

Biyomalzemelerle Sinyal Yolu Modülasyonu: Hücresel Mekanizmalardan Terapötik Uygulamalara

Bürke Çırçırılı¹

Mert Can Emre²

Özet

Hücresel sinyal yolları, çok hücreli organizmalarda homeostaz, büyüme ve farklılaşma gibi temel biyolojik süreçlerin biyokimyasal temelini oluşturur. Bu yolların düzensizliği ise kanser ve inflamatuvar hastalıklar dahil pek çok patolojinin gelişiminde anahtar rol oynar. Bu bölüm, biyomalzemelerin sinyal yollarını hedeflemedeki dönüştürücü potansiyelini ele almaktadır. Nanopartiküller, eksozom ve uyarıma duyarlı sistemler, terapötik ajanları koruyarak ve hastalıklı dokuya özgül bir şekilde yönlendirerek hem sistemik toksisiteyi azaltmakta hem de ilaç etkinliğini artırmaktadır. Biyomalzeme tasarımında, mekanotransdüksiyon, biyouyumluluk ve yüzey modifikasyonu gibi faktörler, hücre kader kararlarını yönlendiren kritik unsurlardır.

Gelecek perspektifleri, Lab-on-Chip (LoC) sistemleri, sensör entegreli implantlar ve kişiselleştirilmiş 3D/4D biyo-baskı teknolojileri gibi akıllı platformlara odaklanmaktadır. Bu yenilikçi sistemler, yerel biyobelirteç konsantrasyonlarına yanıt veren geri bildirim kontrollü ilaç salımını mümkün kılar. Sinyal rehberliğinde biyomateryal mühendisliği, biyokimyasal bozukluklara karşı bireyselleştirilmiş, hassas ve etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

1 Uzman, Akdeniz Üniversitesi, burkecirirli@outlook.com, 0000-0002-2479-5122

2 Öğretim Görevlisi, Yozgat Bozok Üniversitesi, m.can.emre@bozok.edu.tr, 0000-0002-1445-0358

1. Sinyal Yollarının Önemi ve Biyomalzemelerle Hedefleme

1.1. Hücresel Sinyal Yollarının Biyokimyasal Temelleri ve Hastalık Modellerindeki Rolü

Hücresel sinyal yolları, çok hücreli organizmalarda hücrelerin çevresel uyarıları algılayıp biyokimyasal yanıtlar oluşturmalarını sağlayan karmaşık iletişim ağlarıdır. Bu nedenle hücre biyolojisinin temel düzenleyici mekanizmaları arasında kritik bir rol oynar. Bu yolların biyokimyasal temeli, reseptör-ligand etkileşimlerinden başlayarak sitoplazmik kinaz kaskadları, ikincil haberci sistemler ve çekirdek içi transkripsiyonel düzenlemelere kadar uzanan çok katmanlı bir süreçten oluşur. Sinyal iletiminin başlatıcıları genellikle büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar veya lipid türevi moleküllerin membran reseptörlerine bağlanmasıdır. Özellikle reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar), ligand bağlanması sonrası dimerizasyon ve otofosforilasyon yoluyla hücre proliferasyonu, farklılaşma ve metabolik yanıtları kontrol eden aşağı akış sinyallerini başlatır. Lemmon ve Schlessinger (2010), RTK aracılı sinyal iletiminde fosfotirozin bölgelerine bağlanan adaptör proteinler ve ardışık kinaz aktivasyonlarının, sinyalin özgüllüğü ve şiddeti açısından kritik biyokimyasal adımlar oluşturduğunu göstermiştir [1].

RTK aktivasyonunun önemli bir sonucu olan MAPK/ERK yolu, Ras, Raf, MEK ve ERK gibi ardışık kinazların fosforilasyonu ile ilerleyen bir kaskad mekanizmasına dayanır. Bu yapı, hücre dışı sinyallerin çekirdeğe hassas biçimde iletilmesini sağlayarak, transkripsiyonel yanıtların hücresel koşullara uygun şekilde düzenlenmesine olanak tanır. Purvis ve Lahav (2013), MAPK/ERK sinyallemesinin dinamik yapısının hücresel kader kararlarında belirleyici olduğunu ve sinyalin süre ile frekansındaki değişikliklerin hücre döngüsü ilerleyişi veya farklılaşma gibi süreçleri yönlendirdiğini ileri sürmektedir [2]. Paralel olarak işlev gören PI3K/Akt yolları, hücre yaşamını sürdürme, glikoz metabolizması ve apoptozun baskılanması gibi süreçlerde merkezi öneme sahiptir. PI3K'nin membran fosfoinozitidlerini fosforile ederek PIP3 üretmesi, Akt'ın membran trans-lokasyonu ve PDK1 aracılığıyla fosforilasyonu, mTOR, GSK3 β ve FOXO gibi hedef proteinlerin düzenlenmesini sağlar.

G-protein bağlı reseptörler (GPCR'ler) de hücresel sinyal iletiminde önemli bir rol oynar. Ligand bağlanması sonrası G-proteinlerinin GDP-GTP değişimi ile aktive olması, adenilat siklaz, fosfolipaz C ve iyon kanalları aracılığıyla ikinci haberci moleküllerin (cAMP, IP₃, DAG ve Ca²⁺) üretimini tetikler. Pierce ve arkadaşları (2002), bu ikinci haberci sistemlerinin sinyalin hızlı iletilmesinde ve amplifikasyonunda merkezi bir rol oynadığını, bu

nedenle GPCR aracılı sinyalleme endokrin, nörolojik ve immün yanıtların düzenlenmesinde belirleyici olduğunu ifade etmektedir [3].

Sinyal yollarının biyokimyasal temellerinde negatif geri bildirim ve düzenleyici mekanizmalar da hayati öneme sahiptir. Fosfatazlar, inhibitör proteinler ve reseptör internalizasyonu gibi mekanizmalar, sinyalin aşırı veya kontrolsüz aktivasyonunu önleyerek hücrel dengeyi sağlar. Bu geri bildirim mekanizmalarının kaybının, kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta patolojik sinyal aktivasyonuna yol açtığını gösterilmiştir. Reseptör aşırı ekspresyonu, mutasyonlar veya fosfataz inaktivasyonu, hücre proliferasyonu ve inflamatuvar yanıtların sürekli aktif kalmasına neden olarak tümörleşme süreçlerini hızlandırabilir [4].

Hücrel sinyal yollarının düzenli çalışması doku bütünlüğü ve metabolik dengenin korunması için hayati önemdedir. Kanser modellerinde Ras–Raf–MEK–ERK kaskadı en sık bozulan yollardan biridir. Bu durum proliferatif sinyalin sürekli açık kalmasına ve tümör hücrelerinin büyüme avantajı kazanmasına neden olur [5]. Benzer şekilde PIK3CA mutasyonları veya PTEN kaybı PI3K/Akt yolunu aşırı aktive ederek hücre yaşam sinyallerini güçlendirir ve solid tümörlerde patogeneze belirleyici rol oynar [6]. Bu nedenle MAPK ve PI3K yolları, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde yoğun biçimde çalışılan moleküler eksenler arasında yer alır. İnflamatuvar hastalıklarda NF- κ B ve JAK/STAT yollarının düzensiz aktivasyonu belirgindir. NF- κ B normalde I κ B tarafından inaktif tutulurken, kronik inflamasyonda I κ B'nin sürekli yıkımı, pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β) aşırı üretimine yol açar ve romatoid artrit (RA) ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi klinik tablolar ortaya çıkar [7]. Kronik inflamasyon ile kanser arasındaki ilişkide sinyal yollarının etkileşimi ön plana çıkar. NF- κ B ve STAT3'ün tümör mikroçevresinde eş zamanlı aktivasyonu, immün yanıtı yeniden şekillendirirken anti-apoptotik genlerin ekspresyonunu artırarak tümör gelişimini destekler [8]. Bu bulgular, hastalık modellerinin yalnızca tek bir yoldaki bozulmadan değil, birbiriyle etkileşimli çoklu sinyal ağlarının dinamik yapısından kaynaklandığını göstermektedir.

Dolayısıyla sinyal yollarındaki patolojik değişikliklerin mekanistik olarak anlaşılması hem hastalık modellerinin doğru yorumlanması hem de yeni nesil tedavilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle sinyal yollarının hastalıklarla ilişkisini inceleyen araştırmalar, güncel biyomedikal çalışmaların en hızlı ilerleyen alanlarından biri olmaya devam etmektedir.

1.2. Biyomalzemelerin Hastalık Modellerinde Terapötik Uygulamalar

Biyomalzemeler, canlı sistemlerle uyumlu özellikleri ve işlevsellikleri sayesinde, son yıllarda hem temel araştırmalarda hem de terapötik uygulamalarda giderek artan bir öneme sahiptir. Kanser, inflamatuvar ve metabolik hastalık modellerinde biyomalzemeler, hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri, hücre destek platformları ve kontrollü moleküler salım uygulamaları aracılığıyla klinik ve preklinik çalışmaların odak noktası hâline gelmiştir. Bu malzemeler, biyolojik olarak aktif molekülleri koruyarak ve istenilen dokuya yönlendirerek, ilaçların etkinliğini artırmakta ve yan etkilerini azaltmaktadır.

Kanser tedavisinde biyomalzemeler, özellikle nanopartiküller, lipit taşıyıcılar ve polimer bazlı sistemler aracılığıyla hedefe yönelik ilaç salımı için yoğun olarak kullanılmaktadır. Örneğin, PEG ile lipit nanopartiküller veya polimerik mikrokapsüller, kemoterapötik ajanları tümör mikroçevresine yönlendirerek sistemik toksisiteyi azaltır ve ilaç etkinliğini artırır [9]. Kontrollü salım sistemleri sayesinde, tümör mikroçevresindeki inflamatuvar sitokinleri veya immün yanıtı düzenleyen moleküller lokal olarak uygulanabilir. Böylece hem tümör büyümesi engellenir hem de çevresel doku hasarı minimize edilir. Ayrıca biyomalzemeler, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp yaklaşımlarıyla birlikte kullanıldığında, hasar görmüş dokuların onarımını destekleyebilir ve kronik inflamasyonun yol açtığı yapısal bozulmayı azaltabilir. Metabolik hastalıkların tedavisinde biyomalzemeler, özellikle insülin ve diğer metabolik düzenleyici ajanların kontrollü salımında kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, biyomalzemeler, kanser, inflamatuvar ve metabolik hastalık modellerinde hem ilaç taşınması hem de sinyal yollarının düzenlenmesi açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Bu malzemelerin biyoyuumluluğu, hedeflenebilirliği ve kontrollü salım özellikleri, modern terapötik stratejilerin etkinliğini artırmakta ve klinik uygulamalarda yeni tedavi paradigmalarının önünü açmaktadır.

1.3. Malzeme Seçimi, Biyoyuumluluk ve Tasarım Kriterleri

Biyomalzemelerin tasarım sürecinde, malzeme seçimleri mekanik dayanım seviyesini en üst düzeye çıkarmalı ve implante edilecekleri konak dokuya yararlı biyoreaktivite desteği sağlamalıdır. Bu hedefin gerçekleştirilmesi için, ISO 10993 biyogüvenlik standardına [10] (örneğin, sitotoksite, immünojenisite, hemokompatibilite) titizlikle uyulmalı ve biyomalzeme ile verimli hücresel ve moleküler etkileşimleri destekleyen bir ortam yaratılmalıdır [10-14].

1.4. Malzeme Seçiminin Anahtar Belirleyicileri

Bir materyalin *in vivo* performansını belirleyen anahtar faktörler; biyogüvenlik, mekanik uyumluluk, kimyasal stabilite ve arıza oranıdır. Alt tabakanın sertliği, hücrelerin mekanotransdüksiyon yolları aracılığıyla nasıl tutunduğunu, çoğaldığını ve farklılaştığını doğrudan etkilemektedir [15-17]. PLA gibi biyobozunur polimerlerin bozunma hızları, dokunun iyileşme hızına benzer bir hızda olacak şekilde ayarlanmalıdır [18, 19]. İntegrin aracılı yapışma ve sinyalizasyon, biyomalzeme yüzeyinin kimyasal bileşimi ve topografyası tarafından önemli ölçüde etkilenir. Bu nedenle, yüzey modifikasyonu, biyomalzemelerin biyolojik performansını optimize etmede birincil odak noktasıdır [20].

1.5 Biyouyumluluk Çerçevesi

Mevcut biyouyumluluk anlayışı, basitçe negatif bir konak tepkisi (toksite) yerine pozitif bir konak tepkisi oluşturmayı hedeflemektedir. Bu durumun test edilmesi, sitotoksikite, inflamasyon, immün modülasyon, hemokompatibilite ve *in vivo* implantasyon (ISO 10993) [10] gibi unsurları kapsamaktadır. Biyouyumlu bir biyomalzemenin bir diğer kritik özelliği, makrofajlarda M1/M2 dengesini teşvik etmesidir [12, 21]. Doku onarımı açısından başarılı bir biyomalzeme olabilmesi için, onarım sürecinde anjiyogenez, ekstraselüler matris oluşumu ve hücresel göçü desteklemesi gerekir.

1.6. Sinyal Rehberliğinde Biyomateryal Tasarımı

Bir biyomalzemenin sertliği, viskozitesi, ligand-reseptör etkileşimleri ve yüzey yapısı, biyolojik sürecin hücrelerle iletişim kurma şeklini etkiler [23-24]. Biyokimyasal ve biyomekanik ipuçları aracılığıyla, biyomalzemeler FAK/Src sinyalizasyonu, RhoA/ROCK kasılabilirliği ve YAP/TAZ nükleer translokasyonu gibi önemli mekanotransdüksiyon yollarını düzenlerler. Böylece hücrelerin çoğalma, soy bağlılığı, göç ve programlı hücre ölümü gibi hücre kaderi kararlarını yönlendirirler [25-27].

Bir biyomalzemenin yüzeyini RGD gibi peptit dizileri kullanarak veya yüzeyi büyüme faktörleri ile kaplayarak, araştırmacılar hücrelerin davranışlarını belirli şekillerde etkileyebilirler [28, 29].

Akıllı biyomalzemeler, pH değişikliklerine, belirli enzimlere maruz kalmaya veya mekanik kuvvet uygulamaya yanıt verme yeteneğine sahiptir. Bu özellik, araştırmacıların tedavi edici maddeleri hasar görmüş dokuya hassas koşullar altında salmasına olanak tanır [30, 31].

2. Biyomalzemeler ve Taşıyıcı Sistemler

2.1. Eksozomlar ve Mikro/Nano-Hibrit Taşıma Sistemleri

Eksozomlar, boyutları 30 ila 150 nm arasında değişen lipid-dalga zarlarından oluşan veziküllerdir. Proteinleri, lipidleri, mRNA ve miRNA'yı diğer hücrelere taşıyarak hücreler arasında iletişim sağlarlar [32-34]. Biyouyumlulukları, immünolojik yanıt eksiklikleri ve hücreleri doğal olarak hedefleme yetenekleri nedeniyle, eksozomlar terapötik ilaçların/genlerin ve tanınal belirteçlerin taşınması için mükemmel bir seçenek sunar [35].

Klinik uygulamayı mümkün kılmak için, üreticilerin eksozom bazı ürünler için üretim, saflaştırma ve ölçeklenebilir üretim süreçlerini optimize etmeleri gerekmektedir. Eksozom izolasyonunun en yaygın yöntemi ultrasantrifüjasyon olsa da bu yöntem düşük verimle sonuçlanabilir. Ultrafiltrasyon ve boyut dışlama kromatografisi gibi daha yeni yöntemler, daha yüksek saflık seviyelerine ulaşmak ve ölçeklenebilir eksozom üretimi gereksinimlerini karşılamak için geliştirilmiştir. İmmünoafinite teknolojisine dayanan yöntemler, CD9, CD63 ve CD81'e karşı geliştirilen antikoları kullanarak vücuttan eksozomları elde etmekte ve eksozomların izolasyonu için mükemmel bir özgülük sunmaktadır. Yeni mikroakışkan sistemlerin geliştirilmesi, tüm eksozom izolasyon süreçlerinin verimliliğini artırmış, küçük örnek hacimleri ile otomatik ve yüksek verimli süreçlere olanak tanımış, bu da onları gelecekteki seri üretim için iyi adaylar haline getirmiştir [36-40].

Eksozomların yüzeylerini değiştirmek, terapötik yükleme ve hedeflemeyi iyileştirmek için önemlidir. Pasif yüklemeyi artırmak için mevcut olan çeşitli yöntemler vardır, örneğin sonikasyon ve elektroporasyon – bu yöntemler, terapötik ajanların eksozomlarda kapsüllenmesini önemli ölçüde artırabilir [41]. Ancak, aktif hedeflemeyi artırmak için başka yollar da vardır. Bu yollar arasında peptitlerin/aptamerlerin eksozomların yüzeyine konjuge edilmesi veya verici hücrelerin belirli hedefleme motiflerini ifade eden veziküller üretmek üzere genetik olarak modifiye edilmesi yer alır [38-42].

3. Hücresel Mekanizmalar ve Biyokimyasal Etkiler

3.1. Hücresel Mekanizmalar ve Biyokimyasal Etkiler: Sinyal Yolu Modülasyonu ve Biyomalzeme Temelli Sistemler

Hücresel sinyal yolları, hücrelerin çevresel ve içsel uyarılara yanıtını belirleyen temel mekanizmalardır ve bu yolların doğru işleyişi hücresel homeostaz, proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz süreçleri için kritik öneme

sahiptir. Sinyal yollarının regülasyonu, çoğunlukla post-translasyonel modifikasyonlar aracılığıyla gerçekleşir. Fosforilasyon, kinazlar ve fosfatazlar tarafından hedef proteinlerin geçici olarak modifiye edilmesini sağlayarak sinyalin şiddetini ve süresini düzenler. Bu mekanizma, MAPK/ERK veya PI3K/Akt gibi yolların hücrel yanıtın hassasiyetini ve özgüllüğünü belirlemede merkezi bir rol oynar [43].

Ubikitinasyon ise proteazom aracılığıyla protein yıkımını tetikleyerek hücre içi protein seviyelerini ve sinyal süresini kontrol eder. Özellikle sinyal yollarındaki adaptör proteinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin ubiquitin aracılığıyla düzenlenmesi, hücrel yanıtın geçici veya kalıcı olmasını belirler. Biyomalzeme temelli sistemler, bu hücrel mekanizmaları hedef alarak terapötik etkilerini artırabilir. Nanopartiküller, stimuli-duyarlı hidrojeller ve polimerik sistemler, hücre içine alındığında sinyal yollarının fosforilasyon durumunu değiştirebilir, transkripsiyon faktörlerinin çekirdek translokasyonunu modüle edebilir ve apoptotik veya proliferatif yanıtları yönlendirebilir. Örneğin, pH-duyarlı hidrojeller tümör mikroçevresinde hedeflenmiş salım yaparak MAPK/ERK yolunu inhibe edebilir veya PI3K/Akt aktivitesini azaltabilir. Lipid veya polimer nanopartiküller ise hücre membranı ile etkileşime girerek endositoz yoluyla aktif bileşenleri hücre içine taşır ve böylece spesifik moleküler hedefleri etkileyebilir [9, 44].

Bu sistemlerin hücre üzerindeki biyokimyasal etkilerini anlamak için çeşitli analiz yöntemleri kullanılır. Western blot, belirli proteinlerin ekspresyon ve fosforilasyon durumlarını nicel ve nitel olarak değerlendirir. Böylece sinyal yollarının aktivasyon düzeyi ölçülebilir. ELISA, sitokin ve çözünür protein düzeylerini hassas bir şekilde saptayarak inflamatuvar veya metabolik yanıtların analizini mümkün kılar. qRT-PCR, gen ekspresyon değişikliklerini kantitatif olarak değerlendirerek transkripsiyon faktörlerinin etkilerini incelemeye olanak sağlar. İmmüno Floresan görüntüleme, proteinlerin hücre içindeki lokalizasyonunu görselleştirir ve sinyal yollarının subselüler dağılımını ortaya koyar. Reporter assay'ler ise canlı hücrelerde spesifik yolların aktivitesini ölçerek biyomalzeme-temelli müdahalelerin fonksiyonel etkilerini doğrudan değerlendirmeye imkan verir. Dahası, biyomalzeme-temelli sistemlerin hücre içi etkileri sadece protein ve gen ekspresyonu ile sınırlı kalmaz; aynı zamanda oksidatif stres, mitokondriyal membran potansiyeli, kalsiyum sinyalleme ve hücre döngüsü düzenlemesi gibi temel biyokimyasal süreçleri de etkileyebilir. Nanopartiküller veya stimuli-duyarlı sistemler, bu yolların aktivitesini optimize ederek hücrel homeostazi yeniden sağlayabilir veya patolojik süreçleri hedef alabilir. Bu mekanistik anlayış, biyomalzemelerin tasarımında ve hastalık modellerine uygulanmasında kritik bir rehber görevi görür.

Sonuç olarak, hücresel sinyal yollarının post-translasyonel regülasyonu ve transkripsiyonel kontrolü, biyomalzemelerin terapötik potansiyelinin anlaşılmasında temel bir bağlam sağlar. Nanopartiküller ve stimuli-duyarlı sistemler aracılığıyla bu mekanizmaların hedeflenmesi hem temel araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda modern tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemektedir.

3.2. Taşıyıcı Dağılımı ve Salım Kinetiği Hücre Tepkisini Etkiler

Taşıyıcıların dağılımı ve salım kinetiği, hücrelerin bunları nasıl aldığı, hücreler içinde nasıl hareket ettiği ve ne kadar iyi biyolojik bir yanıt (proliferasyon, apoptoz ve inflamasyon) ürettikleri üzerinde belirleyici etkiye sahiptir [45, 46]. Yüzey kimyası, boyut ve bozunma hızı ile sonuçlanan hücresel yanıt arasındaki ilişki, taşıyıcılar için optimal tasarım stratejilerine dair önemli bilgiler sağlayabilir. Görüntüleme teknikleri (konfokal mikroskopi, immüno Floresan görüntüleme, in vivo görüntüleme sistemleri) taşıyıcıların doku içindeki difüzyonunu haritalar ve taşıyıcıların salınım zamanlamasının belirli hücresel yanıtla nasıl ilişkili olduğunu gösterir [34-37].

3.3. Malzeme-Hücre Etkileşiminin Hesaplamalı Modelleri

Ajan tabanlı modelleme (ABM), sonlu eleman modelleme (FEM) ve reaksiyon-difüzyon modellemesini birleştiren hibrit yaklaşımlar, mühendislik malzemelerinin mekanik özellikleri ve biyolojik aktivitelerinin çoklu ölçeklerde entegre bir şekilde anlaşılmasını sağlar [38]. Bu yöntemler, yeni biyomalzemelerin veya taşıma mekanizmalarının sanal bir ortamda modellenmesine olanak tanır, böylece araştırmacılar fiziksel prototipler oluşturmadan yeni malzemeleri veya ürünleri hızlı bir şekilde geliştirebilir ve test edebilirler [45-52].

4. Biyomalzemelerin Klinik ve Preklinik Uygulamaları

Biyomalzemeler, kanser, inflamatuvar ve metabolik hastalık modellerinde terapötik potansiyelini hem preklinik hem de klinik düzeyde göstermektedir. Preklinik çalışmalarda, nanopartiküller, stimuli-duyarlı hidrojel ve polimerik sistemler, hayvan modellerinde ilaç taşınması, hedefleme ve sinyal yollarının modülasyonu açısından test edilmektedir. Örneğin, PEG ile lipit nanopartiküller ve polimerik mikrokapsüller, kemoterapötik ajanları tümör bölgesine yönlendirerek sistemik toksisiteyi azaltırken tümör büyümesini inhibe etmiştir [9].

Klinik uygulamalarda, biyomalzemeler hem ilaç taşıyıcı sistemler hem de immünomodülatör platformlar olarak değerlendirilmektedir. Lipid

nanopartiküller, özellikle mRNA tabanlı aşılarda ve kemoterapötik ajanların sistemik uygulanmasında biyouyumluluk ve hedeflenebilirlik sağlamakta; bu sayede terapötik etkinlik artırılmakta ve yan etkiler azaltılmaktadır.

Preklinik ve klinik çalışmaların ortak hedefi, biyomalzemelerin güvenli, spesifik ve etkin bir şekilde hastalıklı dokulara yönlendirilmesini sağlamaktır. Nanopartiküller ve stimuli-duyarlı sistemler aracılığıyla hedefe yönelik salım hem sistemik toksisiteyi minimize eder hem de terapötik etkinliği optimize eder. Ayrıca bu sistemler, hücre içi sinyal yollarını modüle ederek, proliferasyon, apoptoz veya inflamatuvar yanıt gibi biyolojik süreçlerde istenilen değişiklikleri oluşturabilir. Bu mekanistik yaklaşım, klinik sonuçların daha öngörülebilir ve tekrarlanabilir olmasını destekler.

Sonuç olarak, biyomalzemeler, preklinik hayvan modellerinden klinik uygulamalara kadar geniş bir translasyonel potansiyele sahiptir. Hem moleküler hem de hücresel düzeydeki etkilerinin anlaşılması, yeni nesil tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve hastalık modellerinde etkinliklerinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir.

4.1. Lab-on-Chip, İmplant Edilebilir Sistemler ve Hedefe Yönelik Tedavi

Dijital Laboratuvar (Lab-on-Chip - LoC) ve Organ Çipi (Organ-on-Chip - OoC) teknolojisi, hem tanı hem de tedavi için mikroakışkan bir platformda entegre çözümler sunar [53-55]. En son mikroakışkan teknolojisini (Locus Mikroakışkanlar) kullanarak, LoC ve OoC platformları in vivo dokuya özgü mikroortamların son derece hassas bir şekilde taklit edilmesini sağlar ve hedeflenmiş ilaç dağıtımını optimize eder [56-58]. Entegre biyosensörler, pH, oksijen ve metabolit konsantrasyonlarının sürekli izlenmesini ve ilaç salınımının gerçek zamanlı, geri bildirim kontrollü, dinamik düzenlemesini sağlar [59, 60].

Bu platformlar, geri bildirim kontrollü ilaç dağıtımını uzun bir süre boyunca sağlamak için implante edilmiş mikroakışkan cihazlarla birlikte kullanıldığında, bu kombinasyon derin doku bölümlerine hedeflenmiş ilaç tedavilerinin daha etkili ve verimli bir şekilde dağıtılmasına yol açar. Esnek biyouyumlu polimerler ve mikrosensörler kullanılarak oluşturulan implantlar, Implant-LoC cihazlarına dönüştürülmüştür [60, 61]. Bu cihazlar, yerel biyobelirteç konsantrasyonlarına dayalı olarak dozaj seviyelerini değerlendirme ve ayarlama yeteneğine sahiptir [61, 62]. Bu yetenek, sistemik yan etkileri azaltır ve ilacın erişilmesi zor bölgelere daha hassas bir şekilde ulaşımını sağlar [63].

İmplant edilebilir LoC biyosensörlerinin izleme kapasitesini karar verme algoritmalarıyla birleştirmek, Tanı ve Tedavi için sürekli olarak optimize edilen bir Terapötik Ekosistem sonucunu doğuracaktır.

4.2. Kişiselleştirilmiş Terapi ve Sistem Optimizasyonu

Özelleştirilmiş tedavi uygulaması, her hastanın benzersiz anatomik, biyolojik ve genetik profillerini kullanarak 3D/4D biyoyazıcı teknolojisi ile biyomalzemeler, implant geometrileri ve ilaç dağıtım sistemleri geliştirilmesini içerir. Bu yaklaşım, tıbbi görüntülemelerden elde edilen verilere dayalı olarak özel yapım implantların oluşturulmasını kolaylaştırır. Böylece dokunun implantlarla entegrasyonunu iyileştirir ve cerrahi işlem sonrası iyileşmeyi hızlandırır [64-67].

Özelleştirilmiş implantların mekanik ve biyolojik optimizasyonu, sonlu eleman analizleri (FEA) ve difüzyon modelleme teknikleri ile sağlanabilirken, ilaç dağıtımını programlamak için duyarlı biyomaddelerin kullanımı hasta spesifik risk profillerini artıracaktır [68, 69]. Bu faydalara ek olarak, dijital ikiz teknolojilerinin, cerrahi planların ve tedavi parametrelerinin sanal olarak hastalarda uygulanmadan önce simülasyonuna izin vererek tıbbın kişiselleştirilmesini daha da artırması beklenmektedir [70, 71].

5. Güncel Trendler ve Gelecek Perspektifleri

Son yıllarda, biyomateryaller bilimi, pasif tasarımlardan dış faktörlere yanıt veren, sensörlerle çalışan, genetik ve RNA bazlı tedavileri taşıyan ve hastanın verilerine dayalı olarak tedaviyi dinamik olarak iyileştiren akıllı terapötik platformlara hızlı bir gelişim göstermiştir. Bu teknolojilere örnekler arasında; uyarana duyarlı polimerler, organ-on-chip teknolojileri, CRISPR/Cas9 taşıma sistemleri, RNA nanoteknolojisi, eksozom bazlı taşıyıcılar ve kişiselleştirilmiş implantlar bulunmaktadır. Bu da biyomolekülleri modern tıbbın kalbi haline getirmektedir [72-74].

Aşağıdaki bölümler, bu teknolojilerdeki en son gelişmelerin kapsamlı bir özetini ve özellikle hedeflenmiş tedavilerin kişiselleştirilmiş sistemlerin daha fazla kullanımına nasıl yol açacağına dair gelecekteki yönelimlere dair bir bakış sunmaktadır [75, 76].

5.1 Akıllı Biyomalzemeler, Uyarıma Duyarlı Sistemler ve Sensör Entegrasyonu

Uyarana duyarlı biyomalzemeler, pH, sıcaklık, enzim aktivitesi, oksidasyon-redüksiyon potansiyeli, ışık, elektrik alanları veya mekanik kuvvet gibi dış uyarıcılara bağlı olarak hem fiziksel hem de kimyasal özelliklerini

değiştirebilen dinamik olarak tepki veren bir platform sağlar. Özellikle, çoklu tepki veren birbirine nüfuz eden polimer ağları (IPN) hidrojel hem doku mühendisliği hem de ilaç taşıma alanlarında kontrollü işlevsellik sağlama konusunda benzersiz bir yeteneğe sahiptir [77-79].

Sensör entegreli implantlar, akıllı sistemlerin klinik uygulamasını mümkün kılan en önemli ilerlemelerden biridir [80]. Elektrokimyasal veya optik sensörler, yerleştirilen cihazın yerel pH'ını, yük dağılımını, sıcaklığını, oksijen konsantrasyonunu ve/veya iltihap belirteçlerini sürekli olarak ölçer ve bu parametrelerin nasıl değiştiğine ve ilaçların ne zaman salınacağına dair gerçek zamanlı geri bildirim sağlar [81, 82]. Bunun sonucu olarak, tedavi paradigması geleneksel statik ve standartlaştırılmış bir formattan aktif dinamik bir yanıt sistemine evrilmektedir.

5.2. Eksozomlar Aracılığıyla CRISPR ve Diğer RNA Tedavilerini Taşıyan Biyomalzemeler

Biyomateryal taşıyıcılar, CRISPR/Cas sistemlerinin doğrudan hedef hücrelere güvenli bir şekilde iletilmesi için çok önemlidir. Bu süreçte, lipid nanopartikül, polimerik nanotaşıyıcı, metal-organik çerçeve (MOF) ve DNA origami yapıları, teslim edilen CRISPR bileşenlerinin güvenlik profilini (hedef dışı aktiviteyi azaltarak) ve stabilitelerini artırır [83, 84]. İleri nano-formülasyonlar da mRNA ve siRNA bazlı terapötiklerin hücre içi taşınmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır [85, 86].

Son zamanlardaki eksozom bazlı taşıyıcılar üzerindeki gelişmeler, insan vücuduna doğal uyum sağlayan ve hücreye özgü hedefleme imkanı sunan bir sonraki nesil biyomalzemelerin geliştirilmesi için büyük bir potansiyel göstermektedir. Son zamanlarda eksozom yüzey mühendisliği, yükleme ve görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler, eksozomları kanser tedavisi, rejeneratif tıp ve gen taşıma için değerli araçlar haline getirmiştir [87, 88].

5.3. Hedefe Yönelik Terapi Lab-on-Chip ve İmplant Teknolojisi Kullanımı

Lab-on-Chip (LoC) Sistemi, hücresel tepkiler, ilaç salınım kinetiği, oksijen ve metabolit gradyanları ve bunların karşılık gelen terapötik etkilerinin son derece hassas mikro ölçekli modellenmesini sunar [89, 90]. Yonga üzerindeki sensörlerle birleştirildiğinde, bu cihazlar uygulanan ilacın etkinliğini ve yerel mikro ortamda meydana gelen değişiklikleri sürekli olarak izleyen gerçek zamanlı analizler haline gelir [90, 91]. Ayrıca, bu teknolojinin implant edilebilir versiyonlarının uygulanması, lokalize ilaç dağıtımı ile ilişkili olarak kronik olarak kontrol edilen geri bildirim döngülerine olanak

tanır. Biyouyumlu mikro vana, mikro pompa ve rezervuar ile donatılmış cihazlar, tümör bölgeleri, nöronlar ve eklemler gibi ulaşılması zor yerlere hedeflenmiş ilaçlar gönderebilir [92, 93]. Bu, tedavinin hassasiyetini artırır ve vücudun sistemlerine azaltılmış toksisite ile hedefleme terapisi yoluyla sistemik toksisiteyi ortadan kaldırır [94].

5.4. Bireyselleştirilmiş Tedavi Rejimleri ve Sistem Kavramları

Bireyselleştirilmiş tedavi rejimleri, bireysel hastalar için özel olarak uyarlanmış implantlar veya iskeleler oluşturarak tanımlanır. Modern çağın eklemeli üretimi (3D/4D Baskı), benzersiz implantlar oluşturmak için fiziksel anatomik modelleri (BT veya MRI'dan elde edilen) kullanır [95]. Bu benzersiz yapılar, mühendislik ürünü dokunun biyomekanik işlevselliğini ve biyouyumluğunu artırır. Gelişmiş CAD/CAM yazılım uygulamaları, örneğin Sonlu Elemanlar Analizi (FEA) [96, 97]; Topoloji Optimizasyonu ve Akış-Difüzyon Simülasyonu, implant yapısının ve özelliklerinin iyileştirilmesine olanak tanır [98-99].

Daha ileri bir seviyede, hasta spesifik izleme bilgilerini dijital ikiz modellerinin oluşturulmasına dahil etmek, implantların gerçek zamanlı olarak değiştirilmesini ve terapötik yaklaşımların sanal modellemesini sağlar [100-102]. Böylece, biyomateryal mühendisliği alanı, ürün tasarımının geleneksel model tabanlı çerçevesinden sürekli iyileştirme ve kendini optimize eden klinik karar destek sistemine doğru kaymaktadır.

6. Sonuç

Hücresel sinyal yolları ve biyomalzemeler arasındaki etkileşim, modern biyomedikal mühendisliğinin ve hedefe yönelik tedavilerin temelini oluşturmaktadır. Sinyal yollarındaki düzensizlikler, proliferatif veya anti-apoptotik yanıtları tetikleyerek hastalık patogenezinde kritik bir rol oynar. Bu nedenle, sinyal yollarının özgün modülasyonu, yeni nesil tedavilerin geliştirilmesinde temel stratejidir.

Biyomalzemeler, bu kritik hedeflere ulaşmada dönüştürücü bir potansiyel sunmaktadır. Nanopartiküller, stimuli-duyarlı sistemler ve eksozom bazı taşıyıcılar, terapötik yükleri koruyarak ve hedeflenen dokuya hassas bir şekilde yönlendirerek hem ilaç etkinliğini artırmakta hem de sistemik toksisiteyi en aza indirmektedir. Biyomalzeme tasarımında biyouyumluluk ve yüzey kimyası gibi kriterler, hücre kader kararlarını (proliferasyon, farklılaşma) yönlendirmede merkezi rol oynamaktadır.

Geleceğe yönelik trendler, akıllı biyomalzemeler, Lab-on-Chip (LoC) sistemleri ve kişiselleştirilmiş 3D/4D biyo-baskı yaklaşımlarıyla bu alanı

daha da ileriye taşımaktadır. Gerçek zamanlı izleme, geri bildirim kontrollü ilaç salımı ve hastaya özgü implant geometrileri, tedavinin etkinliğini ve hassasiyetini maksimize eden yeni bir Tanı-Tedavi Ekosistemi vadetmektedir. Özetle, sinyal rehberliğinde biyomateryal tasarımı, biyokimyasal bozuklukların mekanik olarak onarılmasına olanak tanıyarak, kronik ve karmaşık hastalıkların tedavisinde bireyselleştirilmiş ve kesin bir çözüm sunma yolunda ilerlemektedir.

Kaynaklar

1. Lemmon, M. A., & Schlessinger, J. (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7), 1117–1134.
2. Purvis, J. E., & Lahav, G. (2013). Encoding and decoding cellular information through signaling dynamics. *Cell*, 152(5), 945–956.
3. Pierce, K. L., Premont, R. T., & Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(9), 639–650.
4. Chandalapaty, Sarat. (2012). Negative Feedback and Adaptive Resistance to the Targeted Therapy of Cancer. *Cancer Discovery*. 2. 311-319. 10.1158/2159-8290.CD-12-0018.
5. Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., ... Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>
6. Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., ... Velculescu, V. E. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*, 304(5670), 554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>
7. Tak, P. P., & Firestein, G. S. (2001). NF- κ B: A key role in inflammatory diseases. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(1), 7–11. <https://doi.org/10.1172/JCI11830>
8. Karin, M., & Greten, F. R. (2005). NF- κ B: Linking inflammation and immunity to cancer. *Nature Reviews Immunology*, 5(10), 749–759. <https://doi.org/10.1038/nri1703>
9. Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 17(1), 20–37.
10. Iso, B. S. E. N., & STANDARD, B. (2009). Biological evaluation of medical devices. *Part, 1*, 10993.
11. Rahmati, M., Silva, E. A., Reseland, J. E., Heyward, C. A., & Haugen, H. J. (2020). Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chemical Society Reviews*, 49(15), 5178-5224.
12. Healy, K. E., Rezaia, A., & Stile, R. A. (1999). Designing biomaterials to direct biological responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 875(1), 24-35.
13. Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., Lemons, J. E., Wagner, W. R., Sakiyama-Elbert, S. E., ... & Yaszemski, M. J. (2020). Introduction—biomaterials science: an evolving, multidisciplinary endeavor. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 3-19.
14. Williams, D. F. (2008). On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, 29(20), 2941-2953.

15. Williams, D. F. (2017). Biocompatibility pathways: biomaterials-induced sterile inflammation, mechanotransduction, and principles of biocompatibility control. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(1), 2-35.
16. Wang, L., Wang, C., Wu, S., Fan, Y., & Li, X. (2020). Influence of the mechanical properties of biomaterials on degradability, cell behaviors and signaling pathways: current progress and challenges. *Biomaterials science*, 8(10), 2714-2733.
17. Discher, D. E., Mooney, D. J., & Zandstra, P. W. (2009). Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells. *Science*, 324(5935), 1673-1677.
18. Geetha, M., Singh, A. K., Asokamani, R., & Gogia, A. K. (2009). Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants—A review. *Progress in materials science*, 54(3), 397-425.
19. Middleton, J. C., & Tipton, A. J. (2000). Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, 21(23), 2335-2346.
20. Anselme, K. (2000). Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials*, 21(7), 667-681.
21. Brown, B. N., Valentin, J. E., Stewart-Akers, A. M., McCabe, G. P., & Badylak, S. F. (2009). Macrophage phenotype and remodeling outcomes in response to biologic scaffolds with and without a cellular component. *Biomaterials*, 30(8), 1482-1491.
22. Alvarez, M. M., Liu, J. C., Trujillo-de Santiago, G., Cha, B. H., Vishwakarma, A., Ghaemmaghami, A. M., & Khademhosseini, A. (2016). Delivery strategies to control inflammatory response: Modulating M1-M2 polarization in tissue engineering applications. *Journal of Controlled Release*, 240, 349-363.
23. Park, H. J., Hong, H., Thangam, R., Song, M. G., Kim, J. E., Jo, E. H., ... & Lee, K. B. (2022). Static and dynamic biomaterial engineering for cell modulation. *Nanomaterials*, 12(8), 1377.
24. Fopase, R., Jawed, A., & Pandey, L. M. (2023). Biointerface Phenomena in Biological Science and Bioengineering: Importance of Engineering Courses. In *Engineering Pedagogy: A Collection of Articles in Honor of Prof. Amitabha Ghosh* (pp. 185-204). Singapore: Springer Nature Singapore.
25. Mosaddad, S. A., Salari, Y., Amookhteh, S., Soufdoost, R. S., Seifalian, A., Bonakdar, S., ... & Tebyanian, H. (2021). Response to mechanical cues by interplay of YAP/TAZ transcription factors and key mechanical checkpoints of the cell: a comprehensive review. *Cell Physiol Biochem*, 55(1), 33-60.

26. Bertrand, A. A., Malapati, S. H., Yamaguchi, D. T., & Lee, J. C. (2020). The intersection of mechanotransduction and regenerative osteogenic materials. *Advanced healthcare materials*, 9(20), 2000709.
27. Katoh, K. (2025). Integrin and Its Associated Proteins as a Mediator for Mechano-Signal Transduction. *Biomolecules*, 15(2), 166.
28. Mertgen, A. S., Trossmann, V. T., Guex, A. G., Maniura-Weber, K., Scheibel, T., & Rottmar, M. (2020). Multifunctional biomaterials: combining material modification strategies for engineering of cell-contacting surfaces. *ACS applied materials & interfaces*, 12(19), 21342-21367.
29. Hersel, U., Dahmen, C., & Kessler, H. (2003). RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond. *Biomaterials*, 24(24), 4385-4415.
30. Wei, H., Cui, J., Lin, K., Xie, J., & Wang, X. (2022). Recent advances in smart stimuli-responsive biomaterials for bone therapeutics and regeneration. *Bone research*, 10(1), 17.
31. Aflori, M. (2021). Smart nanomaterials for biomedical applications—a review. *Nanomaterials*, 11(2), 396.
32. Xu, L., Yang, B. F., & Ai, J. (2013). MicroRNA transport: a new way in cell communication. *Journal of cellular physiology*, 228(8), 1713-1719.
33. Makarova, J., Turchinovich, A., Shkurnikov, M., & Tonevitsky, A. (2021). Extracellular miRNAs and cell-cell communication: problems and prospects. *Trends in Biochemical Sciences*, 46(8), 640-651.
34. Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., ... & Jovanovic-Talisman, T. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of extracellular vesicles*, 7(1), 1535750.
35. Kučuk, N., Primožič, M., Knez, Ž., & Leitgeb, M. (2021). Exosomes engineering and their roles as therapy delivery tools, therapeutic targets, and biomarkers. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9543.
36. Panwar, D., Shrivastava, D., Kumar, A., Gupta, L. K., Kumar, N. S., & Chintagunta, A. D. (2023). Efficient strategy to isolate exosomes using anti-CD63 antibodies conjugated to gold nanoparticles. *AMB Express*, 13(1), 90.
37. Chen, B. Y., Sung, C. W. H., Chen, C., Cheng, C. M., Lin, D. P. C., Huang, C. T., & Hsu, M. Y. (2019). Advances in exosomes technology. *Clinica chimica acta*, 493, 14-19.
38. Song, Z., Mao, J., Barrero, R. A., Wang, P., Zhang, F., & Wang, T. (2020). Development of a CD63 aptamer for efficient cancer immunochemistry and immunoaffinity-based exosome isolation. *Molecules*, 25(23), 5585.

39. Panwar, D., Shrivastava, D., Bhawal, S., Gupta, L. K., Kumar, N. S., & Chintagunta, A. D. (2023). Detection of exosomes in various biological fluids utilizing specific epitopes and directed multiple antigenic peptide antibodies. *Reviews in Analytical Chemistry*, 42(1), 20230056.
40. Zarovni, N., Corrado, A., Guazzi, P., Zocco, D., Lari, E., Radano, G., ... & Chiesi, A. (2015). Integrated isolation and quantitative analysis of exosome shuttled proteins and nucleic acids using immunocapture approaches. *Methods*, 87, 46-58.
41. Zeng, H., Guo, S., Ren, X., Wu, Z., Liu, S., & Yao, X. (2023). Current strategies for exosome cargo loading and targeting delivery. *Cells*, 12(10), 1416.
42. Song, H., Chen, X., Hao, Y., Wang, J., Xie, Q., & Wang, X. (2022). Nano-engineering facilitating the target mission: targeted extracellular vesicles delivery systems design. *Journal of nanobiotechnology*, 20(1), 431.
43. Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB signaling: Navigating the network. *Cell*, 169(3), 381-405.
44. Peppas, N. A., Hilt, J. Z., Khademhosseini, A., & Langer, R. (2006). Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials*, 18(11), 1345-1360.
45. Behzadi, S., Serpooshan, V., Tao, W., Hamaly, M. A., Alkawareek, M. Y., Dreaden, E. C., ... & Mahmoudi, M. (2017). Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell. *Chemical society reviews*, 46(14), 4218-4244.
46. Dobson, P. D., & Kell, D. B. (2008). Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: an exception or the rule?. *Nature reviews Drug discovery*, 7(3), 205-220.
47. Perrigue, P. M., Murray, R. A., Mielcarek, A., Henschke, A., & Moya, S. E. (2021). Degradation of drug delivery nanocarriers and payload release: A review of physical methods for tracing nanocarrier biological fate. *Pharmaceutics*, 13(6), 770.
48. Roberts, M. S., Dancik, Y., Prow, T. W., Thorling, C. A., Lin, L. L., Grice, J. E., ... & Becker, W. (2011). Non-invasive imaging of skin physiology and percutaneous penetration using fluorescence spectral and lifetime imaging with multiphoton and confocal microscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(3), 469-488.
49. Cerrolaza, M., Shefelbine, S., & Garzón-Alvarado, D. (Eds.). (2017). Numerical methods and advanced simulation in biomechanics and biological processes. Academic Press.
50. Fotiadis, D. I., Sakellarios, A. I., & Potsika, V. T. (2023). Multiscale Modeling in Biomedical Engineering. John Wiley & Sons.
51. Kaul, H. (2013). A multi-paradigm modelling framework for simulating biocomplexity (Doctoral dissertation, University of Oxford).

52. Gómez Benito, M. J., & García Aznar, J. M. Unveiling the potential of combining machine learning and mechanistic models: from cell behavior to tumor growth.
53. Azizipour, N., Avazpour, R., Rosenzweig, D. H., Sawan, M., & Ajji, A. (2020). Evolution of biochip technology: A review from lab-on-a-chip to organ-on-a-chip. *Micromachines*, 11(6), 599.
54. Gupte, B., Jadhav, U., Gosavi, S., & Jagtap, S. (2025). Lab on chip for medical and clinical applications. *Sensors & Diagnostics*, 4(11), 939-965.
55. Jeyaraman, M., Jeyaraman, N., Ramasubramanian, S., Iyengar, K. P., & Jain, V. K. (2025). Lab-on-chip technology for clinical and medical application. In *Advanced Sensors for Smart Healthcare* (pp. 287-297). Elsevier.
56. Parihar, A., & Mehta, P. P. (Eds.). (2024). *Lab-on-a-chip devices for advanced biomedicines: laboratory scale engineering to clinical ecosystem*. Royal Society of Chemistry.
57. Ngo, H., Amartumur, S., Tran, V. T. A., Tran, M., Diep, Y. N., Cho, H., & Lee, L. P. (2023). In vitro tumor models on chip and integrated microphysiological analysis platform (MAP) for life sciences and high-throughput drug screening. *Biosensors*, 13(2), 231.
58. Cordeiro, S., Oliveira, B. B., Valente, R., Ferreira, D., Luz, A., Baptista, P. V., & Fernandes, A. R. (2024). Breaking the mold: 3D cell cultures reshaping the future of cancer research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1507388.
59. Jones, S. J., Taylor, A. F., & Beales, P. A. (2019). Towards feedback-controlled nanomedicines for smart, adaptive delivery. *Experimental Biology and Medicine*, 244(4), 283-293.
60. Leng, Y., & Sun, R. (2025). Multifunctional Biomedical Devices with Closed-Loop Systems for Precision Therapy. *Advanced Healthcare Materials*, 2500860.
61. Bernstein, J. G., Phatak, S. A., Schuchman, G. I., Stakhovskaya, O. A., Rivera, A. L., & Brungart, D. S. (2022). Single-sided deafness cochlear implant sound-localization behavior with multiple concurrent sources. *Ear and hearing*, 43(1), 206-219.
62. Kokkinos, J. (2022). *Reprogramming Pancreatic Cancer Cells to Surrender to Microenvironmental Death Signals* (Doctoral dissertation, University of New South Wales (Australia)).
63. Leng, Y., & Sun, R. (2025). Multifunctional Biomedical Devices with Closed-Loop Systems for Precision Therapy. *Advanced Healthcare Materials*, 2500860.
64. Thakur, A., Anadebe, V. C., Dagdag, O., Sharma, D., & Om, H. (2025). Fundamentals and Recent Applications of 3D, 4D, and 5D Printing of Polymer and Its Nanocomposites: Challenges and Its Future Prospe-

- cts. *Polymer Nanocomposites for 3D, 4D and 5D Printing: Fundamental to Applications*, 345-392.
65. Nizam, M., Purohit, R., & Taufik, M. (2024). Materials for 3D printing in healthcare sector: A review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 238(10), 939-963.
 66. Mobarak, M. H., Abid, A. S., Munna, M. S., Dutta, M., & Rimom, M. I. H. Hybrid Advances.
 67. Agarwal, P., Arora, G., Panwar, A., Mathur, V., Srinivasan, V., Pandita, D., & Vasanthan, K. S. (2023). Diverse applications of three-dimensional printing in biomedical engineering: a review. *3D Printing and Additive Manufacturing*, 10(5), 1140-1163.
 68. Profitiliotis, T., & Tzetzis, D. (2025). Design optimization and finite element analysis of 3D printed drug delivery systems. In *Fundamentals and future trends of 3D printing in drug delivery* (pp. 77-99). Academic Press.
 69. Filardi, V. (2025). The Evolution and Impact of Customized Implants with Intricate Designs. In *Biomaterials in Orthopaedics & Trauma: Current Status and Future Trends in Revolutionizing Patient Care* (pp. 291-307). Singapore: Springer Nature Singapore.
 70. Cellina, M., Cè, M., Ali, M., Irmici, G., Ibba, S., Caloro, E., ... & Papa, S. (2023). Digital twins: The new frontier for personalized medicine?. *Applied Sciences*, 13(13), 7940.
 71. Vallée, A. (2024). Envisioning the future of personalized medicine: role and realities of digital twins. *Journal of medical Internet research*, 26, e50204.
 72. Şerban, M., Toader, C., & Covache-Busuioc, R. A. (2025). CRISPR and Artificial Intelligence in Neuroregeneration: Closed-Loop Strategies for Precision Medicine, Spinal Cord Repair, and Adaptive Neuro-Oncology. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), 9409.
 73. Dubey, A. K., & Mostafavi, E. (2023). Biomaterials-mediated CRISPR/Cas9 delivery: recent challenges and opportunities in gene therapy. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1259435.
 74. Iqbal, Z., Rehman, K., Xia, J., Shabbir, M., Zaman, M., Liang, Y., & Duan, L. (2023). Biomaterial-assisted targeted and controlled delivery of CRISPR/Cas9 for precise gene editing. *Biomaterials science*, 11(11), 3762-3783.
 75. Dietel, M., & Sers, C. (2006). Personalized medicine and development of targeted therapies: the upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review. *Virchows Archiv*, 448(6), 744-755.-76. Mitsiades, C. S., Davies, F. E., Laubach, J. P., Joshua, D., Miguel, J. S., Anderson, K. C., & Richardson, P. G. (2011). Future directions of next-generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *Journal of clinical oncology*, 29(14), 1916-1923.

77. Gelmi, A., & Schutt, C. E. (2021). Stimuli-responsive biomaterials: scaffolds for stem cell control. *Advanced Healthcare Materials*, 10(1), 2001125.
78. Liao, Z., Liu, T., Yao, Z., Hu, T., Ji, X., & Yao, B. (2025, February). Harnessing stimuli-responsive biomaterials for advanced biomedical applications. In *Exploration* (Vol. 5, No. 1, p. 20230133).
79. Mohamed, M. A., Fallahi, A., El-Sokkary, A. M., Salehi, S., Akl, M. A., Jafari, A., ... & Cheng, C. (2019). Stimuli-responsive hydrogels for manipulation of cell microenvironment: From chemistry to biofabrication technology. *Progress in polymer science*, 98, 101147.
80. Gaobotse, G., Mbunge, E., Batani, J., & Muchemwa, B. (2022). Non-invasive smart implants in healthcare: Redefining healthcare services delivery through sensors and emerging digital health technologies. *Sensors International*, 3, 100156.
81. Kudłacik-Kramarczyk, S., Kieres, W., Przybyłowicz, A., Ziejewska, C., Marczyk, J., & Krzan, M. (2025). Recent Advances in Micro-and Nano-Enhanced Intravascular Biosensors for Real-Time Monitoring, Early Disease Diagnosis, and Drug Therapy Monitoring. *Sensors*, 25(15), 4855.
82. Ghoneim, M. T., Nguyen, A., Dereje, N., Huang, J., Moore, G. C., Murzynowski, P. J., & Dagdeviren, C. (2019). Recent progress in electrochemical pH-sensing materials and configurations for biomedical applications. *Chemical reviews*, 119(8), 5248-5297.
83. Hejabi, F., Abbaszadeh, M. S., Taji, S., O'Neill, A., Farjadian, F., & Douroudian, M. (2022). Nanocarriers: A novel strategy for the delivery of CRISPR/Cas systems. *Frontiers in Chemistry*, 10, 957572.
84. Dubey, A. K., & Mostafavi, E. (2023). Biomaterials-mediated CRISPR/Cas9 delivery: recent challenges and opportunities in gene therapy. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1259435.
85. Isert, L., Gialdini, I., Ngo, T. M. H., Loiudice, G., Lamb, D. C., & Merkel, O. M. (2025). Upholding hyaluronic acid's multi-functionality for nucleic acid drug delivery to target EMT in breast cancer. *Nanoscale*.
86. Shi, Y., Shi, M., Wang, Y., & You, J. (2024). Progress and prospects of mRNA-based drugs in pre-clinical and clinical applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 322.
87. Sadeghi, S., Tehrani, F. R., Tahmasebi, S., Shafiee, A., & Hashemi, S. M. (2023). Exosome engineering in cell therapy and drug delivery. *Inflammopharmacology*, 31(1), 145-169.
88. Serrano, D. R., Juste, F., Anaya, B. J., Ramirez, B. I., Sánchez-Guirales, S. A., Quispillo, J. M., ... & Lalatsa, A. (2025). Exosome-based drug delivery: a next-generation platform for cancer, infection, neurological and immunological diseases, gene therapy and regenerative medicine. *Pharmaceutics*, 17(10), 1336.

89. Parihar, A., & Mehta, P. P. (Eds.). (2024). *Lab-on-a-chip devices for advanced biomedicines: laboratory scale engineering to clinical ecosystem*. Royal Society of Chemistry.
90. Leung, C. M., De Haan, P., Ronaldson-Bouchard, K., Kim, G. A., Ko, J., Rho, H. S., ... & Toh, Y. C. (2022). A guide to the organ-on-a-chip. *Nature Reviews Methods Primers*, 2(1), 33.
91. Cognetti, J. S., & Miller, B. L. (2025). Real-Time, Continuous Monitoring of Tissue Chips as an Emerging Opportunity for Biosensing. *Sensors*, 25(16), 5153.
92. Villarruel Mendoza, L. A., Scilletta, N. A., Bellino, M. G., Desimone, M. E., & Catalano, P. N. (2020). Recent advances in micro-electro-mechanical devices for controlled drug release applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 827.
93. Zhang, H., Jackson, J. K., & Chiao, M. (2017). Microfabricated drug delivery devices: design, fabrication, and applications. *Advanced functional materials*, 27(45), 1703606.
94. Feng, W., Liu, J., Ao, H., Yue, S., & Peng, C. (2020). Targeting gut microbiota for precision medicine: Focusing on the efficacy and toxicity of drugs. *Theranostics*, 10(24), 11278.
95. Singh, H. N., Agrawal, S., & Modi, Y. K. (2024). Additively manufactured patient specific implants: A review. *Archive of Mechanical Engineering*, 109-138.
96. Sahai, N., & Gogoi, M. (2020). Computer aided designing and finite element analysis for development of porous 3D tissue scaffold-a review. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*, 33(2), 174-197.
97. Memon, A. R., Wang, E., Hu, J., Egger, J., & Chen, X. (2020). A review on computer-aided design and manufacturing of patient-specific maxillofacial implants. *Expert review of medical devices*, 17(4), 345-356.
98. Beskardes, G. D., Weiss, C. J., Kuhlman, K. L., & Chang, K. W. (2022). Finite element modeling of diffusion in fractured porous media by using hierarchical material properties. *Water Resources Research*, 58(2), e2020WR029510.
99. Fotiadis, D. I., Sakellarios, A. I., & Potsika, V. T. (2023). *Multiscale Modeling in Biomedical Engineering*. John Wiley & Sons.
100. Yang, H., & Jiang, Z. (2024). Decision support for personalized therapy in implantable medical devices: A digital twin approach. *Expert Systems with Applications*, 243, 122883.
101. Diniz, P., Grimm, B., Garcia, F., Fayad, J., Ley, C., Mouton, C., ... & Seil, R. (2025). Digital twin systems for musculoskeletal applications:

A current concepts review. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 33(5), 1892-1910.]

102. Görtz, M., Brandl, C., Nitschke, A., Riediger, A., Stromer, D., Byczkowski, M., ... & Weidemüller, M. (2025). Digital twins for personalized treatment in uro-oncology in the era of artificial intelligence. *Nature Reviews Urology*, 1-11.