

**НАНОКОМУНИКАЦИОННИ УСТРОЙСТВА
И МРЕЖИ**

Лекция 4.

**Наноустройства за медицината и
фармацевтиката - Органи-на-чип за
изпитване на лекарства**

Доц. д-р инж. Галя Маринова
2020 г.



Наноконмуникационни устройства за медицината и фармацевтиката

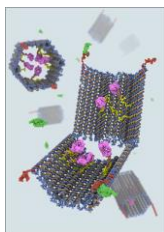
- ДНК Нано робот на института Wyss
- Наномашина за третиране на рак на Калифорнийския университет, Лос Анжелес
- Емулатори на човешки органи органи-върху-чип
- От лабораториите на Wyss към фирма стартър за масово производство
- Технология за производство на микрофлуидни чипове
- Човешко тяло-върху-чип
- Европейски проект



ДНК НАНОРОБОТ

Разработен в института Wyss

- Устройство робот разработено от ДНК
- ДНК оригами – 3D форми, създадени от прегъване на ДНК
- Двете половинки се допълват и се свързват, като ключалки
- Ключалките може да се проектират, така че да разпознават някои клетъчни протеини и болестни маркери
- Задържат молекулите с кодирани инструкции (фрагменти на антитела)
- Използван е за 2 типа ракови клетки (левкемия и лимфом)

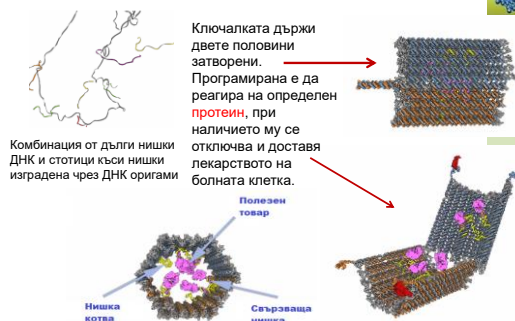


<http://wyss.harvard.edu>

<http://wyss.harvard.edu/viewpage/326/>



Принцип на действие на наноробота



Развитие на ДНК наноробота

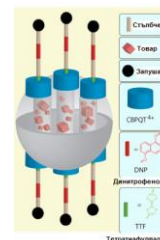
Разработени са различни версии на ДНК наноробота

За доставяне на лекарство на точно определени клетки.



Наномашина за третиране на рак

- Проблем при химиотерапията е че лекарството убива и здрави клетки
- Целта е да се достави лекарството точно където трябва
- Дозата намалява стотици, дори хиляди пъти
- Разработен в Калифорнийския университет, Лос Анжелес (UCLA)
- Наноструктура от вида медна пита, която държи частиците лекарство
- Вентили пускат частиците.



Различни подходи:

- Химически агенти
- Светлина

<http://www.rsc.org>





Интелигентен (Smart) орган



Чрез инженеринг на тъкани може да се разработят чипове **емулатори на различни органи**

- Тъкани -> Органи (кожа, кост)
- С помощта на наноматериали скеле, може да се отгледат клетки върху скелето и да се получи тъкан
- Използва се **3D биопечат** за да се разработят емулатори на органи
- Предиизвикателство – интегриране на съществуваща система с тялото
- Интегриране на сензори в тъканта (Интелигентни Smart тъкани)

Robert Langer (BBC, Октомври 2013)



Тестване/изпитване на лекарства



Недостатъци на използваните досега подходи:

- Използването на животни за тестване на лекарства е много **скъпо** и **НЕЧОВЕШКО**
- Не може да се тестват лекарствата върху **деца** – не се знае, каква ще е по-късно реакцията
- Изпитанията са винаги **осреднени**, не са персонализирани – може да се получи нежелана реакция при конкретен индивид
- Няма как да се осъществят тестове за защита срещу **биотероризъм** и **радиационно облъчване**

Все повече средства се инвестират в разработването на нови лекарства и все по-малко нови лекарства се разработват.

Чрез инженеринг на биологични тъкани да се промени концепцията за тестване и изпитване на нови лекарства.



Орган върху чип

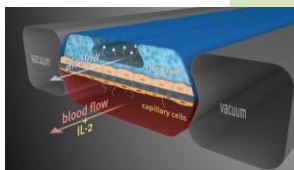
Позволява да се изградят части от орган върху чип

- Бял дроб върху чип,
- Бъбрек върху чип

Цел – да се избегне тестването върху опитни животни и да се реализира по-евтино тестване и научни изследвания за нови лекарства.

Съдържат живи клетки в динамична среда.

Позволяват да се задават и тестват **модели на болести**.



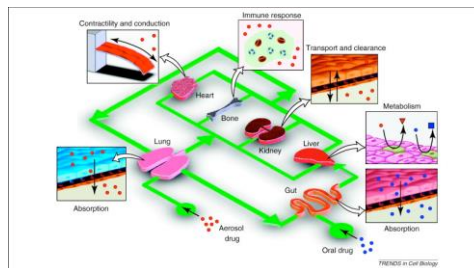
<http://wyss.harvard.edu>



Човешко тяло върху чип

www.sciencedirect.com

Реакция на различните органи при даване на лекарство за астма – сърце, кръв, бъбреци, черен дроб, черва, стомах и т.н.



Технология Органи-върху-чип



Институтът Wyss за **Биологично вдъхновено инженерство** в Харвард обявява своята технология за човешки Органи-върху-Чипове, която излиза от лабораториите и е комерсиализирана от нова частна фирма за ускоряване на развитието на фармацевтични, химически, козметични, и персонализирани медицински продукти.

start-up Emulate Inc.,

Автоматизирана платформа за човешки Органи-върху-Чипове, създадена е по методите за **производство на микрочипове**.

Органът-върху-чип е устройство с клетъчна култура, с големина на флаш памет, което съдържа кухи канали, слоеве от живи клетки и тъкани, които симулират физиологията на нивото на органа.



Органи-върху-чипове

Тези устройства създават **слоеве с тъкани** и **функционалност на органите**, която не може да се постигне чрез конвенционалните системи тъкани култури, и позволява анализ в реално време на биохимични, генетични и метаболитни активности с индивидуални клетки.

Институтът Wyss е разработил инструмент за автоматизиране на Органите-върху-чипове,

и за връзка между тях чрез **флуидна среда, която симулира кръв**, за да се създаде „Човешко-тяло-върху-чипове“ и по-добре да се изследва реакцията на целия организъм.

Автоматизираната платформа за човешки органи-върху-чип е стъпка към по-голяма предвидимост и полезни измервания на ефикасността и безопасността на потенциалните нови лекарства, химикали и козметика, като се намалява нуждата от опитни животни.

Човешките органи-върху-чипове за конкретните пациенти може да позволят персонализирана терапия в бъдеще.



Проекти в САЩ за органи-върху-чип

След публикация през 2010 г. за дишащ човешки бял-дроб-върху-чип в списания Science,

- И с грант от Агенцията за проекти за съвременни изследвания за отбрана Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA),
- Администрацията за храна и лекарства Food and Drug Administration (FDA) и
- Националния институт за здравето (NIH),

Ингбер и екипът му разработват повече от **10 различни модели** на Органи-върху-чип, черен дроб, черво, бъбрек, костен мозък.

DARPA субсидира и разработването на инструмента автоматизирани операции с чиповете и флуидните връзки между различните органи-върху-чип,

за да се симулира физиологията на цялото тяло, позволявайки получаване на изображения с висока разделителна способност и молекулярен анализ.



Принципи и консорциум за създаване на виртуално човешко тяло върху чип

Институтът Wyss за **биологично инспириран инженеринг** в Харвард (<http://wyss.harvard.edu>)

използва принципите на природните структури и се стреми да разработва **биологично-инспирирани материали и устройства**, които да променят медицината и да създадат по-устойчив свят.

Партньорство между

- Харвард и Beth Israel Deaconess Medical Center,
- Brigham and Women's Hospital,
- Boston Children's Hospital,
- Dana Farber Cancer Institute,
- Massachusetts General Hospital,
- University of Massachusetts Medical School,
- Spaulding Rehabilitation Hospital,
- Boston University,
- Tufts University,
- Charité - Universitätsmedizin Berlin,
- University of Zurich,



Принципи и консорциум за създаване на виртуално човешко тяло върху чип

Wyss прескача дисциплинарните и институционални бариери и работи върху **високо-рискови** изследвания водещи до технологични пробивки.

Чрез емулиране на природните принципи за **самоорганизация** и за **саморегулиране**, Wyss разработва нови инженерни решения за:

- здравеопазване,
- енергетика,
- архитектура,
- роботика и
- производство.

Тези технологии преминават **към комерсиални** продукти и терапии чрез сътрудничество с клинични изследователи, корпоративни групи и нови стартап фирми.



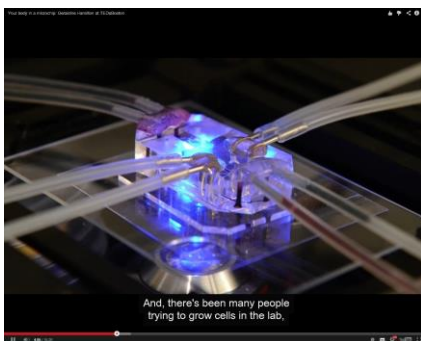
Видеоклипове за бял дроб върху чип и презентация на технологията от Джералдин Хамилтон

<http://wyss.harvard.edu/viewpage/240/>

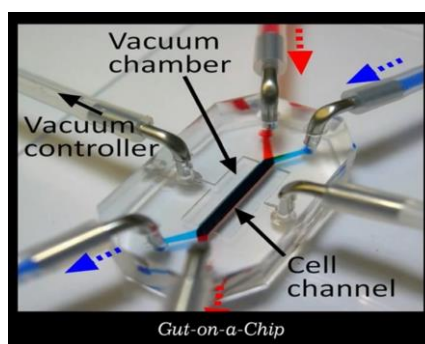
<http://tedxboston.org/speaker/hamilton>



Връзки към органа-върху-чип



Черво върху чип

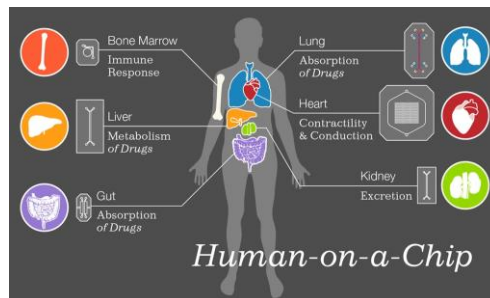




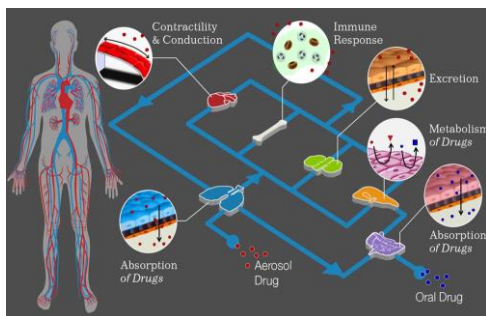
Чипове емулатори на различни човешки органи



Емулатор на човешкото тяло върху чип



Реакция на различни те органи на приема на едно лекарство



Инструмент- прототип за интегриране на органи-върху-чип на принципа плъг анд плей

Емулаторите на органи се включват както оптични дискове във флопи. Може да се изследван във взаимовръзка.



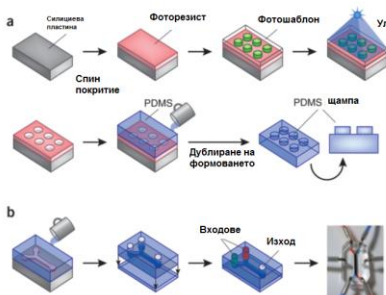
Персонализирана медицина и други перспективи на технологията на органи-върху-чип

Планират да произведат милиони органи на чип с помощта на фирма, производител на цифрови схеми върху чип.

- Персонализирани чипове – картотека от органи върху чип на конкретни пациенти (човечество-върху чип) – за да се изследва реакцията на лекарствата и нежеланите странични ефекти върху конкретния пациент
- Емулатори на тъкани от органи на деца
- Персонализирана медицина вместо осреднена
- Тестове за защита от биотероризъм и радиационно излъчване
- Козметични тестове – Кожа върху-чип
- Тестове на въздействието на химически препарати – домакински и други.



Методи за производство на микрофлуидни чипове



Polydimethyl siloxane (PDMS)
Органичен полимер на основата на силиция

<https://doi.org/10.1038/nbt.2989>
Journal name: Nature Biotechnology | Volume: 32 | Pages: 760-772 | Year: published (2014) | DOI: 10.1038/nbt.2989 | Received: 13 January 2014 | Accepted: 10 July 2014 | Published online: 05 August 2014



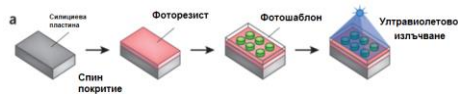
Технология на производство на микрофлуидни чипове

Репликирането (дублирането на формоването) създава щампи с допълващи се форми към ецваните модели в силициевите чипове чрез **фотолитография**.

Върху силициевия чип се нанася тънък еднороден филм от фоторезистивен материал (фоторезист). Чипът е покрит с фотосаблон (например, прозрачна стъклена плочка форматирана с непрозрачни слоеве хром) по **микроскопичния модел генериран от системата за автоматизирано проектиране**.

Фотосаблонът предпазва някои области от фоторезиста, а други части остават открити при прилагането на ултравиолетова светлина с висок интензитет (UV).

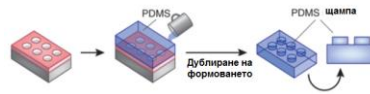
Материалът, който е открит за UV за разтваря в разтвор от проявител, така че микроскопичният модел се ецва (издълбава) във фоторезиста.



Технология на производство на микрофлуидни чипове (1)

Създават се еластомерни щампи с повърхностна топология допълнителна към ецваната повърхност посредством техниката на репликиращо или дублиращо формирване при която течният преполимер от PDMS се отлива отгоре върху ецваната фоторезисторен модел, полимеризиран и отлепен.

PDMS щампата може да се използва за микроконтактен печат на ECM молекулите върху всякаква подложка, включително и тази на микрофлуидните устройства (не е показано на фигурата).

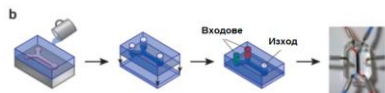


Технология на производство на микрофлуидни чипове (2)

(b) Едноканалното микрофлуидно устройство се произвежда чрез създаването на PDMS щампа с 2 входа, един основен канал и един изход. И подходящо се запечатва върху плоска стъклена подложка.

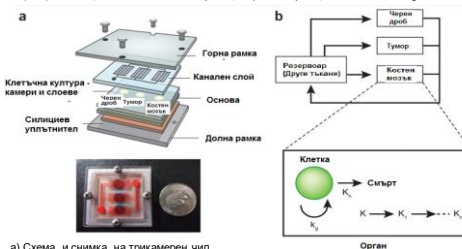
Снимка на двукамерното устройство с микрофлуидна култура, с червен и син цвят се пробиват през горния и долния канали.

Каналите от светлата страна се използват за прилагане на циклично всмукване за да се отклонява ритмично гъвкавата централна мембрана и прилепените към нея клетки.



Микрофлуидна рамка използвана за РК/PD (фармакокинетични/ фармакодинамични) модели

Sangeeta N Bhatia & Donald E Ingber, Microfluidic organs-on-chips, Nature Biotechnology 32,760-772(2014)doi:10.1038/nbt.2989Received 13 January 2014, Accepted 10 July 2014, Published online 05 August 2014



а) Схема и снимка на трикамерен чип използван за фармакокинетично РК моделиране чрез флуидна среда през клетките на черния дроб, тумора и костния мозък култивирани като еднослойни и разделени камери, свързани флуидно

б) Диаграма на връзките между камерите с клетки на черния дроб, тумора и костния мозък върху чипа. И фармакодинамични модели за смъртта на клетка във всяка камера get. 156 с разрешение на The Royal Society of Chemistry.



EU проект Тялото-върху-чип (The Body-on-a-Chip)

Следваща генерация устройства за тестване на лекарства

- Разбираем ин-витро модел, който позволява да се идентифицира токсичността за различните органи и/или намалената ефикасност, дължаща се на метаболитната активност

- 7th Framework program, FET Open / **The Body-on-a-chip / BoC** STREP #296257 / FP7-ICT-2011-C От 1 юни 2012 г. / 1.4 М € / 36 месеца

Координатор: InSpheroAG

Микрофлуиден чип от ETH, Цюрих



БЛАГОДАРИМ
ЗА
ВНИМАНИЕТО!

