

فهرست مطالب

پیشگفتار مترجمین.....	۷
فصل اول: مهندسی بافت: وضعیت فعلی و چشم‌اندازهای آینده.....	۹
فصل دوم: از مدل‌سازی ریاضی و یادگیری ماشین تا واقعیت بالینی.....	۵۷
فصل سوم: به سمت کلینیک.....	۷۷
بخش اول: اصول رشد و تمایز.....	۸۸
فصل چهارم: بیولوژی مولکولی سلول.....	۸۹
فصل پنجم: سازماندهی مولکولی سلول‌ها.....	۱۰۵
فصل ششم: پویایی برهمکنش‌های سلول - ماتریکس خارج سلولی، با مفاهیمی برای مهندسی بافت.....	۱۲۱
فصل هفتم: مولکول‌های ماتریکس و لیگاندهای آن‌ها.....	۱۵۵
فصل هشتم: مورفوژنز و مهندسی بافت.....	۱۷۵
فصل نهم: بیان ژن، تعیین سرنوشت سلولی، تمایز و بازسازی.....	۱۹۱
بخش دوم: کنترل آزمایشگاهی تکوین بافت.....	۲۰۴
فصل دهم: مهندسی بافت‌های عملکردی: پارامترهای کشت در شرایط برون تنی.....	۲۰۵
فصل یازدهم: اصول طراحی بیوراکتور برای مهندسی بافت.....	۲۳۳
فصل دوازدهم: تنظیم رفتار سلولی توسط پروتئین‌های خارج سلولی.....	۲۶۵
فصل سیزدهم: دینامیک سلول و ماتریکس در مورفوژنز شاخه‌ای (انشعابی).....	۲۸۱
فصل چهاردهم: زیست‌شناسی مکانیکی، توسعه بافتی و مهندسی بافت.....	۳۰۷
بخش سوم: تولید بافت و ارگان در شرایط درون تنی.....	۳۳۲
فصل پانزدهم: مهندسی اندام‌های داخل بدن.....	۳۳۳
بخش چهارم: بیومتریال‌ها در مهندسی بافت.....	۳۵۲
فصل شانزدهم: برهمکنش‌های سلول با پلیمرها.....	۳۵۳
فصل هفدهم: ساخت داربست‌های پلیمری.....	۳۷۹
فصل هجدهم: پلیمرهای زیست تخریب پذیر.....	۴۰۷

فصل نوزدهم: داربست‌های سه‌بعدی..... ۴۴۱

بخش پنجم: پیوند بافت‌ها و سلول‌های مهندسی شده ۴۶۶

فصل بیستم: هدف قرار دادن پاسخ ایمنی میزبان برای کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی بازساختی ۴۶۷

فصل بیست و یکم: مهندسی بافت و پیوند در جنین..... ۴۷۵

واژه‌یاب..... ۵۱۹

پیشگفتار مترجمین

کتاب «اصول مهندسی بافت» (چاپ ۲۰۲۰) که اکنون ویرایش پنجم آن در اختیار خوانندگان محترم قرار گرفته است، یکی از معتبرترین و جامع‌ترین منابع در حوزه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی محسوب می‌شود. این اثر برای نخستین بار حدود ۲۵ سال پیش منتشر شد و از همان ابتدا به‌عنوان مرجعی پیشرو در این زمینه شناخته شد. امروزه با پیشرفت‌های خیره‌کننده‌ای همچون فعالیت‌های گسترده پیرامون سلول‌های بنیادی (که منجر به دو جایزه نوبل شد)، توسعه روش‌های بالینی (از ترمیم پوست و مثانه تا مهندسی غضروف، استخوان و دستگاه قلبی - عروقی) و فناوری‌های نوظهوری مانند چاپ سه‌بعدی زیستی، این کتاب بیش از هر زمان دیگری به‌روز و کاربردی است.

در این ویرایش، علاوه بر تبیین اصول پایه‌ای مهندسی بافت، بخش‌های جدیدی به فناوری‌های نوین مانند زیست ساخت و تولید گوشت آزمایشگاهی اختصاص یافته است. همچنین، مشارکت آنتونی آتالا (از پیش‌گامان مهندسی بافت) به‌عنوان ویراستار جدید، غنای محتوایی کتاب را افزایش داده است. ساختار کتاب به‌گونه‌ای طراحی شده که از مبانی علمی (مانند تمایز سلولی و رشد بافت) تا کاربردهای بالینی در اندام‌های مختلف (از دستگاه عصبی و عضلانی - اسکلتی تا چشم، پوست و اندام‌های متابولیک) را پوشش می‌دهد.

در ترجمه‌ی این اثر، تلاش کرده‌ایم تا علاوه بر حفظ دقت علمی و انتقال صحیح مفاهیم تخصصی، به روانی و رسایی متن نیز توجه ویژه‌ای داشته باشیم. معادل‌های فارسی استاندارد برای اصطلاحات فنی به‌کاررفته و در موارد لازم، توضیحات تکمیلی افزوده شده است تا برای طیف گسترده‌ای از خوانندگان، دانشجویان و پژوهشگران رشته‌های مهندسی پزشکی، زیست‌فناوری و پزشکی، تا متخصصان بالینی و فعالان صنعتی، قابل‌استفاده باشد.

امیدواریم این اثر بتواند گامی مؤثر در پیشرفت علم مهندسی بافت در ایران باشد و زمینه‌ساز پژوهش‌ها و کاربردهای نوین در حوزه‌های درمانی، زیست‌مواد و فناوری‌های مرتبط شود. از تمامی اساتید، همکاران و خوانندگانی که ما را با نظرات ارزشمند خود یاری خواهند داد، پیشاپیش سپاسگزاریم.

مترجمین

بهار ۱۴۰۴

مهندسی بافت: وضعیت فعلی و چشم‌انداز آینده

سامان مرادی، دانشجوی دکتری تخصصی مهندسی بافت، دانشگاه تربیت مدرس
دکتر لیلا رضاخانی، دکتری تخصصی مهندسی بافت، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

نیازهای بالینی

نارسایی بافت‌ها و اندام‌ها به دلیل بیماری، آسیب و نقایص رشدی به یک نگرانی عمده اقتصادی و بهداشتی تبدیل شده است [۱]. در حال حاضر، استفاده از بافت‌ها و اندام‌های اهدایی روش بالینی برای رفع این مشکلات است. با این حال، به دلیل کمبود اهداکنندگان عضو، افزایش تعداد افراد در لیست انتظار پیوند و افزایش روزافزون جمعیت، وابستگی به بافت‌ها و اعضای اهدایی یک رویکرد عملی نیست. علاوه بر این، به دلیل محدودیت‌های لجستیکی شدید، بسیاری از اندام‌های اهداکنندگان را نمی‌توان در مدت زمان بسیار محدود موجود، مطابقت داده، منتقل و با موفقیت به بیمار پیوند زد. تنها در ایالات متحده، بیش از ۱۱۳۰۰۰ نفر در لیست انتظار پیوند ملی قرار دارند و حدود ۱۷۰۰۰ نفر بیش از ۵ سال است که منتظر پیوند عضو هستند (وزارت بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده، شبکه تأمین اعضا و پیوند؛ <https://optn.transplant.hrsa.gov>؛ داده‌های فوریه ۲۰۱۹). برای رفع این نیاز حیاتی پزشکی، مهندسی بافت^۱ (TE) به یک گزینه امیدوارکننده تبدیل شده است.

مهندسی بافت و پزشکی بازساختی^۲ (RM) شاخه‌های چند رشته‌ای هستند که دانش و فناوری‌های حوزه‌های مختلف مانند زیست‌شناسی، شیمی، مهندسی، پزشکی، داروسازی و علم مواد را برای توسعه درمان‌ها و محصولات برای ترمیم یا جایگزینی بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده ترکیب می‌کنند [۲،۳]. فرآیند مهندسی بافت

چند مرحله‌ای است و شامل مهندسی اجزای مختلف است که برای تولید بافت جدید^۳ یا اندام مورد نظر ترکیب می‌شوند (شکل ۱-۱). امروزه این رشته به قدری پیشرفت کرده است که از آن برای توسعه روش‌های درمانی برای بیمارانی استفاده می‌شود که به بیماری‌های مزمن شدیدی که اندام‌های اصلی مانند کلیه، قلب و کبد را درگیر می‌کند، مبتلا هستند. به عنوان مثال، تنها در ایالات متحده، حدود ۵/۷ میلیون نفر از نارسایی احتقانی قلب^۴ رنج می‌برند [۵]، و حدود ۱۷/۹ میلیون نفر در سراسر جهان می‌میرند یا از بیماری‌های قلبی عروقی رنج می‌برند (اطلاعات سازمان بهداشت جهانی در مورد بیماری‌های قلبی عروقی؛ <https://www.who.int/cardiovascular-seases/en>) مهندسی بافت می‌تواند با ارائه بافت‌های مهندسی شده سالم (و احتمالاً کل اندام در آینده) برای جایگزینی بافت آسیب‌دیده بیمار و بازیابی عملکرد به چنین بیمارانی کمک کند. به عنوان مثال، بیماری مزمن کلیه^۵ (CKD) یک بحران بهداشتی در سراسر جهان است که قابل درمان است، اما به اهدای عضو نیز وابسته است. تنها در ایالات متحده، حدود ۳۰ میلیون نفر از CKD رنج می‌برند (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری؛ برگه اطلاعات ملی مزمن کلیه ۲۰۱۷؛ https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/kidney_factsheet), در حالی که این بیماری تا ۱۰ درصد از جمعیت را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است.

3. Neo-Tissue

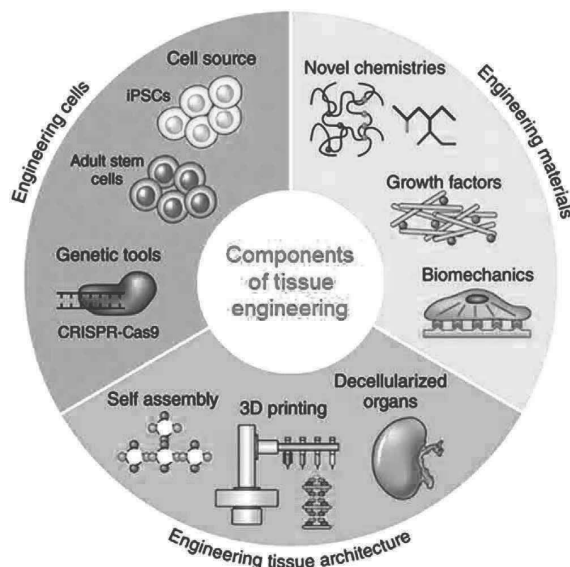
4. Congestive heart failure

5. Chronic kidney disease

1. Tissue engineering

2. Regenerative medicine

دهد (زیست مواد هوشمند). پیشرفت در فناوری‌های چاپ زیستی سه بعدی هسته اصلی بسیاری از پیشرفت‌ها در مهندسی بافت است. اکنون می‌توان چندین ماده زیست سازگار (طبیعی و مصنوعی)، سلول‌ها و فاکتورهای رشد را با هم در بافت‌های پیچیده سه بعدی چاپ کرد که بسیاری از آن‌ها دارای شبکه‌های عروقی عملکردی هستند که با هم‌تایان خود در داخل بدن مطابقت دارند. ما همچنین چیزهای زیادی در مورد منبع سلولی، کشت، گسترش و کنترل تمایز آموخته‌ایم. این در مورد سلول‌های بنیادی نیز صادق است، جایی که منابع جدیدی مانند جفت^۸، مایع آمنیوتیک^۹ و iPSCها برای استفاده بررسی و بهینه شده‌اند. رگزایی و عصب‌دهی در بافت مهندسی زیستی یک چالش مستمر است که برای تضمین تلاش‌های پایدار، موفقیت بافت‌های کاشته شده در داخل بدن بسیار کم است. بنابراین نیاز به درک بیشتری از رگزایی و عصب‌دهی در موارد استفاده از بافت‌های مهندسی زیستی وجود دارد. این تلاشی مستمر است و نتایجی که از مطالعات مختلف می‌بینیم دلگرم کننده است. فناوری‌های بیوساخت^{۱۰} نقش زیادی در این زمینه ایفا می‌کنند.



شکل ۱-۱ نمایش شماتیک از جنبه‌های مختلف مهندسی بافت. هر جزء (مواد، سلول‌ها و ساختارهای بافتی) می‌تواند به طور جداگانه یا ترکیبی برای دستیابی به اهداف درمانی مهندسی شود. Reprinted with permission from Khademhosseini A., Langer R. A decade of progress in tissue engineering. Nat Protoc 2016;11 [10]:1775-81. doi: 10.1038/nprot.2016.123 [4]. © 2016 Springer Nature Publishing AG

بیماری کبد یکی دیگر از مشکلات سلامتی است که مسئول حدود ۲ میلیون مرگ در سال در سراسر جهان است [۶]. سایر بیماری‌ها یا شرایطی که می‌توانند از فناوری مهندسی بافت بهره مند شوند عبارتند از سوختگی پوست، نقص استخوان، ترمیم سیستم عصبی، بازسازی جمجمه صورت، جایگزینی قرنیه، از دست دادن حجمی عضلات، ترمیم غضروف، بیماری عروقی، بیماری ریوی، ترمیم بافت دستگاه گوارش، ترمیم بافت ادراری تناسلی، و جراحی‌های زیبایی. رشته مهندسی بافت با هدف و وعده‌های خود مبنی بر ارائه بافت‌ها و اندام‌های مهندسی شده‌ی کاربردی برای ترمیم یا جایگزینی می‌تواند پزشکی بالینی را در سال‌های آینده متحول کند.

وضیعت فعلی رشته

مهندسی بافت از دو دهه گذشته شاهد تکامل مداوم بوده است. همچنین شاهد جذب دانش و پیشرفت‌های فنی در زمینه‌های مرتبط مانند علم مواد^۱، نمونه‌سازی سریع^۲، نانوتکنولوژی، زیست‌شناسی سلولی و زیست‌شناسی تکوینی بوده است. پیشرفت‌های خاصی که در سال‌های اخیر برای مهندسی بافت به‌عنوان یک رشته مفید بوده است شامل زیست مواد جدید^۳ [۷]، فناوری‌های چاپ زیستی سه‌بعدی^۴ [۸]، ادغام فناوری نانو [۹]، فناوری‌های سلول‌های بنیادی مانند سلول‌های بنیادی پرتوان القایی^۵ (iPSCs) است [۹،۱۰]، و نیز فن‌آوری ویرایش ژن مانند تکرارهای کوتاه پالیندرومیک خوشه‌ای منظم^۶ [۱۱] (CRISPR).

همه این‌ها به پیشرفت‌های امیدوارکننده‌ای در این زمینه منجر شده است که شامل زیست مواد هوشمند، ارگانوئیدها^۷ و بافت‌های سه بعدی برای مدل‌سازی بیماری و توسعه دارو، مهندسی کامل عضو، کنترل دقیق و دستکاری سلول‌ها و محیط‌های آن‌ها و درمان‌های مهندسی بافت شخصی شده است. زیست مواد اجزای حیاتی بسیاری از استراتژی‌های مهندسی بافت فعلی هستند. پیشرفت‌های اخیر در این زمینه که به نفع مهندسی بافت هستند شامل سنتز زیست مواد جدید است که می‌تواند به محیط و نشانه‌های محلی خود پاسخ

1. Mat
2. Rapid prototyping
3. Novel biomaterials
4. Three-dimensional (3d) bioprinting technologies
5. Induced pluripotent stem cells
6. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats
7. Organoids

8. Placenta

9. Amniotic fluid

10. Biofabrication technologies

[۱۳]. پیشرفت‌های اخیر در زمینه خاصی که به پیشرفت مهندسی بافت کمک می‌کند، در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

زیست مواد هوشمند

زیست مواد هوشمند، زیست موادهایی هستند که می‌توانند برای تعدیل خواص فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی خود در پاسخ به تغییرات در محرک‌های خارجی یا محیط فیزیولوژیکی محلی طراحی شوند (شکل ۲-۱) [۱۴، ۱۵]. پیشرفت‌ها در سنتز پلیمر، مهندسی پروتئین، خودآرایی مولکولی^۴ و فن‌آوری‌های ریزساخت^۵، تولید این مواد زیستی نسل بعدی را ممکن کرده است. این مواد زیستی می‌توانند به انواع نشانه‌های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی مانند دما، صدا، نور، رطوبت، پتانسیل ردوکس، pH و فعالیت آنزیم پاسخ دهند [۱۶، ۱۷]. ویژگی‌های منحصر به فرد دیگری که توسط برخی از زیست مواد هوشمند نشان داده می‌شود، رفتار خود ترمیمی^۶ یا حافظه شکلی^۷ است [۱۸]. توسعه زیست مواد با خواص بسیار قابل تنظیم توسط تمایل به تکرار ساختار و عملکرد ماتریکس خارج سلولی (ECM) هدایت شده است. چنین موادی می‌توانند خواص شیمیایی و مکانیکی بافت مهندسی شده را کنترل کنند، از جمله سفتی، تخلخل، محل اتصال سلول و جذب آب. برای هیدروژل‌ها، استفاده از اتصال عرضی برگشت پذیر از طریق روش‌های فیزیکی، خودآرایی، یا درهم تنیدگی زنجیره پلیمری ناشی از حرارت، هیدروژل‌هایی را ایجاد می‌کند که در پاسخ به محرک‌های خارجی دچار تغییرات ساختاری می‌شوند [۱۹، ۲۰].

دسته دیگری از هیدروژل‌ها که اخیراً توسعه یافته‌اند، هیدروژل‌های خودترمیم شونده و نازک شونده برشی^۸ نام دارند. این مواد در حال حاضر برای تولید مواد زیستی قابل تزریق استفاده می‌شوند که در حین اعمال (تزریق) به دلیل نازک شدن برشی و بسکوزیته پایینی دارند و هنگامی که به محل مورد نظر خود رسیدند، ساختار خود را باز می‌یابند^۹ (یا ترمیم می‌کنند) تا محل نقص را پر کنند [۲۱]. زیست مواد قابل تزریق نیز اغلب مملو از داروها، بیولوژیک‌ها و سلول‌ها هستند. برای مثال، مونوگومری و همکاران یک بیوماده‌ی با حافظه شکلی قابل تزریق برای تحویل بافت‌های عملکردی با حداقل تهاجم ایجاد کرد [۲۲]. در کاربردهای دیگر، چسب‌های بافت با استفاده از

چندین بافت مهندسی شده در مسیر ترجمه بالینی هستند یا در حال حاضر در بیماران استفاده می‌شوند. این بافت‌ها شامل غضروف، استخوان، پوست، مثانه، پیوندهای عروقی، بافت‌های قلبی و غیره هستند [۱۲]. اگرچه بافت‌های پیچیده‌ای مانند کبد، ریه، کلیه و قلب در آزمایشگاه بازآفرینی شده‌اند و در حال آزمایش روی حیوانات هستند، برای ترجمه بالینی آن‌ها هنوز باید بر چالش‌های زیادی غلبه کرد. برای استفاده در شرایط آزمایشگاهی، نسخه‌های مینیاتوری بافت‌ها به نام ارگانوئیدها ساخته می‌شوند و برای تحقیقات در مدل‌سازی بیماری، غربالگری و توسعه دارو استفاده می‌شوند. آن‌ها همچنین در قالب تشخیصی‌ای به نام اندام روی تراشه^۱ یا بدن روی تراشه^۲ استفاده می‌شوند که می‌تواند برای کاربردهای ذکر شده در بالا نیز استفاده شود. در واقع، توسعه مدل‌های بافت سه‌بعدی که شباهت زیادی به ساختار و فیزیولوژی بافت در داخل بدن دارند، درک ما را از بیماری‌هایی مانند سرطان و آلزایمر متحول می‌کند و همچنین می‌تواند توسعه درمان‌های جدید و بهبود یافته برای بیماری‌ها و اختلالات متعدد را تسریع بخشد. همچنین انتظار می‌رود این رویکرد تعداد حیواناتی را که در حال حاضر برای آزمایش و تحقیق مورد استفاده قرار می‌گیرند، به شدت کاهش دهد.

علاوه بر این، مدل‌های بافت سه‌بعدی و پلت‌فرم‌های ارگان روی تراشه یا بدن روی تراشه می‌توانند با ارائه اطلاعات خاص بیمار در مورد اثرات داروها، درمان‌ها، عوامل محیطی و غیره، به پیشرفت پزشکی شخصی‌سازی شده کمک کنند. توسعه بیوراکتورهای پیشرفته یکی دیگر از پیشرفت‌های اخیر است که به ترجمه بالینی فناوری‌های مهندسی بافت کمک می‌کند. چنین بیوراکتورهایی می‌توانند با ارائه کنترل فیزیکی و بیوشیمیایی سیگنال‌های تنظیمی به سلول‌ها و بافت‌های در حال کشت، محیط‌های درون تنی^۳ را بهتر تقلید کنند. نمونه‌هایی از این کنترل‌ها شامل اعمال نیروهای مکانیکی، کنترل ضربان الکتریکی، اجزای دینامیکی کشت، القای تمایز سلولی است. ادغام حسگرهای پیشرفته و قابلیت‌های تصویربرداری در این بیوراکتورها همچنین امکان نظارت در زمان واقعی پارامترهای کشت مانند pH، مصرف اکسیژن، تکثیر سلولی و ترشح فاکتور از بافت در حال رشد را فراهم می‌کند. مدل‌سازی سه‌بعدی نیز ابزاری جدید مرتبط با مهندسی بافت است که فرصت‌های عالی و بهره‌وری بهتری را برای تحقیقات ترجمه‌ای با کاربرد بالینی گسترده فراهم می‌کند

4. Molecular self-assembly

5. Microfabrication technologies

6. Self-healing

7. Shape-memory

8. Self-healing and shear thinning hydrogels

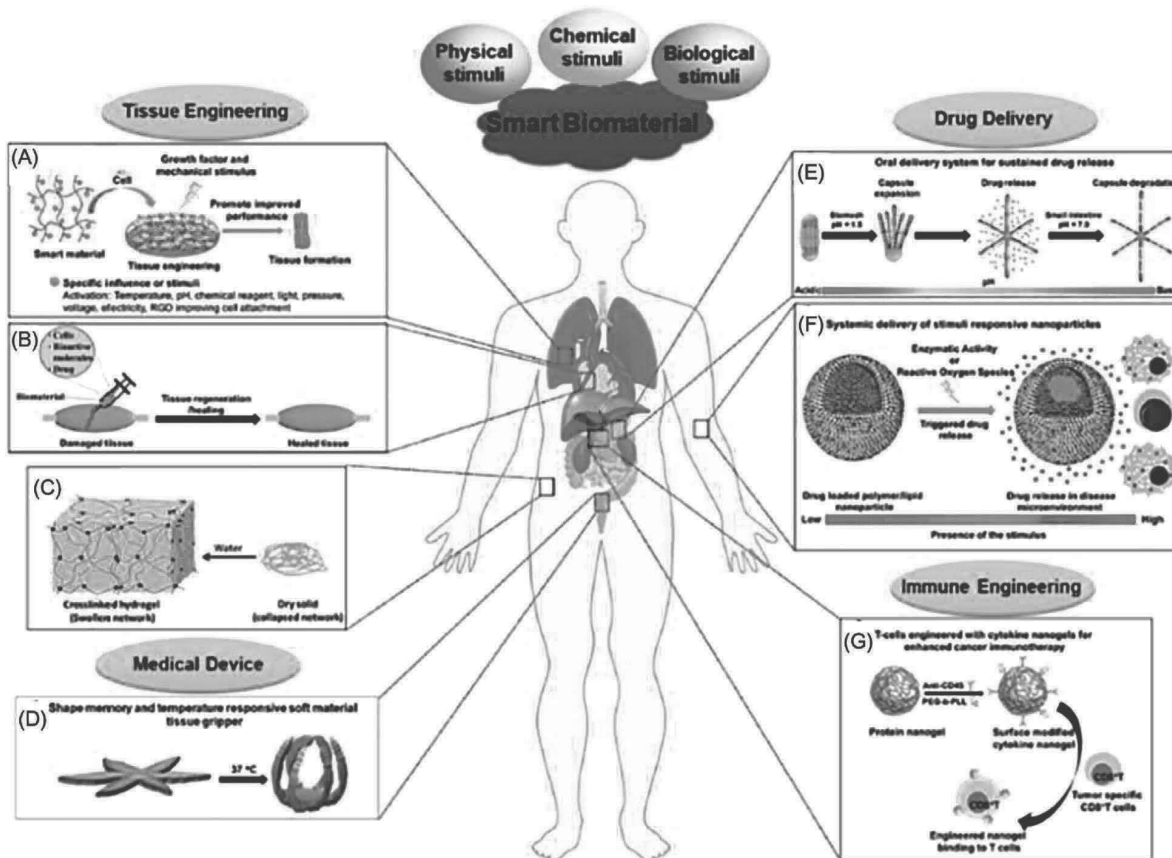
9. Self-crosslink

1. Organ-on-a-chip

2. Body-on-a-chip

3. In vivo

زیست مواد هوشمند ساخته می‌شوند، جایی که از آن‌ها برای اتصال استفاده می‌شود و به بافت اجازه می‌دهد تا خودترمیم شود.



شکل ۱-۲ کاربردهای مختلف زیست مواد هوشمند در زمینه‌های مهندسی بافت و زمینه‌های مرتبط. (A) مواد پاسخگو به محرک که می‌تواند تمایز سلولی و رشد بافت را تقویت کند. (B) مواد زیستی قابل تزریق مملو از سلول‌ها، داروها یا مولکول‌های فعال زیستی را می‌توان با کمترین تهاجم تحویل داد و می‌تواند باعث بهبود بافت در محل آسیب هدف شود. (C) پلیمر متورم را می‌توان به عنوان داربست‌های کوچک تحویل داد، اما می‌تواند در داخل بدن برای دستیابی به ساختار سه بعدی نقص مورد نظر پس از قرار گرفتن در معرض آب گسترش یابد. (D) مواد نرم با حافظه شکلی و دمایی را می‌توان به عنوان چسب بافت استفاده کرد. (E) سیستم تحویل ستاره شکل برای انتشار مداوم دارو در دستگاه گوارش. (F) سیستم دارورسانی پاسخگو به محرک‌های مبتنی بر نانوذرات برای کاربرد سیستمیک. (G) مواد برای تقویت ایمنوتراپی سرطان با استفاده از تحویل هدفمند سلول T گیرنده آنتی ژن کایمیریک. سه

Reprinted with permission from Kowlaski PS, Bhattacharya C, Afewerki S, Langer R. Smart biomaterials: recent advances and future directions. ACS Biomater Sci Eng 2018;4[11]:3809-17 [14]. © 2018 American Chemical Society.

طور قابل توجهی بر توانایی بافت‌های مهندسی شده حاوی داربست برای ادغام و تعامل عملکردی با میزبان تأثیر می‌گذارد [۲۶]. بنابراین یک استراتژی نوظهور در مهندسی بافت طراحی موادی است که می‌توانند مستقیماً پاسخ ایمنی میزبان را کنترل کنند [۲۷]. برای مثال، Arg-Gly-Asp (RGD) پروتئین‌های ECM می‌تواند اثرات تعدیل‌کننده ایمنی را هم بر روی سلول‌های ایمنی ذاتی و هم بر سلول‌های ایمنی اکتسابی اعمال کند و در عین حال اثر مهارتی بر فاگوسیتوز و کموتاکسی نوتروفیل داشته باشد [۲۸]. در زمینه TE، نشان داده شده است که هیدروژل‌های مصنوعی تقلیدی

نمونه‌ای از این رویکرد، مطالعه باگت و بکر است که یک چسب بافتی مبتنی بر کندرویتین^۱ ایجاد کردند که به بهبود مستقیم ترمیم بافت کمک می‌کند [۲۳].

ECM یک داربست ساختاری پیچیده و پویا برای سلول‌های داخل بافت است و نقش مهمی در تنظیم عملکرد سلول ایفا می‌کند [۱]. با توجه به نقش ECM در حمایت ساختاری از بافت‌ها، تلاش قابل توجهی در توسعه داربست‌های مبتنی بر ECM برای مهندسی بافت و پزشکی بازساختی صورت گرفته است [۲۴،۲۵]. با این حال، مانند تمام مواد کاشته شده در بدن، پاسخ ایمنی به

1. Chondroitin-based tissue glue

هستند که برای تشکیل شبکه‌های خودآرایی شونده^۷ در محل مورد نظر مهندسی شده‌اند [۳۷،۳۸]. این MDPها همچنین می‌توانند رفتار سلولی را کنترل کنند. به عنوان مثال، در یک مطالعه بر روی موش آزمایشگاهی توسط مور و همکاران، MDPها به تنهایی زیست سازگار بودند و اثرات پیش درمانی در داخل بدن بروز دادند [۳۹].

هیدروژل همچنین از پپتیدهای تقلیدی ECM متعدد به منظور افزایش زنده ماندن مواد زیستی در داخل بدن تهیه شده است. زیست مواد هوشمند تأثیر زیادی بر چاپ سه بعدی بافت‌ها و اندام‌ها خواهند داشت. با ترکیب مواد زیستی هوشمند با چاپ زیستی سه بعدی^۸، طیف گسترده‌ای از سازه‌ها را می‌توان ایجاد کرد که می‌تواند کنترل بیشتری بر نحوه عملکرد این مواد در محیط‌های بیولوژیکی ارائه دهد. زیست مواد هوشمند همچنین می‌توانند از پروتئین‌ها نیز ساخته شوند. برخی از فعل و انفعالات پروتئین-پروتئین را می‌توان برای اتصال متقابل فیزیکی زنجیره‌های پروتئینی مورد استفاده قرار داد، در حالی که دومین‌های coiled-coil کوچک در برخی از پروتئین‌ها (به نام زیپ لوسین^۹) می‌توانند خود به خود در ساختارهای فوق ماریچی جمع شوند. از زیپ‌های لوسین برای ساخت هیدروژل‌ها با پیوند فیزیکی دامنه‌های پروتئینی استفاده شده است [۴۰]. پایداری خودآرایی زیپ لوسین (و در نتیجه هیدروژل) را می‌توان با تغییر دما کنترل کرد. راه دیگر برای کنترل پایداری برخی از هیدروژل‌های مبتنی بر پروتئین، چیدمان دومین‌های متقابل است [۴۱].

یکی از اشکالات هیدروژل‌های ساخته شده از دامنه‌های پروتئینی خود تعاملی، خواص مکانیکی کم تا متوسط آن‌ها است که برای کاربردهای مهندسی بافت ایده‌آل نیست. با این حال، این فعل و انفعالات ضعیف را می‌توان با وارد کردن پیوندهای کووالانسی به شبکه (به عنوان مثال، پیوندهای دی سولفیدی^{۱۰} بین سیستئین در زنجیره‌های پروتئینی) تقویت کرد. این عمل نه تنها خواص مکانیکی هیدروژل را بهبود می‌بخشد، بلکه پایداری آن را نیز بهبود می‌بخشد [۴۲].

منابع سلولی

برای TE، انواع مختلفی از سلول‌ها در حال حاضر استفاده می‌شود. آن‌ها شامل سلول‌های بنیادی اتولوگ، آلوژنیک، پیش ساز،

7. Self-assembling meshes
8. 3D bioprinting
9. Leucine zippers
10. Disulfide bonds

ECM حاوی توالی RGD باعث افزایش چسبندگی سلولی روی داربست‌های پلیمری می‌شوند و همچنین دارای اثرات ضد التهابی از ماکروفاژها هستند [۳۹،۴۰]. تحت شرایط خاص، پپتیدهای RGD نیز بر ترشح سیتوکین از سلول‌های T تأثیر می‌گذارند [۳۱]. بنابراین استفاده از RGD به عنوان بخشی از داربست‌های مهندسی بافت یا هیدروژل‌ها می‌تواند علاوه بر کنترل توانایی ماکروفاژها برای تخریب و بازسازی محیط بافت اطراف، برای افزایش چسبندگی سلول‌ها استفاده شود.

متالوپروتئینازهای ماتریکس^۱ (MMPs) خانواده‌ای از پروتئازها هستند که نه تنها به طور انتخابی طیف گسترده‌ای از پروتئین‌های ECM را تجزیه می‌کنند، بلکه با مولکول‌های فعال زیستی نیز تعامل دارند که برخی از آن‌ها دارای اثرات تعدیل کننده ایمنی هستند [۳۲،۳۳]. بنابراین، استراتژی دیگری برای کنترل میزان بازسازی ماتریکس، ادغام بافت‌های مهندسی شده در بافت‌های میزبان اصلی یا تهاجم سلول ایمنی به مواد کاشته شده می‌تواند استفاده از پپتیدهای حساس به MMP در سازه‌های مهندسی بافت باشد. نمونه‌هایی از این رویکرد شامل مطالعات پترسون و هابل است که نشان دادند سرعت تخریب مواد داربست به توالی پپتیدی حساس به MMP، نوع MMP و همچنین غلظت MMP بستگی دارد [۳۴]. در یک مطالعه جداگانه، وست و هابل هیدروژل‌های بیومیمتیک پلی (اتیلن گلیکول)^۲ (PEG) ایجاد کردند که پپتیدهایی را در خود جای دادند که می‌توانستند توسط یک پروتئاز فیبرینولیتیک^۳ (پلاسمین^۴) یا یک فیبروبلاست کلاژناز^۵ (MMP-1) تجزیه شوند [۳۵،۳۶]. یکی از اشکالات استفاده از پپتیدهای حساس به MMP در سازه‌های مهندسی بافت ایمنی‌زایی آن‌ها است و برای حل این مشکل به کار بیشتری نیاز است. احتمالاً، استفاده از دومین‌های تعدیل کننده ایمنی همراه با پپتیدهای حساس به MMP می‌تواند از زنده ماندن و ادغام طولانی مدت در بافت‌های میزبان اصلی پشتیبانی کند.

دسته دیگر از زیست‌مواد هوشمند، هیدروژل‌های پپتید چند دامنه‌ای^۶ (MDPs) هستند. این‌ها مواد تقلیدی ECM قابل تزریق

1. Matrix metalloproteinases
2. Poly (ethylene glycol)
3. Fibrinolytic protease
4. Pasmin
5. Fibroblast collagenase
6. Multidomain peptides hydrogels

این رو به آن‌ها تک‌توان (محدود به یک سرنوشت واحد) یا چند توان (می‌تواند باعث ایجاد چندین نوع سلولی شود) گفته می‌شود. به نظر می‌رسد که چندین محصول مهندسی بافت بر اساس هر دسته از منابع سلول‌های بنیادی در سال‌های آینده در کلینیک آزمایش شوند. تجربه بالینی و تجاری قبلی تفاوت‌های کلیدی بین محصولات شخصی‌شده حاوی سلول‌های اتولوگ و محصولات معمول حاوی سلول‌های آلوژن را روشن می‌کند. اکثریت قریب به اتفاق مطالعات انسانی تا به امروز بر روی استفاده از سلول‌های بنیادی یا پیش‌ساز بالغ متمرکز شده‌اند. اخیراً، آزمایش‌های بالینی با محصولات مهندسی بافت مشتق شده از سلول‌های بنیادی پرتوان آغاز شده است و آینده آن‌ها امیدوارکننده به نظر می‌رسد. اولین محصولات بالینی مهندسی بافت که به تأیید بازاریابی از سازمان غذا و داروی ایالات متحده^۶ (FDA) دست یافتند، جایگزین‌های پوستی بودند که برای بهبود زخم استفاده می‌شدند. نمونه‌هایی از چنین محصولاتی عبارتند از درماگراف (Shire Regenerative Med- (icine Inc., CT, United States) و اپلیگراف (Organogenesis, MA, United States) که محصولات عرضه شده‌ای بودند که از سلول‌ها (فیبروبلاست‌ها برای درماگراف و فیبروبلاست‌ها به علاوه کراتینوسیت برای اپلیگراف استفاده می‌کردند) و از پوست ختنه‌گاه هدایی انسان گسترش یافته بودند. در حالی که فیبروبلاست‌ها از اوایل قرن بیستم در شرایط آزمایشگاهی کشت می‌شوند، کشت موفقیت‌آمیز کراتینوسیت‌های انسانی در مقیاس بزرگ یک پیشرفت مهم برای پزشکی بازساختی بود [۴۶]. موفقیت جایگزین‌های پوستی را می‌توان به فقدان سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن نسبت داد، به همین دلیل علی‌رغم عدم تطابق و ناسازگاری بافتی اجتناب ناپذیر بین اهداکنندگان و گیرندگان، به طور حاد پس زده نشدند [۴۷،۴۸]. در نهایت، سلول‌های موجود در جایگزین‌های پوست می‌توانند رد بیمار دارند. این برخلاف پیوند استاندارد بافت/اندام است که در آن رد ایمنی یک نگرانی عمده است و درمان دارویی سرکوب کننده سیستم ایمنی به طور کلی بخشی از کاربرد پیوندهای آلوژنیک است [۴۹]. محصولات مهندسی بافت مبتنی بر برداشت و گسترش سلول‌های اتولوگ حاوی جمعیت‌های بنیادی و/یا اجدادی نیز با موفقیت توسعه یافته‌اند. نمونه‌های برجسته عبارتند از اپی سل (Genzyme, MA, United States)، یک محصول جایگزین دائمی پوست مبتنی بر کراتینوسیت‌های گسترش یافته برای بیماران

6. US Food and Drug Administration

سلول‌های بنیادی تک‌توان یا چند توان بالغ و iPSCها هستند (شکل ۱-۳). برای برخی کاربردها، توانایی گسترش تعداد کافی سلول اتولوگ از یک بیوپسی کوچک به خوبی ثابت شده است [۴۴]. یک مثال خوب عمل جراحی اتساع مثانه^۱ است، که در آن عضله صاف و یوروتلیوم^۲ را می‌توان به راحتی از بافت اصلی جدا کرد، در کشت گسترش داد و برای مهندسی بافت مثانه جدید استفاده کرد. با این حال، در بسیاری از موارد، برداشت و یا گسترش سلول‌های اتولوگ مناسب کافی برای این منظور چالش برانگیز است. نمونه‌هایی از این نوع سلول‌ها عبارتند از سلول‌های کبدی، سلول‌های کلیه، سلول‌های بتای پانکراس تولید کننده انسولین، کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های عصبی. منابع یا روش‌های جدید برای به دست آوردن این نوع سلول‌ها در ابعاد بالا می‌توانند باعث پیشرفت مهندسی بافت‌ها/اندام‌ها شوند و به طور قابل توجهی برای درمان بیماری‌های مرتبط سودمند باشند. سلول‌های پیش‌ساز نابالغ^۳ موجود در بافت مانند پوست، غضروف، ماهیچه و مثانه برای گسترش سلول‌های مربوطه از نمونه برداری‌ها و ممکن کردن مهندسی بافت‌های جدید ضروری هستند [۴۵]. گسترش این رویکرد به سایر سیستم‌های بافت و اندام بستگی زیادی به یافتن منابع سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز مناسب دارد.

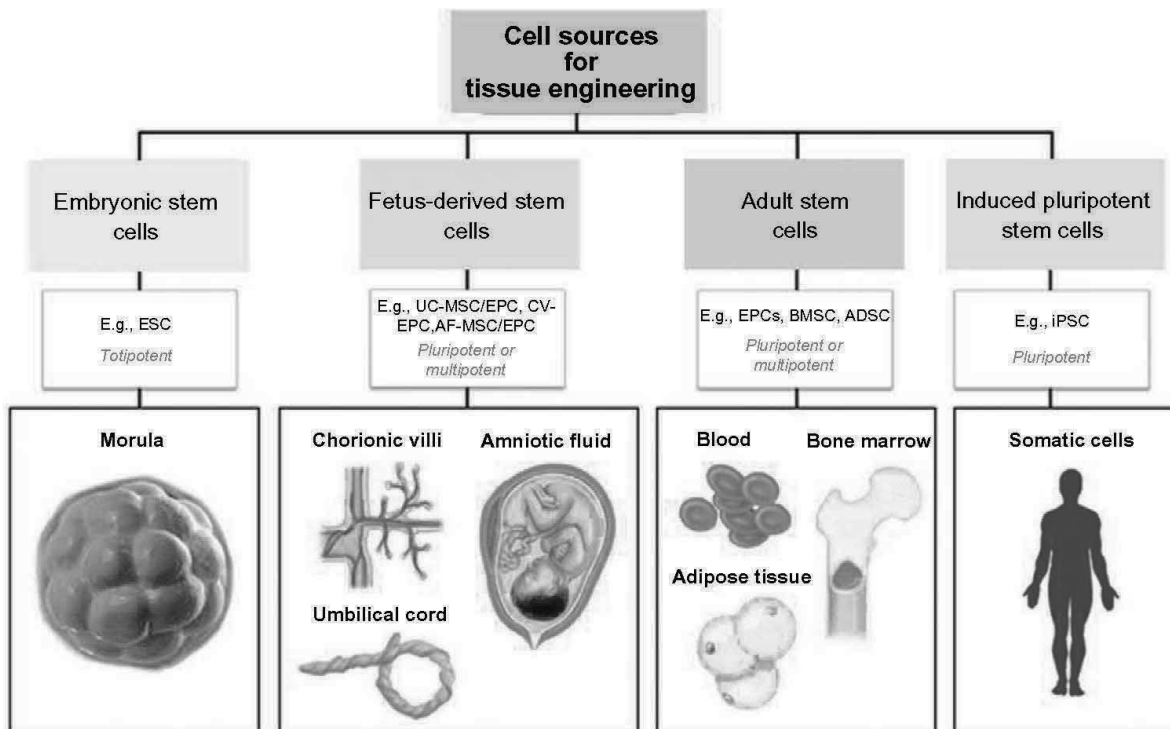
سه منبع اصلی سلول‌های بنیادی در حال حاضر تحت بررسی گسترده هستند:

۱. سلول‌های بنیادی جنینی^۴ (ES) که از جنین‌های سقط شده‌ی انسان مشتق شده‌اند و سلول‌های بنیادی جنینی^۵ (EG) معادل آن؛
۲. iPSCهای مشتق شده از برنامه‌ریزی مجدد ژنتیکی سلول‌های سوماتیک و
۳. سلول‌های بنیادی بافت بالغ اتولوگ یا آلوژنیک (منبع از بافت اهداشده‌ی جنین، نوزاد، اطفال یا بالغ). ویژگی‌های مشترک همه سلول‌های بنیادی شامل ظرفیت خود تجدید و توانایی آن‌ها برای ایجاد کلاس‌های خاصی از سلول‌های تمایز یافته است.

EG، ES و iPSCها می‌توانند به عنوان پیش‌ساز برای بسیاری از انواع سلول‌های تخصصی که در طول رشد طبیعی یافت می‌شوند، عمل کنند و بنابراین پرتوان هستند. سلول‌های بنیادی بالغ عموماً به مجموعه‌های محدودی از دودمان سلولی محدود می‌شوند، از

1. Bladder augmentation
2. Urothelium
3. Immature precursor cells
4. Embryonic stem cells
5. Embryonic germ cells

میتلا به سوختگی‌های تهدید کننده حیات و کارتی سل (Gen- zyme, MA, United States) یک درمان مبتنی بر کندروسیت برای ضایعات غضروف مفصلی بزرگ [۵۰،۵۱].



شکل ۱-۳ منابع مختلف سلول برای مهندسی بافت. سلول‌های بنیادی پرتوان مشتق شده و القا شده از جنین برای کاربردهای مهندسی بافت توجه بیشتری را به خود جلب می‌کنند. Reprinted from Al-Himdani S, Jessop ZM, Al-Sabah A, Combella E, Ibrahim A, Doak SH, et al. Tissue-engineered solution in plastic and reconstructive surgery: principles and practice. Front Surg 2017;4:4. doi: 10.3389/fsurg.2017.00004. [43]. © 2017 Al-Himdani, Jessop, Al-Sabah, Combella, Ibrahim, Doak, Hart, Archer, Thornton and Whitaker. Open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CCBY). Some portions of the original artwork have been modified.

مهندسی بافت با استفاده از سلول‌های ES تأثیر می‌گذارد. جداسازی و حفظ پایدار سلول‌های ES انسان در کشت بسیار دشوارتر از انواع سلول‌هایی است که قبلاً در آزمایش‌های بالینی استفاده شده‌اند. با این حال، آن‌ها را می‌توان بدون قرار گرفتن در معرض سلول‌ها یا پروتئین‌های غیرانسانی، حتی در محیط GMP، جداسازی تکثیر و منجمد کرد [۵۴،۵۵]. در آینده، استفاده از بیوراکتورها، ریزحامل‌ها، همراه با محیط‌های بدون زئو^۲ و بدون سرم^۳ بهبود یافته و احتمالاً مولکول‌های کوچکی که تمایز خود به خودی این سلول‌ها را مهار می‌کنند، گسترش این سلول‌های بنیادی را به اندازه‌های جمعیتی که معمولاً برای توسعه محصول برای کاربرد بالینی مورد نیاز است، تسهیل می‌کند [۵۶،۵۷]. بافت‌های انسانی شامل بیش از

سلول‌های بنیادی جنینی

سلول‌های ES و سلول‌های EG در واقع کاملاً شبیه سلول‌های زایای اولیه هستند، با ظرفیت ظاهراً نامحدود خود تجدید و پرتوانی. درجه انعطاف‌پذیری زیاد آن‌ها هم قوی‌ترین مزیت آن‌ها است و بصورت همزمان نشان دهنده محدودیت بزرگ بالقوه برای استفاده از آن‌ها در مهندسی بافت است. یک چالش عمده که هم اکنون با آن مواجه هستیم، به دست آوردن مؤثر جمعیت‌های خالص از انواع سلول‌های تخصصی خاص مورد نظر از سلول‌های ES انسان است [۵۲،۵۳]. تلاش‌ها در سال‌های اخیر روش‌های موثرتری را برای جداسازی و رشد سلول‌های ES در شرایطی مطابق با شیوه تولید خوب^۱ (GMP) و تولید محصولات سلولی متمایز به همراه داشته است. در حالی که تلاش‌های اولیه بر روی سلول درمانی متمرکز شده است، این پیشرفت‌ها به طور مثبت بر تولید ساختارهای

2. Microcarriers
3. Xeno-free media
4. Serum-free media

1. Good Manufacturing Practice