

Limitaciones Técnicas que Obstaculizan la Eficiencia y Aplicabilidad de la Bioimpresión 3D en la Fabricación de Órganos y Tejidos

Nombres y apellidos

Valeria Fernández Nieto.
Daniel Enrique Palmera Olmos.
Dannia Gabriela Peña Suárez.
Anderson Tovar Jiménez.

Código estudiantil:

202023027800
201911212119
202013020501
202023027668

Trabajo de Investigación del Programa Ingeniería Biomédica

Tutor(es):

Ronald de Jesus Contreras Barrios

RESUMEN

La creciente demanda de trasplantes de órganos en todo el mundo debido a factores como el deterioro de la salud por estilos de vida poco saludables y el aumento de enfermedades como la diabetes y las hepáticas ha creado una crisis en la disponibilidad de órganos. En Colombia miles de pacientes están en lista de espera para trasplantes, especialmente de riñón. Para abordar esta crisis, la tecnología de bioimpresión 3D ha surgido como una solución prometedora, destacando por su capacidad de personalización, al crear tejidos y órganos a medida, reduciendo el riesgo de rechazo y mejorando la compatibilidad. Además, la bioimpresión 3D alivia la escasez de órganos al producirlos *in vitro*, minimiza los rechazos al utilizar células del propio paciente, impulsa la investigación en medicina regenerativa, permite una producción más rápida que la espera de donantes adecuados y tiene el potencial de reducir los costos a largo plazo al disminuir la necesidad de inmunosupresores y prolongar la vida útil de los órganos impresos. Esta implica la impresión de tejidos y órganos utilizando biotintas que contienen células, biomateriales y factores de crecimiento, permitiendo la creación de estructuras morfológicamente similares a órganos y tejidos humanos. Sin embargo, aún se evidencian varios desafíos técnicos, como la resolución y velocidad de impresión, la necesidad de biotintas especializadas y la vascularización de los órganos impresos. A pesar de la investigación teórica prometedora y resultados alentadores a escala de laboratorio, la mayoría de los desarrollos tecnológicos no han alcanzado una etapa de maduración tecnológica para su llegada al mercado, lo que plantea preocupaciones sobre la eficacia de los órganos y tejidos bioimpresos. Este trabajo analiza las limitaciones técnicas en la bioimpresión 3D y proporciona un marco de referencia que incluye la evolución desde la impresión 3D convencional, el proceso general de bioimpresión, biomateriales, biotintas y técnicas de bioimpresión actuales. También se exploran las aplicaciones actuales de la bioimpresión 3D en la investigación biomédica, como la creación de modelos de enfermedades, el desarrollo de tratamientos personalizados y la reducción del uso de modelos animales, haciendo especial énfasis en la generación de reemplazos de piel y riñón. Finalmente, se presentan los retos en la bioimpresión 3D, que incluyen la estandarización y validación, requisitos mecánicos y de densidad celular, costos asociados y la necesidad de abordar aspectos regulatorios y de seguridad antes de la implantación en humanos.

Palabras clave: Bioimpresión de órganos, Bioimpresión de tejidos, Medicina regenerativa, Biotintas, Biomateriales, Limitaciones.

ABSTRACT

The increasing demand for organ transplants worldwide, driven by factors such as deteriorating health due to unhealthy lifestyles and the rising prevalence of diseases like diabetes and liver conditions, has led to a crisis in organ availability. In Colombia, thousands of patients are on waiting lists for transplants, particularly for kidneys. To address this crisis, 3D bioprinting technology has emerged as a promising solution, notable for its customization capabilities in creating tailor-made tissues and organs, thereby reducing the risk of rejection and improving compatibility. Additionally, 3D bioprinting alleviates organ shortages by producing them in vitro, minimizes rejections by employing the patient's own cells, propels research in regenerative medicine, enables faster production than waiting for suitable donors, and has the potential to reduce long-term costs by decreasing the need for immunosuppressants and extending the lifespan of printed organs. This involves printing tissues and organs using bioinks containing cells, biomaterials, and growth factors, allowing for the creation of structures morphologically similar to human organs and tissues. However, several technical challenges remain evident, including printing resolution and speed, the need for specialized bioinks, and the vascularization of printed organs. Despite promising theoretical research and encouraging laboratory-scale results, most technological developments have not reached a stage of technological maturity for market entry, raising concerns about the efficacy of bioprinted organs and tissues. This paper analyzes the technical limitations in 3D bioprinting and provides a framework that encompasses the evolution from conventional 3D printing, the general bio printing process, biomaterials, bioinks, and current bioprinting techniques. Current applications of 3D bioprinting in biomedical research are also explored, such as disease modeling, the development of personalized treatments, and the reduction of animal models usage, with special emphasis on skin and kidney replacements. Finally, challenges in 3D bioprinting are presented, including standardization and validation, mechanical and cell density requirements, associated costs, and the need to address regulatory and safety aspects before implementation in humans.

KeyWords: Organ bioprinting, Tissue bioprinting, Regenerative medicine, Bioinks, Biomaterials, Limitations.

REFERENCIAS

- [1] S. L. White, R. Hirth, B. Mahillo, B. Domínguez-Gil, F. L. Delmonico, L. Noel, J. Chapman, R. Matesanz, M. Carmona, M. Alvarez, J. R. Núñez, y A. Leichtman, "The global diffusion of organ transplantation: trends, drivers and policy implications," *Bull. World Health Organ.*, vol. 92, no. 11, pp. 826-835, noviembre 2014. doi: 10.2471/BLT.14.137653.
- [2] National Health Service Blood and Transplant, Donor Identification and Referral Strategy Group. (2012). "Timely Identification and Referral of Potential Organ Donors: A Strategy for Implementation of Best Practice."
- [3] A. Lewis, A. Koukoura, G. I. Tsianos, A. A. Gargavanis, A. A. Nielsen, and E. Vassiliadis, "Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance," *Transplantation Reviews*, vol. 35, no. 2. W.B. Saunders, Apr. 01, 2021. doi: 10.1016/j.trre.2020.100585.
- [4] M. Mas Sarabia, L. Alberti Vazquez, y N. Espeso Napoles, "Estilos saludables de vida y su relevancia en la salud del individuo," *Rev. Hum. Med.*, vol. 5, n.º 2, 2005.
- [5] G. Rubiano García, "Balance de trasplantes," Gobierno Colombiano, 2023. [En línea]. Disponible en: <https://www.gov.co>. [Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2023].
- [6] Organ Procurement & Transplantation Network. (2020, marzo). OPTN - Organ Procurement and Transplantation Network. [En línea]. Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data>.
- [7] J. B. L. Fermeiro, M. R. A. Calado, and I. J. S. Correia, "State of the art and challenges in bioprinting technologies, contribution of the 3D bioprinting in Tissue Engineering."
- [8] National Centre of Robotics & Automation, P. C. of E. and M. E. National University of Sciences and Technology (Islāmābād, and Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2019 International Conference on Robotics and Automation in Industry (ICRAI).
- [9] Fundación Instituto Roche, "Informes Anticipando BIOIMPRESIÓN EN LA MEDICINA DEL FUTURO," Número de depósito legal: M-19548-2019, 2019.
- [10] A. Marchante, "Proyectos de bioimpresión: órganos y tejidos impresos en 3D", *3D Natives*, 2023. [En línea]. Disponible en: <https://www.3dnatives.com/>. [Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2023].
- [11] Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, "ABCs of Organ Engineering," Wake Forest University. [En línea]. Disponible en: <https://school.wakehealth.edu/>. [Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2023].

[12] A. Marchante, "La empresa Poietis realiza un primer ensayo clínico de piel bioimpresa", 3D Natives, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://www.3dnatives.com/>. [Fecha de acceso: 9 de septiembre de 2023].

[13] Gupta, S., & Bit, A. (2021). 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 7 April 2021, 14 May 2021, Published online: 22 May 2021.

[14] F. Gilbert, C. D. O'Connell, T. Mladenovska, y S. Dodds, "Print Me an Organ? Ethical and Regulatory Issues Emerging from 3D Bioprinting in Medicine," Springer Science+Business Media Dordrecht, 2017.

[15] L. Chen, C. Wang, and T. Xi, "Regulation challenge of tissue engineering and regenerative medicine in China," *Burns & Trauma*, vol. 1, no. 2, pp. 56-62, 2013.

[16] Kim, H. S., Kim, J. S., Hwang, J., Lee, I. Y., & Lee, K. Y. (2024). Decoupling stiffness and toughness of self-healing hydrogels for complex tissue regeneration via 3D bioprinting. *Chemical Engineering Journal*, vol. 487, pp. 150551, 1 May 2024.

[17] Utilization of 3D bioprinting technology in creating human tissue and organoid models for preclinical drug research – State-of-the-art.

[18] Application of 3D Bioprinting in Liver Diseases Wenhui Li , Zhaoyue Liu 2,Fengwei Tang 2,,Hao Jiang 2, Zhengyuan Zhou 3, Xiuqing Hao 2,and Jia Ming Zhang 2023.

[19] 3D Bioprinting for Next-Generation Personalized Medicine, Ethan Hau Yin Lam 1,2,3 , Fengqing Yu 1,4, Sabrina Zhu 1,5 and Zongjie Wan 2023.

[20] Ruiz Pino, L. A. (2012). La investigación dirigida como estrategia metodológica, para prácticas experimentales – Cauca. Facultad de Ingeniería y Administración, Universidad Nacional de Colombia, Palmira.

[21] Bartwal, G. A., Rathee, G., Rathee, J., Kumar, P., & Solanki, P. R. (2022). 3D printed organ for healthcare applications.

[22] F. Moldovan, "Recent Trends in Bioprinting," *Procedia Manufacturing*, vol. 32, pp. 95-101, 2019. DOI: 10.1016/j.promfg.2019.02.188.

[23] I. Ozbolat, 3D bioprinting: Fundamentals, Principles and Applications. Amsterdam: Academic Press, 2017, pp. 13-39, 41-92, 165-197, 271-312.

[24] R. A. Rezende, V. Kasyanov, V. Mironov y J. V. Lopes da Silva, "Organ printing as an information technology," *Procedia Eng.*, vol. 110, pp. 151-158, 2015.

[25] V. Mironov, V. Kasyanov, and R. R. Markwald, "Organ printing: from bioprinter to organ biofabrication line," *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 22, no. 5, pp. 667-673, 2011.

[26] P. Valchanov, S. Pavlov y T. Chervenkov, "Composite hydrogels and their application for 3D Bioprinting in the Regenerative medicine.

[27] Consensus definition. 2nd Biomaterials Consensus Conference. In: Chester, UK; 1992.

[28] D. S. Garavito Garzón, M. A. Ibáñez Lozano y M. Vergara Muriel, "Aplicaciones de la Bioimpresión 3D en la Regeneración de Estructuras de la Cavidad Bucal. Scoping Review," Universidad Antonio Nariño Programa de Odontología, Facultad de Odontología, Bogotá, Colombia, 2021.

[29] Velasco D, Quílez C, Garcia M, Cañizo JF, Jorcano JL. 3D human skin bioprinting: a view from the bio side. *J 3D Print Med.* 2018;2(3):141-162. doi:10.2217/3dp-2018-0008.

[30] C. C. Chang, E. D. Boland, S. K. Williams, and J. B. Hoying, "Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies," *J. Biomed. Mater. Res., Part B*, vol. 98B, no. 1, pp. 160-170, 2011.

[31] Contreras L, "¿Es la bioimpresión 3D el futuro de la medicina a medida?," 3D Natives, Publicado el noviembre 7, 2019

[32] C. N. López Doncel, A. F. Prada Rondón, F. A. Quintero Rodríguez y G. A. Torres Ávila, "Perspectivas de la implementación de bio impresión 3D en el sector médico de tejido de piel en Colombia," Proyecto de Grado - Proyecto de Integración, Universidad EAN, Facultad de Ingeniería, Bogotá, Colombia, 2021.

[33] V. C. Louzao, C. R. Tubio, C. D. Rodríguez, F. Guitián, Á. Gil, y M. A. García-González, "Bioimpresión 3D de pseudonefronas como un modelo para el estudio de la poliquistosis renal."

[34] Homan KA, Kolesky DB, Skylar-Scott MA, Herrmann J, Obuobi H, Moisan A, Lewis JA. Bioprinting of 3D Convulated Renal Proximal Tubules on Perfusable Chips. *Sci Rep.* 2016 Oct 11;6:34845. doi: 10.1038/srep34845. PMID: 27725720; PMCID: PMC5057112.

[35] Mazzocchi A, Soker S, Skardal A. 3D bioprinting for high-throughput screening: Drug screening, disease modeling, and precision medicine applications. *Appl Phys Rev.* 2019;6(1). doi:10.1063/1.5056188.

- [36] Yi H, Jeong YH, Kim Y, Choi Y, Moon HE, Cho D. A bioprinted human-glioblastoma-on-a-chip for the identification of patient-specific responses to chemoradiotherapy. *Nat Biomed Eng.* 2019. doi:10.1038/s41551019-0363-x.
- [37] H. Cui, M. Nowicki, J. P. Fisher, and L. G. Zhang, "3D bioprinting for organ regeneration," *Adv. Healthcare Mater.*, vol. 6, 2016.
- [38] N. Hong, G. Yang, J. Lee, and G. Kim, "3D bioprinting and its in vivo applications," *J. Biomed. Mater. Res Part B.*, 2017.
- [39] J. H. Park, J. Jang, J. Lee, and D. Cho, "Three-dimensional printing of tissue/organ analogues containing living cells," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 45, no. 1, pp. 180-194, 2016.
- [40] S. Patra and V. Young, "A review of 3D printing techniques and the future in biofabrication of bio-printed tissue," *Cell Biochem.* ("Challenges and the future of 3D bioprinting. - Allied Academies") ("Challenges and the future of 3D bioprinting. - Allied Academies") *Biophys.*, vol. 74, no. 2, pp. 93-98, 2016.
- [41] D. J. Ravnica, A. N. Leberfinger, S. V. Koduru, M. Hospodiuk, K. K. Moncal, P. Datta et al, "Transplantation of bioprinted tissues and organs: Technical and clinical challenges and future perspectives," *Ann. Surg.*, vol. 266, no. 1, pp. 48-58, 2017
- [42] 2015. I. T. Ozbolat, "Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation," *Trends Biotechnol.*, vol. 33, no. 7, pp. 395-400,
- [43] F. Ali, A. Dua, and D. C. Cronin, "Changing paradigms in organ preservation and resuscitation," *Curr. Opin Organ Transplant.*, vol. 20, no. 2, pp. 152-158, 2015.
- [44] S. Franz, S. Rammelt, D. Scharnweber, and J. C. Simon, "Immune responses to implants - A review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials," *Biomaterials*, vol. 32., no. 28, pp. 6692-6709, 2011.
- [45] García-Peñalvo, F. J. (2022). Desarrollo de estados de la cuestión robustos: Revisiones Sistemáticas de Literatura. *Education in the Knowledge Society (EKS)*, 23, Artículo e28600. <https://doi.org/10.14201/eks.28600>.
- [46] Zukauskaitė, D., Zentelytė, A., Girniute, E., & Navakauskiene, R. (2024, March 31). Cryopreservation as a Viable Solution for the Preservation of 3D Bioprinted Tissues. *Reproductive BioMedicine Online*.
- [47] Jiang, P., Li, Q., Liu, B., & Liang, W. (2023, December). Effect of Cryoprotectant-Induced Intracellular Ice Formation and Crystallinity on Bacteria During Cryopreservation. *Journal of Microbiology and Biotechnology*.

[48]L. Moroni et al., “Biofabrication strategies for 3D in vitro models and regenerative medicine”, *Nature Rev. Mater.*, vol. 3, n.º 5, pp. 21 37, abril de 2018. Accedido el 18 de abril de 2024. [En línea]. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0006-y>.