



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Development and Applications of Microfluidic Devices for Liver-on-a-Chip Studies

Philip Dalsbecker
Institutionen för fysik
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i naturvetenskap med inriktning mot fysik, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras fredag den 12 november 2021 kl. 09:00 i PJ-salen, Institutionen för fysik, Origovägen 6B, Göteborg.

ISBN: 978-91-8009-488-7 (tryck), 978-91-8009-489-4 (PDF)



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Svensk summering

Såväl utvecklingen av nya läkemedel som studier av sjukdomars uppkomst och behandling är beroende av att vi kan studera celler från mänskliga organ utanför själva människokroppen. För att möta behovet av sådana modellsystem har verktyg från fysiken, såsom mikrofluidik, tillämpats för att skapa cellodlingsmiljöer som efterliknar delar av människokroppen.

Viktiga mikrofysiologiska effekter såsom perfusion, fluidisk skjuvspänning, och möjligheten till tredimensionell odling går ofta förlorade i konventionella cellodlingssystem såsom brunnsplattor och odlingsskålar. Forskningsfältet Organs-on-Chips har uppkommit för att bemöta denna brist och genom mikroteknologi åstadkomma cellodlingssystem som kan tillhandahålla sådana fysiologiskt relevanta effekter.

Denna avhandling beskriver arbetet med att tillverka, optimera, förfina och validera ett antal sådana system, avsedda att efterlikna den mänskliga leveren. Avhandlingen sammanfattar de relevanta koncept efter vilka systemen har designats, samt de mikroprocesstekniker som har optimerats för framställning av dessa leverliknande system.

Därtill beskrivs även arbetet med att odla olika typer av leverceller i systemen. Initiala tester utfördes med differentiering av inducerade pluripotenta stamceller till hepatocyter i ett sedan tidigare delvis validerat kanalsystem. Det systemet bedömdes otillräckligt för att bemöta cellernas behov, och två påföljande iterationer av kanalsystem utvecklades baserat på de problem som upptäcktes med det första systemet.

Det slutgiltigt optimerade systemet, kallat LC-v3, har påvisats dugligt för odling av såväl cellinjer (HepG2 och LX-2) som hepatocyter baserade på inducerade pluripotenta stamceller. De senare har framgångsrikt differentierats från ett tidigt skede av differentiering till mogna hepatocytliknande celler inuti LC-v3-systemet. Bibehållen funktionalitet har påvisats i båda fallen genom hepatocyternas albuminsekretion, kvantitativt för cellinjeodlingarna och medelst immuninfärgning för de differentierade stamcellerna.

Sammantaget har LC-v3-systemet visat sig väl lämpat för odling av hepatocyter och hepatocytliknande celler i alla de preliminära experiments som har utförts till dags dato. Uppföljningsstudier pågår som väntas att ytterligare påvisa mognadsgraden hos de stamcellsbaseade hepatocytliknande celler som odlas i LC-v3-systemet.

Keywords: Microfluidics, microphysiological system, liver-on-a-chip, organ-on-a-chip, hepatocytes, induced pluripotent stem cells, iPSC, HepG2, LX-2, on-chip differentiation, PDMS, microfabrication, shear stress.