

MICROFABRICATION OF ORGAN ON A CHIP DEVICES

Organ on a chip is an emerging technology that is poised to be an advanced alternative to the 2D cell cultures and animal testing. These devices have great potential in biomedical research and for pre-clinical trials during the discovery of new therapies.¹ The construction of organ-on-chip devices requires recreating *in vitro*, on a microfluidic platform, the physiological microenvironments that represent the pathophysiology of interest or where new drugs are to be tested to determine their therapeutic or toxicological action.

These devices comprise a microfluidic platform with different compartments where cell cultures and extracellular material are incorporated in order to replicate the relevant physiological aspects of an organ including its cellular microarchitecture and perfusion vessels of nutritional medium such as blood.

One of the technical challenges in the development of organs on chips is the recreation of the transport physiological barriers. These generally are created by the incorporation of micrometric elements such as porous membranes across compartments that allow the exchange of fluids and molecules but do not allow the passage of cells.

During the TFM, the student will work on the design and fabrication of microfluidic platforms incorporating these barriers. This involves the production of microfluidic designs of channels and compartments with the required geometries using 3D design software and predictions of fluidic device behavior obtained from *in silico* simulations.

The fabrication of the microfluidic devices will be carried out using photolithography and 3D printing technologies to produce master substrates that are subsequently replicated in a silicone such as PDMS (polymethylsiloxane) to form the working devices once they have been sealed against a thin glass. Since PDMS is a hydrophobic material that imposes great resistance to the flow of aqueous biological media, one of the challenges of this TFM will be the modification of the PDMS surface to improve its wettability and facilitate the flow and filling of the channels by capillary forces.

Finally, the device will be connected to a pressure controller to introduce fluid flow in the channels and it will be used to study, through fluorescence microscopy, the transport and diffusion of nanoparticles (as a model for nanomedicines) across the barriers located between the channels and a compartment containing extracellular matrix.

¹ Ingber, D.E. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet* 23, 467–491 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00466-9>

Contacto:

Isabel Rodríguez

Investigador Senior, IMDEA Nanociencia

Email: i.rodriguez@imdea.org

MICROFABRICACIÓN DE DISPOSITIVOS ÓRGANO EN UN CHIP

Órgano en un chip es una tecnología emergente como alternativa avanzada al cultivo de células en 2D y a la experimentación con animales. Estos dispositivos tienen un gran potencial para la investigación biomédica y para ensayos pre-clínicos durante el desarrollo de nuevas terapias.¹ La construcción de dispositivos de órganos en chips requiere recrear *in vitro*, en una plataforma microfluídica, los microambientes fisiológicos que representan la fisiopatología de interés o donde se quiere dirigir fármacos nuevos para su estudio de su acción terapéutica o toxicológica.

Estos dispositivos comprenden, una plataforma microfluídica con diferentes compartimentos donde se incorporan cultivos celulares y el material extracelular con el fin de replicar aspectos importantes de un órgano incluyendo una micro-arquitectura celular y conductos de perfusión de medio nutricional como vasos sanguíneos.

En el desarrollo tecnológico de los órganos en chips, uno de los desafíos técnicos es la creación de barreras entre compartimentos que representan barreras fisiológicas. Estas generalmente incluyen elementos micrométricos como membranas porosas que permiten el intercambio de fluidos y de moléculas pero no permiten el paso de células.

Durante el TFM, el estudiante trabajará en el diseño y fabricación de las plataformas microfluídicas incluyendo estas barreras. Esto implica la producción de diseños microfluídicos de canales y compartimentos con las geometrías requeridas usando un software de diseño 3D y predicciones del comportamiento del dispositivo fluídico obtenidas a partir de simulaciones *in silico*. La fabricación de los dispositivos microfluídicos se llevará a cabo utilizando tecnologías de fotolitografía e impresión 3D para producir sustratos maestros que posteriormente se replican en una silicona como es el PDMS (polimetilsiloxano) para formar los dispositivos de trabajo una vez que han sido sellados con un fino vidrio. Por ser el PDMS un material hidrofóbico que impone una gran resistencia al flujo de medios biológicos acuosos, uno de los retos de este TFM será la modificación de la superficie del PDMS para mejorar su mojabilidad y facilitar el flujo y llenado de los canales por capilaridad.

Finalmente, el dispositivo será conectado a un controlador de presión para generar flujo controlado en los canales y esta se utilizará para estudiar mediante microscopía de fluorescencia, el transporte y difusión de nanopartículas (como modelo de nanomedicinas) a través de la barrera localizada entre un canal y un compartimento que contiene matriz extracelular.

¹ Ingber, D.E. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. Nat Rev Genet 23, 467–491 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00466-9>

Contacto:

Isabel Rodríguez

Investigador Senior, IMDEA Nanociencia

Email: i.rodriguez@imdea.org

