

# ΤΕΧΝΗΤΑ ΟΡΓΑΝΑ

- ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑ ΜΗΧΑΝΕΤΖΗΣ, ΕΔΙΠ

Εργαστήριο Εμβιομηχανικής κ Βιοϊατρικής Τεχνολογίας  
Τμήμα Μηχανολόγων κ Αεροναυπηγών Μηχανικών  
Πανεπιστήμιο Πατρών

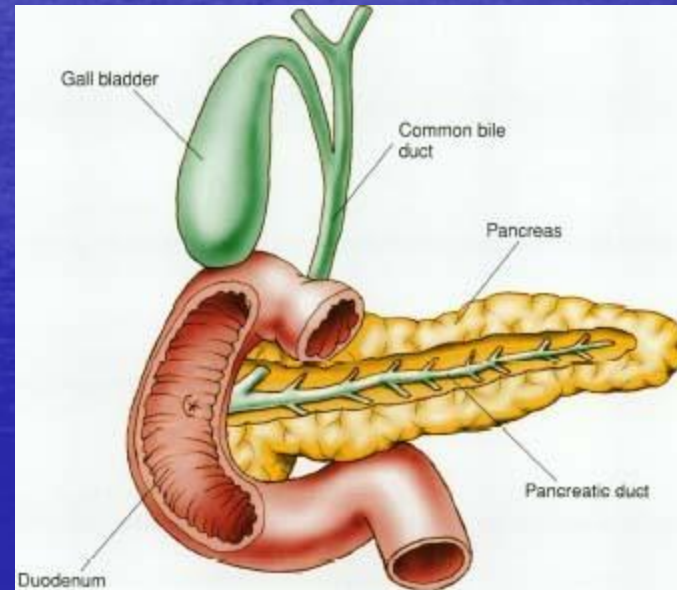
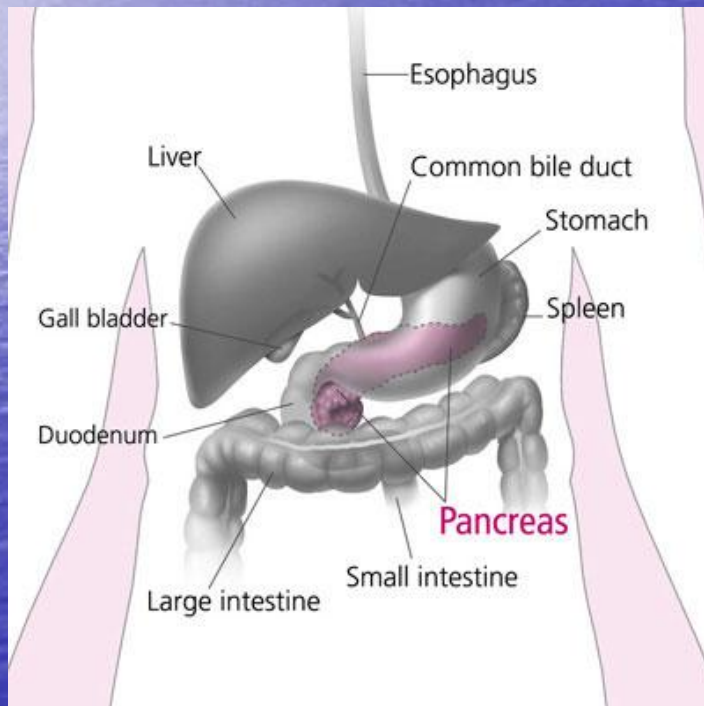
# Οι τάσεις της τεχνολογίας

- Μερικές ακόμα εφαρμογές στον τομέα των τεχνητών οργάνων που λιγότερο ή περισσότερο βρίσκονται σε φάση έρευνας περιλαμβάνουν τα παρακάτω:
  - Τεχνητοί πνεύμονες
  - Τεχνητό συκώτι
  - Τεχνητοί οφθαλμοί
  - Τεχνητό πάγκρεας
  - Τεχνητό οστό



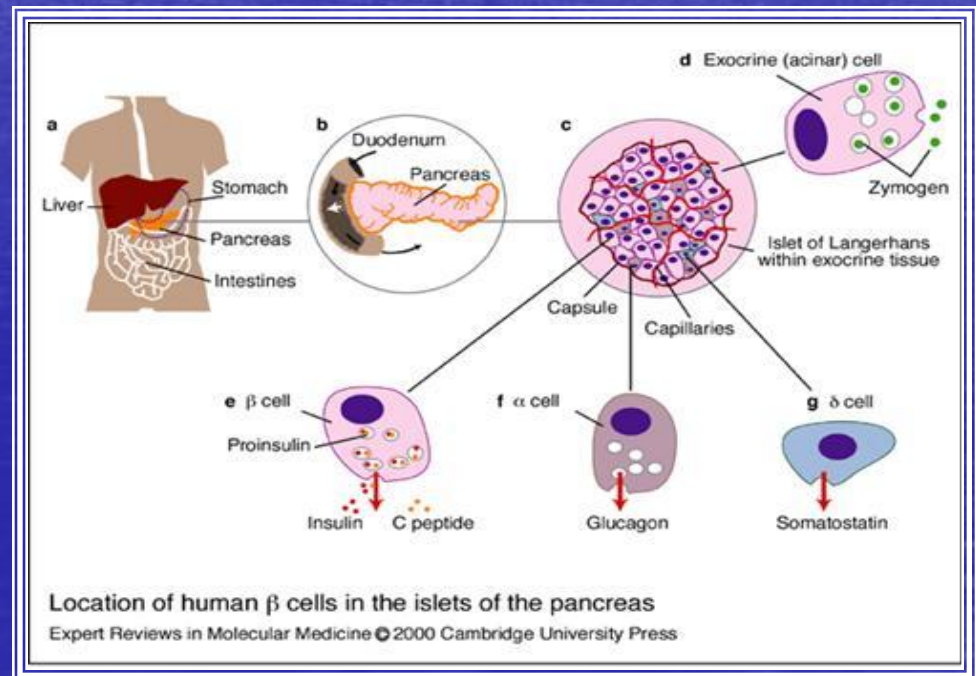
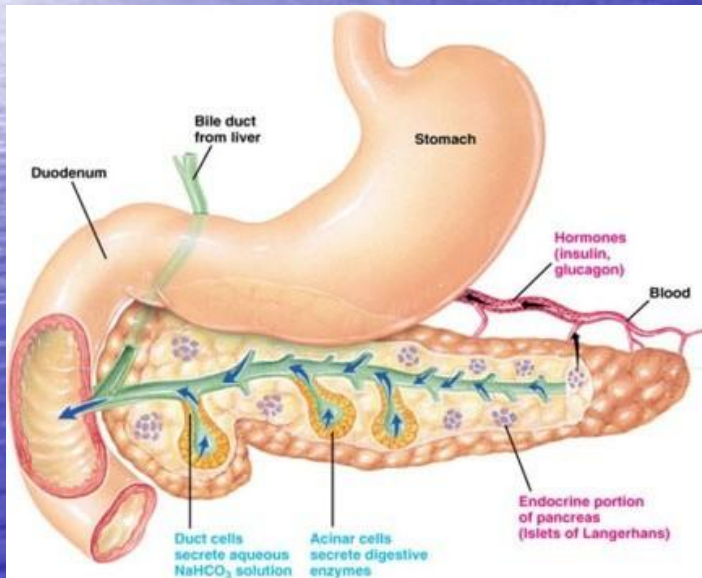
# Πάγκρεας

- Το πάγκρεας είναι ένας αδένας που βρίσκεται κάτω από το στομάχι στην κοιλιακή κοιλότητα.
- Συνδέεται με το μικρό έντερο στον δωδεκαδάκτυλο.
- Το βάρος του είναι γύρω στα 70 γραμμάρια.



# Λειτουργίες

- Λειτουργίες του παγκρέατος:
  - εκκρίνει ένζυμα απαραίτητα για την πέψη (εξωκρινής)
  - παράγει ορμόνες όπως η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η σωματοστατίνη (ενδοκρινής)
- Τα ένζυμα για τη λειτουργία της πέψης διασπούν τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες και το λίπος.
- Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη ρυθμίζουν τα επίπεδα το σακχάρου στο αίμα.





# Λειτουργίες

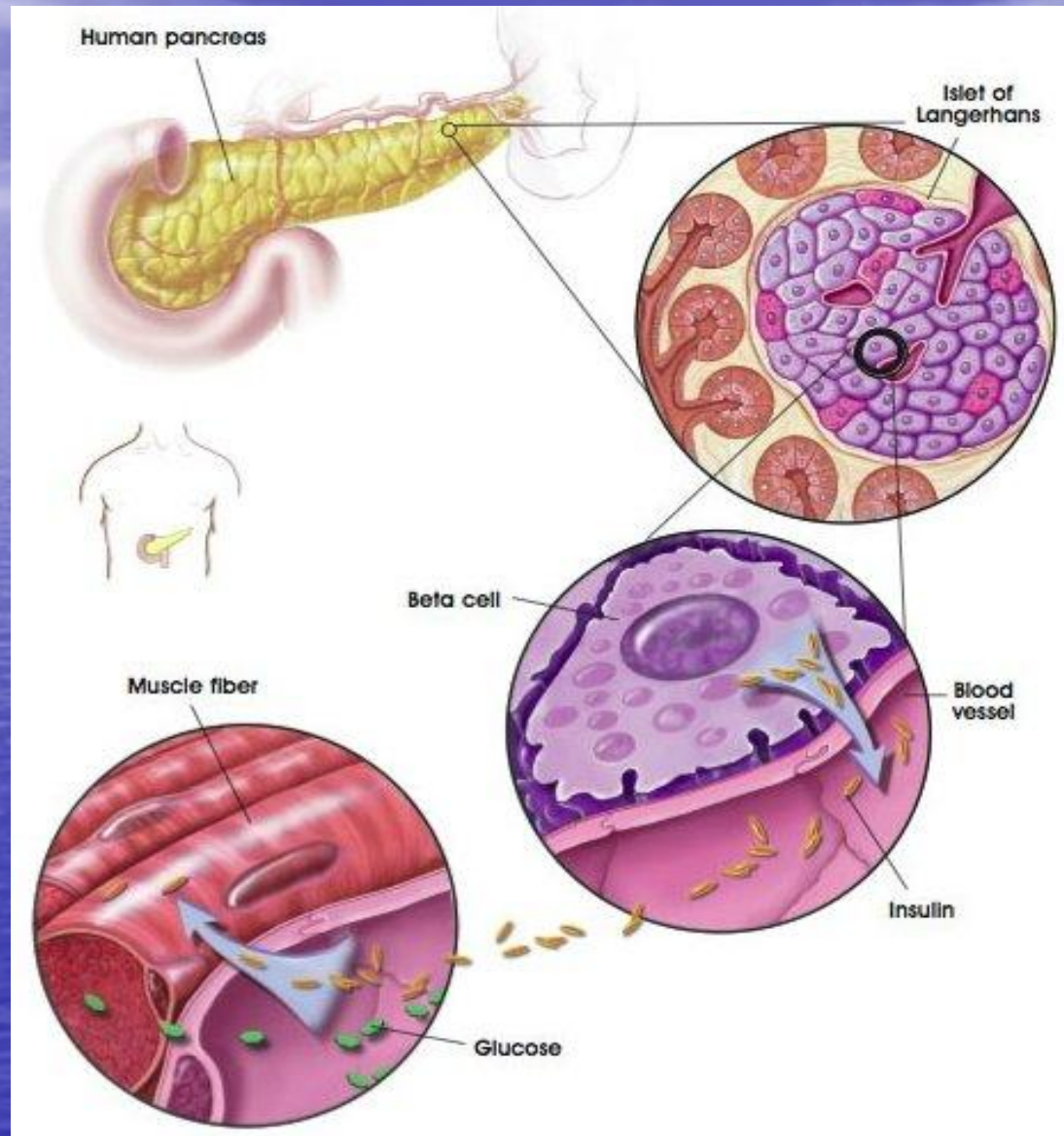
## Νησίδια του παγκρέατος

- Ιστός που παράγει ορμόνες
- γνωστά και σαν νησίδια Langerhans.
- Παράγουν δύο σημαντικές ορμόνες:
  - ινσουλίνη
  - γλυκαγόνη
- Η ινσουλίνη απελευθερώνεται από τα β κύτταρα
- Στα β κύτταρα η ινσουλίνη συντίθεται από πρόδρομη προΐνσουλίνη με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης.

## Ινσουλίνη

- Βοηθά στη διαδικασία πρόσληψης από τα κύτταρα του σακχάρου του αίματος.
- Στα κύτταρα το σάκχαρο είτε καίγεται για παραγωγή ενέργειας είτε μετατρέπεται σε γλυκογόνο και αποθηκεύεται στο συκώτι.
- Χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε μειωμένη κατανάλωση υδατανθράκων για παραγωγή ενέργειας στα κύτταρα γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση λίπους.

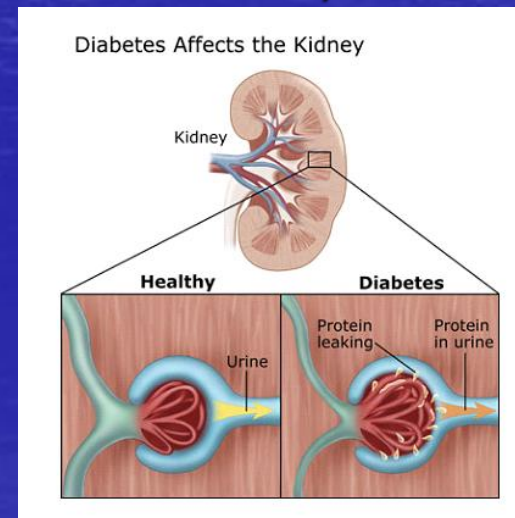
# Pancreas





# Σακχαρώδης διαβήτης

- Μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε αύξηση του επιπέδου σακχάρου στο αίμα.
- Φυσιολογικές τιμές σακχάρου είναι 80-120 mg/dl.
- Ανεβασμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα οδηγούν σε αποβολή της με τα ούρα καθώς τα κύτταρα του νεφρού δεν μπορούν να την αποσσοφήσουν αρκετά γρήγορα.
- Αυτό οδηγεί σε ανεβασμένη αποβολή νερού και αφυδάτωση.
- Για να καλυφθούν οι ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού χρησιμοποιούνται λίπη και πρωτεΐνες.
- Ο οργανισμός χάνει βάρος ενώ τα μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών οδηγούν σε μειωμένη ικανότητα καταπολέμησης των λοιμώξεων.
- Η χρησιμοποίηση μεγάλων ποσοτήτων λίπους για παραγωγή ενέργειας κάνει το αίμα όξινο και εμφανίζονται σε αυτό κετόνες.
- Η κατάσταση αποκαλείται κέτωση.



# Σακχαρώδης διαβήτης

- Με τον όρο υπεργλυκαιμία περιγράφουμε τη συσσώρευση σακχάρου στο αίμα.
- Αντίστοιχα η έκχυση του σακχάρου στα ούρα αποκαλείται γλυκοζουρία.
- Ενδείξεις σακχαρώδους διαβήτη:
  - πολυουρία: υπερβολική ούρηση ώστε να αποβληθούν σάκχαρο και κετόνες
  - πολυδιψία: υπερβολική δίψα σαν επακόλουθο της απώλειας νερού
  - πολυφαγία: αίσθημα πείνας εξαιτίας της αδυναμίας χρήσης των υδατανθράκων, απώλεια λίπους και πρωτεϊνών.

## Διαβήτης Τύπου II

- Η παραγωγή ινσουλίνης είναι κανονική αλλά υπάρχει αδυναμία απόκρισης των δεκτών, η κατάσταση καλείται «αντίσταση» στην ινσουλίνη.
- Αυτό οδηγεί σε ανεπαρκή επίδραση της ινσουλίνης στην απορρόφηση σακχάρου από τα κύτταρα
- Συνήθως συστήνεται δίαιτα και αντι-διαβητική θεραπευτική αγωγή
- Δεν οδηγεί σε βαριά μορφή κέτωσης.



# Σακχαρώδης Διαβήτης

## Διαβήτης Τύπου Ι

- Σοβαρότερη πάθηση
- Μόνιμη καταστροφή των β κυττάρων
- Μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό κώμα ή μοιραίας κατάληξης κέτωση.
- Χρειάζεται συνεχή χορήγηση ινσουλίνης σαν θεραπευτική αγωγή
- Συνήθως απαιτείται η χρήση αντλίας ινσουλίνης (ινσουλινο-εξαρτημένος ασθενής)

## Γλυκαγόνη

- Ρυθμίζει το επίπεδο σακχάρου στο αίμα κατά τρόπο αντίθετο με αυτόν της ινσουλίνης
- Απελευθερώνεται από τα α κύτταρα.
- Διεγείρεται από χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- Το γλυκογόνο που είναι αποθηκευμένο στο συκώτι μετατρέπεται σε γλυκόζη
- Η παραγόμενη γλυκόζη απελευθερώνεται στο αίμα.

# Ρύθμιση του επιπέδου σακχάρου στο αίμα

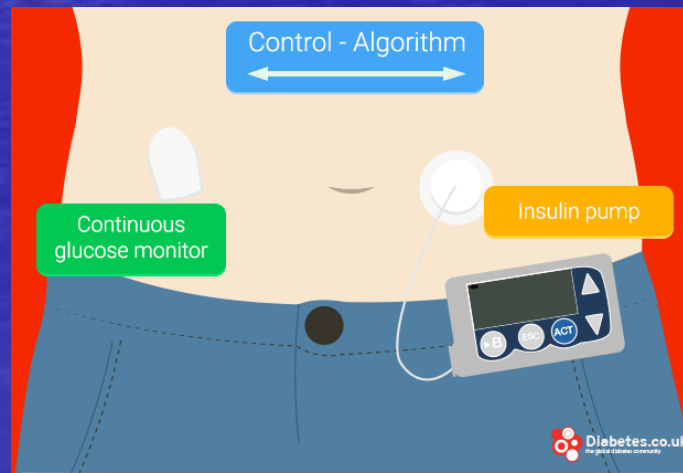
## Μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης

- Όταν το επίπεδο του σακχάρου στο αίμα ανεβαίνει διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης
- Τα β κύτταρα στο πάγκρεας ενεργοποιούνται και παράγεται ινσουλίνη
- Η ινσουλίνη απελευθερώνεται στο αίμα
- Αυτό ενισχύει την πρόσληψη σακχάρου από τα κύτταρα του σώματος
- Το συκώτι δέχεται την υπόλοιπη γλυκόζη και την αποθηκεύει σαν γλυκογόνο
- Το επίπεδο σακχάρου στο αίμα μειώνεται στα φυσιολογικά επίπεδα και πλέον δεν υπάρχει ανάγκη απελευθέρωσης ινσουλίνης
- Όταν το επίπεδο σακχάρου στο αίμα μειώνεται διεγείρεται η έκκριση γλυκαγόννης .Τα α κύτταρα στο πάγκρεας ενεργοποιούνται και παράγουν γλυκαγόνη
- Στόχος είναι το συκώτι
- Το γλυκογόνο που έχει αποθηκευτεί εκεί μετατρέπεται σε γλυκόζη
- Η γλυκόζη απελευθερώνεται στο αίμα
- Το επίπεδο σακχάρου στο αίμα επανέρχεται στο φυσιολογικό
- Πλέον δεν υπάρχει ανάγκη απελευθέρωσης γλυκαγόννης.

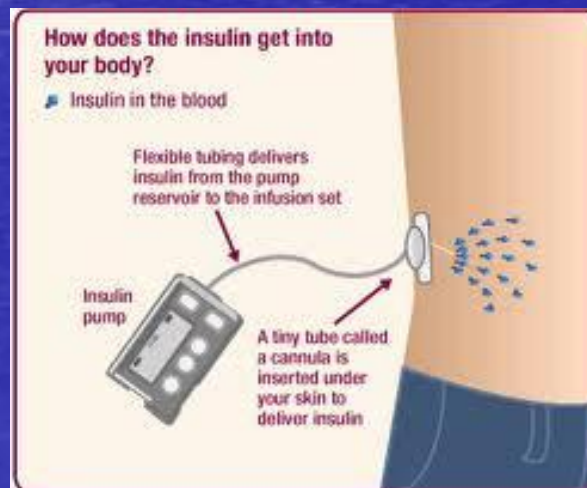
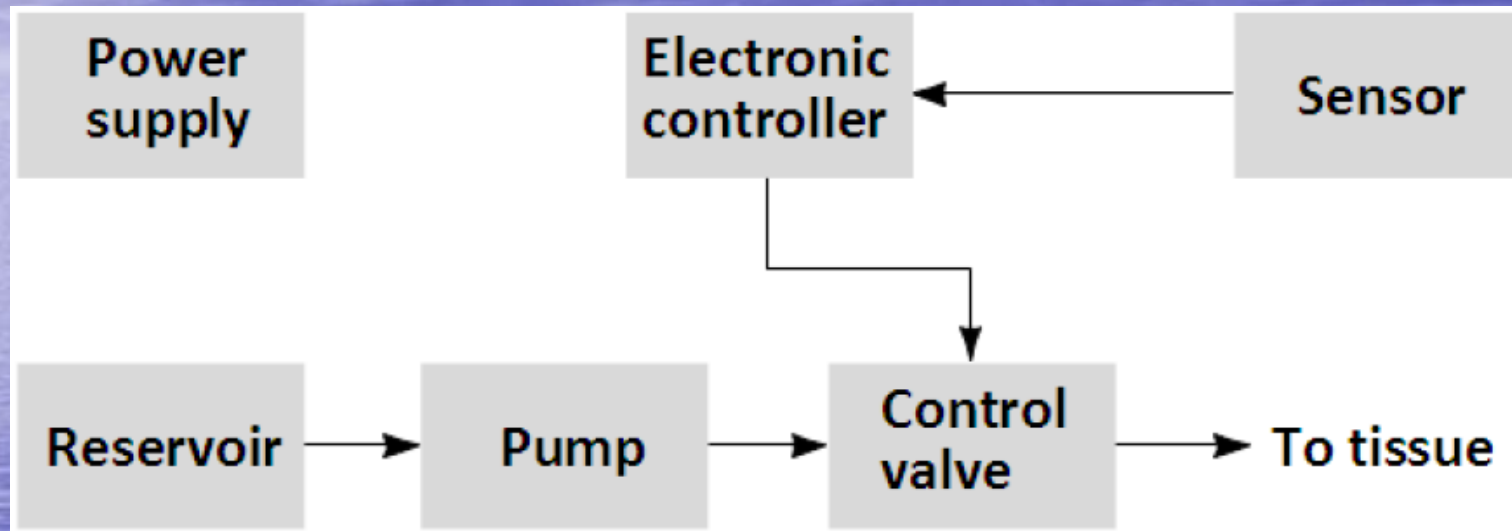


# Τεχνητό Πάγκρεας

- Είναι μια συσκευή (ή σύνολο συσκευών) που υποκαθιστά τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος.
- Μετράει το επίπεδο σακχάρου στο αίμα, καθορίζει την ποσότητα ινσουλίνης που χρειάζεται και διοχετεύει την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης.
- Μέρη του τεχνητού παγκρέατος :
  - σύστημα καταγραφής επιπέδου σακχάρου αίματος
  - σύστημα παροχής - τροφοδότησης με ινσουλίνη
  - συνδυαστικός αλγόριθμος επιπέδου σακχάρου – ποσότητας που απαιτείται



# Μέρη





# Τεχνητό Πάγκρεας

## ΑΝΤΛΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

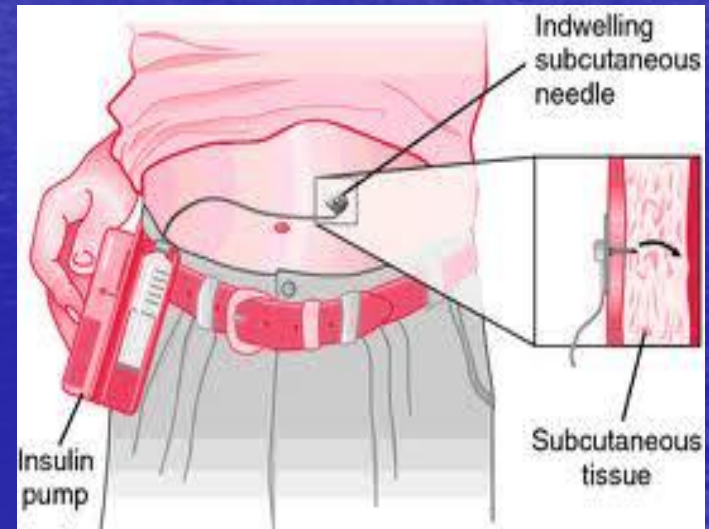
- Μια συσκευή παροχής ινσουλίνης, μεγέθους συνήθως μικρού όσο κι ένα κινητό
- Εμπεριέχει μια δεξαμενή ινσουλίνης
- Ένας μικρο-υπολογιστής κανονίζει την ποσότητα ινσουλίνης που παρέχεται
- Η ινσουλίνη διοχετεύεται μέσω μιας γραμμής έγχυσης στερεωμένης με ένα μικρό πλαστικό σωλήνα που εισέρχεται υποδερμικά συνήθως χαμηλά στο στομάχι
- Είναι εξωτερική και φερόμενη
- Ο σχεδιασμός της μπορεί να διαφέρει (βηματικός κλπ)

## ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ :

- Ευελιξία στα γεύματα
- Δεν υπάρχει η ανάγκη πολλαπλών ενέσεων.
- Ακρίβεια στο διάγραμμα παροχής ινσουλίνης.
- Βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος.

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ:

- Η συσκευή πρέπει πάντοτε να φέρεται.
- Πιθανότητα μόλυνσης.



# ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ



Αντλίες Ινσουλίνης (εξωτερική και εμφυτεύσιμη)



# ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

## ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΗ ΑΝΤΛΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

- Παρέχει περισσότερη άνεση κινήσεων στον ασθενή όντας διακριτική ενώ περιορίζει τον κίνδυνο μόλυνσης στο δέρμα
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί γενικά σαν εμφυτεύσιμη αντλία παροχής φαρμάκων

### *Μηχανισμός*

- Μερικές αντλίες χρησιμοποιούν έμβολα που κινούνται με ηλεκτρική ενέργεια (πχ Minimed MIP 2001, Siemens Promedos ID 3).
- Η μετατόπιση του εμβόλου εκχύει ινσουλίνη από τη δεξαμενή στον θάλαμο και μέσω ενός καθετήρα παρέχεται στο σώμα
- Ο καθετήρας εισέρχεται στην περιτονική κοιλότητα
- Ηλεκτρική ενέργεια απαιτείται για τη μετακίνηση του εμβόλου, της βαλβίδας και των ηλεκτρονικών που χρησιμοποιούνται.
- Άλλες αντλίες χρησιμοποιούν μηχανισμό αερίου (πχ Infusaid)
- Το αέριο που συνήθως χρησιμοποιείται είναι το φρέον.



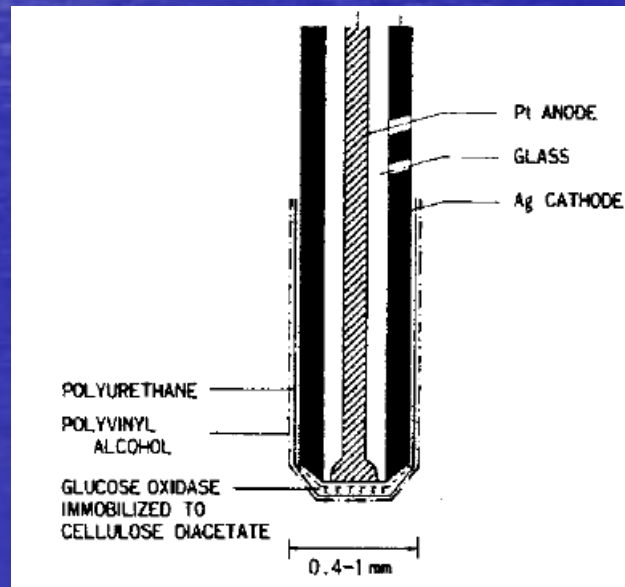
# Τεχνητό Πάγκρεας

- Πλεονεκτήματα της εμφυτεύσιμης αντλίας ινσουλίνης :
  - ασφαλής και αποτελεσματική
  - τα γεμίσματα γίνονται με ασφαλή και πρακτικό τρόπο
  - βελτιωμένος έλεγχος του μεταβολισμού
  - μειωμένη τάση για υπογλυκαιμία
- Περιορισμοί:
  - Οι καθετήρες είναι ευάλωτοι σε μολύνσεις
  - Οι μπαταρίες έχουν περιορισμένο χρόνο ζωής



# ΑΙΣΘΗΤΗΡΑΣ ΣΑΚΧΑΡΟΥ

- Το σύστημα καταγραφής των επιπέδων σακχάρου μετράει την ποσότητα υπεροξειδίου του υδρογόνου που παράγεται από την ενζυματική μετατροπή του σακχάρου σε γλυκονικό οξύ στη μεμβράνη.
- $\text{σάκχαρο} + \text{O}_2 \rightarrow \text{γλυκονικό οξύ} + \text{H}_2\text{O}_2$
- Ο αισθητήρας αποτελείται από άνοδο από λευκόχρυσο και κάθοδο από άργυρο
- Στα ηλεκτρόδια εφαρμόζεται τάση 0.6 V
- Οι αισθητήρες τύπου βελόνας τοποθετούνται υποδερμικά στην περιοχή της κοιλιάς ή του πήχη.



# Τεχνητό Πάγκρεας

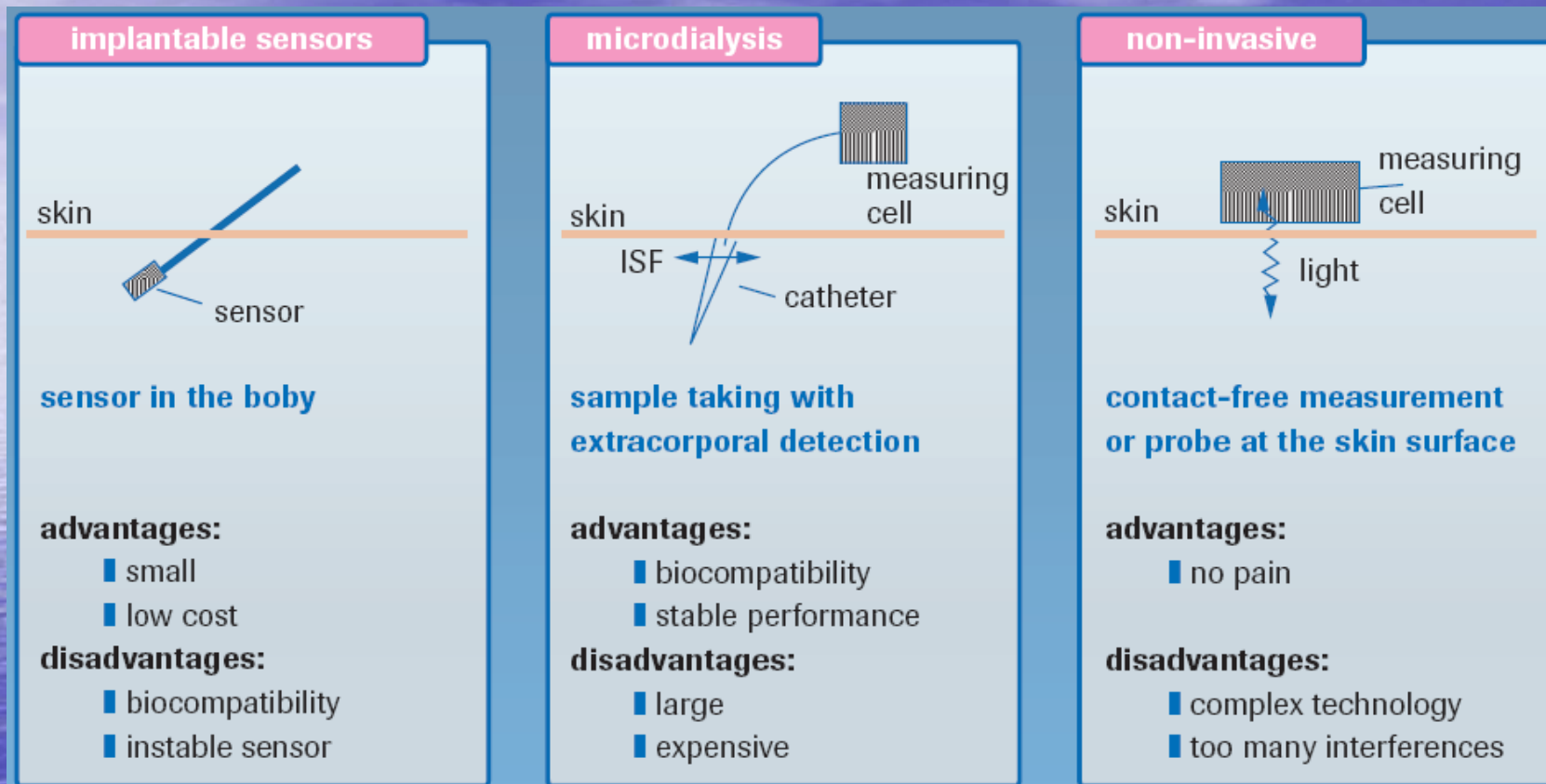


FIGURE: Various techniques for continuous glucose monitoring. ISF = interstitial fluid. (Source of figure: R. Kotulla, F. Hoffmann-La Roche Ltd)



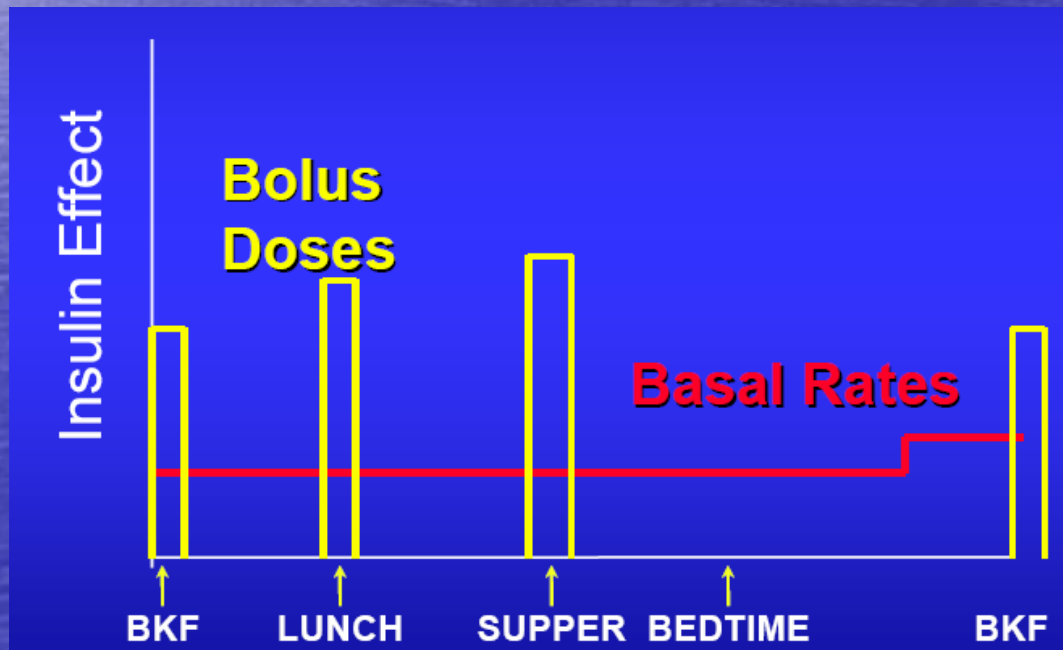
# ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΟΙΧΤΟΥ ΒΡΟΧΟΥ

- Το σύστημα ανοιχτού βρόχου περιλαμβάνει τον αισθητήρα σακχάρου και ο γιατρός ή ο χρήστης αποφασίζουν για το χρόνο και την ποσότητα ινσουλίνης που παρέχονται
- Ο χρήστης χρειάζεται να έχει γνώση της δοσολογίας της ινσουλίνης, του πότε και του πόσο
- Η ινσουλίνη παρέχεται με βάση την υπολογισθείσα από το ιατρικό προσωπικό ή τον ασθενή ποσότητα
- Οι αντλίες αντικαθιστούν το βασικό επίπεδο παροχής ινσουλίνης όταν χρειάζεται με βάση προγραμματισμένους ρυθμούς έγχυσης που μπορούν να μεταβάλλονται αν κρίνεται απαραίτητο
- Ο υπολογισμός της δόσης απαιτεί σύνθετους υπολογισμούς
- Σε σύγκριση με παροχή μέσω ένεσης η αντλία έχει μεγαλύτερη ακρίβεια
- Ο χρήστης μπορεί να χρησιμοποιεί συγκεκριμένα προφίλ ή να υπολογίζει τη δόση με βάση μια πρόσφατη μέτρηση του επιπέδου σακχάρου στο αίμα και την ποσότητα υδατανθράκων που προσλαμβάνεται



# ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΟΙΧΤΟΥ ΒΡΟΧΟΥ

- Εκτός από τις έκτακτες δόσεις (βόλους) που παρέχονται με την πρόσληψη τροφής η αντλία συνεχώς παρέχει ινσουλίνη με ένα βασικό ρυθμό με βάση τις ανάγκες του χρήστη
- \**Βόλος* – παροχή φαρμάκου ή άλλης ουσίας που βοηθά στην αύξηση της συγκέντρωσης της στο αίμα προς το φυσιολογικό
- \**Βασικό επίπεδο* – η ελάχιστη συγκέντρωση που απαιτείται για υγιή κατάσταση





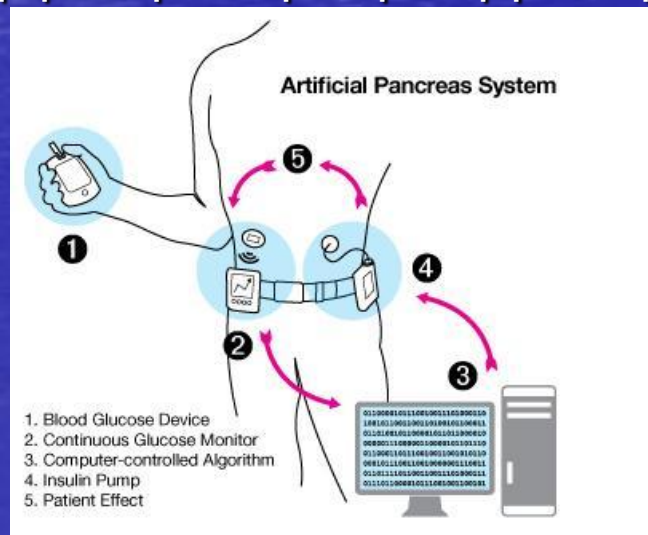
# ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΟΙΧΤΟΥ ΒΡΟΧΟΥ

## Υπολογισμός Βώλου

- Ο λόγος ινσουλίνης / υδατανθράκων πολλαπλασιάζεται με τα γραμμάρια υδατανθράκων που προσλαμβάνονται
- Τα γραμμάρια υδατανθράκων υπολογίζονται με βάση τις προσλαμβανόμενες τροφές
- Υπάρχουν τυποποιημένες συσκευές που διευκολύνουν τον υπολογισμό
- Ο χρήστης δίνει τα γραμμάρια υδατανθράκων που θα καταναλωθούν και η συσκευή υπολογίζει την απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης
- Με βάση την πιο πρόσφατη μέτρηση του επίπεδου σακχάρου προτείνει τη βέλτιστη δόση στο χρήστη
- Ο υπολογισμός του βώλου γίνεται τελικά από τον χρήστη, γεγονός εν δυνάμει προβληματικό.

# ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΛΕΙΣΤΟΥ ΒΡΟΧΟΥ

- Ο υπολογιστής ελέγχει την ποσότητα ινσουλίνης που παρέχεται από μια φορητή αντλία έγχυσης ινσουλίνης βάσει των μετρήσεων που λαμβάνονται από έναν in-vivo αισθητήρα γλυκόζης, έτσι ώστε να διατηρείται η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς σε σχεδόν κανονικά επίπεδα ανά πάσα στιγμή.
- Ο υπολογιστής υπολογίζει τις απαιτούμενες δόσεις ινσουλίνης χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο ανατροφοδότησης.
- Το σύστημα πρέπει να είναι σε θέση να παίρνει δείγματα, να φιλτράρει και να ερμηνεύει τα δεδομένα του αισθητήρα γλυκόζης, να συγκρίνει την ανάγνωση με τα επιτρεπόμενα φυσιολογικά επίπεδα και να παρέχει με ακρίβεια αρκετή ινσουλίνη για να διατηρήσει το επίπεδο στο φυσιολογικό.
- Πρέπει να λειτουργεί σωστά συνεχώς, επειδή τυχόν σφάλματα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία.

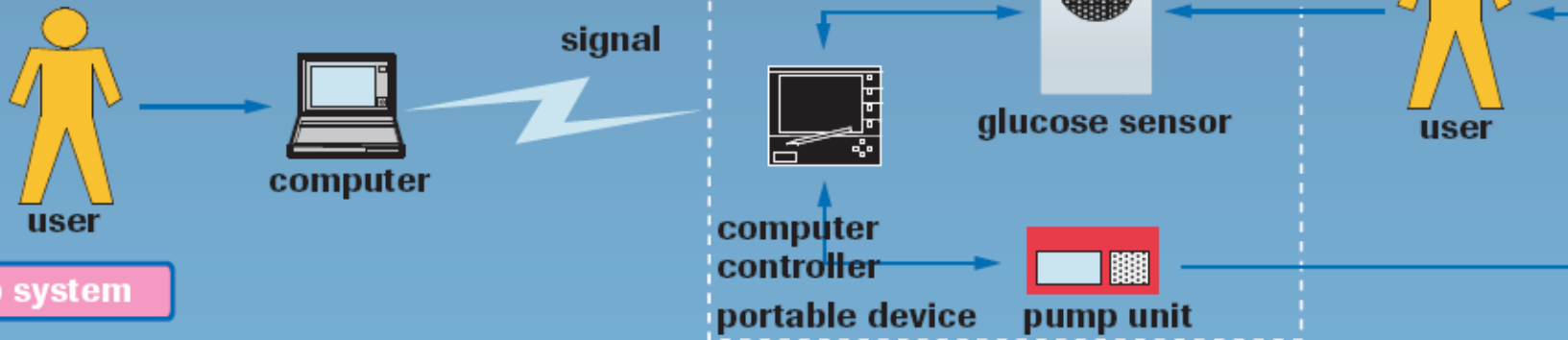




# ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

## closed loop system

- fully automated glucose monitoring and insulin delivery system
- no user acknowledgement for insulin using and adjustment



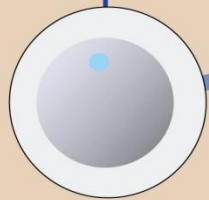
## open loop system

- semi-automated
- requires user acknowledgement prior to insulin dosing

# Artificial pancreas at a glance

## 1 CGM sensor

Continuous glucose monitoring (CGM) sensor is inserted under the skin to continuously measure glucose concentrations in the patient's cells



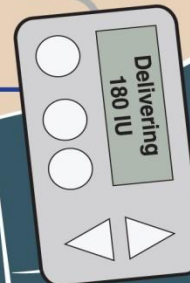
## 2 CGM receiver

CGM receiver displays the updated readings as graphs and trends minute-by-minute, and translates the readings from USB to Bluetooth



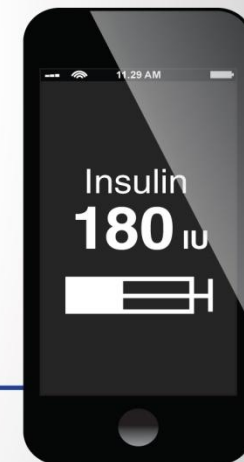
## 4 Insulin pump

The CAD communicates with a body-worn insulin pump that automatically administers the correct insulin dose via a cannula inserted under the skin



## 3 Control algorithm device (CAD)

Readings are sent to a control algorithm device (CAD) - eg a smartphone, tablet or PC - where an algorithm analyses them and calculates the correct insulin dose, if required





# Πώς Λειτουργεί:

- Το τεχνητό πάγκρεας περιλαμβάνει τέσσερα μέρη απαραίτητα για τη λειτουργία του.
- Υπάρχει ένας αισθητήρας και πομπός του επιπέδου σακχάρου που μετρά τα επίπεδα γλυκόζης κάθε λεπτό.
- Μεταδίδει τις πληροφορίες σε έναν δέκτη που εμφανίζει τα επίπεδα γλυκόζης για τους ασθενείς.
- Αυτός συνδέεται με έναν μικρό υπολογιστή που υπολογίζει πόση ινσουλίνη χρειάζεται.
- Στη συνέχεια, μέσω Bluetooth, ο μικρός υπολογιστής λέει στην αντλία ινσουλίνης να απελευθερώσει την κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης στον ασθενή.

# ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

## ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ :

- Ο εμφυτεύσιμος αισθητήρας εισάγεται σε μια φλέβα του λαιμού που οδηγεί στην καρδιά.
- Ο αισθητήρας μετρά με ακρίβεια τη γλυκόζη στο 95% των περιπτώσεων.
- Οι αισθητήρες σταματούν να λειτουργούν μετά από εννέα μήνες κατά μέσο όρο.
- Οι αλγόριθμοι υπολογισμού χρειάζονται βελτίωση.



# ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

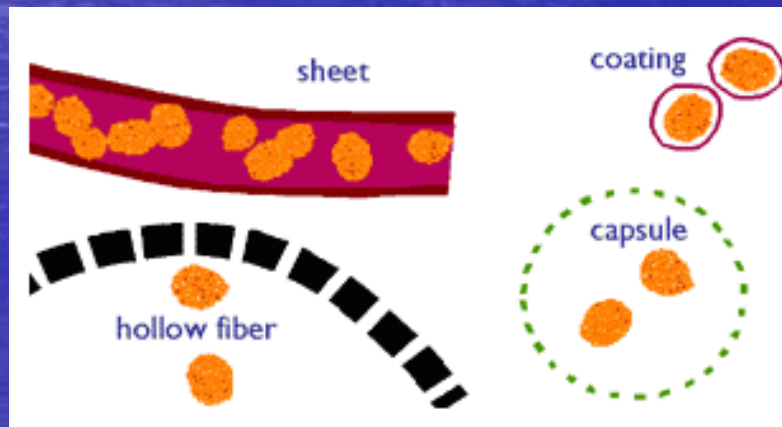
- Διαφορά μεταξύ παγκρεατικής ινσουλίνης και ινσουλίνης που παρέχεται από το τεχνητό πάγκρεας:
- Η δόση της ινσουλίνης στο τεχνητό πάγκρεας υπολογίζεται βάσει της μετρούμενης τροφής (όπου η ακρίβεια του μετρούμενου υδατάνθρακα είναι δύσκολη) ενώ η παγκρεατική ινσουλίνη απελευθερώνεται σε αναλογική απόκριση στα πραγματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.
- Η παγκρεατική ινσουλίνη απελευθερώνεται στην πυλαία φλέβα, όπου ρέει σχεδόν απευθείας στο ήπαρ, το οποίο είναι το κύριο όργανο αποθήκευσης γλυκογόνου (το 50% της ινσουλίνης που παράγεται χρησιμοποιείται από το ήπαρ).
- Η παγκρεατική ινσουλίνη είναι παλμική που βοηθά στη διατήρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη των ηπατικών ιστών.
- Η ένεση ινσουλίνης χορηγείται υποδορίως (κάτω από το δέρμα) και όχι απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος, οπότε υπάρχει καθυστέρηση πριν αρχίσει η ένεση της ινσουλίνης να μειώνει τη γλυκόζη του αίματος (αν και αυτό μπορεί να αντισταθμιστεί με ένεση ινσουλίνης 15 λεπτά πριν από το φαγητό).



# ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

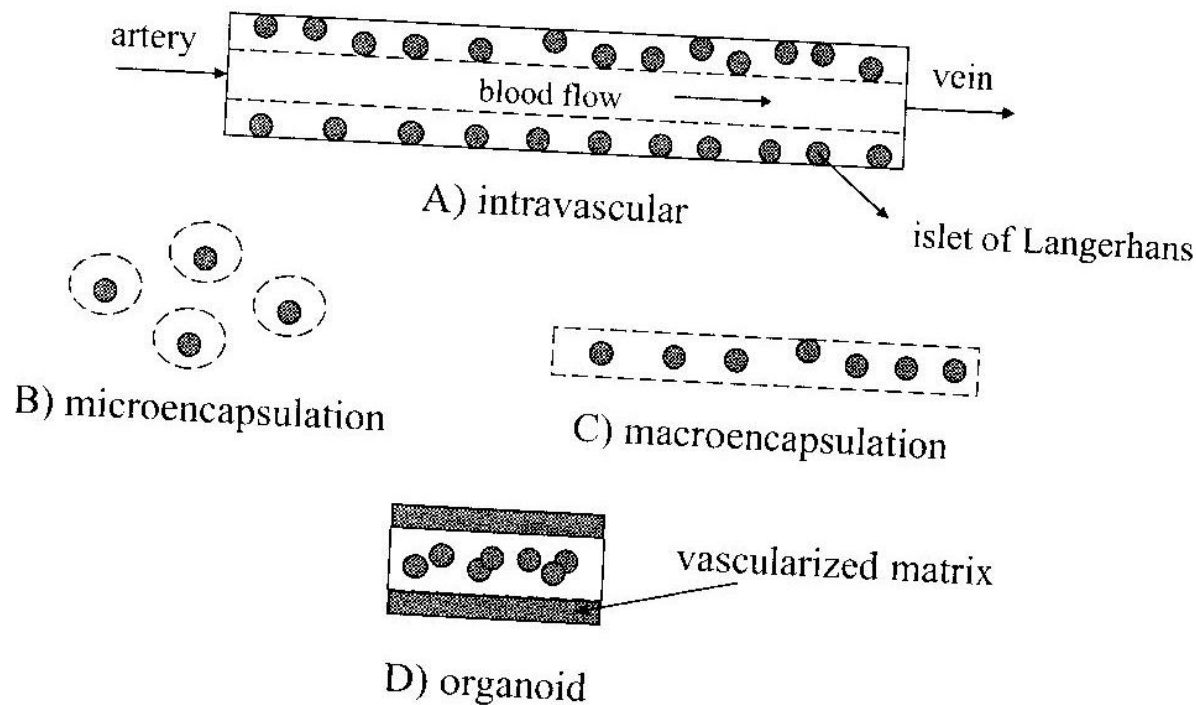
## Η προσέγγιση της βιο-μηχανικής

- Ο σχεδιασμός βιο-τεχνητού παγκρέατος περιλαμβάνει τέσσερις φυσικούς τύπους: κοίλες ίνες, κάψουλες, επικαλύψεις και φύλλα.





Βιο-τεχνητό πάγκρεας – αντικείμενο όλο και περισσότερων μελετών  
Οι προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την ενδοαγγειακή, τη μικροενθυλάκωση, τη μακροενθυλάκωση και την οργανοειδή χρησιμοποιώντας νησίδες Langerhans, β-κύτταρα ή κατασκευασμένα β-κύτταρα

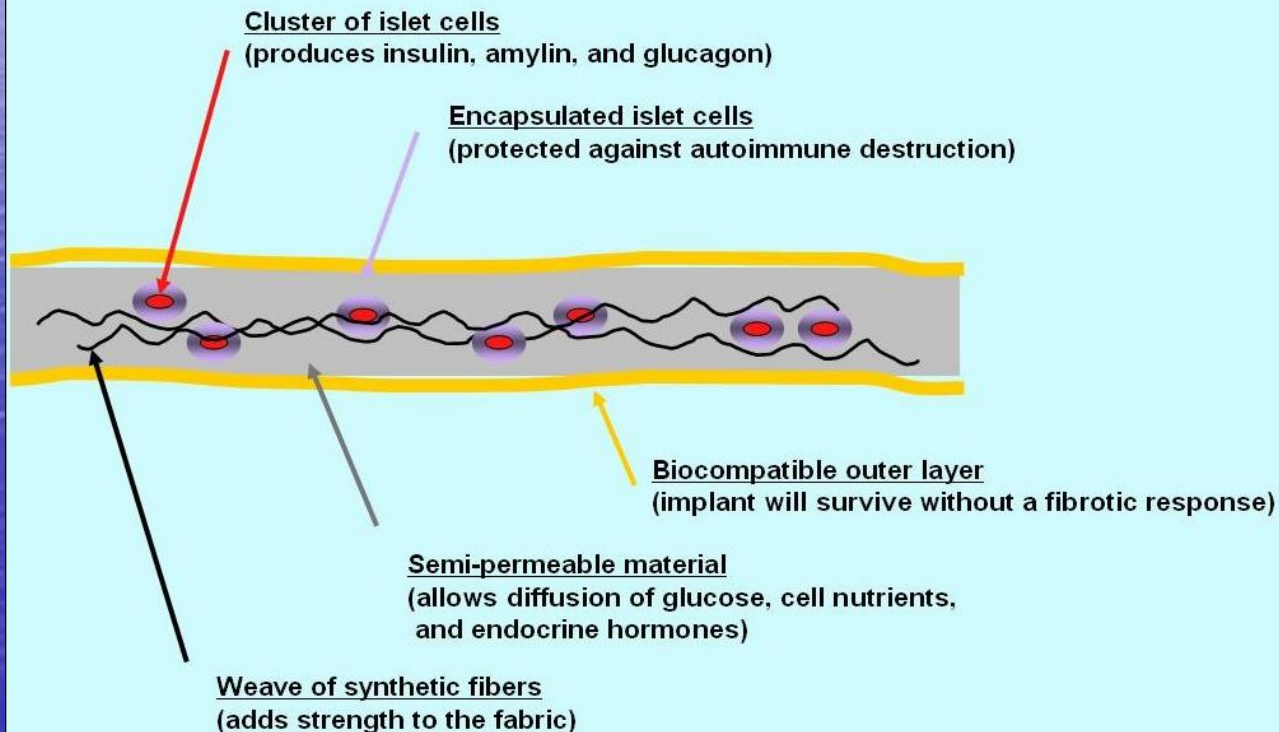


**Figure 10.10** Approaches for a bioartificial pancreas.

# ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

## Η βιο-μηχανική προσέγγιση

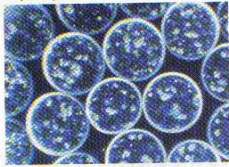
The “Bio-artificial Pancreas” using Islet Sheet technology





**MICROCAPSULES**

Capacity: 1,000 to 5,000 cells



ACTUAL SIZE:  
500 microns ( $\mu\text{m}$ )  
in diameter

**MACROCAPSULES**

Capacity: 1,000,000 to 100,000,000 cells



ACTUAL SIZE:  
5 cm x 1 cm x 500  $\mu\text{m}$



ACTUAL SIZE:  
5 to 7 cm x 800  $\mu\text{m}$

**FLOW-THROUGH DEVICES**

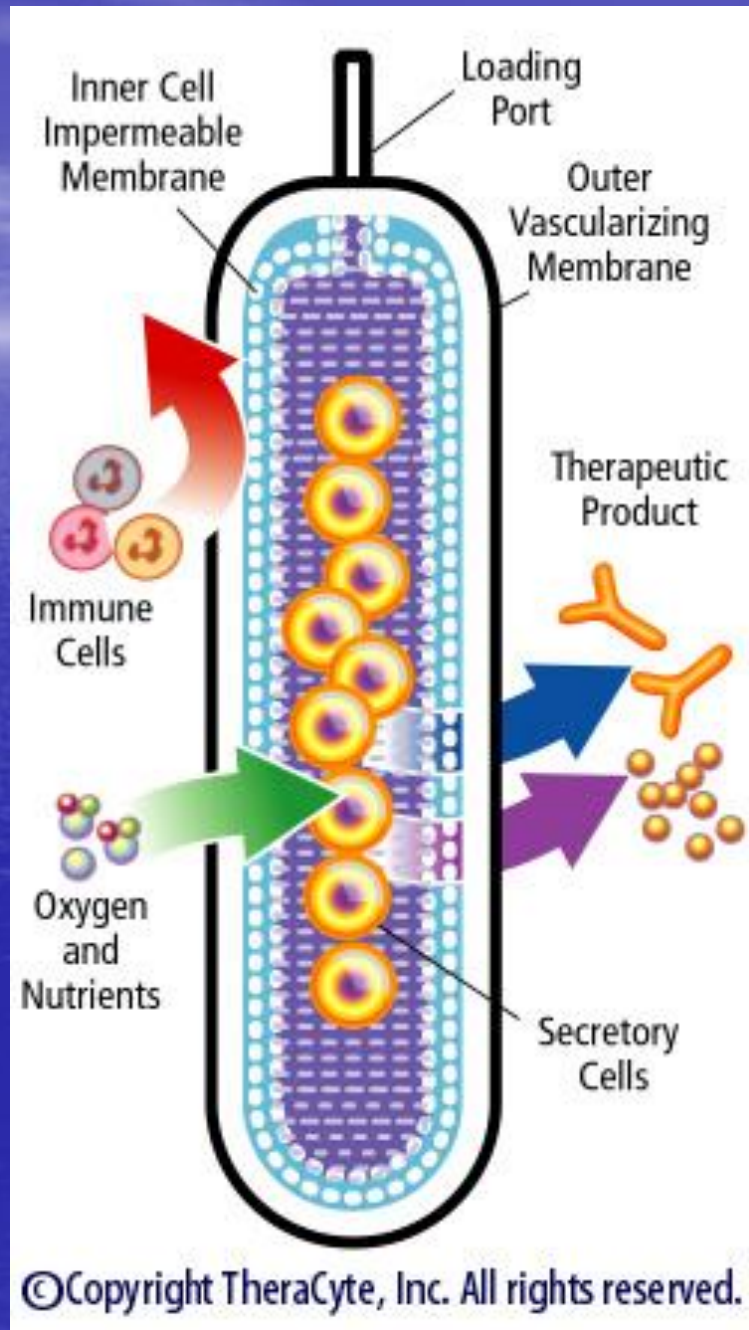
Capacity: More than 1,000,000,000 cells



ACTUAL SIZE:  
Housing: about 7 cm across  
Tubing: about 6 mm in diameter

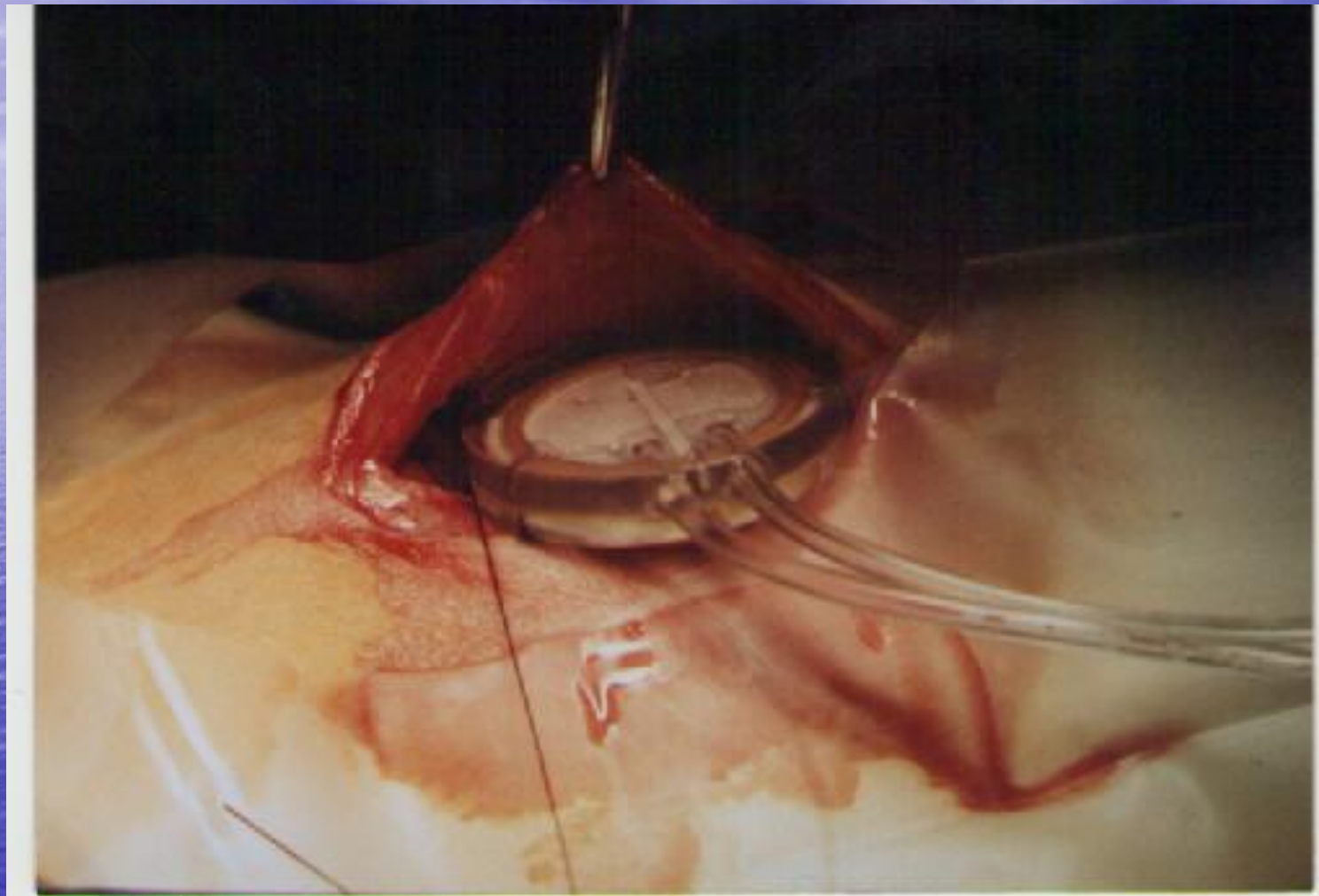
Encapsulation systems vary in size and shape. Microcapsules are minute plastic bubbles containing cells and fluid. Macrocapsules, centimeters in length, are precast before being loaded with cells and a supporting matrix. The "stem" on the top implant is a loading port that is removed before implantation. The blue "tail" on the bottom device is part of its tether. Larger, flow-through devices pass blood through a plastic tube, a segment of which is surrounded by a cell-filled chamber (ring). The one shown is implantable. Silhouettes at the right depict actual sizes.

SAM OGDEN (photographs); LAURE GRACE (silhouettes); DEVICES COURTESY OF PATRICK AEBISCHER (microcapsules); THERACYTE (for macrocapsules); CYTODIAGNOSTICS (for flow-through devices)



©Copyright TheraCyte, Inc. All rights reserved.

# Βιο-τεχνητό πάγκρεας μεγέθους αρουραίου





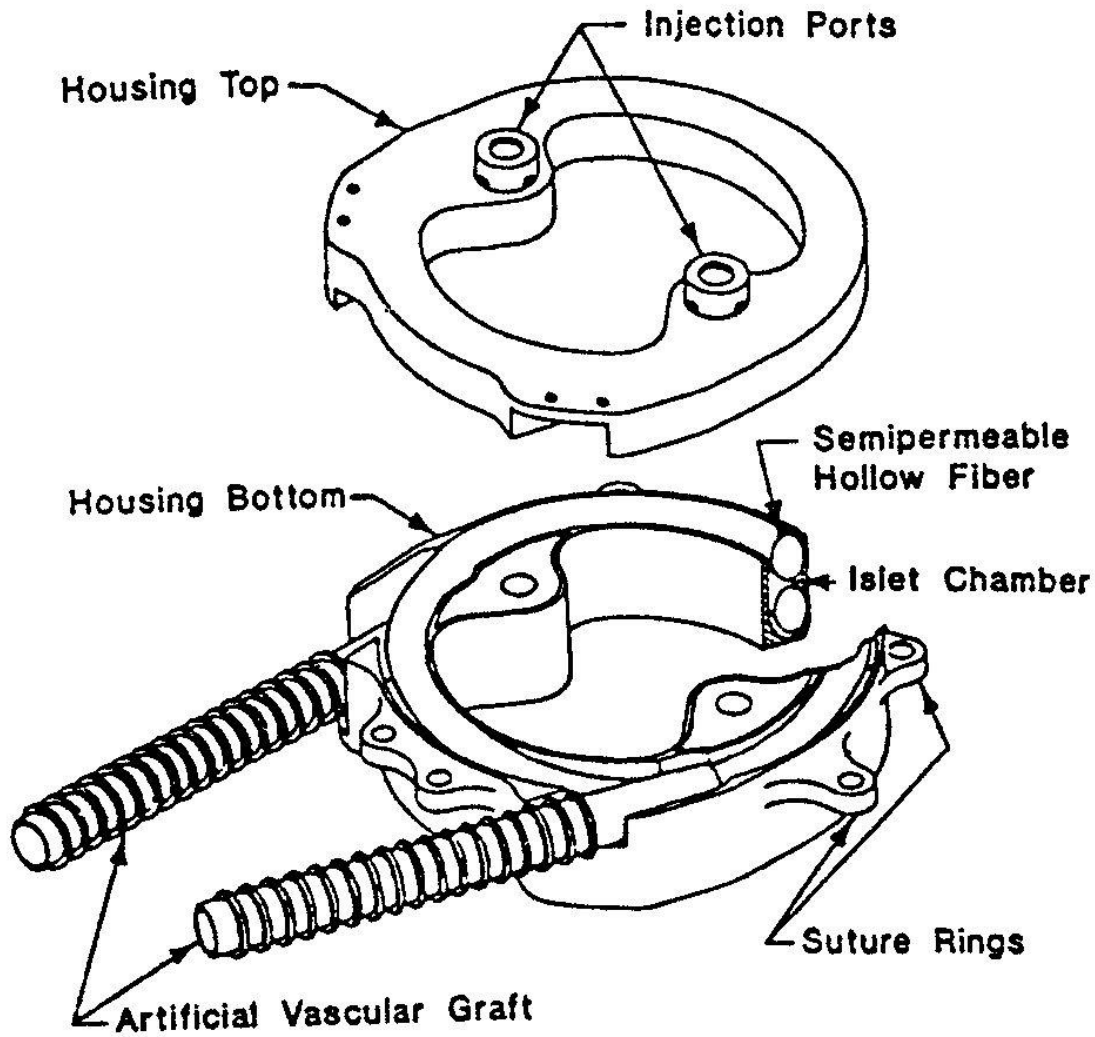
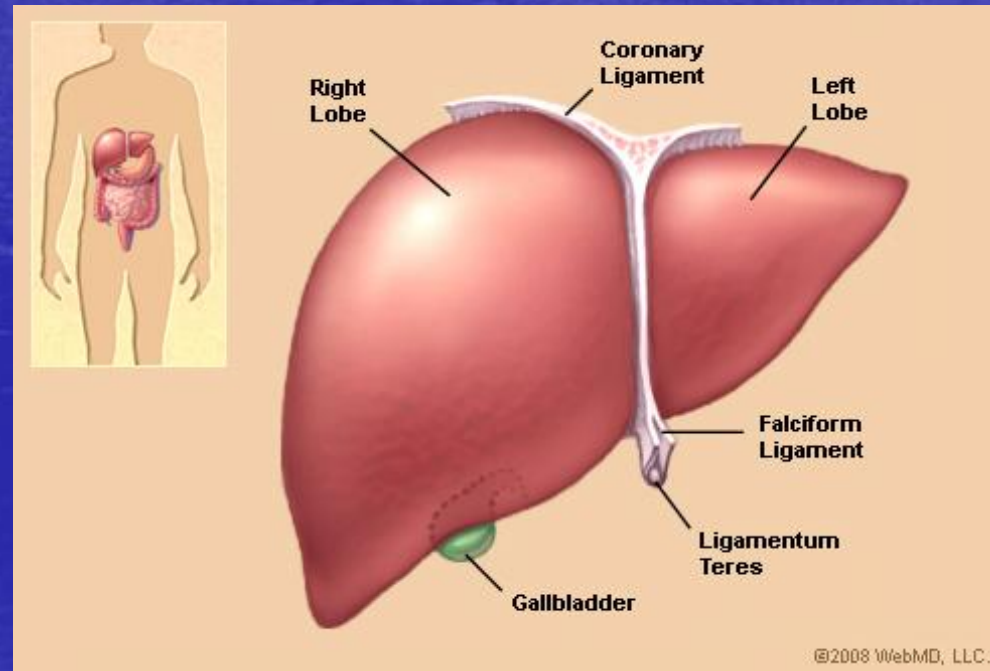


Figure 10.11 The biohybrid artificial pancreas (from Maki *et al.* 1991, with permission).

# ΤΟ ΣΥΚΩΤΙ

- Ένα από τα πιο πολύπλοκα όργανα του σώματος.
- Το μόνο όργανο που μπορεί να αναγεννηθεί.
- Λειτουργίες:
  1. Φιλτράρισμα αίματος
  2. Παραγωγή χοληστερόλης
  3. Παράγει ορμόνες
  4. Αποθηκεύει γλυκογόνο
  5. Αποθηκεύει βιταμίνες
  6. Παράγει τα απαραίτητα βιοχημικά για την πέψη





# ΣΥΝΘΕΣΗ

- **Μεταβολισμός πρωτεϊνών**
  - ✓ Σύνθεση αμινοξέων
- **Μεταβολισμός υδατανθράκων**
  - ✓ Γλυκονογένεση
  - ✓ Γλυκογονόλυση
  - ✓ Γλυκογένεση
- **Μεταβολισμός λιπών**
  - ✓ Σύνθεση χοληστερόλης
  - ✓ Λιπογένεση
- Παραγωγή παραγόντων συστήματος πήξης **I, II, V, VII, IX, X** και **XI**, και **πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S** and αντιθρομβίνης
- Κύριο σημείο παραγωγής **ερυθρών αιμοσφαιρίων**
- Παράγει **insulin-like αυξητικό παράγοντα** (IGF-1), μια πολυπεπτιδική πρωτεΐνη– αναβολικά αποτελέσματα
- Παραγωγή θρομβοποιητίνης

# Αποδόμηση

- Διασπά την ινσουλίνη και άλλες ορμόνες
- Διασπά την αιμοσφαιρίνη
- Διασπά ή τροποποιεί τοξικές ουσίες (μεθυλίωση) → μερικές φορές οδηγεί σε τοξική κατάσταση
- Μετατρέπει την αμμωνία σε ουρία



# Άλλες λειτουργίες

- Παράγει αλμπουμίνη, το κύριο οσμωτικό συστατικό του ορού αίματος
- Συνθέτει αγγειοτασινόγονο, την ορμόνη που είναι υπεύθυνη για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης όταν ενεργοποιείται από τη ρενίνη (ένζυμο που απελευθερώνεται όταν ο νεφρός αισθάνεται χαμηλή αρτηριακή πίεση)

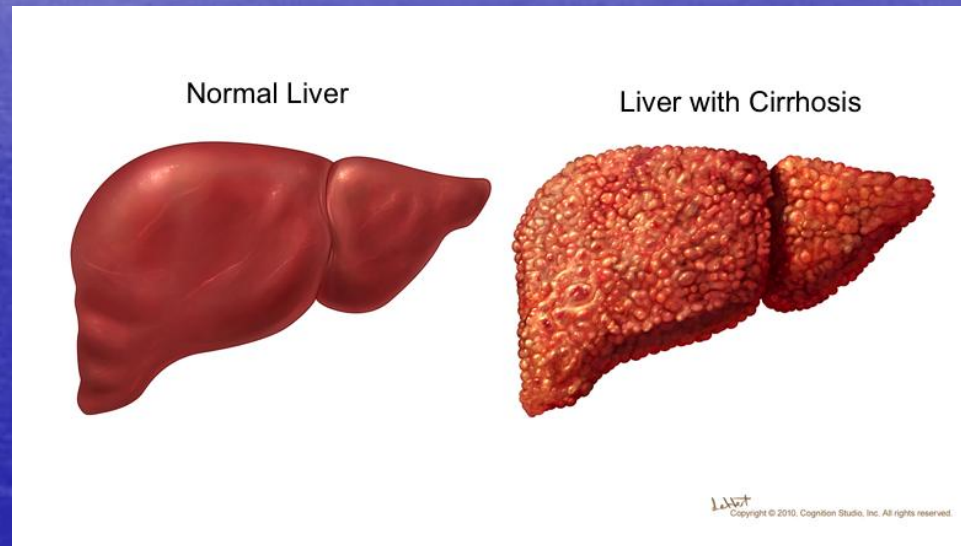
# ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

- Επηρεάζει περισσότερα από 30 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ (1 στους 12 Αμερικανούς)
- Αιτίες:
  - Παχυσαρκία
  - Αλκοόλ
  - Ηπατίτιδα Β/С
  - Τοξίνες
  - Ακεταμινοφαίνη (Tylenol)
  - Καρκίνος



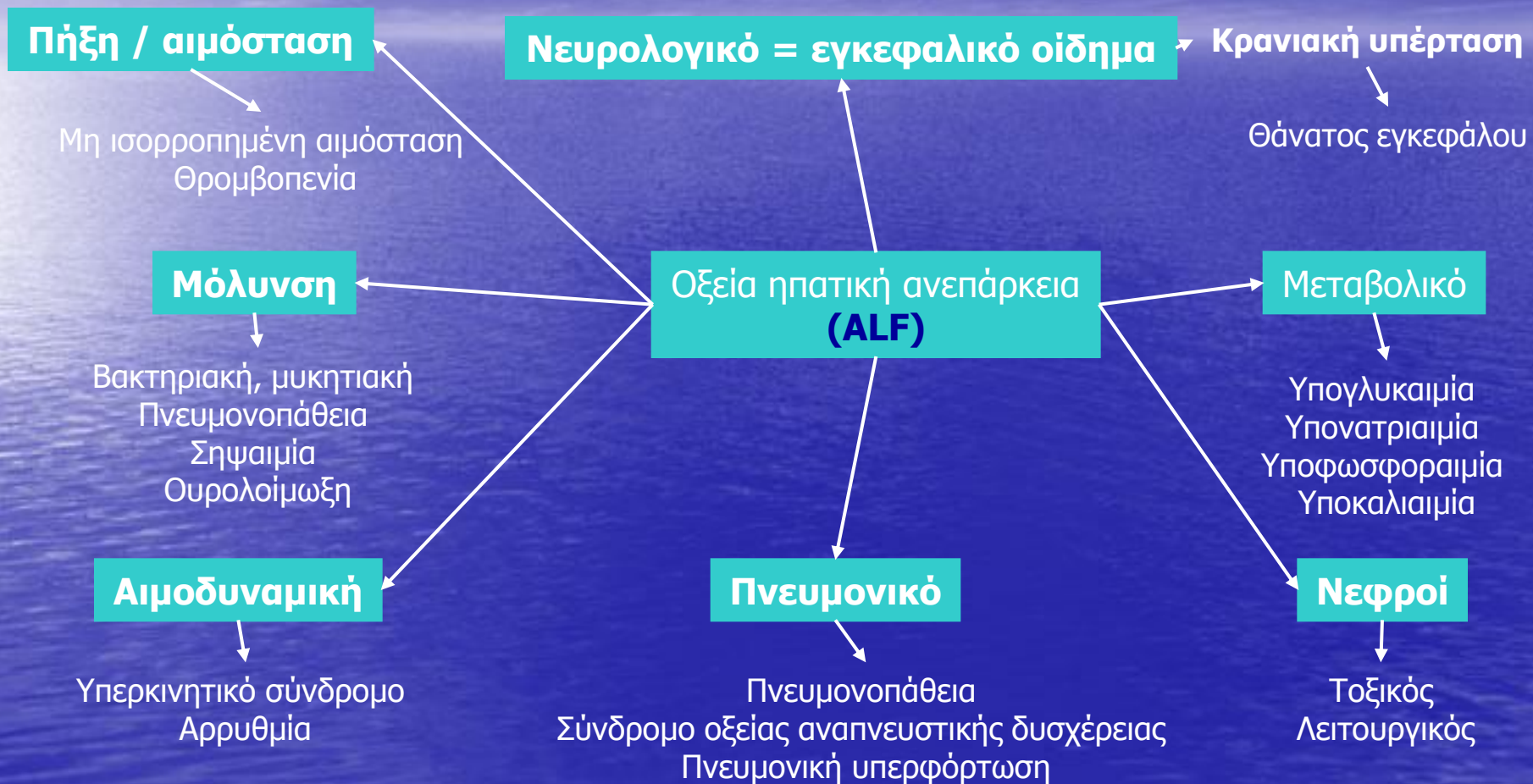
# Τύποι ασθένειας

- Οι περισσότερες ασθένειες του ήπατος είναι χρόνιες
- Οι συνήθεις τύποι περιλαμβάνουν :
  - Ηπατίτιδα A, B, C, D, E
  - Ζημιά από κατάχρηση αλκοόλ
  - Λιπώδες ήπαρ
  - Κίρρωση (τελικό στάδιο χρόνιας ηπατικής νόσου)
  - Καρκίνο
  - Ζημιά από φάρμακα
- Ζημιά στα ηπατοκύτταρα
  - Δύο εκδοχές:
    - Ήπια και αναστρέψιμη
    - Παρατεταμένη ή πιο σοβαρή



# Διαχείριση συγκεκριμένων οργάνων

Κύριες ειδικές επιπλοκές στα όργανα





# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- Η πιο αποτελεσματική θεραπεία της ηπατικής νόσου είναι η μεταμόσχευση ήπατος.
- Δεδομένου ότι οι μεταμοσχεύσεις ήπατος έχουν μια μακρά λίστα αναμονής, ο ρόλος ενός τεχνητού ήπατος θα ήταν η διατήρηση της ζωής έως ότου ολοκληρωθεί η μεταμόσχευση ή έως ότου το ήπαρ μπορεί να αναγεννηθεί.

# Σύγκριση Θεραπευτικών Αγωγών

- **Μεταμόσχευση ήπατος**

- Συν:

- Ο καλύτερος τρόπος για τη θεραπεία της ALF
    - Υψηλά ποσοστά επιβίωσης

- Πλην:

- Περιορισμένη διαθεσιμότητα
    - Μειωμένοι παράγοντες πήξης
    - Τα ανοσοκατασταλτικά αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης
    - Πιθανότητα απόρριψης από τον ξενιστή

- **Βιο-τεχνητό ήπαρ (ενισχυμένη αιμοκάθαρση του ήπατος)**

- Συν:

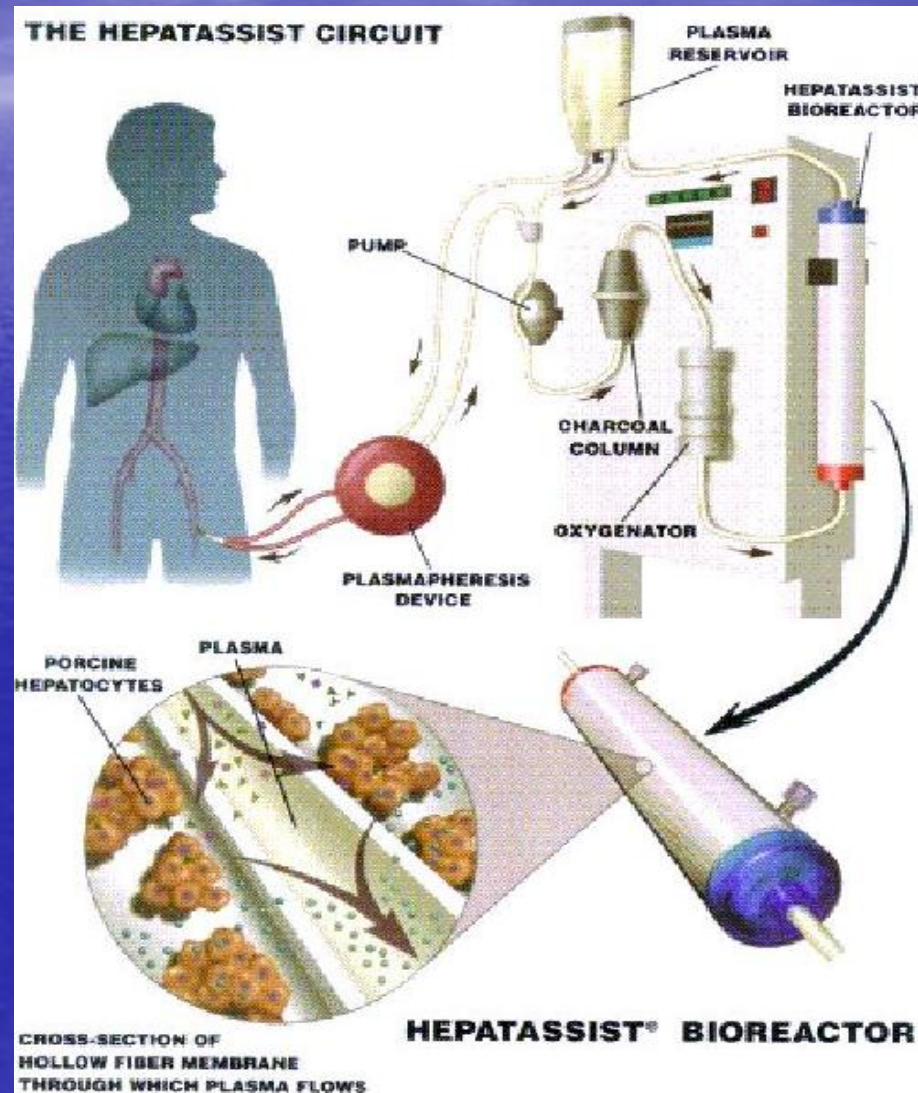
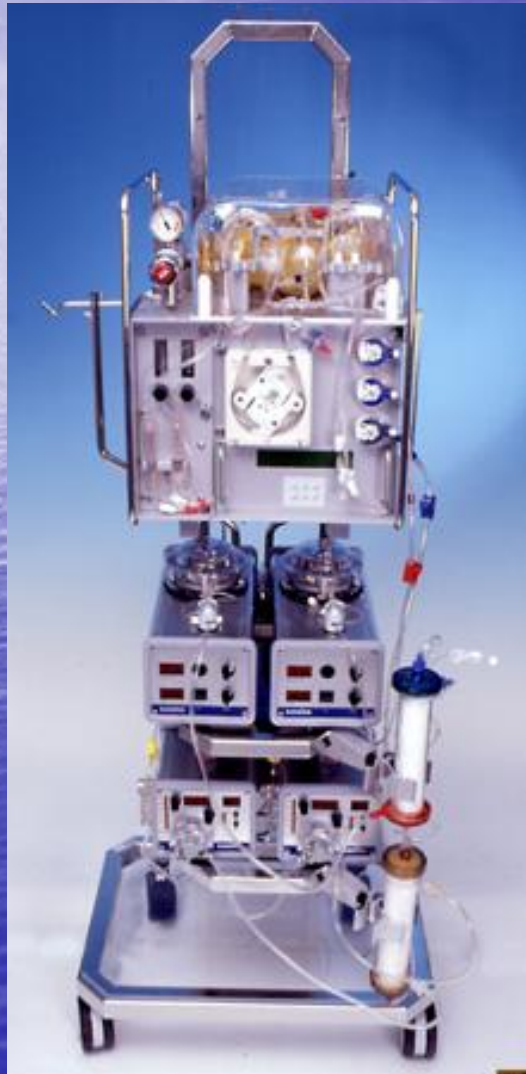
- Επεκτείνει το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς έως ότου διατεθεί η μεταμόσχευση
    - Καλύτερη θεραπεία αναγέννησης ηπατοκυττάρων

- Πλην:

- Προσωρινό (γέφυρα μέχρι τη μεταμόσχευση)
    - Μη μακροπρόθεσμη εφαρμογή



# ΒιοΤεχνητό Συκώτι



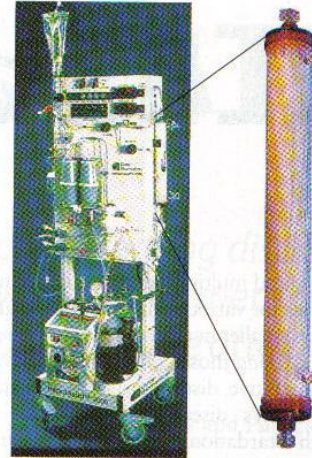


## A Promising Liver-Support Approach

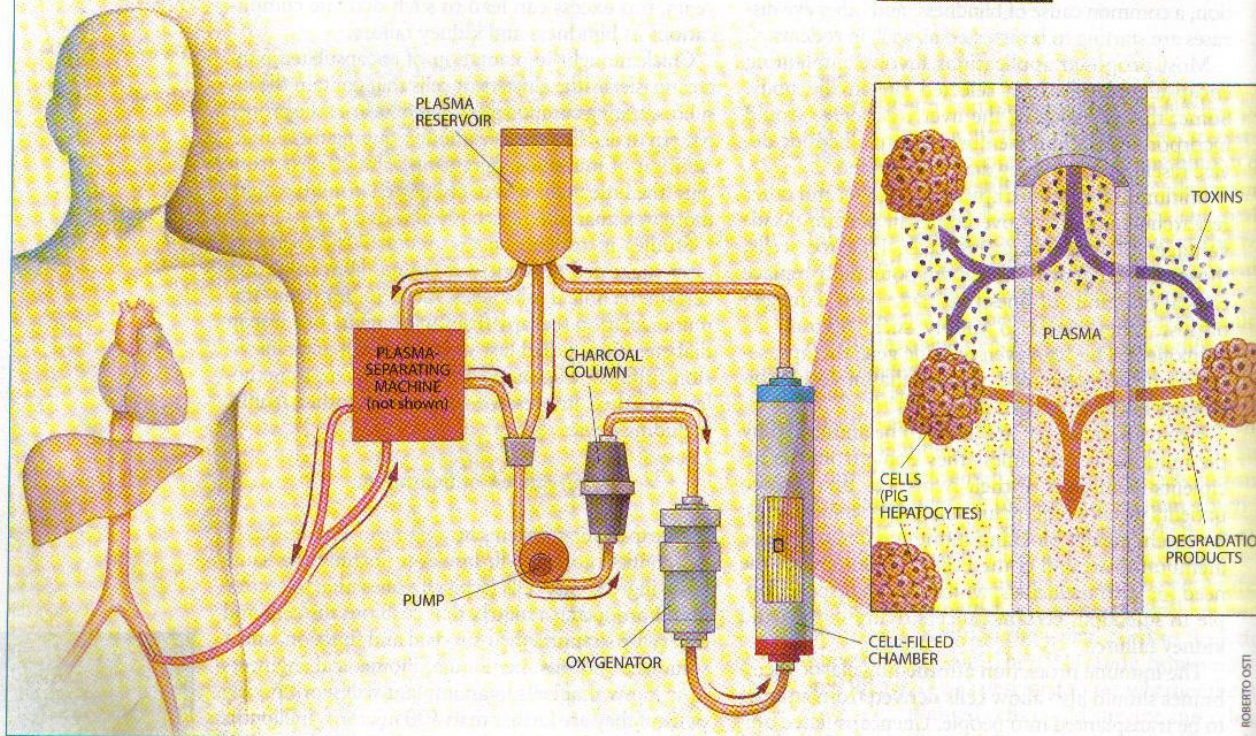
Not all encapsulation systems are implants. Liver-support systems currently being studied operate outside the body. They aim to sustain liver-failure patients until a compatible organ becomes available for transplantation. The particular device shown at the right and illustrated below was developed by teams led by Claudy J. P. Mullon of Circe Biomedical in Lexington, Mass., and Achilles A. Demetriou of Cedars-Sinai Medical Center in Los Angeles.

This machine draws blood from a patient and pumps the fluid component (plasma) through a charcoal column (meant to remove some toxins) and an oxygen-replenishing unit before delivering it to a chamber containing healthy liver cells—hepatocytes—from pigs. In the chamber (*detail*), the plasma courses through slightly porous tubes, which are surrounded by the hepatocytes. Toxins from the plasma diffuse into the cells, which are intended to convert the poisons into innocuous substances. After the purified plasma leaves the chamber, it recombines with blood cells and is returned to the patient.

—M.J.L. and P.A.

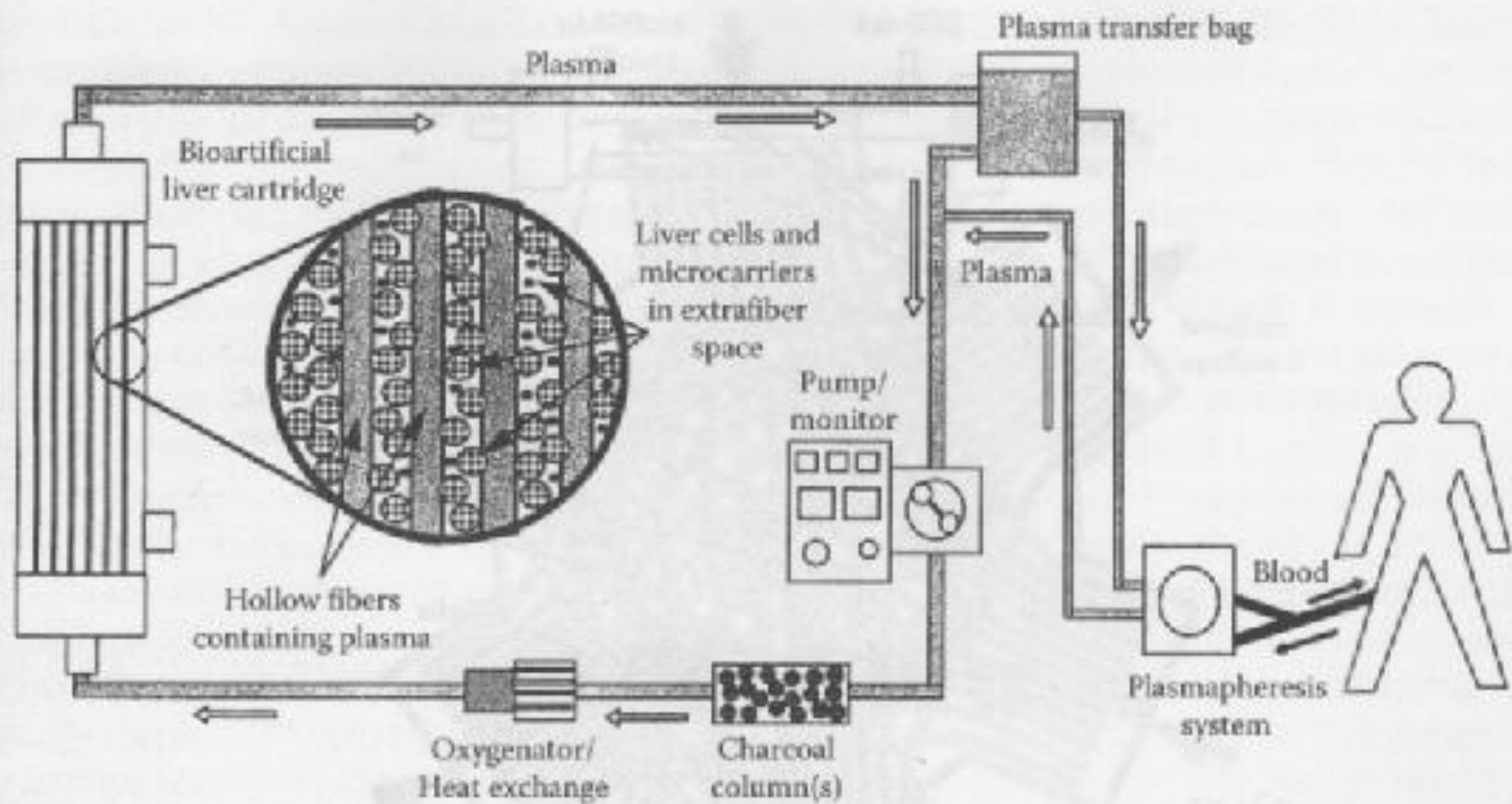


CIRCE BIOMEDICAL (machine); SAM COCCEN (detail)

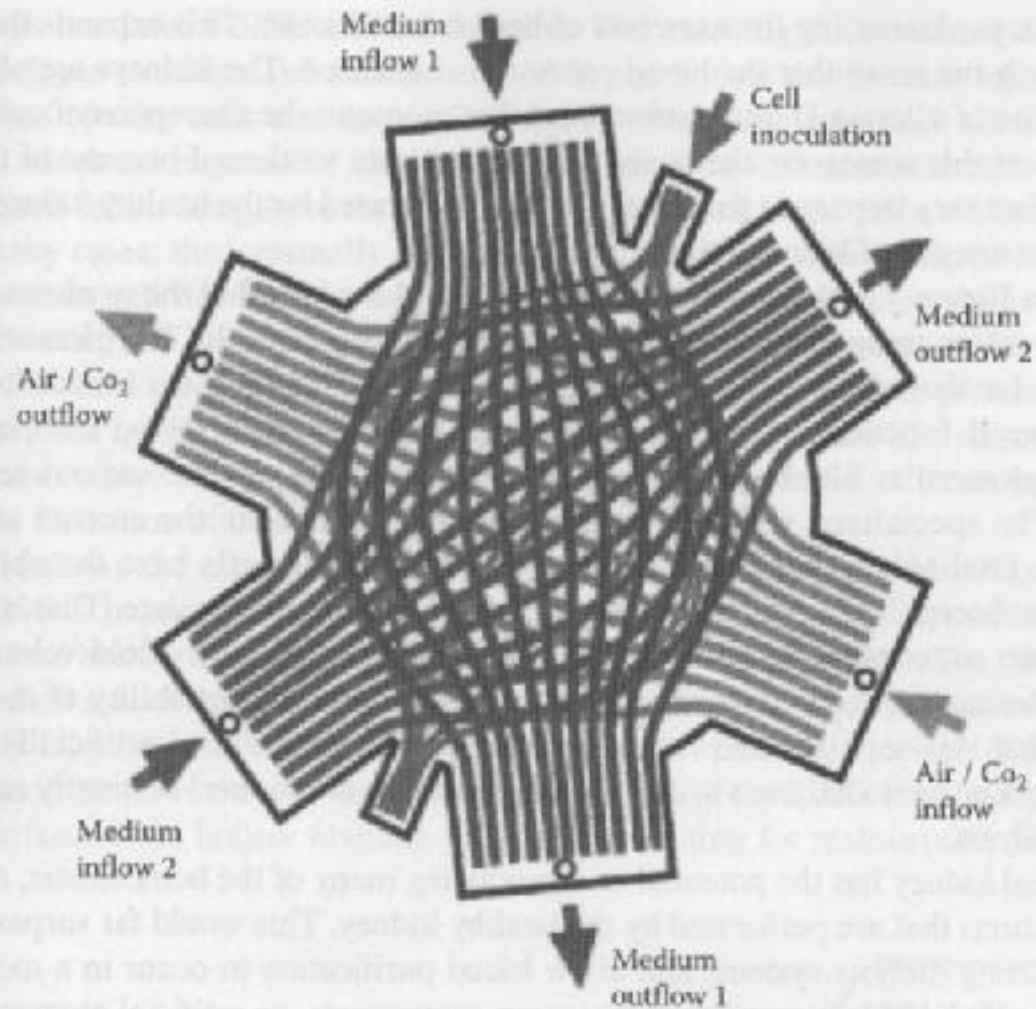


ROBERTO OSTI





**FIGURE 10.21** HepatAssist bioartificial liver. (From Jauregui, H.O., Mullan, C.J.P., and Solomon, B.A., *Principles of Tissue Engineering*, R.G. Landes., Austin, TX, 1997. With permission.)



**FIGURE 10.23** A bioartificial liver comprising three bundles of hollow fiber membranes. (From Schmelzer, E., Mutig, K., Schrade, P., Bachmann, S., Gerlach, J.C., and Zeilinger, K., *Biotech. Bioeng.*, 103, 817–27, 2009. With permission.)



# Θεραπείες σε Εξέλιξη

- Liver Dialysis Unit (formerly BioLogic – DT)
  - HemoTherapies, χρησιμοποιεί μη κυτταρικό κάρβουνο
- Molecular Absorbent Recycling System (MARS®)
  - Teraklin, χρησιμοποιεί ανθρώπινη αλβουμίνη
- Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD®)
  - Vitagen, χρησιμοποιεί ανθρώπινα ηπατοκύτταρα
- HepatAssist 2000 system
  - Circe Biomedical, χρησιμοποιεί ηπατοκύτταρα χοίρου
- Bioartificial Liver Support System (BLSS®)
  - Excorp Medical, Inc., uses primary porcine hepatocytes
- LIVERX2000 system
  - Algenix, Inc., χρησιμοποιεί πρωτογενή ηπατοκύτταρα χοίρου
- Modular Extracorporeal Liver System (MELS®)
  - Charite Virchow Clinic-Berlin, χρησιμοποιεί ανθρώπινα ηπατοκύτταρα



# VITAL THERAPIES

- Η εταιρεία Vital Therapies δημιούργησε το πρώτο τεχνητό συκώτι με βάση τα κύτταρα που έχει σχεδιαστεί για να σταθεροποιεί τη λειτουργία του ήπατος μέχρι τη μεταμόσχευση.
  - Το προϊόν καλείται ELAD από το Extra-corporeal Liver Assist Device (Εξωσωματική Συσκευή Ηπατικής Βοήθειας).
  - Η συσκευή δεν αντικαθιστά όλες τις λειτουργίες του ήπατος
  - Η ELAD είναι σε θέση να επεξεργάζεται τοξίνες, να συνθέτει πρωτεΐνες και να δίνει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης μέχρι τη μεταμόσχευση.



# ELAD

- Το σύστημα ELAD είναι μια εξωτερική μηχανή που μπορεί να υποστηρίξει τη λειτουργία του ήπατος έως και τριάντα ημέρες.
  - Αποτελείται από τέσσερα φυσιγγία, μια αντλία γλυκόζης και μια αντλία τύπου αιμοκάθαρσης.
  - Τα φυσιγγία είναι επενδεδυμένα με ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα (ηπατοκύτταρα) που προέρχονταν από όγκο ανθρώπινου ήπατος και αναπτύχθηκαν στα φυσιγγία.
  - Τα ηπατικά κύτταρα μπορούν να εκτελέσουν μεταβολικές λειτουργίες και τα φυσιγγία διαρκούν έως και δεκαεπτά ημέρες.



# ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ

- 1) Η αντλία αιμοκάθαρσης παίρνει αίμα από τον ασθενή και διαχωρίζει το πλάσμα από το αίμα.
- 2) Στη συνέχεια, το πλάσμα διατρέχει τα φυσίγγια. Τα κύτταρα στα φυσίγγια φιλτράρουν τις τοξίνες από το πλάσμα και παράγουν πρωτεΐνες.
- 3) Στη συνέχεια, το πλάσμα πηγαίνει στην αντλία γλυκόζης, όπου προστίθεται γλυκόζη στο πλάσμα.
- 4) Τέλος, το πλάσμα επιστρέφει στην κυκλοφορία του αίματος των ασθενών.

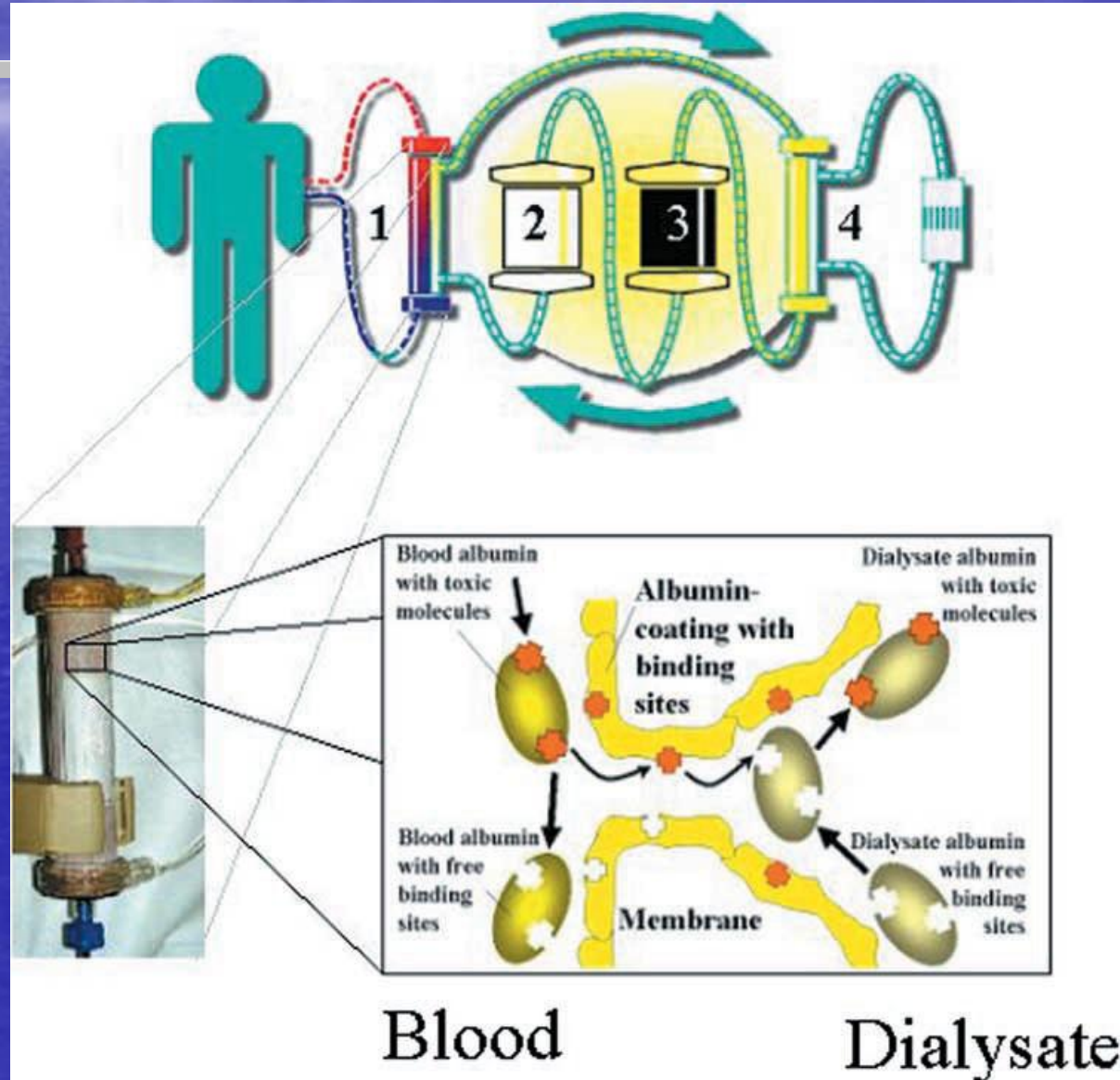


# MARS και PDF

- Molecular Adsorption and Recycling System (MARS) (Μοριακό Σύστημα Προσρόφησης και Ανακύκλωσης) ήταν από τα πρώτα τεχνητά συστήματα υποστήριξης του ήπατος που έδωσαν υποσχόμενα αποτελέσματα
- Χρησιμοποίησε ανθρώπινη αλβουμίνη ως υπόστρωμα
- Plasma diafiltration (PDF) (Διαδιήθηση πλάσματος) είναι ένα νεότερο, πειραματικό σύστημα
- Χρησιμοποιεί επίσης αλβουμίνη αλλά ανταλλάσσει πλάσμα αίματος και αναπτύχθηκε για να επιτρέψει τη διέλευση της αδιπονεκτίνης (APN)

# MARS Overview

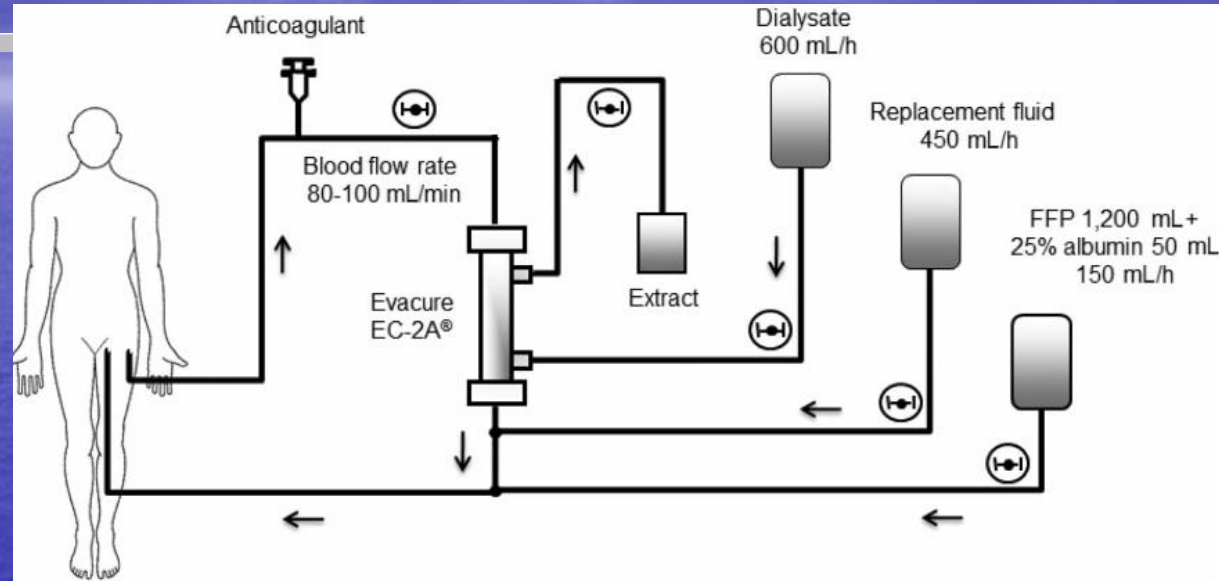
- Το αίμα αντλείται μέσω ενός αδιαπέρατου διαλυτή κοίλων ινών με διάλυμα που περιέχει αλβουμίνη
- Τα μόρια που συλλαμβάνονται διηθούνται μέσω στήλης άνθρακα και ανταλλαγής ανιόντων
- Το προϊόν διέρχεται επίσης από συσκευή αιμοδιάλυσης μίας διέλευσης





# PDF Overview

- Χρησιμοποιεί αντιπηκτικό, υγρό αντικατάστασης και μείγμα ανθρώπινου πλάσματος / αλμπουμίνης
- Χρησιμοποιεί επίσης μια μεμβράνη που επιτρέπει τη διέλευση της APN, η οποία πιστεύεται ότι έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες



<http://onlinelibrary.wiley.com.uri.idm.oclc.org/doi/10.1111/1744-9987.12344/pdf>

# Προκλήσεις

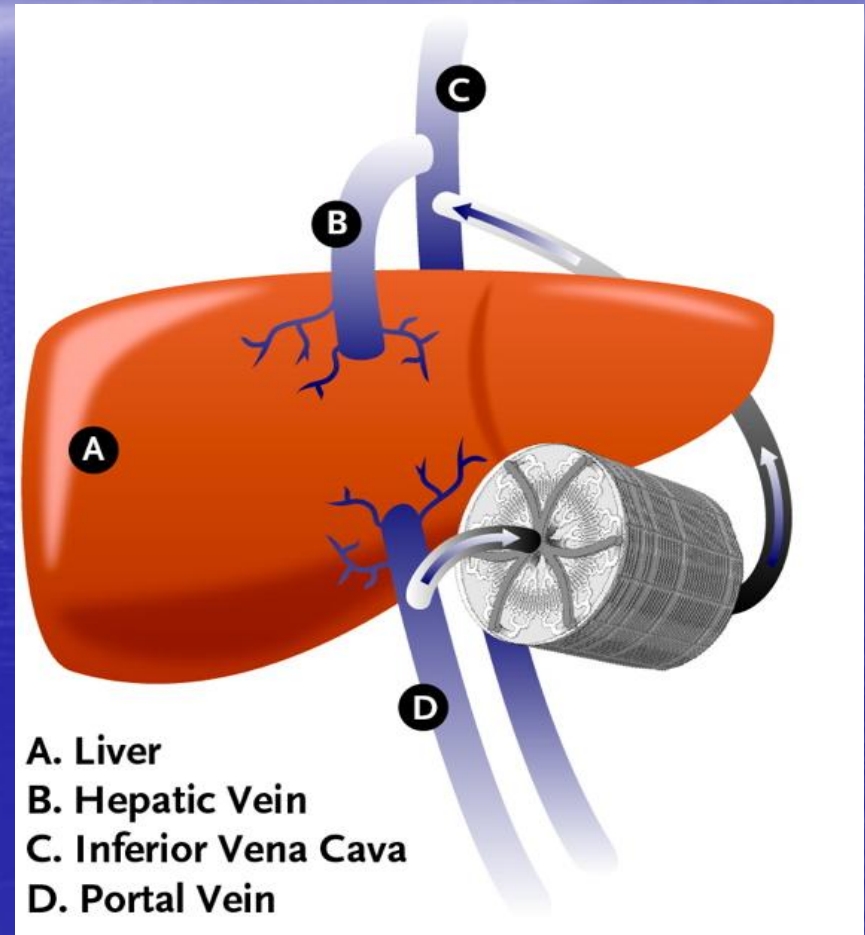
- Τα βιο-τεχνητά συκώτια θα πρέπει να μπορούν να παρέχουν τουλάχιστον το 10% της λειτουργίας του ήπατος. Αυτό απαιτεί περίπου  $10^{10}$  ηπατοκύτταρα.
- Διαμάχη για τη χρήση κυττάρων χοίρων λόγω πιθανής μετάδοσης λοιμώξεων
- Τα ηπατοκύτταρα και το πλάσμα έχουν πολύ διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες
  - Τα ηπατοκύτταρα δεν λειτουργούν καλά όταν έρχονται σε επαφή με πλάσμα
  - Έχουν πολύ υψηλό ποσοστό πρόσληψης οξυγόνου
- Τα κύτταρα των ηπατοκυττάρων υφίστανται πολύ υψηλή διατμητική τάση στο βιο-τεχνητό ήπαρ
  - Οποιαδήποτε τάση άνω των  $5 \text{ dyn/cm}^2$  καθιστά τα κύτταρα άχρηστα
- Περιορισμένος όγκος του βιοαντιδραστήρα
  - Η μέγιστη ποσότητα αίματος / πλάσματος που μπορεί να απομακρυνθεί με ασφάλεια από τον ασθενή με ηπατική ανεπάρκεια είναι ένα λίτρο
  - Δύσκολο να επιτευχθεί το 10% της λειτουργίας του ήπατος εντός 1 λίτρου
- Καθιστά το σχεδιασμό του βιο-τεχνητού ήπατος πολύ δύσκολο



# Bio Engines

## Εμφυτεύσιμο Βιο-Τεχνητό Συκώτι

- Σχεδιασμένο για να υποκαθιστά το ήπαρ ή μέρος του ήπατος
- Πολυμερές πλέγμα χρησιμοποιείται ως τεχνητό αγγείο που μοιάζει με αυτό ενός πραγματικού ήπατος
- Νανοδομημένες πλάκες πυριτίου χρησιμεύουν ως καλούπια για φύλλα πολυμερούς
- Επί του παρόντος δοκιμάζεται σε χοίρους
- Θέματα πήξης



# Υβριδική βιολογική τεχνητή υποστήριξη

- Εμφύτευση: (χρησιμοποιώντας επικαλυμμένα σφαιρίδια μικροφορέα)
  - Μέσα στο ήπαρ είχε ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση κυττάρων και την υπέρταση της πυλαίας
  - Μέσα στο περιτόναιο / σπλήνα (ζωικά μοντέλα)
  - Πλεονεκτήματα: σχετικά απλό
  - Προβλήματα: καθυστερημένη έναρξη λειτουργίας (λιγότερο χρήσιμο στην περίπτωση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας), απώλεια λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου - ανάγκη επανεμφύτευσης (μελέτες σε ζώα), απαιτείται ανοσοκαταστολή



# Υβριδική βιολογική τεχνητή υποστήριξη

- Εμφύτευση: (χρησιμοποιώντας επικαλυμμένα σφαιρίδια μικροφορέα)
  - Προβλήματα: πιλοτική μελέτη σε ανθρώπους (Bilir et al. Liver Transplantation 2000,6,32-40)
  - 8 ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν - χωρίς επιζώντες, 3/8 έδειξαν κάποια βελτίωση στη λειτουργία του νευρικού συστήματος