

# BİYOMİMETİK TEKNOLOJİLER: ÇİP-ÜSTÜ-ORGAN PLATFORMLARI

Ece Yıldız Öztürk<sup>1</sup>, Özlem Yeşil Çeliktas<sup>1,2</sup>

## 1. ÇİP-ÜSTÜ-ORGAN SİSTEMLERİ NEDİR?

Çip-üstü-organ platformları, mikroakışkanlar, hücre biyolojisi, fizyoloji ve doku mühendisliğindeki son gelişmelerin bir sonucu olarak ortaya çıkan disiplinler arası bir alandır. Düşük maliyetli ve güvenilir olan bu sistemler kullanılarak ilaç taraması çalışmalarında hayvan denemelerine alternatif *in vitro*<sup>3</sup> modeller geliştirilebilmektedir. Çip-üstü-organ teknolojilerinin temel hedefi, sağlık ve hastalık durumlarında organlar, bağışıklık sistemi ve farmasötikler, nutrasötikler gibi eksojenik uyarılar arasındaki etkileşimi karakterize eden fizyolojik olayları araştırmak için etkin mikrofizyolojik modeller geliştirmektir. Bu biyomimetik modeller<sup>4</sup>, belirli bir insan dokusunun anahtar yapısını ve işlevlerini veya *in vitro* fonksiyonel organ ağını yeniden oluşturarak başarılabilmektedir [1, 2].

Çip-üstü-organ sistemleri, özellikle farmasötik alanda preklinikten kliniğe geçişte birçok tıbbi ve endüstriyel sektörde devrim yapma potansiyeline sahip, oldukça

iddialı, gelişmekte olan bir teknolojidir. Organların *in vivo*'daki işlevi, çeşitli hücre türleri ile birlikte hücre dışı matris içindeki karmaşık bir hücre yapısı ve fizyokimyasal faktörlerle düzenlenmektedir. *In vitro* modellemedeki eğilim, mekanistik çalışmayı mümkün kılan tüm hücre ortamı yeniden oluşturmak yerine, insan organlarının karmaşık anatomisini minimal temel hücre yapısı olan "mikro anatomiye" basitleştirmektir. Ayrıca absorpsiyon, metabolizma, ilaç bileşiklerinin sistemik bir şekilde incelenmesi üzerine yapılan çalışmalara olanak sağlamaktadır. Doku mühendisliği ve çip-üstü-laboratuvar teknolojileriyle örtüşen, mikroakışkanlar, hücre biyolojisi, fizyoloji ve doku mühendisliğindeki son gelişmelerden yararlanılarak düşük maliyetli model sistemler üretilebilmektedir. Bir çip-üstü-organ sistemi, *in vitro* hücrelerin ortak kültürünü barındıran ve belirli yapıları, işlevleri ve belirli bir dokunun insan metabolizmasının temel yönlerini veya normal ve patolojik fizyolojide bir organı özetlemeyi amaçlayan mikroakışkan bazlı bir perfüzyon cihazı olarak tanımlanabilmektedir [3, 4].

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Solunum Araştırmaları Merkezi, Bornova, İzmir

<sup>2</sup> Biyomühendislik Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Ege Üniversitesi, Bornova, İzmir - ozlem.yesil.celiktas@ege.edu.tr

<sup>3</sup> *in vitro*: Biyoloji ve tıp alanlarında kullanılan ve "laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda" anlamı taşıyan bir terimdir.

<sup>4</sup> Biyomimetik modeller: Doğadaki modelleri ve organizmayı inceleyen, sonra da bu tasarımları taklit ederek veya bunlardan ilham alarak insanların problemlerine çözüm getirmeyi amaçlayan biyolojik modellerdir.

## 2. ÇİP-ÜSTÜ-ORGAN SİSTEMLERİNİN ÜRETİMİ VE TEMEL FONKSİYONLAR

Çip-üstü-organ sistemleri, polidimetilsiloksan (PDMS) ve canlı hücre görüntülemesine olanak sağlayan optik özellikleri nedeniyle yaygın üretim materyallerini temsil eden cam ile litografik veya kalıplama süreçleriyle üretilmektedir. Mikrofabrikasyon ile üretilen iyi tanımlanmış ve belirli özelliklere sahip çip-üstü-organ sistemleri fizyolojik olarak ilgili doku mikro mimarisi, uzay-zamansal hücre-hücre etkileşimi ve hücre dışı mikro ortamlar dahil olmak üzere canlı organların temel yönlerini ele almaktadır [3].

Mikroakışkan, çip-üstü-laboratuvar ve çip-üstü-organ sistemlerinin büyük çoğunluğu, mikrofabrikasyon (yani litografi gibi silikon üretim süreci, aşındırma ve biriktirme), yumuşak litografi, enjeksiyonla kalıplama, lazerle kesme, kabartma vb. gibi teknikleri içeren geleneksel fabrikasyon teknikleri ile üretilmektedir. Bu teknikler, üç boyutlu (3B) nesnelere, katı bir malzeme bloğundan (örneğin, silikon plaka, polimer levha) malzeme kesilerek inşa edildiği eksiltici üretim teknolojilerini içermektedir. Bilgisayar destekli tasarım (CAD) ile 3B bir nesne oluşturmak için katman katman ekleme yoluyla malzemeleri birleştirme işlemi olan katmanlı imalatın ortaya çıkışı, endüstride bir üretim devrimini tetiklemiştir. Daha yakın zamanlarda, canlı hücreler ve jeller (biyomürekkep) birlikte 3B baskı kullanılarak entegre edilip *in vitro* doku modelleri oluşturulmaktadır. Çip-üstü-organ platformlarında da kullanılan biyo-baskılama teknolojisinin klinik öncesi *in vitro* modellerin sınırlarını zorlayacağı öngörülmektedir [5, 6].

**Çip-üstü-organ sistemlerinin 3B baskısı:** Mikroakışkan sistemlerde 3B baskının benimsenmesi, geleneksel fabrikasyon tekniklerindeki kısıtları ortadan kaldıracak ve 3B mikroakışkan yapıların etkinleştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu baskı yöntemi ile arka uç montaj işlemi (çok tabakalı yapıdırma gibi) ortadan kaldırılacak ve gerekli akışkan bileşenlerin (örneğin valfler), sensörlerin ve aktüatörlerin hassas ve otomatik bir şekilde entegrasyonu sağlanacaktır.

**Doku iskelelerinin 3B baskısı:** Kompleks doku iskeleleri, bir dokunun yaklaşık olarak büyümesi için canlı hücrelerin gelişebileceği bir yapı iskelesi oluşturmak için hastaya özel anatomik verilerden elde edilen bilgisayar tasarımı

larına dayalı olarak üretilmektedir. Bu kompleks 3B şekilleri oluşturma yeteneği, doku mühendisliği için oldukça ilgi çekicidir ve hem mikro yapıların hem de mikro mimarinin hassas kontrolünü sağlayabilmektedir.

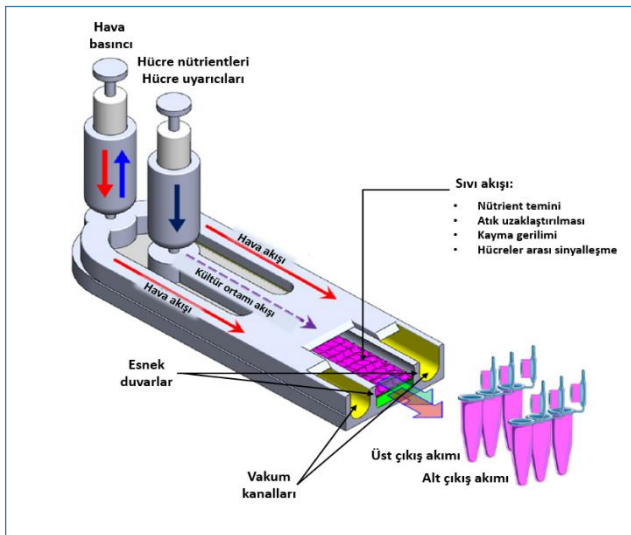
**Doku/organ modellerinin 3B biyo-baskısı:** Diğer bir seçenek, üretilen bir çip ve doku iskelesi içinde heterojen işlevsel yapılar oluşturmak için çeşitli canlı hücreleri immobilize etmektir. Bu baskı tekniği ile, heterojen doku yapıları oluşturmak, yani bağlantılı çoklu organların oluşturulması mümkün olacaktır. Son zamanlarda, karaciğer, kalp, damar sistemi ve böbrek gibi çeşitli basılı organ modelleri geliştirilmiştir [3, 5].

Çip-üstü-organ platformlarının büyük çoğunluğu, yumuşak litografi tekniği kullanılarak PDMS ile üretilmektedir. PDMS, esnekliği, gaz geçirgenliği, biyouyumluluğu ve iyi optik netliği sayesinde oldukça fazla kullanım potansiyeline sahiptir. İmalat kolaylığı ve hızlı kalıplama avantajı sayesinde etkili sonuçlar sağlayan oldukça hızlı prototipleme malzemesidir. Ancak, PDMS'in küçük biyomolekülleri, diğer organik bileşikler ve ilaçları absorblama eğiliminden dolayı uygulamalarını sınırlayabilmektedir. Ayrıca PDMS hızlı imalat kolaylığına rağmen, endüstriyel standartlarının olmaması nedeniyle seri üretime uygun değildir. Bu eksikliklerinin üstesinden gelebilmek için ayrıca biyouyumlu, optik olarak transparan özelliğe sahip, mekanik olarak sert yapıda olan ve kimyasal dayanımı yüksek olan polimetilmetakrilat (PMMA), polistiren (PS), polikarbonat (PC), siklik olefin kopolimer (COC) gibi biyo-malzemeler de kullanılmaktadır [3].

Çip-üstü-organ platformlarının temel işlevi, *in vivo*<sup>5</sup> olarak benzerlerini taklit eden ve dış uyaranlara ve maddelere maruz kaldığında uzay-zamansal hücresel davranışı yakalayan *in vitro* hücresel düzeneğin incelenmesini sağlayan araçları ve ortamı sağlamaktır. Ayrıca minyatürleştirme, proses kontrolünün, sensörlerin, görüntüleme sistemlerinin ve diğer analitik bileşenlerin entegrasyonunu da mümkün kılmaktadır. Bu nedenle, bir çip-üstü-organ sisteminin tasarımında tüm bu işlevsel parametrelerin hesaba katılması gerekmektedir. Çip-üstü-organ platformlarındaki hücresel sistem, hücrelerin/dokunun kan ve dolaşımdaki maddelerle etkileşimini taklit etmektedir. Bunu etkinleştirmek için olası bir akış modülasyonu ve ortam seyreltmesi ile belirlenen akış hızında stabil sıvı akışı sağlayan güvenilir akışkan devresinin tasarlanması

<sup>5</sup> *in vivo*: Ölü bir organizmadan veya organizma parçasından ayrıca canlı bir organizmanın veya organizmanın bütününe varlığını belirtmek için kullanılan bir terimdir.

ması gerekmektedir. Kültür boyunca hücre popülasyonu yoğunluğu değişebildiğinden, buna göre sisteme besin sağlanması gerekmektedir. Perfüzyon sistemler, hücreleri sürekli olarak taze besin ortamı besleyerek ve hücreleri kültürde canlı tutarken hücre atığını gidererek hücreleri çok daha uzun süre koruyabilmektedir. Temel işlevsel fonksiyonlara sahip basit bir çip-üstü-organ sisteminin şematik olarak gösterimi Şekil 1'de verilmiştir. Heterojen bir hücre kültürü sisteminde hücre-hücre etkileşimi, iki farklı hücre tipinin yetiştirilebildiği dikey olarak istiflenmiş iki akışkan kanalı ayıran yarı gözenekli bir zar kullanılarak sağlanabilmektedir. Örneğin, epitel hücreler<sup>6</sup> gözenekli membranın üst yüzeyinde ve diğer parankimal hücreler<sup>7</sup> alt bölmede kültürlenebilmektedir. Mikroakışkan teknolojisi, *in vivo* benzeri biyokimyasal koşulları, sürekli besin sağlamanın ve atık uzaklaştırmanın yanı sıra, hücreler ve dokular üzerindeki kayma gerilmeleri ve uzama/esneme gibi mekanik kuvvetlerin taklit edilmesini de sağlamaktadır. Örneğin, elastik gözenekli membrana bitişik iki yanında içi boş kanalın kullanılması ve döngüsel vakum emme, akciğerin nefes alma eylemini tekrarlayan yapışkan hücre katmanlarının döngüsel mekanik gerilmesini indükleyebilmektedir [3].



**Şekil 1.** Sıvı Perfüzyonu, Besin Sağlanması, Atık Uzaklaştırılması, Mekanik Kuvvet Uygulanması ve Alt Akım Örnekleme Gibi Temel Fonksiyonlarıyla Birlikte Çip-Üstü-Organ Platformunun Şematik Gösterimi

### 3. ORGAN FONKSİYONLARININ BENZETİMİNDE ÇİP-ÜSTÜ-ORGAN SİSTEMLERİ

Çip-üstü-organ sistemlerinin geliştirilmesinde, ilgili doku veya organın geometrik, mekanik ve biyokimyasal mikro ortamının temel yönlerinin tanımlanmasını gerektirmektedir [7-9]. Yapay endotel<sup>8</sup> benzeri bariyerleri taklit etmek için iç ve dış ara boşluklar arasındaki desenli bariyerler ve kanallar, hava-sıvı arayüzleri oluşturmak için kanallar içindeki iki bölmeli membran kültür sistemleri ve mekanik esnemeyi sağlamak için vakum altında şeklini değiştirebilen çok katmanlı membran tabanlı hareketli hava-sıvı arayüzleri kullanılmaktadır. Çip-üstü-organ sisteminin geliştirilmesi sırasında, ilk olarak spesifik doku veya organın fizyolojik mikro çevresinin birkaç temel fonksiyonunun tanımlanması ve doku modeline uygulanması gerekmektedir. Ardından, izole edilmiş homolog doku<sup>9</sup> hücreleri, biyomoleküler gradyanlar, akıştan kaynaklanan kayma gerilimi ve mekanik uyarıcıların potansiyel uygulanmasını içeren model sistemde entegre edilmekte ve hücreler için gerekli olan nütrientler<sup>10</sup> de mikroakışkanlar ile taşınmaktadır. Aynı zamanda tek bir çip üzerinde çoklu organ işlevlerinin oluşturulmasına da olanak sağlamaktadır [10]. Kendi kendini organize edebilen dokulara sahip mikro mühendislik ile oluşturulmuş fizyolojik modellerin kompleks mikroçevre ve fonksiyonel birimlerin simülasyonunun şematize gösterimi Şekil 2'de verilmiştir.

Fonksiyonel çip-üstü-organ sistemleri, hem sonuçların güvenilirliği hem de maliyetler açısından ilaç geliştirme ve temel bilime büyük ölçüde fayda sağlayacaktır. Çoklu-organ entegrasyonu, ortamın metabolitlerle<sup>11</sup> geçmesi ve bir dokudan (organ) diğerine *in vitro* iletişimin sonucu olarak ortaya çıkan doku-doku veya organ-organ etkileşimlerini taklit edebilmektedir. Bu çok organlı sistemler, insan metabolizmasının simülasyonunda da önemli roller oynamaktadır. İlaç sektörü klinik deneylerin pahalı aşamasına girmeden önce, bir ön ilacın etkili bir metabolite biyotransformasyonunun yanı sıra sonraki terapötik etki-

<sup>6</sup> Epitel hücresi: Vücut yapısının birçok yüzeyini kaplayan ve koruyucu bariyer görevi yapan hücrelerdir.

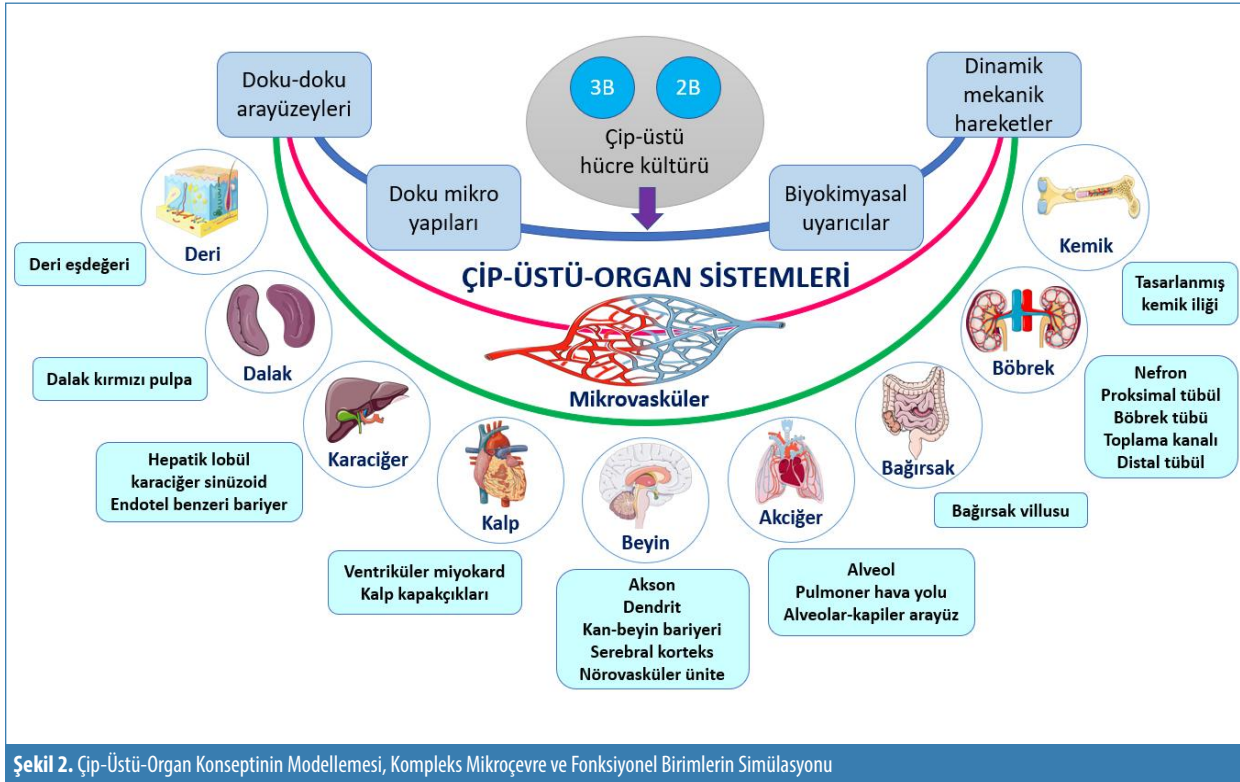
<sup>7</sup> Parankima hücresi: Bir organ veya dokuda yer alan hücrelerdir.

<sup>8</sup> Endotel: Kan ve lenf damarlarının iç yüzünü oluşturan dokudur.

<sup>9</sup> Homolog doku: Embriyonik gelişim kökenleri benzer ancak aynı görevi yapmak zorunda olmayan dokuları ifade etmektedir. Bu tip dokuların hücresel bileşimleri ve kökleri birbirine benzer; ancak işlevsel anlamda farklılıklar gösterebilirler.

<sup>10</sup> Nütrient: Vücudun metabolik faaliyetlerinde kullanılan herhangi bir maddeyi belirten genel bir terim.

<sup>11</sup> Metabolit: Metabolizma sonucu ortaya çıkan ara ürünler ve ürünlerdir. |



Şekil 2. Çip-Üstü-Organ Konseptinin Modellemesi, Kompleks Mikroçevre ve Fonksiyonel Birimlerin Simülasyonu

leri<sup>12</sup> ve olası toksik yan etkileri ve doz yanıtını içermektedir. Çip-üstü-organ sistemleri, birbirine bağlı hastaya özel organlar oluşturmak için insan kaynaklı pluripotent kök hücre<sup>13</sup> (hiPSC) teknolojisini de entegre edebilmektedir. Bu şekilde potansiyel olarak kişiselleştirilmiş tıbbın geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. [11].

#### 4. ÇİP-ÜSTÜ-ORGAN UYGULAMALARI

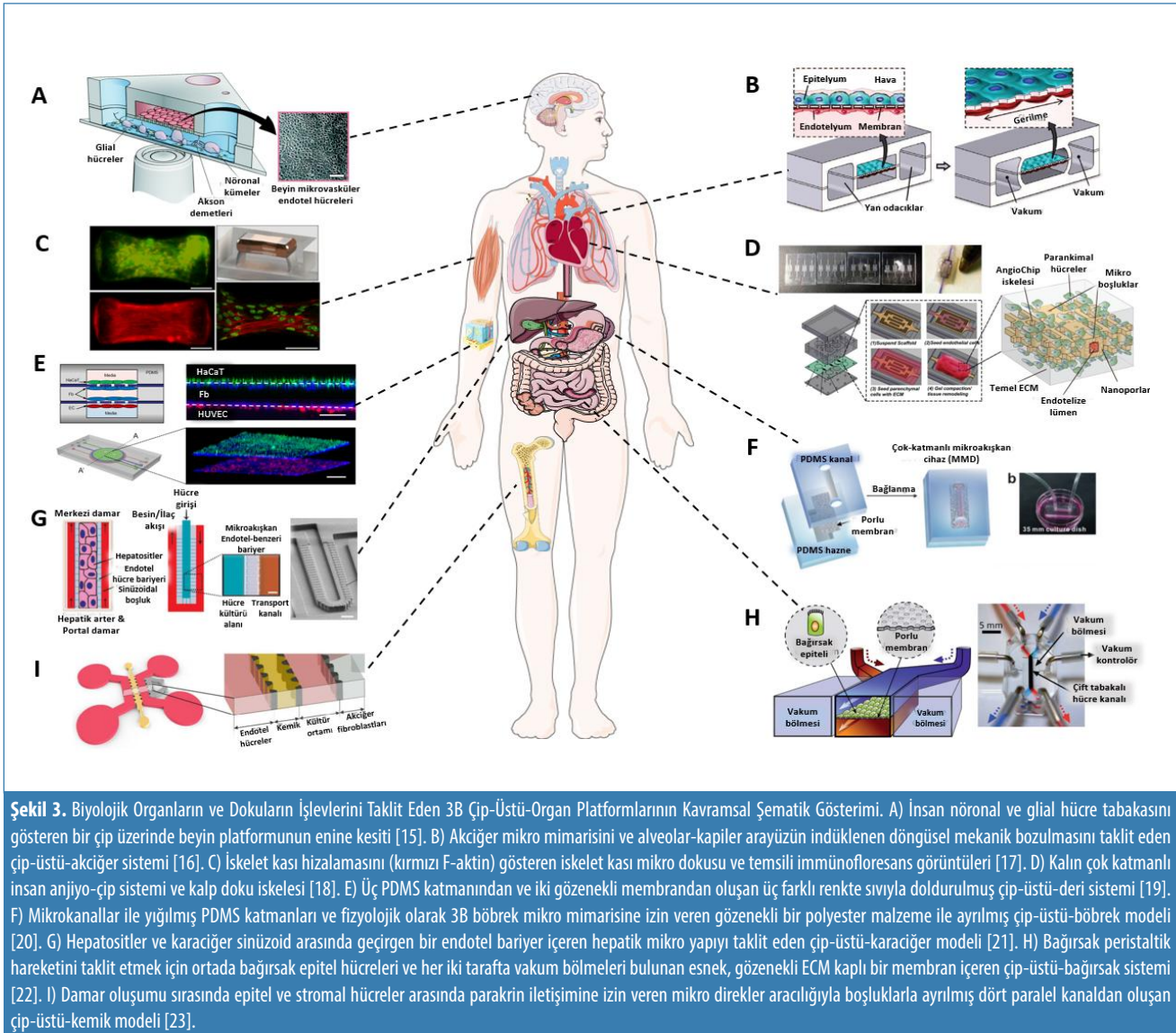
İnsan vücudunun kompleks yapısı, doku ve organ yapısı, işlevi için gerekli olan fizyolojik süreçler insan gelişimi ve hastalıkları kolay ve sistematik bir şekilde incelemenin önünde büyük bir engel oluşturmaktadır. Geliştirilmekte olan çip-üstü-organ platformları, ilaçların tekrarlayan, kantitatif ve sistematik çalışmaları için büyük bir umut vaat etmektedir. Bu platformlar aynı zamanda hastalık modellemesi için de kullanılmaktadır ve bu nedenle yeni ilaç adaylarını ve tedavileri kontrollü, düşük maliyetli ve yüksek verimli bir şekilde değerlendirmek için kullanılabilir [12]. Boston'da Harvard Üniversitesi, Wyss Enstitüsünde çalışan araştırmacılar tarafından kurulmuş

olan Emulate şirketi, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) ile yürütmekte olduğu ortak çalışmada çip-üstü-karaciğer platformunu toksisite taramaları için kullanmaktadır. Bu da ileride çip-üstü-organ sistemlerinden elde edilen klinik öncesi verilerin ruhsatlandırma dosyalarında yer alabilme olasılığını ortaya koymaktadır. Gerçekten de insan doku modelleri kullanılarak ilaç toksisitesi veya etkinliği, modeldeki metabolit konsantrasyonları göz önünde bulundurularak ve hücelere göre kanın fizyolojik oranları bilinerek tüm insan vücuduna ekstrapole edilebilmektedir. Bu nedenle, ilaç taramasının toplam maliyeti doku modelleri kullanılarak önemli ölçüde azaltılabilmekte ve hayvanların kullanıldığı ilaç testlerine kıyasla daha az etik kaygı barındırmaktadır [13,14].

Vücudumuzda yer alan beyin, akciğer, kas, kalp, deri, böbrek, karaciğer, bağırsak ve kemik gibi biyolojik organların ve dokuların işlevlerini taklit eden 3B çip-üstü-organ platformlarının kavramsal şematik gösterimi ve literatürdeki uygulamaları Şekil 3'de verilmiştir.

<sup>12</sup> Terapötik etki: Tedavide kullanılan ilacın etkinliği.

<sup>13</sup> Pluripotent kök hücre: Gelişen embriyonun erken safhalarında var olan, canlıyı oluşturan özelleşmiş tüm hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğindeki henüz farklılaşmamış hücrelerdir.



**Şekil 3.** Biyolojik Organların ve Dokuların İşlevlerini Taklit Eden 3B Çip-Üstü-Organ Platformlarının Kavramsal Şematik Gösterimi. A) İnsan nöronal ve glial hücre tabakasını gösteren bir çip üzerinde beyin platformunun enine kesiti [15]. B) Akciğer mikro mimarisini ve alveolar-kapiler arayüzün indüklenen döngüsel mekanik bozulmasını taklit eden çip-üstü-akciğer sistemi [16]. C) İskelet kası hizalamasını (kırmızı F-aktin) gösteren iskelet kası mikro dokusu ve temsili immüno Floresans görüntüleri [17]. D) Kalın çok katmanlı insan anjiyo-çip sistemi ve kalp doku iskelesi [18]. E) Üç PDMS katmanından ve iki gözenekli membrandan oluşan üç farklı renkte sıvıyla doldurulmuş çip-üstü-deri sistemi [19]. F) Mikrokanallar ile yığılmış PDMS katmanları ve fizyolojik olarak 3B böbrek mikro mimarisine izin veren gözenekli bir polyester malzeme ile ayrılmış çip-üstü-böbrek modeli [20]. G) Hepatositler ve karaciğer sinüzoidi arasında geçişli bir endotel bariyeri içeren hepatik mikro yapıyı taklit eden çip-üstü-karaciğer modeli [21]. H) Bağırsak peristaltik hareketini taklit etmek için ortada bağırsak epitel hücreleri ve her iki tarafta vakum bölmeleri bulunan esnek, gözenekli ECM kaplı bir membran içeren çip-üstü-bağırsak sistemi [22]. I) Damar oluşumu sırasında epitel ve stromal hücreler arasında parakrin iletişimine izin veren mikro direkler aracılığıyla boşluklarla ayrılmış dört paralel kanaldan oluşan çip-üstü-kemik modeli [23].

Çip-üstü-organ uygulamaları özelinde Ege Üniversitesi'nde yürütülmekte olan çalışmaları da özetlemek isteriz. Bu alanda, Biyomühendislik Bölümü, Biyometrik Mikrosistemler Laboratuvarı'nda özellikle hastalık modellenmesine yönelik farklı çalışmalar yürütülmektedir. Çalışmalardan biri olan "In vitro üç boyutlu serebral organoid kültür temelli çip-üstü-Rett Sendromu modelinin geliştirilmesi" başlıklı, 119M578 no'lu proje TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir. Henüz etkili bir tedavi yöntemi ve hastalık modeli geliştirilmemiş nadir genetik hastalıklar grubunda yer alan ve genellikle kız çocuklarında nöro

gelişimsel bozukluk ile seyreden Rett sendromu hastalığı için, klinik öncesi çalışmalarda potansiyel ilaç denemelerinin gerçekleştirilebileceği, insan fizyolojisine benzer ve fonksiyonel beyin yapısını taklit edebilecek Biyomühendislik ürünü yeni bir hastalık modelinin geliştirilmesi ve karakterizasyonu hedeflenmektedir. "İdiyopatik pulmoner fibrozisin mimiklenmesi için çok fonksiyonlu dinamik mikroakışkan platform geliştirilmesi" başlıklı proje kapsamında akciğer alveollerinin *in vivo* koşullardaki davranışlarını gerçeğe en yakın şekilde taklit edebilmek adına deselülerize ksenojenik doku iskelesi<sup>14</sup> içeren dinamik bir

<sup>14</sup> Deselülerize ksenojenik doku iskelesi: Hücreleştirilmiş (hücre ve hücre içi organellerin uzaklaştırıldığı), organizma dışından kaynaklanan üç boyutlu, gözenekli, biyo-bozunur, biyoyumlu ve uygun mekanik dayanıma sahip malzemelerdir.

çip-üstü-küçük hava yolu sistemi üzerinde idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) modeli oluşturulması ve klinikte İPF tedavisi için kullanılan antifibrotik bir ilacın etkisinin test edilebileceği özgün bir platform tasarlanması hedeflenmektedir.

Kalkınma Bakanlığı Projesi kapsamında desteklenen ve translasyonel tıbbın<sup>15</sup> pulmonoloji<sup>16</sup> alanına uygulanmasını esas alan, "Ege Üniversitesi Translasyonel Pulmonoloji Araştırma Grubu (EgeTPAG)" tarafından hazırlanan "Solunum Hastalıkları Alanında Translasyonel Tıp Yaklaşımı ile Yenilikçi Biyomedikal Cihazların Geliştirilmesi" projesinde solunum hastalıkları alanında klinik, temel ve mühendislik bilimlerinin ortak çalışması ile başta akciğer kanseri olmak üzere pek çok akciğer hastalıklarının erken tanı, izlem ve tedavisinde yeni nesil malzemelerin kullanıldığı biyomedikal cihazların geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu projeye yönelik kurulumu devam eden Ege Üniversitesi Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM)'nde akciğer kanseri ve astım hastalıklarının erken tanı, takip ve tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni biyobelirteç panel kitleri oluşturmak ve immünoterapötik ilaç<sup>17</sup> geliştirmek hedeflenmektedir. Bunun yanı sıra astım ve KOAH gibi solunum yolu hastalıklarının kontrolünün sağlanmasında ve tedavilerinde yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik akciğer hava yolu mikro çevresini taklit eden ve aynı zamanda özellikle alveolar epitel hücreleri, mikrovasküler endotel hücreleri<sup>18</sup> ve destekleyici hücre dışı matrisi taklit eden mikroakışkan çip-üstü-akciğer hava yolu modellemesinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yürütülmesi planlanmaktadır. Böylelikle çok hücreli yapıları, doku-doku arayüzlerini, fizikokimyasal mikroçevreleri ve vücudun vasküler perfüzyonunu<sup>19</sup> taklit ederek daha kompleks ve fizyolojik olarak benzer model tasarımı ile hayvan denemelerinin yerine geçebilecek ve farklı akciğer hastalıklarında klinik öncesi veri sağlayacak modellerin geliştirilmesi planlanmaktadır.

## 5. ÇİP-ÜSTÜ-ORGAN PLATFORMLARININ TİCARİLEŞMESİ

Çip-üstü-organ platformlarının iş modelleri ve ticarileştirilme stratejileri geleneksel firmalardan son derece farklıdır. Pazarda faaliyet göstererek bu alanda ürün satışı yapan firmaları genel olarak iki kategoride değerlendirebiliriz. İlk kategoride çip-üstü-organ platformu tasarımını yapıp, hücre içermeksizin membran/hidrojel yapılarıyla entegrasyonunu sağlayarak pazara sunan firmalar yer almaktadır. Bu firmalara örnek olarak RegeneMed (Amerika), Micronit Microfluidics (Hollanda), Mimetas (Hollanda), Ectica Technologies (İsviçre), Sun Bioscience (İsviçre) verilebilir. Diğer kategoride ise ilgili organa spesifik organoidleri<sup>20</sup> içerecek şekilde çip-üstü-organ platformunu pazara sunan firmalar yer almaktadır [24]. Bu firmalar arasında ortak kültür modeli (Ascendance Biotechnology, Inc., Amerika), sferoid model (InSphero, Inc., İsviçre) ve Biowire sistemi (TARA, Amerika) bulunmaktadır. Büyük ilaç ve biyoteknoloji şirketleri, yeni çip-üstü-organ modellerini araştırma ve geliştirmede kullanmak için yeni kurulan şirketlerle ortaklıklarını artırmıştır. Örneğin, Merck, Johnson & Johnson ve Pfizer şirketleri, Emulate ile iş birliği yapmıştır. Bu şirketler, endüstrideki en son geliştirilen çip-üstü-organ teknolojilerini ve keşifleri kullanmayı hedeflemişlerdir. Başka bir örnekte, Pfizer, Glaxo Smith Kline, Sanofi ve Roche şirketleri, toksisite değerlendirmesi için çip-üstü-beyin ve çip-üstü-böbrek modelleri geliştirmek üzere Mimetas ile birlikte çalışmaktadır [12].

Yeni cihazların ilaç endüstrisine adaptasyonu, geleneksel yaklaşımlara kıyasla uygun bir fiyat ve kar elde edecek şekilde konumlanmasını gerektirmektedir. Çip-üstü-organ platformları, kullanıcı dostu ve yaygın olarak kullanılan cihaz ve laboratuvar kurulumlarıyla uyumlu olmalıdır. Otomatik ve kontrol edilebilir bir şekilde çalışan, valf ve pompa içermeyen cihazlar imal edilerek çip-üstü-organ sistemlerini düşük fiyatlı olarak elde etmek mümkündür. Çip-üstü-organ platformlarında değerlendirme ve doğrulama yöntemlerinin standardizasyonu, bu tür platform-

<sup>15</sup> Translasyonel tıp: Temel araştırmaların laboratuvarda yapılan keşiflerden çıkarak gerçek klinik uygulamalara doğru ilerlediği bir süreç olarak tanımlanmaktadır.

<sup>16</sup> Pulmonoloji: Göğüs hastalıkları, özellikle akciğerlerin pnömoni, plörezi, tüberküloz, bronşektazi, akciğer kanserleri, plevra hastalıkları, mediasten hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, astım gibi solunum sisteminin alt bölümlerinin hastalıkları ile ilgilenen bir daldır.

<sup>17</sup> İmmünoterapötik ilaç: İmmünoterapi bağışıklık sistemini aktive ederek veya baskılayarak hastalığın tedavisidir. İmmünoterapötik ilaç, kanser tedavisinde kullanılan bağışıklık sistemini uyaran ilaçlardır.

<sup>18</sup> Endotel hücresi: Kan ve lenf damarlarının iç yüzeyinde bulunan dokuyu oluşturan hücrelerdir.

<sup>19</sup> Vasküler perfüzyon: Doku, organ ve hücrelerin dolaşım sisteminin parçası olan kan damarları ile beslenmesidir.

<sup>20</sup> Organoid: *in vitro* olarak üretilen ve gerçekçi mikro-anatomiyi gösteren üç boyutta bir organın minyatürleştirilmiş ve basitleştirilmiş yapılarıdır.

ların endüstriyel uygulamaları için de gereklidir [25,26]. Çip-üstü-organ platformlarının uzun ömürlülüğü, endüstrideki yaygın uygulamalarından önce ele alınması gereken kritik bir konudur. Çip-üstü-organ modelleri, ilaç adaylarının kronik etkilerini değerlendirebilmek için uzun bir süre boyunca sürdürülmelidir. Bununla birlikte, organ bölmelerindeki bazı atık ürünler ve metabolitler, cihazın ömrünü sınırlayabilmektedir. Ayrıca, bazı ilaçlar hücrelerde toksikolojik çalışmaları etkileyebilecek apoptotik yolları<sup>21</sup> indükleyebilmektedir. Bu platformların uzun süreli çalıştırılabilmesi için doku iskelesi topografyası ve kimyası, eksojen uyarılar ve ortam gibi doku kültürü değişkenlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir [27].

## 6. ÇİP-ÜSTÜ-ORGAN SİSTEMLERİNİN GELECEĞE YÖNELİK DEĞERLENDİRMELERİ

Mikroakışkanlar ve doku mühendisliği alanındaki son teknolojik gelişmeler, çeşitli patofizyolojik koşulların *in vitro* modellerini tasarlamak ve üretmek için yeni yaklaşımlar sağlamıştır. *In vitro* mikrofizyolojik modeller olan çip-üstü-organlar çok iddialı bir teknoloji olmakla birlikte, tıpta, endüstride ve özellikle eczacılıkta preklinikten kliniğe geçişte birçok açıdan devrim yaratmıştır. Çip-üstü-organ platformları mühendislik tabanlı bir teknoloji olduğundan; bu sistemlerde mikrofabrikasyon, mikroakışkanlar, mikroskopi, biyosensörler vb. dahil olmak üzere çoklu mühendislik disiplinlerinden yararlanılmaktadır. Son zamanlarda, 3B biyo-baskılamanın mikroakışkanlar, çip-üstü-laboratuvar ve çip-üstü-organ sistemleri ile birleşmesi, teknolojinin geliştirilmesini ve ticarileştirilmesini hızlandırmıştır. Bununla birlikte, standardizasyon ve düzenleyici prosesler gibi birçok teknik zorluk da bulunmakta olup endüstriye aktarılmadan önce aşılması gerekmektedir. Fizyolojik olarak ilgili *in vitro* modellerin geliştirilmesi için, öncelikle kompleks bir fonksiyonel doku yapısı "mikro anatomi" oluşturulmalıdır. Bu yapı, hücre ve reaktif manipülasyonu, izleme, algılama ve okuma için araçlar tasarlamayı gerektirmektedir. Son zamanlarda, "çip-üstü-insan" konseptinin gerçekleştirilmesine yönelik ivme kazanmış olan çalışmalar birbirine bağlı çoklu organ sistemlerinin işletimini içermektedir. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler<sup>22</sup> ve primer hücreler ile yapılan araştırmalar, çip-üstü-organ teknolojisi de dahil olmak

üzere birçok uygulamaya aktarılmak üzere aktif olarak kullanılmaktadır ve bu hücrelerin kişiselleştirilmiş tıpta olduğu gibi organ ve hastalık modellemesinde kullanılması ilgi çekici bir seçenek oluşturmaktadır. Laboratuvar ve endüstri arasındaki sınırı aşmak için kök hücre biyologları, mühendisler, fizyologlar ve ilaç endüstrisi ortaklarını içeren disiplinler arası araştırmalar gerekmektedir. Ayrıca, son birkaç yıl, ilaç keşfinde mevcut iş ihtiyaçlarını azaltmada ciddi bir potansiyel taşıyan ve ticari başarı vaat eden bu teknolojinin önemini gösteren, ilaç şirketleri, yeni başlayanlar ve akademi arasında birkaç ortaklığın ortaya çıkmasına da tanık olmuştur. Hastalık modellemesi için geliştirilen çip-üstü-organ sistemleri, patofizyoloji, ölçüm ve hastalığın ilerlemesinin uzun süreçte incelenmesi ile ilgili değişkenlerin ayarlanmasında oldukça umut vaat edicidir. Alan henüz emekleme aşamasında olsa da, çip üzerinde hastalık modeli platformlarının geliştirilmesi, mekanizma ve ilerlemeler hakkındaki anlayışın da geliştirilmesini sağlayacaktır. Çip-üstü-akciğer ve çip-üstü-bağırsak modelleri patolojileri taklit etmek için başarılı örnekler olarak kabul edilebilirse de, keşfedilmeyi bekleyen çok sayıda gelişme bulunmaktadır. Önümüzdeki on yılda bu alanın katlanarak büyüyeceği, kronik ve daha karmaşık hastalıklar için modellerin geliştirileceği öngörülmektedir. Modellerin fizyolojik ve patofizyolojik ilgisinin iyileştirilmesinde bir başka kritik özellik olan inflamatuvar yanıtları<sup>23</sup> taklit etmek veya uyarmak için bu sistemlerdeki immün bileşenleri dahil etme girişimleri de yapılmaktadır [28]. Bunların yanı sıra, organların işlevleri bir dizi geri bildirim döngüsü ve dinamik etkileşimler yoluyla endokrin ve sinir sistemleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiğinden, sistem düzeyinde hastalık modellenmesinde zorluklar devam etmektedir. Hastalığın farklı patolojik belirtilerini daha iyi yansıtmak için, istenen patolojik ve fizyolojik birimlerin bağlanabileceği modüler bir sistemin uygulanması beklenmektedir. Nörodejeneratif, kardiyovasküler, solunum, hepatik, sindirim, kanser ve diğer hastalık modellerinin geliştirilmesi ile, önümüzdeki yıllarda farmasötik, biyomedikal, kozmetik ve kimya endüstrilerinde kullanılacak daha kompleks hastalık modelleri öngörülmektedir. Son olarak, çip-üstü-organ sistemlerinin pazara girişini hızlandırmak için yeni şirketler ortaya çıktıkça, bu tür platformlardaki ilerlemelerin yakın gelecekte akademi, endüstri ve düzenleyici kurumlarla ortaklık yoluyla artması beklenmektedir.

<sup>21</sup> Apoptotik yol: Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün ana tiplerinden biridir; genetik sistemde kodlanmış kendi kendini yok etme programını içeren mekanizmanın aktifleşmesiyle tetiklenmektedir. Apoptotik yol, hücreleri programlanmış hücre ölümüne götüren yollardır.

## TEŞEKKÜR

119M578 no'lu "In vitro üç boyutlu serebral organoid kültür temelli çip-üstü-Rett sendromu modelinin geliştirilmesi" başlıklı projeye destek veren TÜBİTAK'a ve 21531 no'lu "Solunum hastalıkları alanında translayonel tıp yaklaşımı ile yenilikçi biyomedikal cihazların geliştirilmesi" başlıklı projeye destek veren Kalkınma Bakanlığına teşekkür ederiz.

## KAYNAKÇA

1. **Yildiz-Ozturk, E.** ve **Yesil-Celiktas, O.** 2015. "Diffusion phenomena of cells and biomolecules in microfluidic devices", *Biomicrofluidics*, vol. 9, no. 052606, p.1932-1058.
2. **Yesil-Celiktas, O., Hassan, S., Miri, A. K., Maharjan, S., Alkharboosh, R., Quiñones-Hinojosa, A., Zhang, Y. S.** 2018. "Mimicking human pathophysiology in organ-on-chip devices", *Adv. Biosys.* vol. 2, no. 1800109, p. 1-25.
3. **Ramadan, Q., ve Zourob M.** 2020. "Organ-on-a-chip engineering: Toward bridging the gap between lab and industry", *Biomicrofluidics*, vol. 14, no. 041501, p. 1-14.
4. **Lin, A., Skottvoll, F.S., Rayner, S., Pedersen-Bjergaard, S., Sullivan, G., Krauss, S., Wilson, S.R., Harrison, S.** 2020. "3D cell culture models and organ-on-a-chip: Meet separation science and mass Spectrometry", *Electrophoresis*, vol. 41, p. 56-64.
5. **Yu, F., Choudhury, D.** 2019. "Microfluidic bioprinting for organ-on-a-chip models", *Drug Discovery Today*, vol. 24, no. 6, p. 1248-1257.
6. **Saygili, E., Dogan, A. A., Draz, M. S., Yesil-Celiktas, O.** 2020. "3D bioprinting: a powerful tool to leverage tissue engineering and microbial systems". *Bioprinting*, 18, Article e00071
7. **Van der Meer, A.D., van den Berg, A.** 2012. "Organs-on-chips: breaking the in vitro impasse", *Integr. Biol.* Vol. 4, p. 461.
8. **Huh, D., Hamilton, G.A., Ingber, D.E.** 2011. "From 3D cell culture to organs-on-chips", *Trends Cell Biol.* vol. 21, p. 745.
9. **Bhushan B.** 2009. "Biomimetics: lessons from nature—an overview", *Philos Trans. R. Soc. Lond. A: Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 367, p. 1445
10. **Zheng, F., Fu, F., Cheng, Y., Wang, C., Zhao, Y., ve Gu, Z.** 2016. "Organ-on-a-Chip Systems: Microengineering to Biomimetic Living Systems", *Small*, vol. 12, no. 17, p. 2253-2282.
11. **Wu, Q., Liu, J., Wang, X., Feng, L., Wu, J., Zhu, X., Wen, W., Gong, X.** 2020. "Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects", *BioMed Eng OnLine*, vol. 19, no. 1, p. 1-19.
12. **Ahadian S., Civitarese R., Bannerman D., Mohammadi M.H., Lu R., Wang E., Davenport-Huyer L., Lai B., Zhang B., Zhao Y., Mandla S., Korolj A., Radisic M.** 2018. "Organ-on-a-chip platforms: a convergence of advanced materials, cells, and microscale technologies", *Adv. Healthcare Mater.*, 7, 1700506, 1-53.
13. **Huh, D., Kim, H.J., Fraser, J. P., Shea, D.E., Khan, M., Bahinski, A., Hamilton, G.A., Ingber, D. E.** 2013. "Microfabrication of human organs-on-chips", *Nat Protoc*, vol. 8, no. 11, p. 2135-57.
14. **Sung, J.H., Srinivasan, B., Esch, M.B., McLamb, W.T., Bernabini, C., Shuler, M. L., Hickman, J. J.** 2014. "Using physiologically-based pharmacokinetic-guided "body-on-a-chip" systems to predict mammalian response to drug and chemical exposure", *Exp Biol Med (Maywood)*, vol. 239, no. 9, p. 1225-39.
15. **Kilic, O., Pamies, D., Lavell E., Schiapparelli, P., Feng, Y., Hartung, T., Bal-Price, A., Hogberg, H.T., Quinones-Hinojosa, A., Guerrero-Cazares, H., Levchenko, A.** 2016. "Brain-on-a-chip model enables analysis of human neuronal differentiation and chemotaxis", *Lab Chip*, vol. 16, no. 4152.
16. **Huh, D., Matthews, B.D., Mammoto, A., Montoya-Zavala, M., Yuan Hsin, H., Ingber, D. E.** 2010. "Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip", *Science*, vol. 328, p. 1662-1668.
17. **Sakar, M.S., Neal, D., Boudou, T., Borochin, M.A., Li, Y., Weiss, R., Kamm, R. D., Chen, C.S., Asada, H. H.** 2012. "Formation and optogenetic control of engineered 3D skeletal muscle bioactuators", *Lab Chip*, vol. 12, no. 4976.
18. **Zhang, B., Montgomery, M., Chamberlain, M.D., Ogawa, S., Korolj, A., Pahnke, A., Wells, L.A., Masse, S., Kim, J., Reis, L., Momen, A., Nunes, S.S., Wheeler, A.R., Nanthakumar, K., Keller, G., Sefton, M. V., Radisic, M.** 2016. "Biodegradable scaffold with built-in vasculature for organ-on-a-chip engineering and direct surgical anastomosis", *Nat. Mater.*, vol. 15, no. 669.
19. **Wufuer, M., Lee, G., Hur, W., Jeon, B., Kim, B.J., Choi, T.H., Lee, S.** 2016. "Skin-on-a-chip model simulating inflammation, edema and drug-based treatment", *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 37471.
20. **Jang, K. J., Suh, K.Y.** 2010. "A multi-layer microfluidic device for efficient culture and analysis of renal tubular cells", *Lab Chip*, vol. 10, no. 36.
21. **Lee, P. J., Hung, P. J., Lee, L. P.** 2007. "An artificial liver sinusoid with a microfluidic endothelial-like barrier for primary hepatocyte culture", *Biotechnol. Bioeng.*, vol. 97, no. 1340.
22. **Kim, H. J., Huh, D., Hamilton, G., Ingber, D. E.** 2012. "Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow", *Lab Chip*, vol. 12, no. 2165.
23. **Jusoh, N., Oh, S., Kim, S., Kim, J., Jeon, N. L.** 2015. "Microfluidic vascularized bone tissue model with hydroxyapatite-incorporated extracellular matrix", *Lab Chip*, vol. 15, no. 3984.
24. **Yesil-Celiktas O.** 2016, "Mikroakışkan Teknolojilerin Temelleri ve Uygulamaları", Ege Üniversitesi Yayınları, Mühendislik Fakültesi, Yayın No:63, ISBN: 978-605-338-195-2.
25. **Young, E.W.K.** 2013. "Cells, tissues, and organs on chips: challenges and opportunities for the cancer tumor microenvironment", *Integr Biol (Camb)*, vol. 5, no. 9, p. 1096-109.
26. **Neuži, P., Giselsbrecht, S., Länge, K., Huang, T.J., Manz, A.** 2012. "Revisiting lab-on-a-chip technology for drug discovery", *Nat Rev Drug Discov.* vol. 11, no. 8, p. 620-32.
27. **Abbott, R. D., Kaplan, D. L.** 2015. "Strategies for improving the physiological relevance of human engineered tissues", *Trends Biotechnol*, vol. 33, no. 7, p. 401-7.
28. **Sharifi, F., Htwe, S. S., Righi, M., Liu, H., Peietralunga, A., Yesil-Celiktas, O., Maharjan, S., Cha, B-H., Shin, S-R., Dokmeci, M. R., Vrana, N. E., Ghaemmaghammi, A., Khademhosseini, A., Zhang, Y. S.** 2019. "A foreign body response-on-a-chip platform", *Adv. Healthcare Mater.*, vol. 8, p. 1801425.