksen vaiheet voivat hieman vaihdella riippuen siitä, mitä tuotetaan, mistä materiaalista ja millä tekniikalla. Edellä mainitut pikavalmistuksen vaiheet esiintyvät eri pikavalmistuksen prosessista kertovissa julkaisussa [1,2]. Sisältö on jokseenkin samankaltainen, mutta vaiheiden nimet ovat eronneet toisistaan: pikavalmistuksen eri osien nimille ei ole löydetty vielä yhteistä linjaa.

3D-tulostus lääketieteessä

Ihmiskehossa on yli 200 erilaista solutyyppeä, jotka muodostavat kudoksia ja elimiä [7]. Niiden monimuotoisten rakenteiden takia niitä on hankala tuottaa in vitro. Biotulostamisen avulla näiden biologisten osien luominen helpottuu: sen avulla on mahdollista sijoittaa pieniä määriä biomateriaalia haluttuun paikkaan luotettavasti ja tarkasti.

Biotulostus on potentiaalistaan huolimatta kohdannut muutamia hankaluuksia. Suurissa solu- ja kudoserakenteissa elinkelpoisuuden ja toiminnallisuuden ylläpitäminen on vaikeaa. Biologinen konstruktio tarvitsee tasaita ravinne- ja happivirtaa, eikä tapahtuva diffuusio itsessään kykene varastoimaan niitä rakenteisiin enempää kuin muutaman sadan mikronin paksuudelta. Osin tästä johtuen biotulostamisella ei ole vielä onnistuttu valmistamaan kokonaista elävää elintä. Aihe on tosin ollut ensisijaisena pitkän tähtäimen tavoitteena biotulostuksen tutkimuksissa ja kehityksessä. [8] Kokonaisten elinten kohdalla pisimmällä ollaan maksan biotulostuksessa [9].

Tässä luvussa esitellään yleisimpiä biotulostamisessa käytettyjä tekniikoita sekä muutamia niiden käytännön sovellutuksia.

Tekniikat

Biotulostamisella voidaan tarkoittaa lähteestä riippuen joko sekä elävien organismien ja elottomien, lääketieteessä käytettävien rakenteiden 3D-tulostamista tai vain elävien organismien 3D-tulostamista. Tässä katsauksessa käytetään termiä biotulostaminen tarkoittamaan molempia. Sen alle on jaettu biotulostinjärjestelmät Hon ja muiden [2] tapaan kahteen eri ryhmään sen mukaan, kykenevätkö ne tulostamaan eläviä materiaaleja: Suoravalmistukseen kuuluvat biotulostimet kykenevät tulostamaan sekä tukirakenteita että biologisia materiaaleja kuten soluja, dna:ta ja proteiineja. Epäsuoravalmistukseen puolestaan kuuluvat tekniikat, joilla voidaan tulostaa vain erilaisia tukirakenteita. Näitä rakenteita voidaan sitten käyttää esimerkiksi kylvöalustana soluille, tukemaan biomateriaaleja sekä potentiaalisina biosiruina ja -sensoreina.

Suoravalmistus

Suoravalmistuksessa on kolme eri päätekniikkaa solujen ja kudosten tulostamiseen: 1. mustesuihkubiotulostus (inkjet printing), 2. painepohjainen biotulostus (pressure assisted bioprinting (PAB), extrusion printing) sekä 3. laserpohjainen biotulostus (LAB) [2]. Tekniikoille on

olemassa useita vaihtoehtoisia nimiä, joista tähän on pyritty valitsemaan käytetyimmät ja selkeimmin katto-käsitteenä toimivat ilmaisut. Kuten pikavalmistuksessa, ei eri tulostintekniikoiden nimissäkään ole vielä olemassa yhtenäistä käytäntöä. Seuraavassa kerrotaan yleisesti eri suoravalmistukseen kuuluvien biotulostimien toimintaperiaatteista sekä esitellään lyhyesti, mitä kullakin tekniikalla on onnistuneesti kyetty valmistamaan. Murphy ja Atala [10] ovat havainnollistaneet eri valmistustapoja myös piirroksin.

1. Mustesuihkubiotulostus

Mustesuihkubiotulostimella, joka tunnetaan myös nimellä pisaratulostus (drop-by-drop printing), kolmiulotteinen rakenne muodostetaan tulostamalla se pisara kerrallaan (drop-by-drop). Tulostimen musteenkäsittelyjärjestelmä on hyvin samankaltainen kuin perinteisessä mustesuihkutulostimessa: sen erillisiin mustepatruunoihin ladataan haluttuja biomateriaaleja, joista ne ovat kontrolloitavissa tietokoneen avulla. [8]

Mustesuihkubiotulostimiin lukeutuvat sekä terminen että pietsosähköinen malli. Terminen tulostin lämmitteää tulostinkärjen elektronisesti, jolloin ilmanpaineesta syntyneiden pulssien seurauksena suuttimesta tulostuu mustepisaraita. Pietsosähköisessä mallissa mustepisaraita saa aikaan pietsosähköinen toimilaite. Siinä vastakkaisten pintojen välille muodostuu mekaanisesti sähköinen jännite, jolla mustepisaraita saadaan muodostettua. [8]

Käytettäväksi materiaaliksi mustesuihkutulostin vaatii solua tukevan biomateriaalin, kuten hydrogeelin. Tämän ohella materiaalin on hyödyttävä nopeasti, jotta seuraavat pisarat voidaan onnistuneesti tulostaa kasvavaan struktuuriin. Tämä vaatimus valitettavasti rajaa pois useita käytettävissä olevia biomateriaaleja. [8]

Mustesuihkubiotulostamisella on onnistuttu luomaan esimerkiksi lihaslaikkuja, jotka tulostettiin käyttämällä musteena kollageenikapseloituja lihassoluja. Sen tehokkuutta on myös onnistuttu demonstroimaan tapauksessa, jossa ihoa tulostettiin in situ haavan paranemisen vauhdittamiseksi. [8]

Mustesuihkubiotulostuksen ongelmana on ollut pienten pisaroiden rajattu tilavuus, joka voi olla ongelma pyrittäessä valmistamaan suuria kudoserakenteita. [8]

2. Painepohjainen biotulostus

Painepohjaisessa biotulostuksessa haluttu materiaali muotoillaan pursottamalla sitä kapean suuttimen läpi paineen avulla. Tulostustavasta johtuen tekniikka tunnetaan myös nimellä pursotustulostus (extrusion printing). Sekä paineenaiheuttajaa että tulostussuuttimen rataa kontrolloidaan tietokoneen avulla halutun lopputuloksen aikaansaamiseksi.

Paineenaiheuttajana voidaan käyttää paineilmaa, mäntää tai ruuvipuristinta. Paineella aikaansaatu tasainen puristaminen saa biomateriaalin tulostumaan jatkuvana rihmana vastaanottavaan alustaan. Tulostusprosessin optimaalinen lämpötila on noin 37° C, jotta solut säilyisivät mahdollisimman elinkelpoisina. Vastaanottavana alustana käytetään kiinteää, nestemäistä tai geelipohjaista materiaalia. Alusta ja tulostuslaitteisto voidaan sijoittaa steriiliin ja ilmastokontrolloituun ympäristöön, jolloin mahdollistetaan myös lämpöherkkien solujen ja biomateriaalien käyttö. [11]

Painepohjaisessa biotulostuksessa käytettävän biomateriaalin tulee olla tarpeeksi pehmeää, jopa nestemäistä, selvittääkseen puristamisen hyvin pienen suutinkärjen läpi. Sen on pystyttävä pitämään itsensä kasassa prosessin jälkeenkin. Tekniikalla on onnistuttu tulostamaan esimerkiksi polymeerejä, seramideja, biomolekyylejä, eläviä soluja ja kasvutekijöitä sekä niiden hybridejä sisältäviä biomateriaaleja. [8]

Laserpohjaisessa biotulostuksessa käytettävät materiaalit tarvitsevat kuitenkin juuri oikean ajan hyytyäkseen: liian lyhyt aika voi aiheuttaa tulostetun materiaalin romahtamisen silloitusten vielä ehtimättä muodostua, tai liian hitaasti toimittaessa ennenaikaisesti kovettunut aines voi tukkia biotulostimen. [8]

3. Laserpohjainen biotulostus

Laserpohjainen biotulostus koostuu kolmesta oleellisesta komponentista: laserpulsseista, biomusteella päällystetystä kohdelevystä sekä vastaanottavasta kasvualustasta. Laserpulssi kohdistetaan kohdelevyn pintaan, jolloin biomateriaali voimakkaan höyrystymisen seurauksena siirtyy vastaanottavaan alustaan.

Riippuen käytetystä biomateriaalista sekä laserin aallonpituudesta tulostin voi sisältää kohdelevyn ja laserpulssin välissä laseria itseensä imevän metallisen kerroksen, ”uhrin”. Uhrikerroksella pyritään suojelemaan herkkiä soluja liialliselta altistumiselta korkeaan energiselle laserille ja näin edesauttamaan solujen elinkelpoisuutta. [11]

Suosituimpia laserpohjaiseen biotulostukseen kuuluvia tekniikoita ovat Absorbing Film-Assisted Laser-Induced Forward Transfer (AFA-LIFT), Biological Laser Processing (BioLP) ja Matrix-Assisted Pulsed Laser Evaporation Direct Writing (MAPLE-DW). Näistä biotulostimista AFA-LIFT ja BioLP ovat samankaltaisia tekniikoita keskenään ja vastaavat toiminnoiltaan aiemmin kuvattuja tulostamisen vaiheita. MAPLE-DW eroaa muista siten, että siinä sovelletaan matalaenergistä laserpulssia ja käytetään uhrikerroksena hydrogeeliä metallisten materiaalien sijaan. [11]

MAPLE-DW oli yksi ensimmäisistä tekniikoista, jolla demonstroitettiin laserpohjaisen biotulostuksen soveltuvuus nisäkässolujen tulostamiseen. Tekniikkaa käyttämällä on ensimmäisenä tulostettu kiinankääpiöhamsterin munasarjat. Tällä vuosikymmenellä MAPLE-DW:tä on hyödynnetty elinkelpoisten ihofibroblastien, hiiren varhaislihassolujen (C2C12), naudan keuhkovaltimoonteloiden (BPAEC), rintasyövän (MCF-7) ja hermostolisten kantasolujen tulostamisessa. AFA-LIFT- ja BioLP-tekniikoilla on onnistuttu tulostamaan erilaisia solutyyppejä kuten ihmisen osteosarkoomaa (MG-63), ihmisen napanuoran laskimon endoteelisoluja (HUVEC) sekä ihmisen napanuoran suonien sileitä lihassoluja (HUVSMC). [11]

Tuore esitys ns. mikrosysteemien valmistamisesta biotulostamalla on artikkelissa [12].

Epäsuoravalmistus

Lääketieteellisten implanttien rakentaminen perinteisin menetelmin on paljon työtä vaativa prosessi. Materiaalia leikataan, muotoillaan ja kootaan käsityönä, jotta saadaan aikaan asiakkaalle henkilökohtaisesti kustomoitu implantti. 3D-tulostuksessa materiaalia lisätään tarkasti ja tehokkaasti tietokoneella olevan mallin mittojen mukaan. Epäsuoravalmistuksella voidaan siis valmistaa nopeaan tahtiin juuri asiakkaan mittojen mukaan suunniteltu implantti. Tekniikkaa käytetäänkin pääsääntöisesti elottomien rakenteiden valmistamiseen, mutta perinteisten implanttien lisäksi epäsuoravalmistamisella voidaan luoda bioimplantteja, joissa elottomiin implantteihin lisätään biologinen komponentti. [2]

Ho ja muut [2] vertailevat lukuisia menetelmiä implanttien tulostamiseksi. Useimmat näistä eivät sovellu solujen tulostamiseen, mutta niillä on tulostettu esim. erilaisia hammas- ja nivelproteeseja. Menetelmät eroavat toisistaan paitsi teknisten yksityiskohtien, niin myös käytettyjen materiaalien osalta.

Tuoreita katsauksia biotulostuksen käyttöön plastiikkakirurgiassa ovat [13,14].

Materiaalit

Lääketieteellisessä 3D-tulostamisessa käytettyjä materiaaleja kutsutaan yhteisellä nimellä *biomateriaalit*. Käsitteen alle lasketaan sekä synteettisesti että luonnollisesti johdetut aineet. Synteettiset materiaalit, eritoten sulautus-palautus-polymeerit, ovat mekaanisesti rikkaita ja kestäviä materiaaleja. Niitä käytetään yleensä tukirakenteina tulostetuille luonnollisille biomateriaaleille. Synteettisten materiaalien tulostusprosessi vaatii usein korkean lämpötilan tai myrkyllisiä liuottimia, josta johtuen eläviä soluja ei voida tulostaa suoraan niiden kanssa samaan aikaan, vaan ne istutetaan myöhemmin valmistusprosessin jälkeen. Luonnollisesti johdetuista biomateriaaleista tavanomainen esimerkki on solua tukevat hydrogeelit (joskin hydrogeelejä voidaan valmistaa myös synteettisesti tai yhdistää synteettisten polymeerien kanssa). Hydrogeeleillä on usein korkea vesipitoisuus, ja ne tarjoavat hyvän elinympäristön

soluille. Toisin kuin sulatus-palautus-polymeereillä, hydrogeeleillä ei ole vahvoja mekaanisia ominaisuuksia. [8,15]

Seuraavassa esitellään tarkemmin näitä biomateriaalien kahta pääryhmää, sulatus-palautus-polymeerejä ja solua tukevia hydrogeelejä.

Sulatus-palautus-polymeerit

Biotulostuksessa käytettävä teknologia on alun perin lähtöisin 3D-tulostuksen tekniikasta, jossa rakenteita muodostetaan käyttämällä niin kutsuttua *sulatus-palautus-tekniikkaa* (melt-cure technique). Siinä käytettävä materiaali, kestopuovi tai metalli, *sulatetaan* (melt) ensin korkeassa lämpötilassa, jonka jälkeen se kovetetaan eli *palautetaan* (cure) haluttuun lopputulokseen. [8]

Sulatus-palautus on hankala tekniikka pyrittäessä rakentamaan ja ylläpitämään eläviä soluja. Materiaalit, jotka kestävät tämän tekniikan, ovat kuitenkin palautuksen jälkeen rakenteellisesti vahvoja ja kestäviä. Parhaiten niitä voidaan hyödyntää biologisten konstruktoiden rakenteellisina osina.

Yksi esimerkki tällaisesta materiaalista on polykaprolaktoni (PCL). Se on synteettinen polymeeri, jonka suotuisiin ominaisuuksiin kuuluvat ennen pitkää tapahtuva hajoaminen ihmiskehossa sekä luokassaan alhainen sulamislämpötila (60° C). PCL:ää on hyödynnetty onnistuneesti yksinkertaisissa implanteissa, mutta monimutkaisempia kudossidoksia varten sen ominaisuudet ovat riittämättömät. Tätä kompensoimaan PCL:ää voidaan yhdistää johonkin luonnollisesti johdettuun materiaaliin, kuten hydrogeeliin, jossa on soluja sitovia ja yhdistäviä ominaisuuksia. [8]

Solua tukevat hydrogeelit

Solua tukevat hydrogeelit (cell-supportive hydrogels) olivat ensimmäisiä kandidaatteja solujen tulostamiseen. Niitä hyödynnetään pääosin uudistavan lääketieteen alalla, kuten soluterapiassa ja kudosteknologiassa. Hydrogeelit ovat myrkyjä muodostamattomia biomateri-

aaleja, joilla on paljon solujen kiinnittymistä edesauttavia ominaisuuksia. Jalostetuilla hydrogeeleillä voidaan imitoida esimerkiksi kehon pehmeiden kudosten kimmomoduuleja. Kaikista vahvimpiin kudoksiin, kuten luihin ja hampaisiin, niiden hyödyntäminen ei ole mahdollista. [8]

Hydrogeelit jakaantuvat kahteen pääkategoriaan: luonnollisesti johdettuihin hydrogeeleihin ja synteettisiin. Synteettisiä hydrogeelejä ovat esimerkiksi polyetyleeniglykoliperäiset materiaalit, kuten PEG-akrylaatti (PEGDA), sekä polyakryyliamidi (PAAm) -peräiset geelit. Luonnollisiin hydrogeeleihin lukeutuvat muun muassa kollageeni, hyaluronihappo, alginaatti ja fibrini. [8]

Synteettisten hydrogeelien molekulaarista painoa ja sen jakautumista on helpompi kontrolloida kuin luonnonomukaisesti johdettujen. Tämä mahdollistaa kudosten mekaanisten ominaisuuksien, kuten kimmomoduulien, paremman hallittavuuden. Luonnonomukaisesti johdettuja hydrogeelejä on vaikeampi manipuloida, mutta niillä on helpompi imitoida alkuperäistä solu ympäristöä. Ne ovat luontaisesti bioaktiivisia, jolloin erilaisille solu- ja kudosteknologioille muodostuu rikas tapahtumaympäristö. [8]

Kirjallisuuden etsintä

Tämän katsauksen lähtökohta on ollut tietojenkäsittelytieteellinen. Niinpä kirjallisuutta on aluksi haettu tietojenkäsittelytieteen alan tietokannoista. Käytetyt tietokannat olivat ACM Digital Library, SpringerLink, Science Direct ja Google Scholar. Käytettyjä hakusanoja olivat medical printing, bioprinting, bioprinter, biomaterial, cell printing, organ printing, direct printing ja 3D printing. Myöhemmin hakua laajennettiin samoilla hakusanoilla yksittäisiin lääketieteellisiin lehtiin (Biochemical Journal, Journal of Cell Biology ja Journal of Experimental Medicine) ja lopuksi aikaisempaa suppeammalla hakusanajoukolla MedilLine-tietokantaan, josta etsittiin survey-artikkeleja.

Katsauksen lähteiksi valikoitiin artikkelia, joilla katsottiin olevan mielenkiintoa biotulostuksen yleisen kehityksen tai sovellettavuuden kannalta, eikä niinkään

yksittäisen lääketieteellisen operaation kehittämisen kannalta. Etusijalle tietenkin asetettiin tuoreimmat lähteet. Tiedonhaku tehtiin maaliskuussa 2016. Tuore englanninkielinen lääketieteellisessä julkaisussa ilmestynyt tätä katsausta vastaava esitys on Munoz-Abrahamin ja kumppaneiden katsaus [16].

Tulevaisuus ja yhteenveto

Vaikka biotulostaminen on edennyt suurin harppauksin, tarvitaan vielä ratkaisuja solujen elinkelpoisuutta ja toiminnallisuutta koskeviin ongelmiin ennen kuin kokonaisen elimen tulostaminen on mahdollista. Tulostusprosessin tarkkuuteen tarvitaan vielä edistystä ilman, että valmistettävien rakenteiden muodot, vahvuudet ja käytettävyys vaarantuvat.

Tulostusteknologiaakin keskeisempi rooli elinkelpoisen elimen onnistuneessa valmistamisessa on biomateriaaleilla. Niiden kehityksellä ja toteutuksella on merkittävä asema sen suhteen, millaisia kudosstruktuureja on mahdollista tulostaa. Solujen ja hydrogeelien sekoituksesta on mahdollista valmistaa luonnollisten struktuurien kaltaista kolmiulotteista kudosta, mutta solujen leviämisen ja toiminnallisuuden rajoituksia ei ole onnistuttu vielä murtamaan. Skardalin ja Atalan [8] mukaan huomio pitäisi keskittää varta vasten biotulostamiseen suunniteltujen biomateriaalien kehittämiseen, eikä vain ideoida, kuinka perinteisiä materiaaleja voisi soveltaa tällä alalla. Elävien organismien tulostamisen kehittäessä on hyvä samalla suunnata huomiota epäsuoravalmistuksen sovelluksiin. Tekniikan avulla on jo mahdollista valmistaa täysin potilaan mittojen mukaan valmistettuja implantteja paljon tehokkaammin ja tarkemmin kuin perinteisillä valmistustavoilla.

Lähteet

[1] Bagaria V, Rasalkar D, Bagaria SV, Ilyas J. Medical applications of rapid prototyping - a new horizon, In: M. Hoque (ed.) *Advanced Applications of Rapid Prototyping Technology in Modern Engineering*. INTECH Open Access Publisher, 2011.

- [2] Ho CMB, Ng SH, Yoon Y-J. A review on 3D printed bioimplants. *Int J Precis Eng Man* 2015;16(5):1035-1046.
- [3] Qi G, Jie H, Yangjie L, Liu W, Wallace GG, Qi Z. Three-dimensional bio-printing. *Science China Life Sciences* 2015;58(5):411-419.
- [4] Klein GT, Lu Y, Wang MY. 3D-printing and neurosurgery – ready for prime time? *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):233-235. doi: 10.1016/j.wneu.2013.07.009.
- [5] Suomen Pikavalmistusyhdistys – Finnish Rapid Prototyping Association FIRPA ry. FIRPA ry.; 2015. Saatavilla: <http://www.firpa.fi/>
- [6] Lehtinen K. Fabrication additive ou Impression 3D. Aperçus sur une variation terminographique. Pro gradu -tutkielma. Turku: Kieli- ja käännöstieteiden laitos, Turun yliopisto; 2015.
- [7] Marieb EN, Hoehn K. *Human Anatomy & Physiology*. Pearson Education; 2007.
- [8] Skarda AI, Atala A. Biomaterials for integration with 3D bio-printing. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(3):730-746. doi: 10.1007/s10439-014-1207-1.
- [9] Lewis PL, Shah RN. 3D Printing for Liver Tissue Engineering: Current approaches and Future Challenges. *Current Transplantation Reports* 2016;3(1):100-108.
- [10] Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):773-85. doi: 10.1038/nbt.2958.
- [11] Zhang LG, Fisher JP, Leong K. *3D Bioprinting and Nanotechnology in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Academic Press; 2015. 392 p.
- [12] Sochol RD, Gupta, NR, Bonventre JV. A Role for 3D Printing in Kidney-on-a-Chip Platforms. *Current Transplantation Reports* 2016;3(1):82-92.
- [13] Bauermeister AJ, Zuriarrain A, Newman MI. Three-Dimensional Printing in Plastic and Reconstructive Surgery: A Systematic Review. *Ann Plast Surg* 2015 Dec 15. [Epub ahead of print].
- [14] Kamali P, Dean D, Skoracki R, Koolen PGL, Paul MA, Ibrahim AMS, Lin SJ. The Current Role of Three-Dimensional Printing in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):1045-1055. doi: 10.1097/01.prs.0000479977.37428.8e.
- [15] Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng*. 2015;9:4. doi: 10.1186/s13036-015-0001-4. eCollection 2015.
- [16] Munoz-Abraham AS, Rodriguez-Davalos MI, Bertacco A, Wengerter, Geibel JP, Mulligan DC. 3D Printing of Organs for Transplantation: Where Are and Where Are We Heading? *Current Transplantation Reports* 2016;3(1):93-99.